



HAL
open science

L'effet antalgique de stimulations corticales non invasives par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS).: Confirmation de l'intérêt antalgique de la stimulation du cortex moteur primaire et exploration du potentiel d'une nouvelle cible corticale: le cortex somatosensoriel secondaire

Charles Quesada

► **To cite this version:**

Charles Quesada. L'effet antalgique de stimulations corticales non invasives par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS).: Confirmation de l'intérêt antalgique de la stimulation du cortex moteur primaire et exploration du potentiel d'une nouvelle cible corticale: le cortex somatosensoriel secondaire. Médecine humaine et pathologie. Université de Lyon, 2018. Français. NNT: 2018LY-SES056. tel-02181722

HAL Id: tel-02181722

<https://theses.hal.science/tel-02181722v1>

Submitted on 12 Jul 2019

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

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



N° d'ordre NNT : 2018LYSES056

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON
opérée au sein de
l'Université Jean Monnet

Ecole Doctorale N° 488

Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie & Santé

Doctorat de Sciences / Neurosciences

Soutenue publiquement le 05/12/2018, par :

M. Charles QUESADA

***L'effet antalgique de stimulations corticales non
invasives par stimulation magnétique transcrânienne
répétée (rTMS)***

***Confirmation de l'intérêt antalgique de la stimulation du cortex moteur
primaire et exploration du potentiel d'une nouvelle cible corticale : le cortex
somatosensoriel secondaire.***

Devant le jury composé de :

Pr Roland PEYRON Directeur de thèse (PH, PhD) - ICD – Inserm U1028, CHU St-Etienne (France)
Pr Jean-Pascal LEFAUCHEUR Rapporteur, (PU-PH, PhD) – Henri Mondor, AP-HP Créteil (France)
Pr Jean-Paul NGUYEN Rapporteur, (PU-PH, PhD) – CHU Nantes (France)
Pr Bernard LAURENT Président du jury, (PU-PH, PhD) - Inserm U1028, CHU St-Etienne (France)
Dr Nathalie ANDRE-OBADIA Examinatrice, (PH- PhD) – NeuroPain - Inserm U1028, Lyon (France)

UNIVERSITÉ JEAN MONNET – SAINT-ÉTIENNE

Présidente de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration
Vice-président Formation
Vice-président Recherche
Vice-président Relations Entreprises
Directeurs Général des Services

Michèle COTTIER

Florent PIGEON
Alain TROUILLET
Stéphane RIOU
Cécile ROMEYER
Philippe NEGRIER

FACULTÉ ET INSTITUTS : COMPOSANTE SANTÉ, SCIENCES ET TECHNIQUES

Faculté de Médecine Jacques Lisfranc

Doyen
Vice-Doyen
Assesseur à la Pédagogie
Assesseur à la Recherche
Responsable Administratif

Fabrice ZENI
Philippe BERTHELOT
Catherine MASSOUBRE
Bruno POZZETTO
Christophe BERNARD

Faculté de Sciences et Techniques

Directeur
Directrice Adjointe
Responsable Administratif
Assistante de Direction

François HENNECART
Marie-Christine GERBE
Thierry TERRAT
Karima IDIR

Ecole Doctorale Sciences, Ingénierie et Santé

Directeur
Directeur Adjoint

Christophe DONNET
Christophe DESRAYAUD

LABORATOIRE D'ACCEUIL

Équipe d'Intégration Centrales de la Douleur chez l'Homme (ICD-NEUROPAIN)

Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon

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

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

Hôpital Neurologique, 59 Boulevard Pinel, 69677 BRON

France

RÉSUMÉ

La douleur neuropathique centrale est une séquelle fréquente après une atteinte du système nerveux centrale. L'impact négatif de ces douleurs sur la qualité de vie des patients ainsi que l'efficacité modérée (40% de répondeurs) des traitements de 1^{ère} intention font de la recherche de thérapies alternatives un enjeu clinique majeur. Depuis plusieurs années, la technique de stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est présentée comme un outil intéressant pour soulager ce type de douleur sans pour autant que son efficacité clinique n'ait été clairement démontrée. Ce travail de thèse s'attache donc à investiguer l'efficacité de la rTMS pour traiter les douleurs neuropathiques centrales.

Nous avons dans un premier temps mis en évidence, dans une étude observationnelle, qu'un minimum de 4-5 séances sur deux mois de rTMS à 20HZ sur le cortex moteur primaire (M1) produit un soulagement de la douleur pouvant se maintenir même après une année de stimulation. Afin d'écarter un possible effet placebo, nous avons objectivé l'efficacité antalgique en répliquant ce protocole dans une étude clinique randomisée, contrôlée, en groupes croisés. Les résultats obtenus confirment ceux de l'étude observationnelle puisque que l'effet antalgique de la rTMS active était significativement supérieure à la stimulation placebo pour le critère principal (% de soulagement, +33%) ou l'intensité douloureuse (EVA, -19%), avec 47% de répondeurs. Pour les patients non-répondeurs à la stimulation de M1, nous avons également testé contre placebo, dans une étude randomisée, l'efficacité d'une cible alternative : le cortex somesthésique secondaire (S2). Aucun des patients n'a été soulagé par cette stimulation mais le faible effectif de cette étude ne nous permet pas de conclure définitivement à l'absence d'effet antalgique. Enfin, compte tenu de l'utilisation croissante de nouvelles cibles corticales plus profondes, nous avons à partir de l'enregistrement du champ-magnétique produit par la rTMS dans différents milieux (l'air et modèle ex-vivo), proposé un modèle de distribution de ce champ selon la profondeur de la cible et le type de sonde de stimulation utilisé.

Pour conclure, ces travaux objectivent l'effet antalgique de 4 séances de rTMS à 20Hz de M1 sur les douleurs neuropathiques centrales, validant ainsi son utilisation lorsque les traitements de 1^{ère} intention ont échoué. Les résultats obtenus par la stimulation de S2 ainsi que par la modélisation du champ magnétique doivent permettre à de futures études d'explorer de nouvelles cibles corticales pour les patients qui restent encore en échec de traitement.

Mots-clés : rTMS, stimulation non-invasive, douleurs neuropathiques centrales, neuromodulation, champ-magnétique, cortex moteur primaire, cortex somesthésique secondaire.

SUMMARY

Central neuropathic pain is a common sequelae after central nervous system injury. Its negative consequences on the quality of life and the moderate efficacy (40% of responders) of first-line treatments make the search for alternative therapies a major clinical challenge. For several years, the technique of repeated transcranial magnetic stimulation (rTMS) is presented as an interesting tool to relieve this sort of pain even though its clinical efficacy has not been clearly demonstrated. The aim of this thesis was to investigate the effectiveness of rTMS to relieve central neuropathic pain.

We first demonstrated, in an observational study, that a minimum of 4-5 sessions over two months of rTMS at 20HZ on the primary motor cortex (M1) produces pain relief that can be maintained even after a year of stimulation. In order to rule out a possible placebo effect, we objectified the analgesic efficacy by replicating this protocol in a randomized, controlled, cross-over clinical study. The results obtained confirm those of the observational study since the analgesic effect of the active rTMS was significantly greater than the placebo stimulation for the main criterion (% of pain relief, +33%) or pain intensity (VAS, -19%), with 47% of responders. For patients who did not respond to M1 stimulation, we also tested the efficacy of an alternative target in a randomized study: the secondary somatosensory cortex (S2). None of the patients were relieved by this stimulation, but the small size of this study does not allow us to definitively conclude that there is no analgesic effect. Finally, given the increasing use of new deeper cortical targets in rTMS for pain treatment, we have from the recording of the magnetic field produced by the rTMS in different media (air and ex-vivo model), proposed a magnetic-field distribution model according to the depth of the target and the type of stimulation coils used.

To conclude, this work objectify the analgesic effect of 4 rTMS sessions at 20 Hz of M1 to relieve central neuropathic pain, validating its use when first-line treatments have failed. The results obtained by S2 stimulation as well as magnetic field modeling should allow future studies to explore new cortical targets for patients who are still failing treatment.

Keywords: rTMS, non-invasive stimulation, central neuropathic pain, neuromodulation, magnetic field, primary motor cortex, secondary somatosensory cortex.

REMERCIEMENTS

Cette thèse de science est l'aboutissement d'un travail de 3 années dont le contenu résulte d'éléments directs et propres à la Recherche mais aussi d'influences et de réflexions dépassant très largement le cadre scientifique premier. Ces quelques mots me permettent de mettre en partie en lumière celles et ceux qui ont œuvré sans parfois le savoir à la production de ce travail.

Je souhaite tout d'abord remercier ceux qui marquent le point final à ce travail en lui apportant la contradiction, le regard critique indispensable qu'est la soutenance devant ses pairs. Mes remerciements vont à Jean-Paul Nguyen et à Jean-Pascal Lefaucœur d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse mais aussi à Bernard Laurent et Nathalie André-Obadia d'avoir accepté de faire partie du jury.

Parmi ceux qui sont intervenus directement dans la réalisation de ce travail, je souhaite en premier lieu remercier Roland Peyron qui a cette qualité rare de savoir s'affranchir parfois des normes pour donner sa confiance. Je vous remercie d'avoir été d'un soutien sans faille depuis 4 ans, de m'avoir guidé dans ce travail de recherche tout en me responsabilisant. Votre apport dépasse très largement le cadre de cette thèse. Merci pour cette expérience unique, mêlant tout à la fois réflexions scientifiques poussées sur la douleur et le fonctionnement cérébral mais aussi des débats politiques et sociétaux, des dégustations de mets de choix et même une séance de tir au 38 Spécial. Ce fut un privilège de pouvoir réaliser cette thèse sous votre direction.

Je remercie également l'équipe stéphanoise : Isabelle, Camille, Benjamin, Christelle avec qui j'ai partagé aussi bien les réflexions scientifiques que les moments d'amitiés. Et puis plus largement l'équipe NEUROPAIN dans son ensemble, la qualité de vos travaux et des échanges scientifiques lors des réunions d'équipes et maintenant de votre accueil à Lyon sont une chance pour moi dont je mesure la richesse. Je remercie aussi le service de neurophysiologie ainsi que l'équipe du centre de la douleur de l'hôpital Nord de Saint-Etienne avec lesquels j'ai pris un grand plaisir à travailler et qui m'ont aidé au quotidien dans ce travail de recherche.

Je tiens également à remercier Bruno Sauviac et Bernard Bayard qui m'ont fait partager leurs savoirs et leur temps pour rendre la science des champs-magnétiques moins hermétique. Sans eux, une grande partie de ce travail n'aurait pu voir le jour.

Enfin, cette thèse marque la fin de mon cursus scolaire et en cela j'ai une pensée particulière pour trois anciens professeurs qui ont été des modèles de culture et d'intelligence

et dont les leçons guident encore mes réflexions bien des années après : Karine Polo, Benjamin Vanhouck et Laurent Peyrefitte.

Mes remerciements vont ensuite à mes proches, à Delphine avec qui je partage ma vie et dont nos rêves futurs comme les bonheurs présents et passés nourrissent mon existence au quotidien et me poussent chaque jour à être quelqu'un de meilleur. A mes parents qui depuis toujours ont su susciter en moi le goût pour la réflexion, l'esprit critique et la possibilité que l'on puisse s'émanciper par l'Ecole et la Culture. A ma sœur, Servanne, dont l'appui indéfectible depuis notre plus tendre enfance est une force sur laquelle je sais pouvoir toujours compter. A Eliane, dont les relectures et la maîtrise de la langue française m'ont évité nombres d'écueils.

A mes amis, Thibaut, avec qui je passe de si formidables moments que seul l'amitié peut créer et dont les avis éclairés ont été salvateurs durant ce travail ; à David, qui est à la fois pour moi un Professeur sur l'eau comme dans la vie. A Pascal, Yoan, Gilles qui chacun par vos qualités rend les moments passés ensembles uniques et contribue à un équilibre indispensable à mon épanouissement.

Merci à tous.

CQ, 5 octobre 2018

Abréviations :

Liste des abréviations :

- %S** Pourcentage de soulagement à la douleur
- DNC** Douleur Neuropathique Centrale
- DS** Durée de soulagement à la douleur
- eMCS** Stimulation électrique épidurale du cortex moteur
- ENS** Echelle verbale simple de la douleur
- EVA** Echelle visuelle analogique pour l'intensité moyenne de la douleur
- IRM** Imagerie par résonance magnétique
- LEP** Potentiel évoqué laser
- LTD** Dépression à long terme
- LTP** Potentialisation à long terme
- M1** Cortex moteur primaire
- NPSI** Neuropathic Pain Symptom Inventory
- NPSIg** Score NPSI global
- NPSIss** Sous-score NPSI dominant
- PRS** Score de soulagement à la douleur
- PEM** Potentiel évoqué moteur
- rTMS** Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation
- PES** Potentiel évoqué somesthésique
- SEM** Erreur standard de déviation à la moyenne
- SNC** Système nerveux central

SOMMAIRE

Préambule.....	9
Introduction générale :.....	11
I. CONCEPTS THEORIQUES :	13
Chapitre 1 : La douleur chez l'Homme.....	13
La douleur par excès de nociception :.....	13
La douleur neuropathique :	24
Chapitre 2 : Les techniques de neuromodulation dans le traitement de la douleur	30
Les techniques de stimulations invasives :.....	31
Les techniques de stimulations non-invasives dans le traitement des douleurs :.....	37
Chapitre 3 : la neuromodulation non-invasive par rTMS :	41
Principes physiques de la rTMS :.....	41
Distribution du champ-magnétique dans le crâne :.....	45
Interactions entre le champ électromagnétique et les neurones :.....	50
Mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à la stimulation magnétique :	53
RTMS et douleurs chroniques :.....	58
II. Résultats.....	65
Chapitre 4 : Etude observationnelle du traitement des douleurs neuropathiques centrales à long terme par stimulation rTMS du cortex moteur primaire	66
Etude 1 : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) neuronaviguée et guidée par robot pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales. Suivi à long-terme et mise à jour.	66
Chapitre 5 : Efficacité antalgique de la stimulation sur les douleurs neuropathiques centrales de la rTMS à 20Hz de M1	91
Etude 2 : Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) pour traiter les douleurs neuropathiques. Une étude en groupes croisés, randomisée et contrôlée contre placebo.....	91
Etude 3 : Recherche de facteurs anatomiques prédictifs de l'effet antalgique et fonctionnel de la rTMS à 20Hz de M1 chez des patients ayant des douleurs neuropathiques centrales.....	112
Chapitre 6 : Stimulation par rTMS à 1Hz du cortex somesthésique secondaire	121
Etude 4 : Etude sur l'efficacité antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) basses fréquences (1Hz) du cortex somatosensoriel secondaire (S2) dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales	121
Chapitre 7 : Etude de la distribution du champ-magnétique en rTMS et application à des cibles thérapeutiques	132
Etude 5 : Enregistrement dans différents milieux (air et cadavre) du champ-magnétique produit par rTMS :.....	133
Etude 6 : Estimation de l'amplitude du champ-magnétique pour différentes cibles corticales utilisées en rTMS pour traiter les douleurs chroniques.....	144
III. Discussion :	151
IV. Conclusion :.....	156
V. Références bibliographiques :.....	157
VI. Annexes :	177

Préambule

**« Là, tout, n'est qu'ordre et beauté,
Luxe, calme et volupté » C. Baudelaire**

L'invitation au voyage est dans la nature même de l'Homme sur Terre. Elle s'inscrit dans le désir de posséder l'objet que l'on n'a pas, la recherche de ce qui nous est inconnu. Les ficelles de ce désir, moteur de l'action, sont à la fois la recherche du plaisir et la crainte de la douleur. Par analogie au principe d'entropie qui ramène toute matière vers son état énergétique le plus faible, l'Homme se retrouve bien souvent démuné lorsqu'il lui faut agir ou réagir. Il lui est alors plus facile de rechercher la jouissance et de s'abandonner à la souffrance quand ce n'est pas l'inverse. L'une et l'autre étant les deux faces d'un même excès. Pour autant, un Monde idéal serait-il un Monde dépourvu de souffrance et de douleur ? La réponse est bien évidemment non, un Monde aseptisé et sans excès n'est plus vivant. Par ailleurs, Spinoza nous apprend que cette souffrance peut être nécessaire pour provoquer le sursaut, l'action formatrice source de la « vraie joie ». Tandis que chez Nietzsche la joie doit « assumer toute la souffrance ». Chez ce dernier, la douleur s'apparente à un « chaos soudain pour la conscience » et prend la forme complexe d'une intellectualité résultant du jugement des représentations inconscientes et des sensibilités de dégâts. Pour Nietzsche, la douleur est l'archétype d'une réaction illusoire car elle déclenche une sensation qui certes, nous alerte sur une agression menaçant notre intégrité physique, mais n'agit en rien sur les causes mêmes de ce danger.

La douleur n'est pas l'antagonisme direct du plaisir, elle n'est pas le déplaisir. Elle peut s'apparenter toutefois à la souffrance dans sa forme passive comme la jouissance pour le plaisir. Elle a parfois pris une forme ambivalente dans les cultures humaines, toute à la fois conséquence du péché originel dans le livre de la Genèse, elle peut être expiatoire et de ce fait, recherchée, lorsqu'elle s'inscrit dans une démarche de rédemption voire de sacrifice. Son caractère sacré, comparé à d'autres perceptions sensorielles provient peut-être du fait qu'elle est intrinsèquement liée aux violences utilisées pour la structuration de l'espace sacré dans les sociétés primitives comme l'explique René Girard dans « *La Violence et le Sacré* ». La douleur a très longtemps été un tabou au sens sacré du terme, d'autant qu'elle ramène à la condition première de l'Homme, à la cruelle réalité de la finitude de toute vie, en cela elle s'apparente à une forme de « *memento mori* ».

La conception matérialiste et rationaliste du Monde (qui est la mienne) m'oblige à confronter méthodiquement la réalité des faits à l'expérience car elle me semble être la manière la plus efficace et la plus robuste pour la construction des connaissances. Plus généralement, l'expérience intellectuelle et physique avec le Monde qui nous entoure permet à l'Homme de se construire. Ainsi, naturellement notre corps, cet interface physique avec l'environnement, nous renseigne sur l'altérité. Celle-ci peut être douce et accueillante ou piquante et menaçante. Nous pouvons toucher du doigt ce qui nous menace en le sachant ou non, car notre nature nous a pourvu d'un système d'alarme, de prévention mais également de compréhension du Monde qui induit l'agréable et le désagréable. A l'image d'un pavé mosaïque de carrés noirs et blancs, à tout plaisir égal en pareil une douleur sommeille. Et comprendre comment l'Homme souffre c'est un peu chercher à connaître la manière dont il vit. Chercher à améliorer la condition humaine, à la fois par la connaissance universelle et par le produit direct de celle-ci sur le soulagement des douleurs inutiles, est une manière singulière mais sincère de bâtir un idéal, car ici, tout est symbole.

Introduction générale :

La perception de la douleur chez l'Homme se construit au niveau des centres nerveux supérieurs en mettant en jeu un réseau complexe d'aires cérébrales (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Si la douleur nociceptive s'apparente à un processus physiologique d'alerte pour le corps humain concernant une potentielle agression physique ou chimique, il n'en est pas de même de la douleur neuropathique. Provoquée par une atteinte sur le système nerveux, elle a une prévalence élevée autour de 10 à 30% après une lésion cérébrale ou spinale (Andersen et al., 1995; Nicholson, 2004; Schwartzman et al., 2001). Dans le cas des douleurs neuropathiques centrales, les traitements médicamenteux présentent des taux de réponses relativement bas, autour de 40% et ce, même pour les traitements de premières intentions comme les antiépileptiques et les antidépresseurs (Finnerup et al., 2010; M Waszkielewicz et al., 2011) d'où la nécessité de développer de nouveaux traitements.

Depuis le début des années 90, il a été montré que la stimulation électrique du cortex moteur (eMCS) pouvait soulager les douleurs neuropathiques centrales réfractaires aux traitements médicamenteux avec un taux de réponse autour de 50% (Brown and Barbaro, 2003; Nuti et al., 2005; Tsubokawa et al., 1991). Ces résultats intéressants ont en partie été répliqués avec une technique non-invasive de stimulation magnétique transcrânienne répétée, la rTMS du cortex moteur primaire (M1) (André-Obadia et al., 2006a; Khedr, 2005; Lefaucheur, 2006b). Toutefois, l'application clinique des protocoles expérimentaux de la rTMS du cortex moteur n'ont pour le moment pas démontré une efficacité réelle et cliniquement intéressante pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales (O'Connell et al., 2018). L'efficacité antalgique de la rTMS de M1, dans un protocole applicable cliniquement, reste donc à l'état d'hypothèse.

Par ailleurs, environ un patient sur deux n'est pas répondeur à la stimulation par rTMS de M1. Pour ceux-là, la recherche de cibles alternatives au cortex moteur pourrait être une solution. Ces dernières années, plusieurs équipes ont testé l'efficacité antalgique de nouvelles cibles corticales plus profondes comme le cortex insulaire postérieur (Ciampi de Andrade et al., 2012) ou le cortex somatosensoriel secondaire (S2) (Lindholm et al., 2015) avec des résultats encourageants mais sans que l'intérêt clinique ne soit pour autant clairement démontré. Une seconde hypothèse pourrait donc être que la stimulation par rTMS de S2 constitue une cible alternative à la stimulation de M1 pour les patients en échec de traitement.

Enfin, d'un point de vue technique, la compréhension de la distribution du champ-magnétique produit par la rTMS reste parcellaire et limitée aux études de modélisations

numériques (Kim et al., 2006; Silva et al., 2008; Wagner et al., 2004b). Il n'est actuellement pas possible pour le chercheur comme pour le clinicien de connaître la distribution du champ-magnétique délivré selon la profondeur de la cible et le type de sonde de stimulation utilisé. Nous émettons donc l'hypothèse qu'il est possible de proposer un modèle de distribution du champ-magnétique selon la cible corticale stimulée et la sonde de stimulation employée.

Dans ce travail de thèse, nous tacherons de répondre à ces 3 hypothèses. Pour cela, nous avons d'abord observé de manière rétrospective à travers une étude observationnelle, l'efficacité de séances répétées de rTMS de M1 en clinique selon un protocole de stimulation de 4 séances espacées de 3 semaines. Puis, nous avons testé de manière prospective avec une étude randomisée, contrôlée contre placebo et en groupes croisés l'effet antalgique de la rTMS de M1 dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales. En parallèle de cette étude, nous avons étudié l'influence de facteurs prédictifs anatomiques telles que la distance au cortex ou l'épaisseurs des différents compartiments tissulaires (scalp, os espaces liquidien) sur la réponse clinique (pourcentage de soulagement) et fonctionnelle (seuil moteur) de ces patients stimulés en M1.

Chez les patients non-répondeurs à la rTMS de M1, nous avons testé dans un protocole randomisé et contrôlé, l'efficacité de la stimulation basses fréquences (1Hz) d'une cible alternative, le cortex somatosensoriel secondaire (S2).

Enfin, nous avons mesuré dans l'air et sur le cadavre les champ-magnétiques produits en rTMS par deux types de sondes de stimulation afin d'une part de savoir si l'amplitude du champ-magnétique varie selon la zone corticale stimulée. Et d'autre part, de proposer un modèle standard de distribution du champ permettant d'estimer l'amplitude du champ-magnétique délivré selon le type de sonde et la profondeur de la cible visée.

La première partie de la thèse aborde les concepts théoriques liés aux traitements des douleurs neuropathiques centrales par les techniques de neuromodulation du cortex moteur. La seconde partie présente les résultats des différentes études et travaux menés durant cette thèse. Enfin, la dernière partie de ce manuscrit porte sur la discussion des principaux résultats.

I. CONCEPTS THEORIQUES :

Chapitre 1 : La douleur chez l'Homme.

La sensation de douleur chez l'Homme est définie par l'IASP comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Elle met en jeu des mécanismes neurophysiologiques différents selon qu'elle se réfère à une douleur par excès de nociception ou à une douleur neuropathique.

La douleur par excès de nociception :

La douleur nociceptive est ressentie suite à la détection d'un stimulus nociceptif. Ce dernier peut prendre différentes modalités : physique (coupure, déchirement, écrasement,) chimique (acidité, inflammation) ou encore thermique (brûlure/gelure). Les stimuli nociceptifs sont détectés par des récepteurs spécifiques, les nocicepteurs. La douleur nociceptive qui en résulte a une fonction physiologique de protection de l'organisme dans la mesure où elle alerte le corps d'une agression réelle ou potentielle menaçant l'intégrité tissulaire. Elle ne protège donc pas directement, mais le caractère désagréable qu'elle véhicule provoque des mécanismes de défense et des réactions comportementales permettant de réduire la source de danger.

On désigne par système nociceptif, l'ensemble neurophysiologique allant de la détection des stimuli nociceptifs à la construction d'un ressenti douloureux conscient résultant de cette détection.

1) Le système de la douleur nociceptive :

Nocicepteurs et voies de la nociception :

Le stimulus nociceptif est détecté par des récepteurs spécifiques de la nociception, les nocicepteurs. Il en existe deux types : les nocicepteurs mécano-thermiques et les nocicepteurs polymodaux.

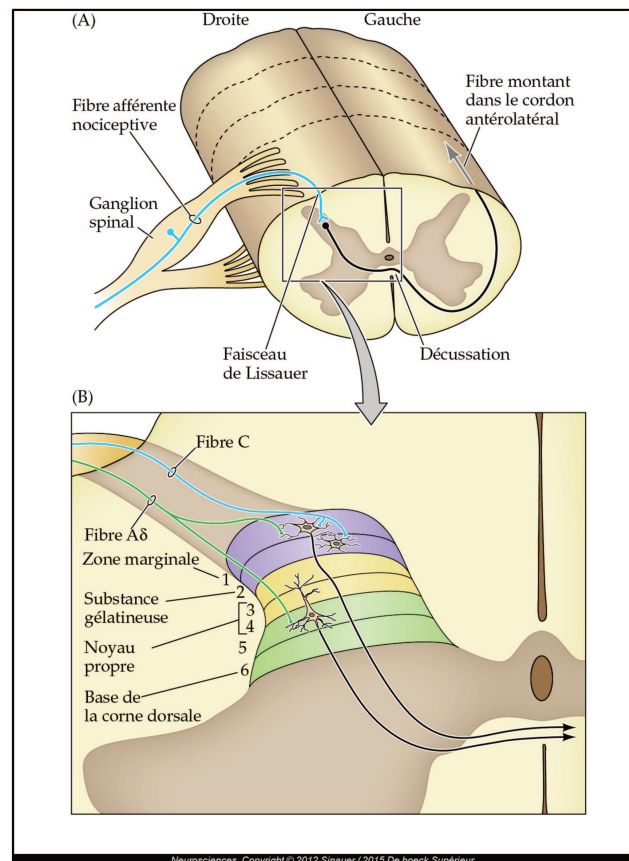
Les nocicepteurs mécano-thermiques sont composés de terminaisons nerveuses libres situées principalement dans la peau (épiderme et derme) mais également dans d'autres organes et tissus comme les muscles ou les ligaments. Les terminaisons nerveuses libres formant ces nocicepteurs sont des fibres nerveuses de type A δ , de diamètre moyen (1-5 μ m), possédant une couche de myéline assurant une vitesse de conduction d'information relativement rapide (5-

35m/s). Ces fibres rapides ne s'activent que pour des stimuli ayant une modalité physique ou thermique.

A contrario, les nocicepteurs polymodaux sont composés de fibres nerveuses de type C, de petits calibres (0.2-1.5 μ m) et dépourvues de myélines induisant donc une vitesse de conduction lente (0.5-2m/s) du message nerveux. Ces fibres dites « lentes » sont polymodales car elles possèdent une capacité d'activation pour des stimuli nociceptifs de modalités physique, thermique mais également chimique.

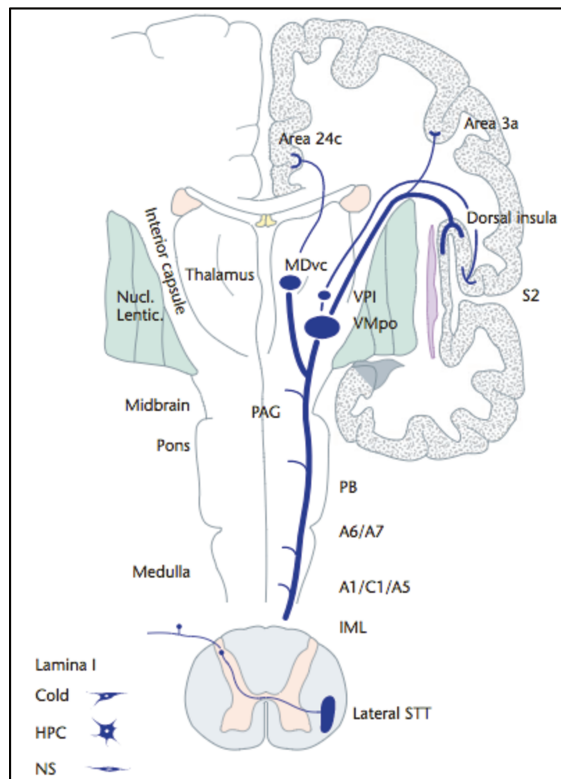
Une fois le stimulus détecté, le message nerveux constitué de potentiels d'actions remonte le long de la fibre nerveuse jusque dans la partie postérieure ipsilatérale de la moelle-épine. Ce message parcourt quelques niveaux métamériques vers le haut ou vers le bas via le faisceau de Lissauer. Puis, les fibres nerveuses pénètrent les couches II et V de Rexed et font synapse avec un deuxième neurone appartenant à la voie spinothalamique (Figure 1.1). Il s'agit d'une activation glutaminergique par des récepteurs de type AMPA (Basbaum et al., 2009). Les neurones de deuxième ordre décussent pour rejoindre le faisceau spinothalamique controlatéral. La remontée de l'information nociceptive s'effectuera donc dans la partie antéro-latérale de la moelle, contro-latérale à la stimulation nociceptive.

Figure 1.1 : Organisation médullaire du système antéro-latéral. Les fibres C et A δ se terminent dans la corne dorsale (à partir de George et al., 2018).



Le faisceau spinothalamique remonte alors directement le long de la moelle épinière, dans sa partie antéro-latérale pour rejoindre les centres nerveux supérieurs (Figure 1.2).

Figure 1.2 : Le faisceau spinothalamique comporte plusieurs destinations et relais supérieurs. Au niveau du tronc cérébral il active la substance grise périaqueducale (PAG) et le noyau parabrachial (PB). Au niveau thalamique il comporte de multiples relais : la partie caudale et ventrale du noyau dorso-médian (MDvc), le noyau ventro-postéro-inférieur (VPI) ou encore la partie postérieure du noyau ventro-médian (VMpo). Enfin, au niveau cortical il donne des branches dans le cortex somatosensoriel, insulaire et cingulaire. Non représenté ici, une de ses branches se projette sur l'amygdale (voie spino-parabrachio-amygdalienne) (d'après Craig and Sorkin,



Il était décrit historiquement deux voies : le faisceau néo-spinothalamique pour l'aspect discriminatif de la douleur et le faisceau spino-réticulothalamique pour l'aspect motivationnel et affectif de la douleur. En réalité, il y a bien plus que seulement deux faisceaux capables de remonter des informations nociceptives (Figure 1.3). Toutefois on discerne effectivement une voie « discriminative » de la douleur qui a un premier relais dans le noyau Ventro-Postero-Lateral (VPL) du thalamus avant de se terminer dans le cortex somatosensoriel primaire. Et une voie plus « motivationnelle et affective » comprenant de multiples faisceaux : spino-ponto-amygdalien, spino-hypothalamique, spino-mésencéphalique et spino-cervical à (Almeida et al., 2004) mais aussi un faisceau passant par les noyaux intralaminaires du thalamus et se terminant ensuite dans le cortex operculo-insulaire ce qui se rapprocherait le plus du faisceau spino-réticulothalamique traditionnellement décrit.

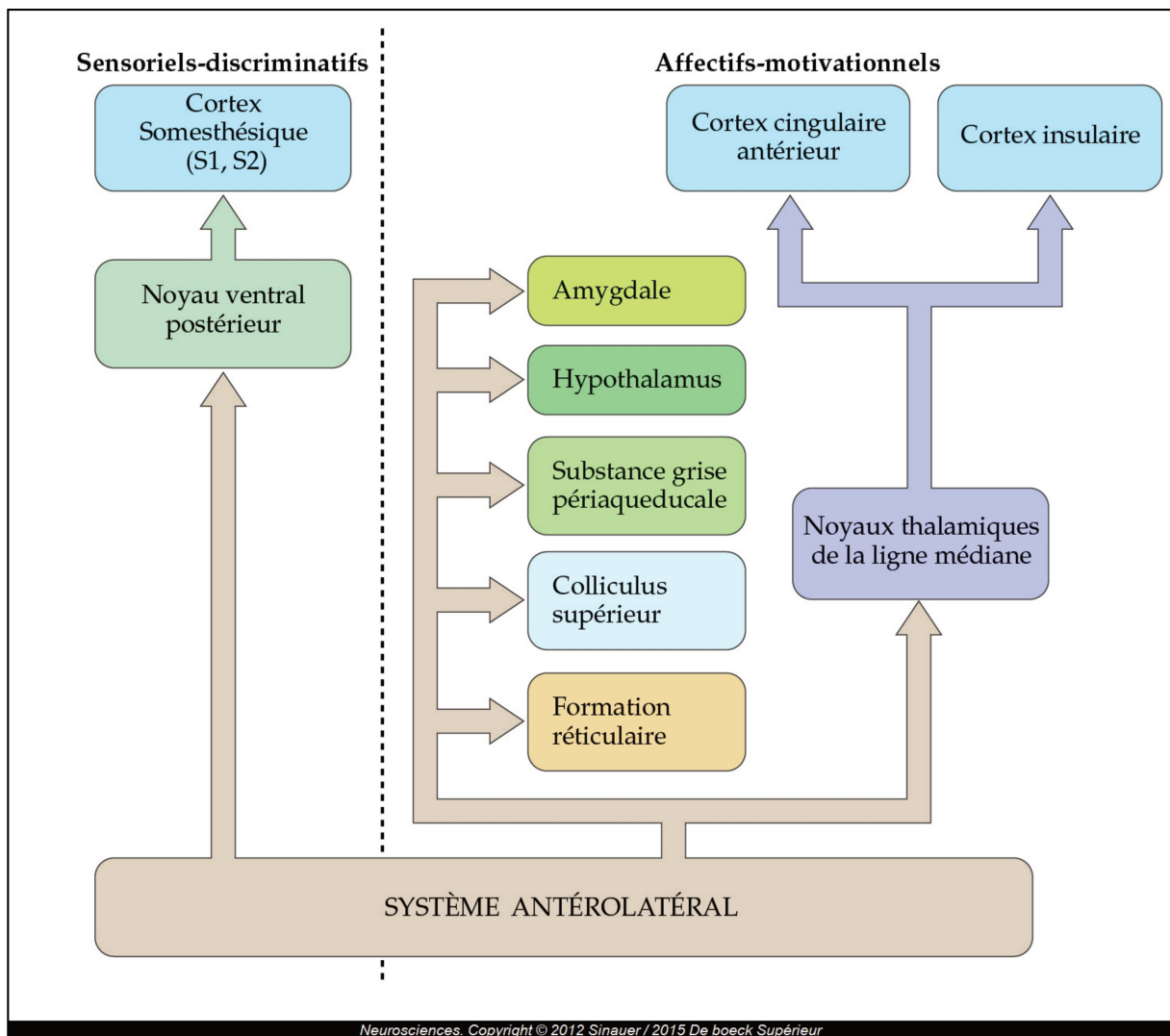


Figure 1.3 : Le système antérolatéral distribue, à différentes structures du tronc cérébral et du cerveau antérieur, des informations concernant deux aspects de la douleur : l’aspect sensitif et discriminatif et l’aspect affectif et motivationnel (d’après George et al., 2018).

Intégration centrale du stimulus nociceptif :

Depuis une dizaine d’année, l’hypothèse d’une activation complexe dans le temps et dans l’espace d’aires corticales et sous-corticales semble être la plus vraisemblable pour expliquer la perception au niveau centrale de la douleur (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Tracey and Mantyh, 2007; Wiech, 2016).

L’une des premières étapes au niveau central est le relais thalamique (150ms-400ms), comme l’a montré (Bastuji et al., 2016a) grâce à des enregistrements intracorticaux lors de stimulations lasers (PEL), avec une activation par les neurones spinothalamiques de 3 noyaux thalamiques : VPL, Centro-latéral et Pulvinar Antérieur (PuA). Le noyau PuA serait le noyau recevant le plus de neurones spinothalamiques (devant le VPL) et son rôle dans la

perception de la douleur est d'ailleurs renforcé par le fait qu'une lésion à ce niveau entraîne fréquemment des douleurs neuropathiques et des phénomènes d'allodynie.

Au niveau thalamique, un 4^{ème} noyau, le noyau pulvinar médial pourrait avoir un rôle prépondérant dans la synchronisation des différentes activités pariétales, frontales et temporales via une branche cortico-thalamique comme le suggère son activation tardive (Bastuji et al., 2016a).

Cette activation thalamique déclenche ensuite une activité corticale multiple : sensorielle, cognitive, émotionnelle. Cette activité corticale décrit un circuit nociceptif en 3 étapes (Garcia-Larrea and Peyron, 2013) qui a été confirmé et précisé par l'étude de la dynamique d'activation corticale à partir d'enregistrements intracérébraux de 16 régions corticales et sous-corticales après une stimulation douloureuse laser (Bastuji et al., 2016b). Il est décrit une première vague (préconsciente) d'activations comprenant l'insula postérieure, l'operculum, le cingulaire médian, les aires motrices supplémentaires (SMA) et l'amygdale. Une deuxième vague comprenant l'insula antérieure, le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur correspond à des réactions volontaires conscientes et une troisième phase plus tardive, consciente et prolongée après la prise de conscience implique l'hippocampe, le périgénual et le perisplénal cingulaire (Figure 2). Cette 3^{ème} vague pourrait être impliquée dans les processus de mémorisation, de conscience de soi et de contrôle de la douleur.

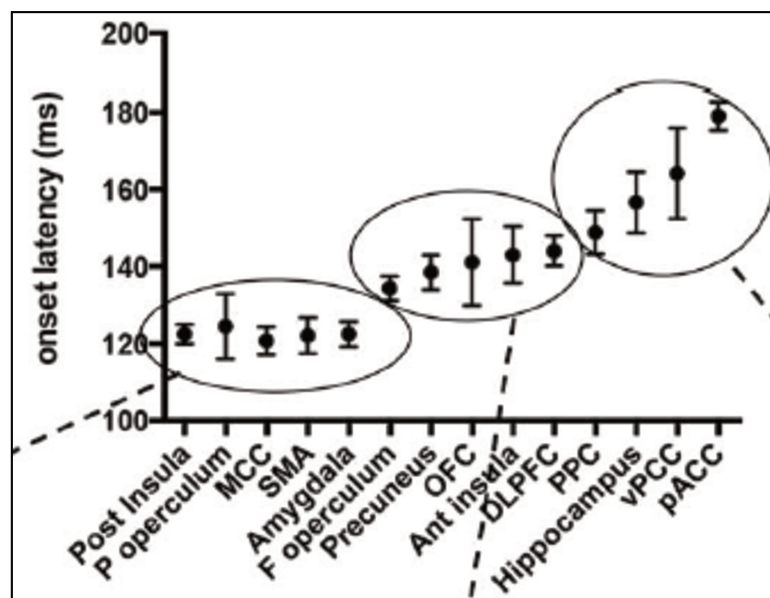


Figure 2 : Les temps de latence d'un stimulus laser (PEL) montrent 3 vagues d'activations successives : la première à 110-130ms comprend l'insula postérieure, l'operculum, le cingulaire médian, les aires motrices supplémentaires (SMA) et l'amygdale ; la seconde vague à 130-150ms comprend l'insula antérieure, le cortex préfrontal et le cortex pariétal postérieur et la troisième vague à 150-180ms comprend l'hippocampe, le périgénual et le perisplénal cingulaire (d'après Bastuji et al., 2016b).

Il faut moins d'une seconde pour qu'un individu prenne conscience du caractère douloureux d'un stimulus. La conscience de la douleur apparaît lorsque les informations nerveuses sensorielles et limbiques sont en liens avec les commandes de haut niveau entre 250-400ms après la première vague d'activations à 120ms. Cette conscientisation correspond à une activité corticale complexe comprenant une activation de la zone fronto-parietale qui semble jouer un rôle important pour le passage à la conscience (Garcia-Larrea and Bastuji, 2017) associée à une activité du cortex sensori-moteur.

Dans les cas où le patient n'est pas conscient, situation de coma ou d'anesthésie générale, le patient n'est pas en mesure de percevoir la douleur car les messages nerveux nociceptifs ne peuvent atteindre la zone fronto-parietale (Kassubek, 2003). Toutefois, il a été montré que des stimulations douloureuses durant ces états de coma ou d'anesthésie générale avaient des répercussions (cauchemars, anxiété, état post-traumatique,...) malgré l'absence de déclaration consciente d'un ressenti douloureux. Ceci est en partie expliqué par le fait que les messages nerveux nociceptifs s'ils ne peuvent atteindre le cortex fronto-parietal arrivent tout de même à activer l'amygdale dont les connexions avec l'hypothalamus et le système végétatif expliqueraient en partie les conséquences émotionnelles négatives.

Effectivement, le rôle de l'amygdale est reconsidéré depuis que de récentes études montrent qu'il existe une activation amygdalienne précoce (Bastuji et al., 2016b). Cette activation amygdalienne est cohérente avec les observations anatomophysiologiques chez différents mammifères (rats/primates) où il a été décrit une voie spino-parabrachiale-amygdalienne (Gauriau and Bernard, 2002). Cette activité amygdalienne est simultanée avec l'activation somesthésique et précède la conscientisation de la douleur. Elle semble également soumise à d'autres entrées nerveuses expliquant ainsi son activation prolongée et jouerait un rôle prépondérant dans le caractère émotionnel anxiogène associé au stimulus nociceptif.

2) Rôle du cortex operculo-insulaire dans la douleur :

Depuis plus d'une dizaine d'année, il a été montré que la zone operculo-insulaire étaient l'une des premières zones activées lors de la remontée du message nerveux nociceptif. Ainsi, l'équipe de (Bastuji et al., 2016b) a montré sur des enregistrements invasifs en SEEG qu'après des stimulations thermiques au laser on observait des activations précoces de l'insula postérieure et du cortex somatosensoriel secondaire (SII). En réalité, comme décrit précédemment, SII et insula postérieure feraient partie d'un premier groupe d'aires corticales

activées précocement et avant la prise de conscience par les messages nerveux nociceptifs afférents (Bastuji et al., 2016b).

Même si cette première vague d'activation corticale n'est pas exclusive à l'insula postérieure et à SII, il n'en demeure pas moins que ces deux structures cérébrales jouent un rôle prépondérant dans le traitement du message nerveux nociceptif comme le suggère les travaux de (Frot et al., 2006) qui ont montré qu'il existe un encodage nerveux spécifique des messages nerveux thermiques non-nociceptifs et nociceptifs. Ainsi, l'aire S2 semble capable de coder de manière précise les messages thermiques non nociceptifs mais devient imprécise lorsque l'intensité dépasse le seuil douloureux. Au contraire, l'insula postérieure est imprécise dans le codage d'informations thermiques non-nociceptives mais devient efficace lorsque ceux-ci sont nociceptifs sans effet de plafonnement observés. Cette spécificité d'activation à la douleur a été confirmée par la suite, en imagerie (Mazzola et al., 2012a) où il a été mis en évidence une activation spécifique pour la douleur dans la partie granulaire de l'insula postérieure controlatérale à la stimulation et dans la partie antérieure (OP4) bilatérale de S2, renforçant ainsi les arguments en faveur d'une spécificité de ces deux structures dans la perception de la douleur.

Le cortex operculo-insulaire semble être activé spécifiquement et de manière précoce lors de la remontée d'informations nociceptives mais il est également la seule zone cérébrale capable de provoquer de la douleur lors de sa stimulation. Ainsi, plusieurs études (Mazzola, 2005; Mazzola et al., 2012b) portant sur des milliers de stimulations intracorticales ont montré qu'à peine 1.4% de ces stimulations étaient douloureuses et qu'elles l'étaient pour uniquement 2 aires cérébrales : la partie médiale pariétale de l'operculum et la partie postérieure de l'insula (dans 10% des stimulations réalisées à ces deux endroits). Pour les aires classiquement activées par une stimulation douloureuse : cortex cingulaire (antérieur et médian), S1, frontal antérieur, pariétal postérieur et SMA aucune stimulation n'a déclenché de douleur.

Concernant la stimulation insulaire, il a été montré (Mazzola et al., 2009) que toutes les stimulations provoquant des douleurs se trouvaient dans les 2/3 postérieurs de l'insula avec une certaine répartition somatotopique malgré le caractère bilatéral des douleurs provoquées. Ainsi, les stimulations de la partie la plus rostrale provoquaient des douleurs au niveau du visage alors que plus caudalement elles activaient des territoires des membres supérieurs puis des membres inférieurs. De plus, la stimulation de l'insula postérieure provoque également des sensations somesthésiques : paresthésie, température mais aussi non somesthésiques telles que auditives, végétatives, vestibulaires, olfacto-gustatives,... confirmant la nature polymodale de l'insula.

Enfin, l'implication du cortex operculo-insulaire dans la douleur est confirmée par la physiopathologie. Ainsi, de petites lésions dans le cortex operculo-insulaire provoquent une perte de la perception de la douleur dans des zones restreintes du corps (Bowsher et al., 2004) ou au contraire une lésion dans la partie postérieure de l'insula conduit à des sensations (controlatérales) de douleurs spontanées et à de l'allodynie associée à une augmentation des seuils de détection thermique (Garcia-Larrea et al., 2010). Pour finir, (Starr et al., 2009) ont étudié l'impact d'une stimulation douloureuse chez deux patients ayant eu des lésions de l'insula relèvent que si l'atteinte insulaire modifie bien la perception douloureuse chez ces patients, elle n'empêche en rien la capacité de perception de la douleur. Ces observations confirment bien le caractère prépondérant mais pas absolu de l'insula postérieure et plus généralement du cortex operculo-insulaire ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une matrice douleur dans laquelle ce cortex operculo-insulaire semble être par son activation précoce l'une des portes d'entrée de l'information douloureuse.

3) Système inhibiteur et traitement contre la douleur aigue :

L'humanité a par moment, de manière irrationnelle notamment dans le cadre de dogmes religieux, recherchée la douleur ou tout au moins évité de s'y soustraire pour soi-disant bénéficier de ses vertus « purificatrices » ou « expiatoires ». Passé la croyance, l'esprit de la raison qui anime au-moins en partie le progrès de nos sociétés a œuvré depuis des décennies à contrer les effets désagréables et bien souvent inutiles de la douleur. Mais avant cela, le corps humain a développé ses propres systèmes inhibiteurs du signal nociceptif car si la douleur joue un rôle essentiel pour la préservation de l'intégrité physique et l'homéostasie physiologique, elle n'en demeure pas moins désagréable et peut, dans certains cas (douleurs neuropathiques), devenir pathologique.

Les systèmes inhibiteurs endogènes :

— Le système de contrôle de portes (Melzack et Wall, 1965) :

La théorie du *Gate Control* qui n'a pu être démontrée mais qui a été vérifiée à de multiples reprises agit selon deux principes liés aux fibres de gros diamètres véhiculant l'information tactile non douloureuse. Ces fibres font synapse avec des interneurons inhibiteurs sur les neurones de la voie spinothalamique présents dans les cornes postérieures de la moelle épinière. En activant ces inhibiteurs, les fibres de gros diamètres en renforcent l'effet et diminuent donc

la remontée d'informations nociceptives vers le cerveau. Elles vont également agir selon un second principe de saturation de la perception sensorielle par des informations tactiles non-douloureuses. Ainsi, après s'être cogné la tête contre un placard, l'individu qui se frotte énergiquement la zone endolorie provoque un soulagement relatif en remplaçant la perception douloureuse par la sensation tactile de frottement intense (Figure 3a).

— Les interneurons enképhalinerigiques médullaires :

Dans la moelle au niveau des synapses entre neurones nociceptifs de premier et de deuxième ordre, se trouvent des interneurons inhibiteurs dont l'activation provoque une inhibition de la remontée d'informations nociceptives (Figure 3b).

— Système sérotoninerigique :

Son point de départ est la substance grise périaqueducale (PAG) qui active de manière glutaminergique les noyaux du ponts (raphé, parabrachial, locus coeruleus) et la formation réticulaire. Dans ces structures, des neurones sérotoninerigiques descendants sont activés, ils se projettent dans la moelle-épineière au niveau de la corne dorsale où ils activent des neurones enképhalinerigiques inhibiteurs. Les neurones enképhalinerigiques libèrent ensuite les endorphines (opioïdes endogènes) : dynorphine, endorphine et enképhaline responsables de l'inhibition nociceptive.

— Système noradrénerigique :

Activé lui aussi par la PAG, il met en jeu des neurones inhibiteurs noradrénerigiques qui viennent agir directement sur les fibres C et A-delta. Ce système n'est que peu utilisé dans le cadre des médicaments car les doses efficaces ont plus d'effets secondaires indésirables (sédation et hypotension en agissant sur le locus coeruleus et barorécepteurs du bulbe) que d'effets bénéfiques.

— Les contrôles inhibiteurs diffus de la nociception (CIDN) :

Il s'agit d'un système descendant de contrôle de la douleur activé par la remontée d'informations nociceptives intenses qui activent à leur tour la PAG et le noyau du raphé. Ces

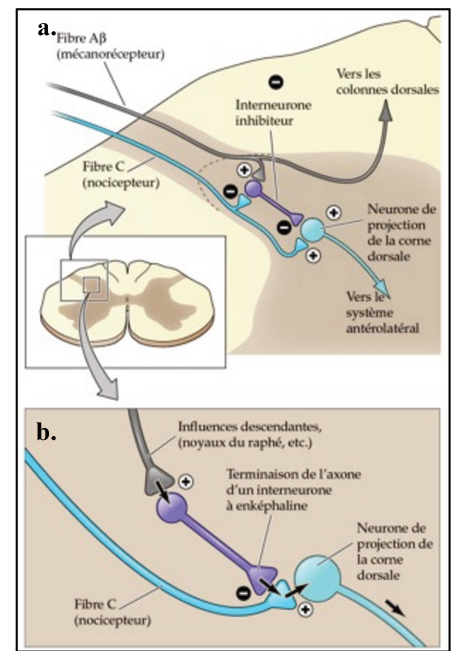


Figure 3 : a. Théorie du contrôle de porte : l'activation des mécanorécepteurs module la remontée des informations nociceptives vers les centres supérieurs. b. Rôle des interneurons enképhalinerigiques dans le contrôle descendant de la transmission des informations nociceptives (d'après George et al., 2018).

derniers activent alors les voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques et noradrénergiques (précédemment décrites). L'inhibition nociceptive due au CIDN ne se limite pas au niveau d'entrée des informations nociceptives.

— Mécanismes corticaux :

Ce sont des mécanismes complexes mettant en jeu le système d'opioïdes endogènes au niveau cortical et sous cortical notamment dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire. L'activation de ces systèmes opioïdiques peut se faire via les neurones enképhalinergiques de la PAG mais également directement au niveau cortical comme cela semble être le cas dans l'analgésie provoquée par l'effet placebo (Colloca and Grillon, 2014).

4) L'effet placebo :

Le terme placebo provient du verbe latin « *placere* » signifiant « plaire ». Il s'agit de l'effet qui est produit sur un patient par la délivrance d'un traitement et qui n'est pas dû au principe actif du traitement en lui-même mais au contexte psychosocial lors de la prise de ce traitement (Di Blazi et al., 2001). La prise en compte de cet effet lors de l'observation de l'efficacité d'un traitement est indispensable pour statuer sur l'efficacité réelle du traitement. Un traitement sera considéré comme ayant un effet propre s'il peut être montré de manière statistique dans un cadre expérimental contrôlé et reproductible qu'il produit un effet supérieur au « simple » effet placebo produit par l'acte de délivrance du traitement.

Dans le cadre de la douleur et notamment lors de la prise d'un traitement antalgique, l'effet placebo participe à l'effet antalgique produit et peut même être indispensable à l'efficacité du traitement antalgique. Il a ainsi été montré que la proglumide (antagoniste des récepteurs cholecystokinine) dont l'effet antalgique est supérieur au placebo perd son pouvoir analgésique lorsqu'elle est administrée en aveugle (sans que le sujet ne le sache) (Benedetti et al., 1995).

Deux mécanismes rentrent en jeu dans l'effet placebo : l'attente du patient vis-à-vis du traitement et l'expérience du traitement (un traitement qui a déjà fonctionné donnera un effet placebo plus important) (Benedetti, 2014). Ces facteurs psychosociaux interviendraient sur les centres de la douleur par la voie « *top-down* » en provenance des centres corticaux supérieurs (Figure 4).

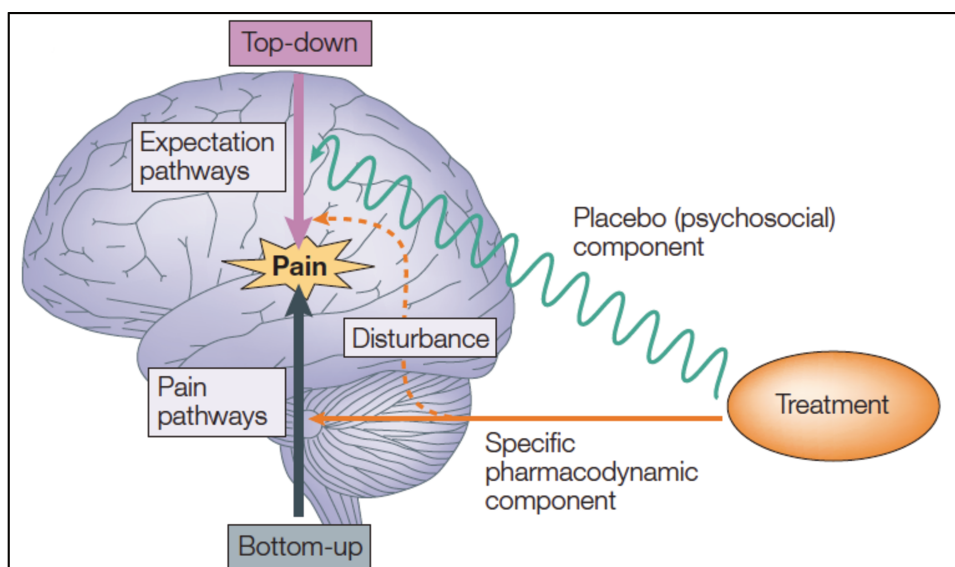


Figure 4 : Le contexte psychosocial dans lequel le traitement est donné ainsi que les attentes du patient agissent sur les voies descendantes (« Top-down ») modulant la perception douloureuse. (Colloca and Benedetti, 2005).

La valence de l'attente (consciente ou inconsciente) ainsi que les expériences passées sont déterminantes pour l'effet produit. Dans le cas où cette valence est positive (le patient pense prendre un traitement actif qui fonctionne), cela renforce l'effet placebo. A l'inverse, lorsque le patient pense prendre un traitement inefficace voire aggravant, on peut observer un effet « nocebo » qui peut annihiler l'effet bénéfique apporté par le principe actif du traitement voire provoquer des effets désagréables (Benedetti et al., 2003; Petersen et al., 2014).

Les mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à l'effet placebo (et nocebo) sont multiples et complexes et n'affecteraient que partiellement la remontée et le traitement de l'information nociceptive au niveau central (Zunhammer et al., 2018). Parmi les mécanismes neurophysiologiques, l'activation des voies opioïdiques via les récepteurs opioïdiques de type μ a été très largement démontrée (Amanzio and Benedetti, 1999; Eippert et al., 2009; Peciña et al., 2015a) comme jouant un rôle clé dans l'effet placebo analgésique. Il a d'ailleurs été mis en évidence que l'effet placebo active des aires corticales communes aux médicaments opioïdes (Petrovic et al., 2002) avec notamment des activations dans le cortex dorso-latéral-préfrontal (DLPFC), l'insula ou encore le cortex cingulaire antérieur. Les voies opioïdiques dans l'effet placebo fonctionnent en parallèles avec le système cholecystokinergique dont l'activation inhibe l'effet placebo et serait à la base de l'effet nocebo créé lors d'un état anxieux (Benedetti, 2014). La dopamine semble également jouer un rôle de médiateur dans l'effet placebo analgésique (Benedetti, 2014). Enfin, il est décrit que la composante génétique

pourrait également intervenir dans la sensibilité à l'effet placebo comme cela a été montré chez des patients présentant des troubles psychiatriques associés à des polymorphismes sur différents gènes codant pour les récepteurs opioïdes μ (OPRM1) (Peciña et al., 2015b) ou encore pour un transporteur de la sérotonine (TPH2 G-703T) (Furmark et al., 2008).

5) Les traitements antalgiques pour les douleurs aiguës :

La pharmacopée actuelle est constituée d'un large éventail de molécules possédant un principe actif permettant de lutter efficacement contre la douleur. La notion d'efficacité d'une molécule antalgique se pose scientifiquement en termes de capacité à diminuer de manière statistiquement significative la douleur par rapport à un traitement placebo comme expliqué précédemment. Effectivement, le simple témoignage positif d'un effet de la part de patients ayant reçu le traitement ne garantit en rien une efficacité propre à ce traitement et peut être imputable à bon nombre d'autres paramètres.

Les traitements antalgiques pharmacologiques sont classés en 3 paliers. Palier 1 : Ce sont des analgésiques non-morphiniques avec des molécules de type paracétamol ou ibuprofène. Leur pouvoir analgésique est dit faible. Palier 2 : ce sont des analgésiques appelés « morphiniques faibles » avec des molécules comme la codéine ou le tramadol. Palier 3 : ce sont des analgésiques forts, des morphiniques comme le sulfate de morphine, l'oxycodone ou encore le fentanyl.

La douleur neuropathique :

1) Principes et définition :

Après une lésion du système nerveux les mécanismes de cicatrisation et de réorganisation nerveuse peuvent être la cause de douleurs dites neuropathiques, considérées comme étant pathologiques. Elles seront qualifiées de centrales ou périphériques selon que le lieu de la lésion se situe sur le système nerveux central (cerveau et moelle-épine) ou sur le système nerveux périphérique. A l'examen clinique, elles se caractérisent par une hypoesthésie régulièrement associée à des phénomènes telles que l'allodynie (douleur provoquée par un stimulus normalement non douloureux), l'hyperalgésie (augmentation du ressenti douloureux à un stimulus nociceptif), les douleurs spontanées de type brûlure et/ou de décharges électriques (Alles and Smith, 2018).

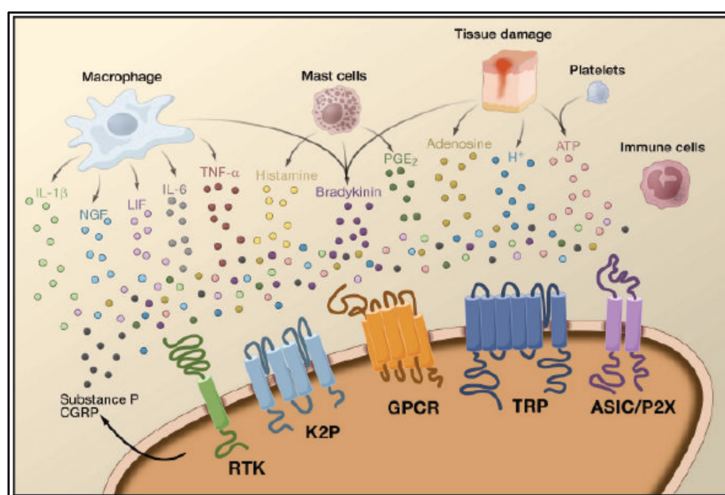
Au niveau périphérique :

Les douleurs neuropathiques périphériques représentent 90% des douleurs neuropathiques traitées en France et ont une prévalence élevée au sein de la population générale : 4.5% d'après l'étude STOPNET menée sur 30000 sujets de plus de 18ans en France.

Les douleurs neuropathiques périphériques ont pour causes principales les blessures traumatiques (arrachement de plexus brachial, amputation, post-chirurgicale,...) avec une atteinte du système nerveux périphérique mais également les maladies produisant des atteintes nerveuses périphériques comme c'est le cas avec le diabète, les zonos ou encore les réactions auto-immunes suite à un virus (syndrome de Guillain-Barré).

La douleur neuropathique périphérique est la conséquence d'une réponse inadaptée de l'organisme suite à une lésion du système nerveux périphérique. Parmi les réponses, la réaction inflammatoire est l'une des causes de développement de ces douleurs. Effectivement, elle provoque une augmentation au niveau de la zone lésionnelle de molécules comme le NGF (Nerve Growth Factor) qui ont la propriété d'augmenter la densité de canaux sodiques voltages-dépendants, d'activer les nocicepteurs polymodaux (fibre C) en potentialisant des protéines comme TRPV1 ou en augmentant la production de molécules pro-douleur comme la substance P. D'autres molécules comme les cytokines, les interleukines IL-6 ou le TNF- α sont également relarguées dans la zone lésée (Basbaum et al., 2009) et contribuent à une sensibilisation périphérique au niveau de la zone lésée (Figure 5.1).

Figure 5.1 : Suite à une lésion tissulaire, des molécules pro-inflammatoires sont relarguées par les capillaires sanguins et les cellules de l'immunité à proximité de la zone lésée. (d'après Basbaum et al., 2009).



S'ajoute à ce phénomène l'émission de potentiels d'actions ectopiques due à une surdensité des canaux ioniques. A ces modifications périphériques, s'additionnent également des modifications au niveau central avec un phénomène de sensibilisation centrale impliquant des

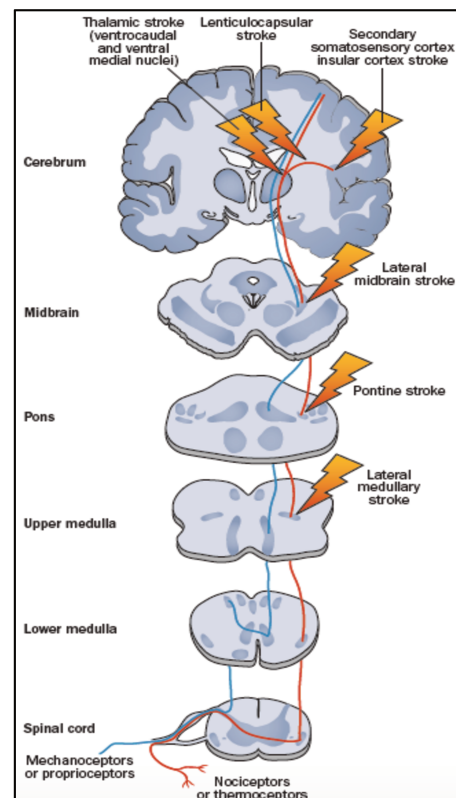
molécules comme le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ou l'ATP au niveau de la lamina 1 de la corne postérieure entre le neurone de 1^{er} et de 2nd ordre (Alles and Smith, 2018).

Au niveau central :

Les douleurs neuropathiques centrales peuvent apparaître suite à une atteinte du système nerveux central. La prévalence de ces douleurs est estimée entre 1 et 12% après un AVC (Jonsson, 2006; Klit et al., 2011; O'Donnell et al., 2013) et de 11 à 13% après une lésion de la moelle épinière (van Gorp et al., 2015; Werhagen et al., 2004). Toutefois, le lieu de survenue de la lésion influencerait la fréquence d'apparition de ces douleurs (Figure 5.2). Ainsi, après un AVC au niveau du bulbe comme c'est le cas dans les syndromes de Wallenberg ou au niveau du noyau ventro-postérieur du thalamus, la probabilité de développer des douleurs neuropathiques centrales augmente respectivement à 25% et 18% de prévalence (Hosomi et al., 2015; Lampl et al., 2002).

Concernant la physiopathologie de la douleur centrale, il a été clairement établi qu'elle survient suite à une atteinte du faisceau spinothalamique latéral (différents niveaux possibles).

Figure 5.2 : Une lésion du faisceau spinothalamique au niveau du tronc cérébral, du thalamus ou du cortex operculo-insulaire postérieur est associé au développement des douleurs neuropathiques centrales (Hosomi et al., 2015) .



La conséquence d'une telle atteinte et les mécanismes qui en découlent restent encore à l'état d'hypothèse. Toutefois, l'apparition de ces douleurs se fait généralement plusieurs mois

après la lésion ce qui suggère que les mécanismes physiopathologiques sous-jacents seraient progressifs, complexes et liés à des phénomènes de plasticité et de réorganisation neuronale dans les circuits de la douleur plutôt qu'à une simple levée d'inhibition ou une hyperexcitabilité neuronale. Comme le rappelle (Hosomi et al., 2015), plusieurs arguments vont dans cette direction. Il a ainsi été observé une augmentation de l'excitabilité des neurones thalamiques (VPL) chez l'Homme et le rat lors du développement d'une douleur chronique, dans les jours suivants la lésion (Radhakrishnan et al., 1999; Wang and Thompson, 2008). De plus, plusieurs études en imagerie montrent qu'il y a des changements d'activités avec des dysrythmies et de l'hyperexcitabilité neuronale possiblement médiées par le thalamus, dans certaines aires cérébrales chez les patients douloureux chroniques au repos et lors de douleurs évoquées (Casey et al., 2012; Ducreux et al., 2006). Enfin lorsque la douleur est établie, une étude a montré qu'il existe des changements structurels notamment dans la matière grise des lobes frontaux et pariétaux (Krause et al., 2016).

A l'échelle cellulaire, la douleur centrale semble résulter d'une hyperexcitabilité dans les neurones du SNC et d'une diminution des systèmes inhibiteurs (Alles and Smith, 2018). Cette sensibilisation reposerait sur plusieurs phénomènes dont l'altération dans la neurotransmission glutaminergique avec les récepteurs NMDA, la diminution du tonus inhibiteurs des systèmes de modulation de la douleur et enfin de processus d'interactions entre les neurones et les cellules gliales (Alles and Smith, 2018; Basbaum et al., 2009).

Glutamate/NMDA : Le récepteur NMDA est silencieux en situation « normale » mais devient actif lors d'une lésion et son activation entraîne une sensibilisation entre le nocicepteur et le deutoneurone dans la corne dorsale, concourant alors dans un premier temps au phénomène d'hyperalgésie et dans un deuxième temps aux phénomènes d'allodynie. Ce phénomène est similaire au phénomène de potentialisation à long terme (LTP) et les médicaments qui bloquent la LTP réduisent en partie ces douleurs (Basbaum et al., 2009).

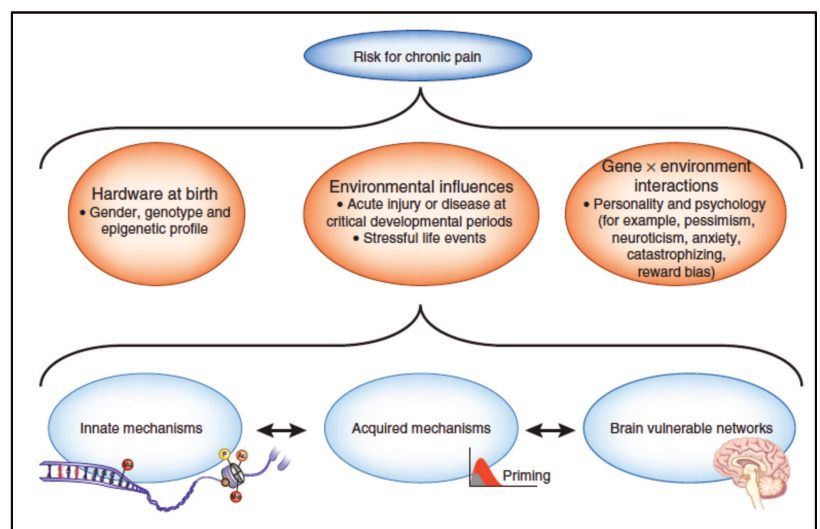
Diminution du contrôle inhibiteur (GABA) : le GABA joue un rôle dans l'inhibition centrale au niveau de la corne postérieure (notamment dans le système de porte). Lors de lésion du système nerveux central il est fréquent d'observer une inversion de la polarité des récepteurs GABA, une diminution de l'expression de certaines protéines comme la nlg1 modulée par NMDAR et enfin une augmentation de la protéine nlg2 qui est associée à une hyperalgie chez la souris (Kim et al., 2016). La désinhibition entraînerait des douleurs neuropathiques et des phénomènes allodyniques en favorisant l'hyperactivation des neurones (Basbaum et al., 2009).

Interaction microglie/neurones : les cellules gliales relarguent des facteurs pro-inflammatoires qui contribuent à hypersensibiliser la corne dorsale avec une importance pour des facteurs comme l'ATP et les récepteurs purinergic qui une fois bloqués diminuent les phénomènes allodymiques. Le BDNF (brain derived neurotrophic factor) joue également un rôle prépondérant car en plus d'activer la microglie il provoque une sensibilisation de la lamina I et inhibe les neurones GABAergiques. Enfin, les Toll-like receptors (TLRs) semblent aussi contribuer à l'hyperactivation médullaire (Kim et al. 2007, Obata et al., 2008).

Les phénomènes de sensibilisation provoqueraient des réorganisations au niveau cérébral, notamment dans l'insula antérieure avec là encore des mécanismes de potentialisation à long terme (Zhuo, 2016). Survient aussi une réorganisation de la matrice douleur dans les douleurs neuropathiques (Apkarian et al., 2011; von Hehn et al., 2012) laissant penser à une particularité de la douleur chronique par rapport à la douleur aiguë. Ainsi, il a été observé une diminution de la matière grise au niveau préfrontal chez les douloureux chroniques ce qui est cohérent avec les études chez le rat qui montrent le rôle clé du cortex préfrontal en lien avec le noyau accumbens dans l'inhibition des douleurs neuropathiques.

Enfin, il existerait des facteurs prédisposant au développement des douleurs neuropathiques (Figure 5.3). Il existe des facteurs génétiques comprenant des mutations de gènes codant pour des canaux sodiques (Nav1.7), mais également des facteurs environnementaux tels que les évènements douloureux à répétition, le stress, et enfin des facteurs déterminés par la naissance : genre, génotype ou âge (Denk et al., 2014).

Figure 5.3 : Il a été identifié différents facteurs de risques dans le développement des douleurs chroniques : génétiques, environnementaux et de la personnalité. Chacun d'entre-eux pouvant agir à l'échelle de la molécule, de la cellule ou bien des réseaux corticaux (d'après Denk et al., 2014).



2) Traitement médicamenteux des douleurs neuropathiques :

Le traitement des douleurs neuropathiques est compliquée. Cette difficulté est probablement liée à l'hétérogénéité de leurs mécanismes et au fait que ces douleurs ne répondent pas aux antalgiques usuels (AINS, paracétamol, salicylés). Les traitements de références reposent sur certains antidépresseurs (tricycliques, Duloxetine) et antiépileptiques (Pregabaline, Gabapentine), qui sont considérés comme des traitements de première intention, alors que les traitements de seconde intention sont représentés par d'autres antidépresseurs (tels que la Venlafaxine), les opiacés forts ou le Tramadol (Attal et al 2008, 2011 ; Baron et al 2010 ; Dworkin et al 2007 ; Martinez et al 2010). Cependant, ces traitements y compris les plus récents ont une efficacité modeste, puisque le pourcentage de répondeurs aux produits actifs seuls (et non au placebo) est de 20 à 40 % (Finnerup et al 2010). En outre, ils entraînent un certain nombre d'effets indésirables centraux, y compris les plus récents tels que la Pregabaline (impression vertigineuse, prise de poids, somnolence, fatigue) conduisant à un arrêt des traitements dans 20 % des cas dans les études contrôlées (Attal et al 2008). Il y a donc une véritable atteinte de la part des nombreux patients en échec thérapeutiques pour développer des thérapies alternatives aux traitements médicamenteux.

Chapitre 2 : Les techniques de neuromodulation dans le traitement de la douleur

L'activité cérébrale est certainement l'un des mécanismes physiologiques les plus complexes de notre organisme. La compréhension bien que parcellaire de son fonctionnement n'a jamais empêché l'Homme de chercher à en modifier l'activité que ce soit par la prise de substances chimiques actives ou par la stimulation. Cette dernière peut paraître archaïque comme démarche tant on connaît désormais la finesse des mécanismes neurophysiologiques, et pourtant elle est toujours plus, source de recherche et d'attentes. La stimulation cérébrale, en devenant plus précise et maîtrisée permet d'aborder le fonctionnement de notre cerveau par une voie différente, positive au sens où l'on ajoute de manière forcée un « signal dans la machine », à un endroit donné pour en observer ensuite les conséquences.

Dans le contexte du traitement des douleurs, la stimulation cérébrale soulève un grand nombre de problématiques. La première pouvant être quelle est la zone à stimuler ? Interrogation qui amène à essayer de comprendre l'aspect neurophysiologique de la douleur au niveau central afin d'en isoler les structures cérébrales impliquées. Se pose ensuite la question plus technique de savoir comment atteindre précisément cette zone par une technique de stimulation ? La question se complexifie encore lorsque l'on s'essaye à la stimulation non-invasive. Enfin, troisième (et dernier ?) point, quelles sont les modalités de stimulation à utiliser et quelles en sont les conséquences ? En cela, il est nécessaire d'adopter différents niveaux d'observation. Au niveau fonctionnel, il s'agit de savoir si l'effet provoqué est réel ou placebo, s'il se maintient dans le temps et s'il a un intérêt clinique. Au niveau cortical et neuronal, il s'agira de savoir si la stimulation provoque une inhibition ou une activation de la voie nerveuse, de la transmission synaptique selon la gamme de fréquences, l'intensité de stimulation, l'intervalle inter-train ou encore le nombre total de stimulations. L'approche globale est complexe et en 2018, la majorité de ces questions n'ont pas encore trouvé de réponse. Toutefois, « si la connaissance progresse en intégrant en elle l'incertitude, non en l'exorcisant » (E. Morin), mon travail de chercheur est d'élaborer des hypothèses en rapport avec les dernières connaissances, de les tester de manière expérimentale puis d'en discuter à la lumière de ce qui fondent nos connaissances, un savoir positif et négatif consistant à reconnaître, avec raison, ce qui est probable de ce qui est plus incertain.

Les techniques de stimulations invasives :

Introduction :

Dès le début du XIX siècle, des chercheurs comme Rolando, Bois-Reymond et Mateucci développent des premières formes de stimulations cérébrales électriques à l'aide de générateurs rudimentaires de type pile volta (Micoulaud-Franchi et al., 2013). Les neurologues de l'époque qui sont également psychiatres, découvrent qu'il est possible de moduler l'activité cérébrale. Ainsi ils observent que l'application d'un courant électrique sur le scalp peut créer, selon la zone de stimulation, des réponses motrices évoquées (appelées aujourd'hui Potentiels Evoqués Moteurs). Fort de la découverte de cette technique spectaculaire mais peu maîtrisée, la stimulation cérébrale sera appliquée pour bon nombre de maladies psychiatriques avec des succès mitigés.

Il faut toutefois attendre près d'un siècle pour que des premières études scientifiques investissent l'utilisation de stimulations électriques invasives dans le traitement de la douleur que ce soit pour les stimulation corticales (eMCS) (Croft, 1952) ou profondes (DBS) (Mayer et al., 1976).

1) La stimulation électrique épidurale du cortex moteur (eMCS) :

Historique, efficacité clinique et ses applications :

La technique de stimulation électrique épidurale pour le traitement de la douleur a pour cible principale et historique le cortex moteur primaire (M1, aire 4 de Brodmann) en avant du sillon central. Du point de vue de la neurophysiologie de la douleur, l'efficacité de la stimulation de cette zone corticale en particulier plutôt que d'autres aires corticales comme le cortex somatosensoriel peut dans un premier temps questionner. Pour autant, il a été montré depuis plus de 40 ans que le cortex moteur reçoit des afférences en provenance du système spinothalamique. Ces études ont été en premier lieu conduites chez le primate et le chat (Coulter et al., 1974; Willis, 1979; Yeziarski et al., 1983) puis chez l'Homme (Raij et al., 2004). Dans cette dernière étude, les auteurs montrent que l'activité oscillante de repos du cortex moteur primaire (autour de 20Hz) est supprimée lors de l'activation de la voie spinothalamique par stimulation laser. Cette activation de M1 renforce l'hypothèse qu'il existe une connectivité effective, de type « bottom-up », entre les voies de la douleur et le cortex moteur primaire.

L'influence réciproque de M1 sur les voies nociceptives dans une activité de type « top-down » a également été montrée en premier dans le modèle animal puis chez l'Homme. Ainsi, il a été montré chez le chat et le primate que des stimulations du cortex moteur modulaient l'activité des neurones du thalamus et de la voie spinothalamique impliquées dans la perception de la douleur (Andersen, 1986; Yeziarski et al., 1983). Il faut attendre le début des années 90 pour que le Pr Tsubokawa implante pour la première fois chez l'Homme des électrodes de surface sur le cortex moteur primaire pour traiter des douleurs neuropathiques centrales réfractaires aux traitements classiques (Tsubokawa et al., 1991). Cette technique de stimulation invasive, épidurale, a ensuite été à de nombreuses reprises répliquée chez l'Homme (Brown and Barbaro, 2003; Carroll et al., 2000; Nuti et al., 2005; Son et al., 2014) avec une probabilité de succès variant autour de 50% de répondeurs et un soulagement de la douleur de 40-60%. Elle consiste en une stimulation électrique par une ou deux électrodes à 4 plots positionnées sur la dure-mère et qui délivrent un courant avec des paradigmes de stimulations variables : de 0,5V à 5V, une fréquence de 30 à 80Hz et des phases de stimulations pouvant varier entre 30 à 120 minutes pour les périodes « on » et de 15 minutes à 24h pour les périodes « off » (Nuti et al., 2005). Le positionnement des électrodes est guidé par un monitoring peropératoire avec des potentiels évoqués somesthésiques (PES) permettant de bien situer la limite entre S1 et M1 (sillon central) par inversion des potentiels. Afin d'optimiser le respect de la somatotopie, le placement des électrodes peut être assisté par neuronavigation et lorsque les patients n'ont pas de déficit moteur majeur, les potentiels moteurs évoqués (PEM) peuvent être utilisés (Lefaucheur and de Andrade, 2009).

L'eMCS connaît aujourd'hui une perte d'intérêt en France et n'est plus que rarement pratiquée. Les raisons de cette désaffection des neurochirurgiens pour cette technique, proviennent certainement de plusieurs facteurs : d'une part l'efficacité de la technique de l'eMCS pour un patient donné était jusqu'à présent difficilement prévisible. Toutefois, cet aspect est quelque peu nuancé par une étude récente qui obtient des scores de prédictions positifs et négatifs excellents pour la technique de eMCS lorsque l'on se base sur l'efficacité préalable de 4 séances de rTMS à 20Hz sur deux mois (Pommier et al., 2018). Un autre facteur tient dans le fait qu'il s'agit d'un geste neurochirurgical invasif avec implantation de matériel et de ce fait, l'ensemble des risques et contraintes qui en découlent. Effectivement, si l'eMCS cause moins d'accidents hémorragiques que la DBS elle présente un certain nombre de complications liées au matériel (5.1%), aux infections (5.7) et au déclenchement de crise d'épilepsie (12%) (Hosomi et al., 2015). Enfin, avec le développement de techniques non-invasives de stimulation corticales telles que la rTMS ou la tDCS, les cliniciens et les patients

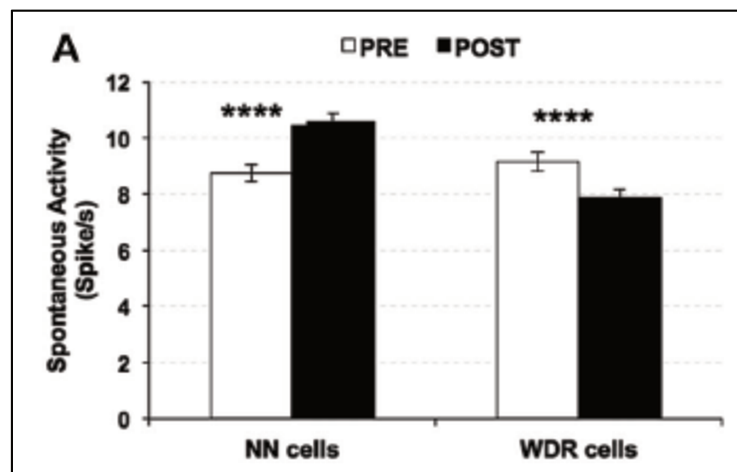
disposent de techniques plus facilement réalisables et pour un rapport bénéfice/risque plus avantageux. Pour autant, comme le suggère l'étude de (Pommier et al., 2018) il ne faudrait pas opposer les techniques de stimulation invasives et non-invasives mais au contraire articuler leur utilisation qui est complémentaire afin d'optimiser l'arsenal thérapeutique à disposition pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales.

Hypothèses neurophysiologiques sous-tendant l'efficacité antalgique de l'eMCS :

Les mécanismes neurophysiologiques sous-tendant l'effet antalgique de la neurostimulation de M1 restent encore méconnus ou sujets à controverse. Il est cependant possible de dégager deux axes par lesquels l'effet antalgique pourrait se produire.

Un premier mécanisme d'action rapide, dans les minutes qui suivent la stimulation par eMCS, semble exister. Il s'agit d'une voie descendante cortico-thalamique-cingulaire de type « top-down », avec notamment des projections sur le noyau VPL du thalamus (relai des informations nociceptives), le cortex cingulaire antérieur puis dans le mésencéphale au niveau de la substance grise périaqueducale (PAG). Ainsi, il a été montré chez le chat que la eMCS active une voie descendante cortico-thalamique au niveau du noyau VPL du thalamus avec une inhibition des neurones nociceptifs (WDR cells) et une activation des neurones non-nociceptifs (NN cells) (Figure 1.1).

Figure 1.1: La stimulation épидurale du cortex moteur (eMCS) inhibe les activations spontanées des neurones nociceptifs (WDR) chez le chat (d'après Kobaïter-Maarrawi et al., 2018).



Cette activation descendante a également été mise en évidence chez l'Homme. Il a tout d'abord été montré que la technique de stimulation de M1 modulait l'activité thalamique dans sa partie ventrolatérale et ventral antérieure mais également le cortex orbito-frontal (région périgénuale) et enfin le mésencéphale au niveau de la substance grise périaqueducale. Il a ensuite été montré dans différentes études en imagerie la présence de changements d'activités thalamiques après implantation de eMCS que ce soit dans la recapture de glucose (Ito et al., 2011) ou dans la

normalisation d'une hypoactivité thalamique en lien avec le soulagement de la douleur chez un patient présentant un syndrome de Wallenberg (Figure 1.2) ;

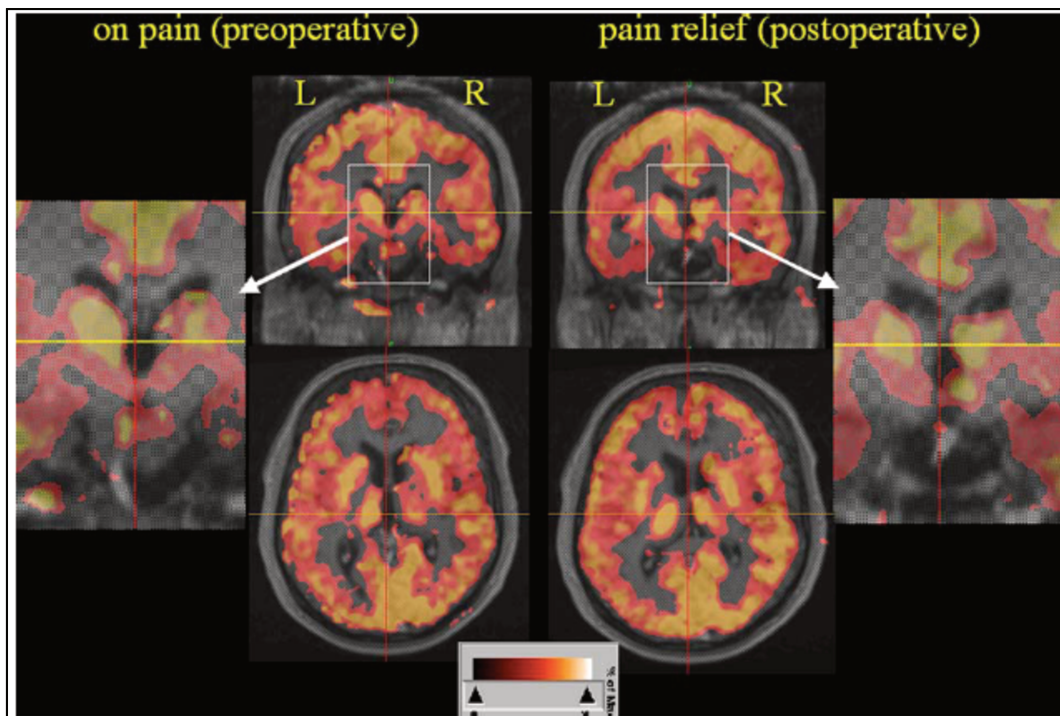


Figure 1.2 : La stimulation eMCS permet de normaliser l'activité thalamique chez un patient avec des douleurs neuropathiques centrales. Images 3D IRM et PET-scan traversant le thalamus en sections coronale (images supérieures) et axiale (images inférieures) (d'après Garcia-Larrea et al., 2006).

De plus, la stimulation par eMCS activerait aussi le cortex périgéneal cingulaire antérieur (CCA) de manière corrélée à l'effet antalgique (Peyron et al., 2007) dans l'heure qui suit la stimulation. L'activation d'un circuit descendant cortico-thalamique ayant une boucle passant par le CCA puis l'activation PAG (Garcia-Larrea and Peyron, 2007) pourrait expliquer l'effet à court terme de la eMCS.

Un second mécanisme ayant une durée d'action à plus long terme faisant cette fois-ci intervenir des circuits opioïdiques pourrait également être mis en jeu. En effet, il a d'abord été montré chez le rat que l'effet antalgique de la eMCS provoque une activation opioïdique qui peut être abolie par l'injection de naloxone (Fonoff et al., 2009). Puis, plus récemment chez l'Homme il a été montré que la quantité de récepteurs opioïdes disponibles dans l'insula, le thalamus et le cortex cingulaire antérieur était corrélée avec le soulagement produit par la technique de eMCS (Maarrawi et al., 2013). La mise en jeu d'un système opioïdique suggère une adaptation à long terme cohérente avec l'effet antalgique prolongé observé dans la eMCS.

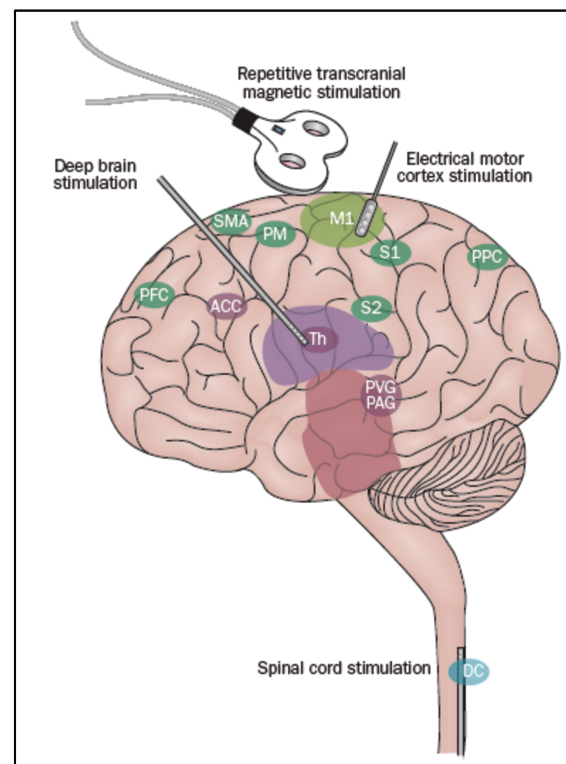
2) La stimulation cérébrale profonde (DBS) :

Cibles de stimulation, efficacité clinique et mécanismes physiologiques sous-jacents :

La DBS est utilisée depuis des décennies (Mayer et al., 1976; TSUBOKAWA et al., 1982) pour le traitement des douleurs neuropathiques. Dans une revue récente de la littérature, (Elias et al., 2018) montrent qu'il existe plusieurs cibles possibles pour la DBS de la douleur dans les 43 études publiées: thalamus sensitif (noyau VPL), thalamus moteur, le cortex cingulaire antérieur (ACC), la capsule interne, la substance grise périventriculaire (PVG) et périaqueducale (PAG).

Figure 2 :

Les principaux sites de la stimulation profonde (DBS) sont le thalamus sensoriel (Th), la matière grise périventriculaire (PVG) et périaqueducale (PAG) ou encore le cortex cingulaire antérieur (ACC) (d'après Hosomi et al., 2015).



La cible thalamique est la plus ancienne et l'une des plus régulièrement décrite, principalement sur le thalamus sensitif (VPL/VPM). L'un des mécanismes antalgiques de cette stimulation thalamique pourrait être la normalisation de l'activité thalamique (Elias et al., 2018) et une activation des voies de la sensibilité thermique passant par l'insula antérieure (Duncan et al., 1998). Plusieurs études décrivent en effet une efficacité de la DBS du VPL pour le traitement des douleurs neuropathiques (Wang et al., 2014)(Abreu et al., 2017).

Une autre cible récurrente en DBS est la PAG/PVG visant à renforcer le relargage d'opioïdes et exercer une modulation ascendante sur le thalamus (Ashkan et al., 2017). Son

efficacité pour les douleurs neuropathiques est discutée, ainsi (Wang et al., 2014) a montré chez le rongeur qu'elle était plus efficace pour soulager les douleurs nociceptives que neuropathiques.

Enfin, des études plus récentes ont ciblé des aires cérébrales comme l'ACC, la partie antérieure de la capsule interne, le noyau accumbens afin d'agir sur le caractère affectif de la douleur. (Lempka et al., 2017) a ainsi montré chez 10 patients implantés qu'ils obtenaient une amélioration de 50% de la douleur dans sa dimension affective. Ce type de stimulations profondes sur le noyau accumbens a montré chez le « rat parkinsonien » qu'il provoquerait une inhibition des neurones excitateurs de l'ACC sur la PAG et *in fine* une modulation des contrôles inhibiteurs descendants de la douleur (Gee et al., 2016).

Bien que cette pratique de stimulation profonde soit ancienne et ait donné lieu à de nombreuses études, plusieurs revues récentes de la littérature (Elias et al., 2018; Hosomi et al., 2015) soulignent la faible qualité des études réalisées et l'absence d'étude de qualité suffisante pour valider une réelle efficacité de cette technique. Et ce, d'autant que la DBS semblent moins efficace que la eMCS (Hosomi et al., 2015) avec des risques peropératoires hémorragiques plus importants.

3) La stimulation spinale électrique :

La stimulation médullaire est l'une des techniques les plus anciennes pour le traitement des douleurs chroniques (Shealy et al., 1967). Elle permet le traitement de douleurs ayant des étiologies variées : radiculopathies, syndrome douloureux régional complexe mais aussi mal de dos chronique ou encore migraines (Slavin, 2014). La technique consiste en la pose d'électrodes multipolaires sur les cordons postérieurs dans l'espace épidual de la moelle-épine (Figure 3), le long du segment correspondant au niveau de douleur. La sensation de paresthésie produite par les électrodes doit recouvrir la zone douloureuse (De Andres et al., 2017). Les électrodes sont reliées à un boîtier implanté délivrant un courant avec une intensité allant de 0 à 15mA (même si l'intensité de 5mA est généralement la limite supérieure) et une fréquence pouvant varier entre 1Hz et 10 kHz. Une récente revue de la littérature sur ce sujet (James et al., 2018) rapporte un taux de répondeurs autour de 70-80% lorsque l'on stimule à haute fréquence (>5000Hz) et avec une intensité inférieure au seuil de perception par le patient. Plusieurs mécanismes

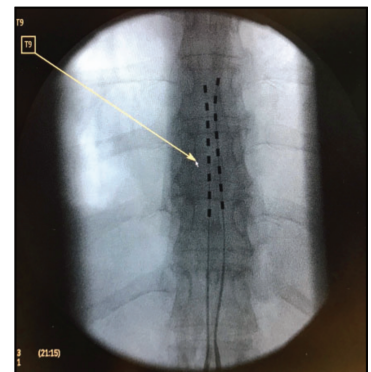


Figure 3 : Cliché radiologique montrant le positionnement de deux électrodes multipolaires (16 plots) le long d'un segment de moelle-épine.

antalgiques sont proposés pour expliquer l'effet antalgique (Guan, 2012; Kunnumpurath et al., 2009) : une activation antidromique des fibres A α / β produisant l'activation d'interneurones inhibiteurs sur les neurones « *Wide-Dynamic-Range* » (ou WDR) à la base de la théorie du « *Gate-Control* » ou encore l'activation de boucles d'inhibitions ascendantes et descendantes passant par le tronc cérébral et notamment le noyau prétectal antérieur.

Les techniques de stimulations non-invasives dans le traitement des douleurs :

Il existe plusieurs dispositifs de stimulations non-invasives qui diffèrent par leurs principes physiques ainsi que par leurs actions thérapeutiques lorsque celles-ci sont démontrées.

1) La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) :

C'est l'une des plus connues et des plus utilisées des stimulations non-invasives qui a fait l'objet de très nombreuses études (>2000). Elle consiste en l'application d'un courant électrique pulsé par des électrodes cutanées sur la zone douloureuse ou sur le trajet du nerf. Ce courant peut se faire avec



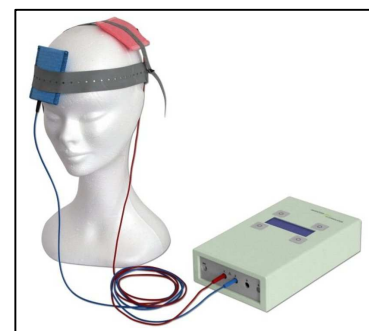
des fréquences basses (≤ 10 Hz) associées généralement à des intensités de courant élevées (30mA) ou des fréquences hautes (50-100Hz) associées à des intensités de courant basses 10mA (Gibson et al., 2017). L'intensité du courant semble être l'un des paramètres primordiaux pour l'efficacité et doit être maintenue à un niveau fort mais non douloureux (Moran et al., 2011). De nombreuses études prévoient dans leur protocole de revoir en cours de stimulation l'intensité afin d'éviter tout phénomène d'accommodation ou d'accoutumance.

L'application de la TENS est variée en termes de pathologies douloureuses et concerne aussi bien des douleurs post-traumatiques que des douleurs d'aspect plus rhumatismale comme les douleurs arthrosiques ou le mal de dos ou encore des douleurs neuropathiques telles que les sciatiques ou les arrachements de plexus. Son efficacité pour traiter les douleurs est soumise à controverse car si de nombreuses études décrivent un effet antalgique chez l'animal (DeSantana et al., 2009; Santos et al., 2013) ou chez l'Homme (Buchmuller et al., 2012; Chitsaz et al., 2009; Tilak et al., 2016), des revues récentes de la littérature critiquent la piètre qualité méthodologique des études ne permettant pas de mettre en évidence un effet antalgique réel

supérieur à l'effet placebo (Gibson et al., 2017; Khadilkar et al., 2008). Pour autant, plusieurs hypothèses ont été émises concernant les mécanismes antalgiques sous-jacents. La plus communément admise pour expliquer un éventuel effet antalgique de la TENS serait l'activation à la surface de la peau de fibres de gros diamètres A-alpha et A-bêta inhibant les fibres nociceptives dans la corne postérieure selon le principe de la théorie du contrôle de porte de Melzac et Wall (Melzack and Wall, 1965; Valeriani et al., 2018). D'autres hypothèses sont évoquées, ainsi l'équipe de (Santos et al., 2013) montre que la TENS basses fréquences permet de diminuer la sensation d'hyperalgésie chez le rat auquel a été injecté de la sérotonine. Ils observent qu'un blocage des récepteurs opioïdes périphériques (naloxone) limite l'effet antalgique de la TENS basses fréquences, révélant ainsi le rôle que pourraient jouer les opioïdes endogènes dans cette stimulation. Une autre étude chez le rat (DeSantana et al., 2009) suggère que les effets de la TENS pourraient être médiés par les voies descendantes inhibitrices de la douleur en provenance de la substance grise périaqueducale (PAG). Toutefois, ces mécanismes antalgiques sont relativement proches de ceux impliqués dans l'analgésie causée par l'effet placebo (Eippert et al., 2009) et par là même, renforcent l'hypothèse que l'effet antalgique de la TENS serait en grande partie due à un effet placebo (Gibson et al., 2017; Khadilkar et al., 2008).

2) La stimulation électrique transcrânienne à courant direct (tDCS) :

La technique de stimulation par tDCS telle qu'elle est actuellement pratiquée est apparue au début des années 2000 (Nitsche and Paulus, 2000). Elle consiste en l'application d'un faible courant électrique à la surface du scalp à travers deux électrodes (anode et cathode) non métalliques et imbibées d'une solution conductrice (NaCl). Comme pour les techniques de stimulation précédentes, les paramètres de stimulation sont



multiples et diffèrent fortement d'une étude à l'autre. Ainsi, concernant la cible de stimulation si la majorité des études s'intéressent au cortex moteur primaire (M1), un certain nombre ont également ciblé le cortex dorso-latéral préfrontal (DLPFC). De même concernant la latéralité de la stimulation, la majorité des études stimulent l'hémisphère controlatéral à la douleur la plus forte mais certaines études stimulent uniquement l'hémisphère gauche, d'autres stimulent l'hémisphère controlatéral à la main dominante (O'Connell et al., 2018). Le courant électrique varie en intensité entre 1 et 2 mA et est de type anodal c'est-à-dire que l'anode est placée en

regard de la cible stimulée. Concernant la durée, la fréquence et le nombre de séance, là encore on observe une forte hétérogénéité entre les protocoles probablement dû au fait qu'aucun d'entre eux n'a démontré de réelle supériorité dans son efficacité. Ainsi la durée de stimulation peut aller de 20 à 30 minutes et le nombre de séances varier entre une séance unique à une par jour pendant 5 jours avec parfois plusieurs semaines de traitement (O'Connell et al., 2018). L'effet antalgique de la tDCS active est estimée à 17% (0.82 points) de baisse pour l'intensité douloureuse ce qui est supérieur au seuil cliniquement intéressant ($\geq 15\%$) (O'Connell et al., 2018). La simplicité et la quasi innocuité de la stimulation par tDCS rendent son utilisation à domicile envisageable. L'intérêt de l'autostimulation est réel, elle permettrait de réduire les déplacements pour le patient et de lui faire bénéficier d'une stimulation dès lors que l'effet antalgique disparaît. Plusieurs projets sont en cours et l'intérêt clinique a été investigué chez des patients souffrant de névralgie trigéminal par l'équipe de (Hagenacker et al., 2014). Ils montrent une efficacité de la technique pour diminuer l'intensité des douleurs mais pas le nombre de crises.

D'un point de vue neurophysiologique, les effets de la tDCS se différencient des autres techniques de stimulation du fait que le champ électrique statique qu'elle produit ne déclenche pas de potentiels d'actions dans les neurones corticaux. La tDCS fait varier l'excitabilité en modulant la polarisation de la membrane neuronale (Nitsche et al., 2008). Cet effet modulateur sur l'excitabilité corticale dépendrait de la taille des électrodes, de la force du courant et de la durée d'application de ce dernier. Effectivement, une durée de stimulation rallongée renforcerait les effets à long termes (Nitsche and Paulus, 2001). Il a été décrit qu'une stimulation anodale aurait un effet exciteur alors qu'au contraire une stimulation cathodale favoriserait une hyperpolarisation (Nitsche et al., 2008). Toujours selon la même étude, les effets à long termes de la tDCS mettraient en jeu des phénomènes de potentialisation et dépression à long terme (LTP/LTD) impliquant la synthèse de protéines pouvant modifier les concentrations intracellulaires d'AMPC et de calcium comme montré chez le rat (Hattori et al., 1990; Islam et al., 1995). L'une des limites de la tDCS réside dans l'utilisation d'électrodes relativement larges (35cm^2) ne permettant pas une stimulation focale.

Une 3^{ème} technique de stimulation non-invasive par l'utilisation d'un champ-magnétique pulsé a été développée au milieu des années 80 et connaît depuis un intérêt assez fort tant dans la recherche en neurosciences que dans ses applications cliniques. Il s'agit de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) qui fait l'objet du chapitre suivant. Enfin, d'autres techniques plus confidentielles de stimulations non-invasives existent, tRNS,

RINCE ou le CES, mais elles n'ont fait l'objet que de très rares publications (O'Connell et al., 2018).

Chapitre 3 : la neuromodulation non-invasive par rTMS :

Principes physiques de la rTMS :

1) Loi de Lenz-Faraday sur l'induction électromagnétique :

Depuis le XIX siècle et les travaux de Michael Faraday sur l'électromagnétisme (1831) et Heinrich Lenz (1834), nous savons que la variation d'un champ-magnétique sur une bobine (élément conducteur) est capable d'induire à distance un champ-électrique.

Ce principe est appelé loi de Lenz-Faraday (Figure 1.1) :

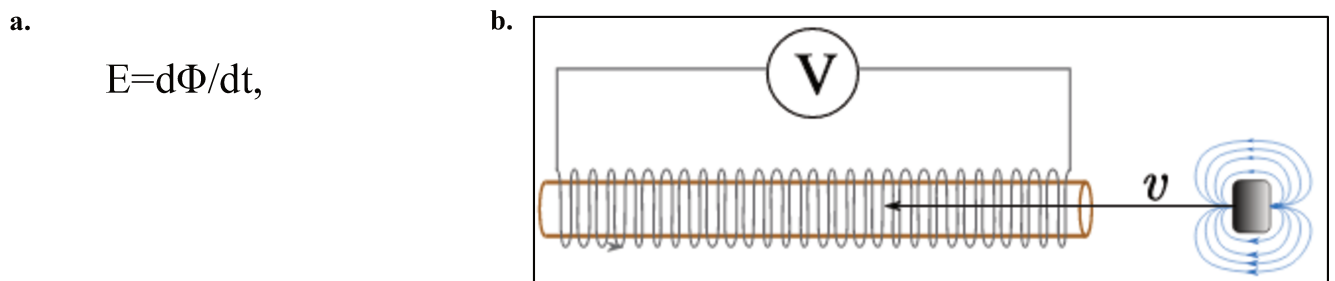


Figure 1.1: a. Equation de l'induction électro-statique ou loi de Faraday, $E=$ courant induit (ou force électromotrice) en Volt et $d\Phi/dt =$ la variation du flux de champ magnétique au cours du temps ; b. L'expérience de Faraday : un aimant traversant une bobine crée un champ-magnétique (Khanacademy©).

L'équation nous apprend que la variation du champ-magnétique est indispensable à l'induction de la force électromotrice.

2) Application des principes électromagnétiques à la stimulation TMS :

Le principe d'induction électromagnétique mis en évidence par Faraday a été utilisé plus de 150 ans plus tard en 1985 par (Barker et al., 1985) pour créer la première stimulation magnétique transcrânienne (TMS). Dans la technique de TMS, il s'agit de créer un champ-magnétique dont le flux varie très rapidement ($200\mu s$) afin d'induire à distance, dans le cerveau, un courant électrique modifiant le fonctionnement neuronal. Pour se faire, un générateur envoie un fort courant électrique pulsé ($\cong 3000V$) à l'intérieur d'une sonde (bobine de cuivre) créant ainsi un champ-magnétique transitoire et puissant (autour de 1,5 Tesla). Appliquée à la surface du scalp, la sonde de stimulation correspond à « l'aimant » produisant un champ-magnétique pulsé. Les neurones de la surface du cortex en regard de la sonde correspondent à « l'élément conducteur » dans lequel est induit le courant électrique. L'induction électromagnétique serait

la résultante de deux phénomènes : le changement rapide de champ-magnétique (loi de Faraday) et l'accumulation de charges dans les interfaces tissus-air (Roth et al., 1991). Elle se fait dans les tissus nerveux à la surface du cortex et dans les tissus périphériques (Wagner et al., 2009) et dépend de la forme de la sonde stimulation, de son positionnement, de la distribution relative du tissu nerveux sous-jacent et enfin de la forme du stimulus produit.

3) Paramètres techniques de la stimulation magnétique :

Géométrie des sondes de stimulation :

Initialement, la TMS utilisait une sonde de stimulation composée d'un unique enroulement de fil de cuivre. Les sondes circulaires (Figure 1.2) simples induisent un courant sur tout le périmètre de l'enroulement de cuivre. Ce courant est donc dispersé et peu profond (couches superficielles du cortex). Ces sondes sont recommandées pour les stimulations simples (TMS) d'une aire motrice peu précise (membre supérieur).



Figure 1.2 : Sonde plane circulaire (modèle C-100 Magventure®)

Aujourd'hui, la sonde de stimulation la plus utilisée est plane et comporte deux bobines (modèle « Butterfly-coil ») (Figure 1.3) :

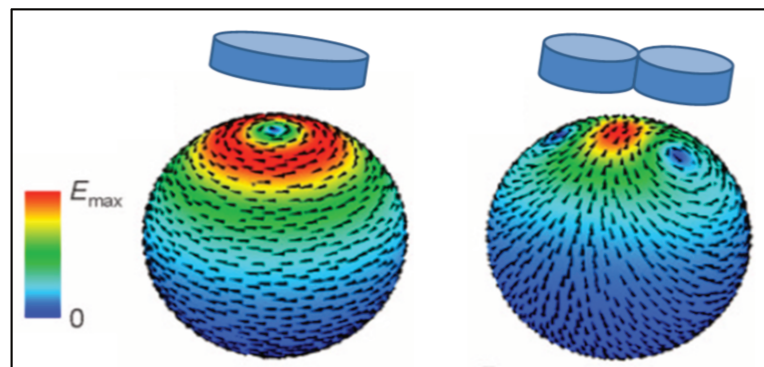


Figure 1.3 : **a.** Sonde plane avec deux bobines (modèle B-65 Magventure®) **b.** Intérieur de la même sonde avec l'enroulement des bobines de cuivres et le système de refroidissement.

Elle offre l'avantage d'être plus focale qu'une sonde avec un enroulement simple (Figure 1.4), le courant étant induit à l'intersection entre les deux bobines (hot spot), il peut atteindre des profondeurs plus importantes entre 2 et 3cm (zone motrice des membres inférieurs) (Deng et al., 2013; Klomjai et al., 2015). Cette précision et profondeur de stimulation ont fait l'objet de nombreuses recherches pour en accroître les performances : miniaturisation, utilisation de plaque de blindage (Shunqi Zhang et al., 2013), ... Toutefois aucune de ces solutions n'a pour

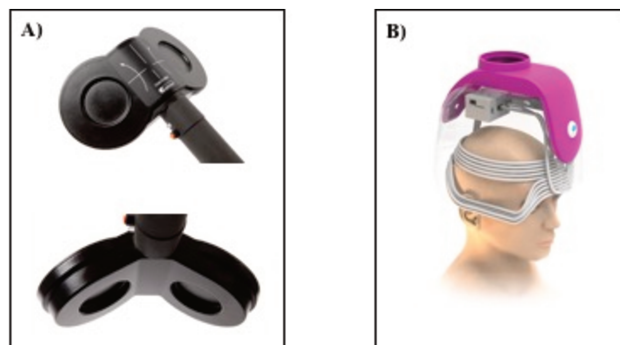
l'heure été concluante car elles entraînaient des échauffements des matériaux ou encore une perte d'intensité du champ produit (Wagner et al., 2009).

Figure 1.4 : Champ électrique induit à la surface d'une sphère par une sonde circulaire versus une sonde en forme de 8 (d'après Deng et al., 2013).



Enfin, d'autres formes de sondes ont été développées afin d'améliorer la stimulation comme la sonde circonflexe (Figure 1.5a) ou encore la sonde en H (Figure 1.5b). Toutefois, du fait de la sphéricité imparfaite et différente du crâne d'un patient à l'autre, mais également à cause du coût élevé de ces prototypes de sondes, leur utilisation reste compliquée et marginale.

Figure 1.5 : **a.** Sonde circonflexe avec un angle de 120° (modèle DB-80 Magventure® ; **b.** Sonde en H (Gersner et al., 2016).



Position de la sonde :

Le positionnement de la sonde sur le scalp est un paramètre à prendre en considération lors de la stimulation. Effectivement, dans le cas de l'utilisation d'une sonde en forme de 8, si l'on considère un point cible, il est théoriquement possible de faire varier l'orientation des deux bobines à 360° autour de ce point (Figure 2.1).

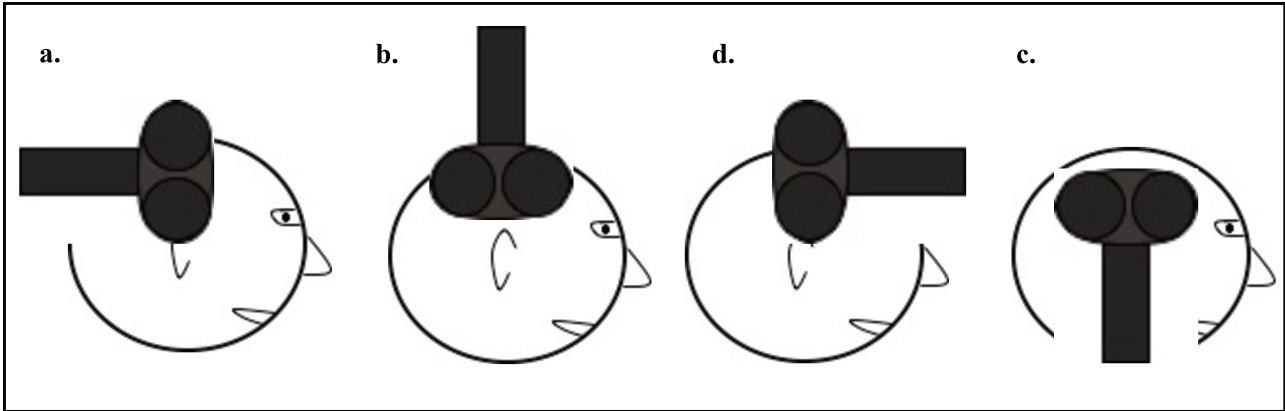


Figure 2.1 : Positions possibles de la sonde de stimulation pour une même cible. **a.** et **d.** sur l'axe antéro-postérieur, **b.** et **c.** dans le plan coronal.

De plus, il est possible avec ces sondes de modifier le sens du courant envoyé dans les bobines (postéro-antérieur ou l'inverse, Figure 2.2), modifiant alors le sens du champ-magnétique produit.

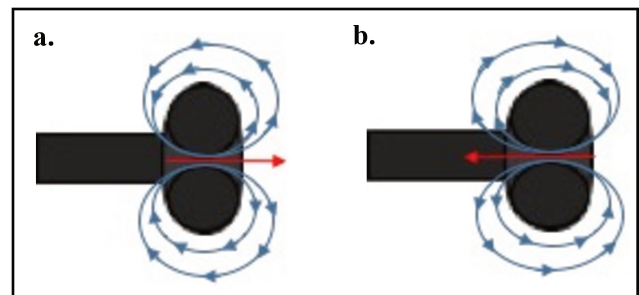


Figure 2.2: Il existe deux sens possibles pour le champ-magnétique : **a.** Champ Postéro-Antérieur et **b.** Champ Antéro-Postérieur

Il a été montré que la position optimale pour stimuler les neurones pyramidaux était une position de la sonde perpendiculaire au sillon inter-hémisphérique avec un courant postéro-antérieur comme sur la Figure 2.2a. (Sakai et al., 1997).

Types, formes et fréquences des stimulus magnétiques :

Il existe plusieurs formes de « pulses » magnétiques : monophasique, biphasique, paired-pulsed (Figure 2.3). Pour chacune d'entre elles, différentes fréquences sont possibles : la TMS simple (pulse unique), la rTMS : basses fréquences ($\leq 1\text{Hz}$) /hautes fréquences ($\geq 5\text{Hz}$) et les thêta-burst (50Hz).

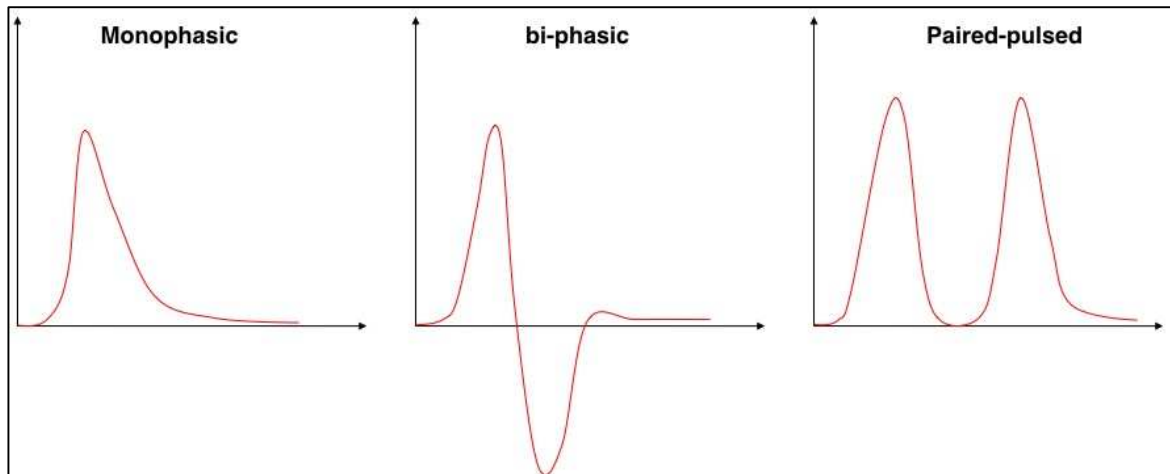


Figure 2.3: Représentation graphique des 3 types d'ondes magnétiques pouvant être produites en rTMS (Monophasic, Bi-phasic, Paired-Pulsed).

Les effets neurophysiologiques de ces paramètres sont abordés dans la partie « Mécanismes neurophysiologiques sous-jacent à la stimulation magnétique ».

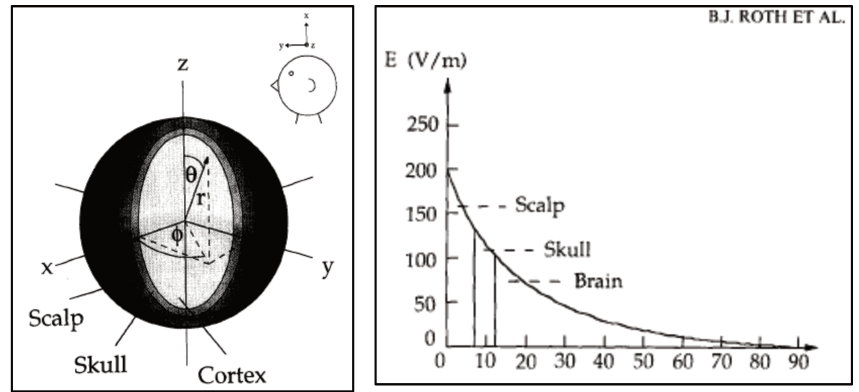
Distribution du champ-magnétique dans le crâne :

L'estimation de la distribution du champ-magnétique dans le crâne pendant la TMS est fondamentale pour en comprendre les effets sur les neurones et prédire les mécanismes d'activation, la localisation et la profondeur de stimulation. L'étude de la distribution des champs électromagnétiques a fait l'objet de nombreux travaux de modélisation à partir de modèles numériques de tête (« head-models ») et plus rarement de modèles animaux et humains.

1) Modèles numériques de distribution du champ-électro-magnétique :

Les premières équipes ayant étudié la distribution du champ électromagnétique ont développé des « head-model » relativement simples à 3 couches : le scalp, le crâne et le cortex (Figure 3.1a, Roth et al., 1991) où le cerveau est considéré comme un solide parfaitement sphérique avec une conductivité uniforme.

Figure 3.1 : **a.** Modèle basique à 3 couches : le scalp, l'os et le cortex **b.** Estimation du champ électrique produit en fonction de profondeur sous la surface de la sonde (d'après Roth et al., 1991).



Malgré la simplicité des modèles utilisés, plusieurs propriétés sont mises en évidence : l'intensité du champ électrique induit décroît rapidement avec la distance à la sonde (Figure 3.1b) et la configuration géométrique de la sonde joue un rôle primordial dans l'induction du champ électrique, révélant ainsi la meilleure précision et profondeur de stimulation obtenue avec la sonde en forme de 8.

Avec la généralisation des images IRM, la qualité des « head-models » numériques c'est accrue. Ils sont plus réalistes et permettent la dissociation entre des structures de différentes conductivités à l'intérieur même du cerveau (Kim et al., 2006; Thielscher and Kammer, 2002; Wagner et al., 2004b). Pour cela, les « head-model » comprennent différents éléments finis : peau (4-5mm d'épaisseur), os (5-10), liquide céphalo-rachidien (2-3mm), matière grise (4-5mm) et matière blanche (130mm oreille à oreille), chacun ayant une conductivité propre. Effectivement, la conductivité des tissus joue un rôle majeur dans l'induction du champ électrique. Ainsi, le liquide céphalo-rachidien (LCR) dont la conductivité est 4 à 5 fois supérieure à celle des autres tissus environnants, a montré grâce à ces modèles (Wagner et al., 2004b) qu'il était le principal élément d'induction du champ électrique produit, particulièrement au niveau de l'interface avec la matière grise (Figure 3.2, Wagner et al., 2009).

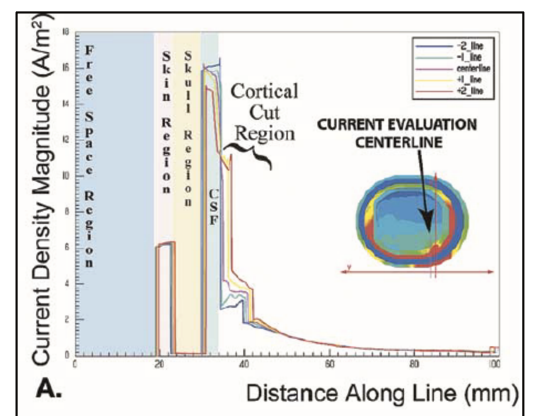


Figure 3.2 : Intensité (A/m^2) du courant produit par la rTMS en fonction de la profondeur de la stimulation. Avec un pic principal de courant au niveau de l'interface LCR (=CPF) et de la matière grise et un pic moins important dans le scalp (d'après Wagner et al., 2009).

Ce travail de modélisation intégrant la conductivité des différents tissus a également permis de préciser le lieu d'induction préférentiel dans des tissus ayant une permittivité

similaire comme c'est le cas entre matière grise (MG) et matière blanche (MB) où cette dernière est bien moins conductrice et a donc moins de champ induit.

A noter que la permittivité est la propriété physique qui décrit la réponse d'un milieu donné à un champ-électrique appliqué. Si le champ est uniforme et isotrope alors c'est un simple coefficient de permittivité (ϵ) qui est appliqué à E le champ électrique. La permittivité de l'eau est de 78,5, celle de l'air est proche de 1 (comme le vide). La permittivité dépend de l'humidité, de la température, et d'autres facteurs... mais aussi du champ électrique appliqué. Il semblerait que la permittivité des tissus ne varie peu ou pas en-dessous d'une fréquence de 100Hz et peut donc être considérée comme négligeable en rTMS (Wagner et al., 2004b).

Ces modèles numériques complexes montrent également que la zone d'induction électrique dépasse largement la zone corticale du muscle de la main visée. Ainsi, différentes positions de la sonde sur le crâne peuvent déclencher le même muscle mais avec des intensités de stimulation différentes ce qui pose le problème de la précision de la stimulation. Cette dernière est estimée entre 100-200mm² (Figure 3.3, Wagner et al., 2009) avec une profondeur d'environ 2cm en-dessous du scalp. La précision et la profondeur de la zone stimulée sont dépendantes de l'intensité de stimulation et varient de manière contraire lorsque l'intensité augmente. Ainsi, augmenter l'intensité de stimulation pour atteindre une zone plus profonde réduit la précision de la zone stimulée avec de possibles répercussions sur les effets produits (Wagner et al., 2009).

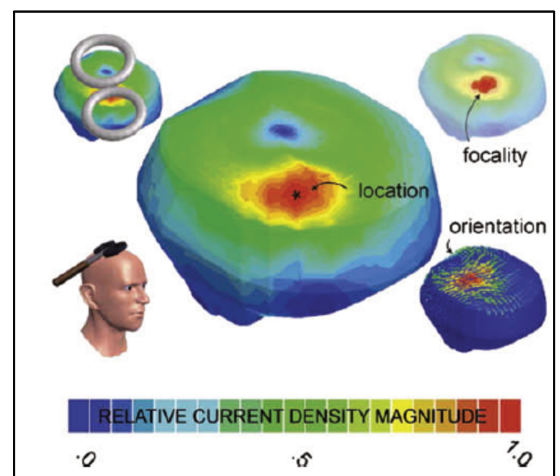


Figure 3.3 : D'après les études de modélisation, le champ-électrique induit s'étendrait sur une surface corticale variant entre 100 et 200mm² (d'après Wagner et al., 2009).

Enfin, les modèles numériques ont également permis d'étudier la distribution du champ-électromagnétique dans les cerveaux ayant subi une destruction du tissu cérébral comme après les AVC. Effectivement, après ce type de lésion il est observé une augmentation de la quantité de LCR (Jacobs et al., 2001) ce qui provoquerait au final une perturbation dans l'induction du champ électrique par rapport à un tissu « normal » (Wagner et al., 2004b). (Wagner et al., 2006) estiment ainsi que la lésion après un AVC impacte de manière significative le champ électrique induit (20% de différence) dans la zone stimulée par rTMS lorsqu'elle se situe au niveau de la lésion (≤ 1 cm) mais également à distance moyenne (2-3cm). Les courants du champ magnétique sont attirés par les zones à moindre résistance comme la zone de la lésion où l'on

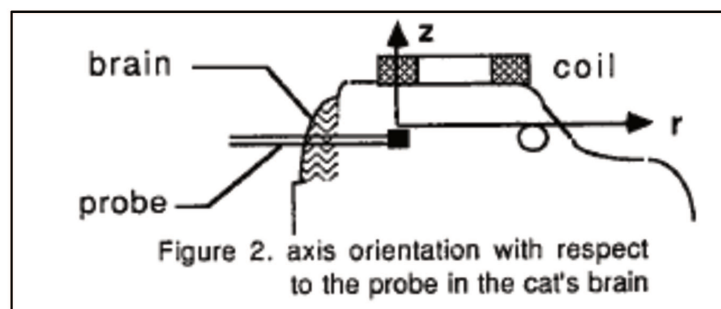
retrouve plus de LCR et où l'on peut atteindre jusqu'à 188% de différence (en plus ou en moins) dans le courant induit entre tissu sain/tissu lésée. D'un point de vue fonctionnel, ces différences importantes démontrent que le PEM peut ne pas être un bon indicateur pour déterminer l'intensité de stimulation lorsqu'il est réalisé dans une zone endommagée pour stimuler une zone saine ou inversement. Il y a de plus très fréquemment une perte dans la précision de la stimulation produite dans les zones touchées avec parfois deux zones activées et séparées par plus d'un 1cm (Wagner et al., 2006).

2) Modèle in-vivo et enregistrement du champ-électromagnétique :

L'enregistrement du champ-magnétique et sa modélisation dans des conditions proches de la réalité, c'est-à-dire sur des modèles in-vivo est difficilement réalisable. Effectivement, la stimulation par rTMS entraîne rapidement un échauffement des électrodes et sondes métalliques qui enregistrent le champ-magnétique ou le courant électrique induit. Il en résulte des risques importants de destruction du tissu nerveux environnant ainsi que des risques de déclenchement d'une crise épileptique. En conséquence, la stimulation par rTMS est fortement contre-indiquée lorsqu'il y a une présence de matériel, clip métallique...etc à l'intérieur de la boîte crânienne et ceci explique la quasi absence d'étude avec ce type de modèle in-vivo.

Toutefois, des équipes ont enregistré les champ-magnétiques produits en rTMS chez l'animal (Figure 3.4). L'équipe de (Tay et al., 1989) a montré chez le chat que le champ-magnétique diminuait avec la distance à la sonde de stimulation. Ils montrent aussi que des éléments anatomiques comme l'épaisseur du crâne et la résistivité des tissus influeraient sur la propagation du champ-magnétique. Ainsi, ils relèvent que la présence du crâne diminue de 15% l'intensité du champ-électrique induit dans le cerveau.

Figure 3.4 : Schéma expérimental de la sonde de stimulation et de la sonde d'enregistrement du champ à l'intérieur d'un crâne de chat (Tay et al., 1989).



Une seule étude (Wagner et al., 2004a) a enregistré le champ-magnétique et électrique produit par une stimulation TMS à l'aide d'une électrode intracrânienne profonde chez un patient épileptique. L'expérience conduite à une puissance de stimulation à 7% de la capacité de la machine a permis d'enregistrer un champ-magnétique de 0.14 T à 1cm de profond et un champ électrique de $12\mu\text{A}/\text{cm}^2$ (Figure 3.5). Cette expérience est la seule à ce jour à avoir enregistré in-vivo chez l'Homme une stimulation par rTMS. Cela s'explique essentiellement par les règles de sécurité (Lefaucheur et al., 2011a) qui contre-indiquent fortement une stimulation magnétique qui pourrait créer l'échauffement des électrodes, des lésions et/ou des crises d'épilepsie.

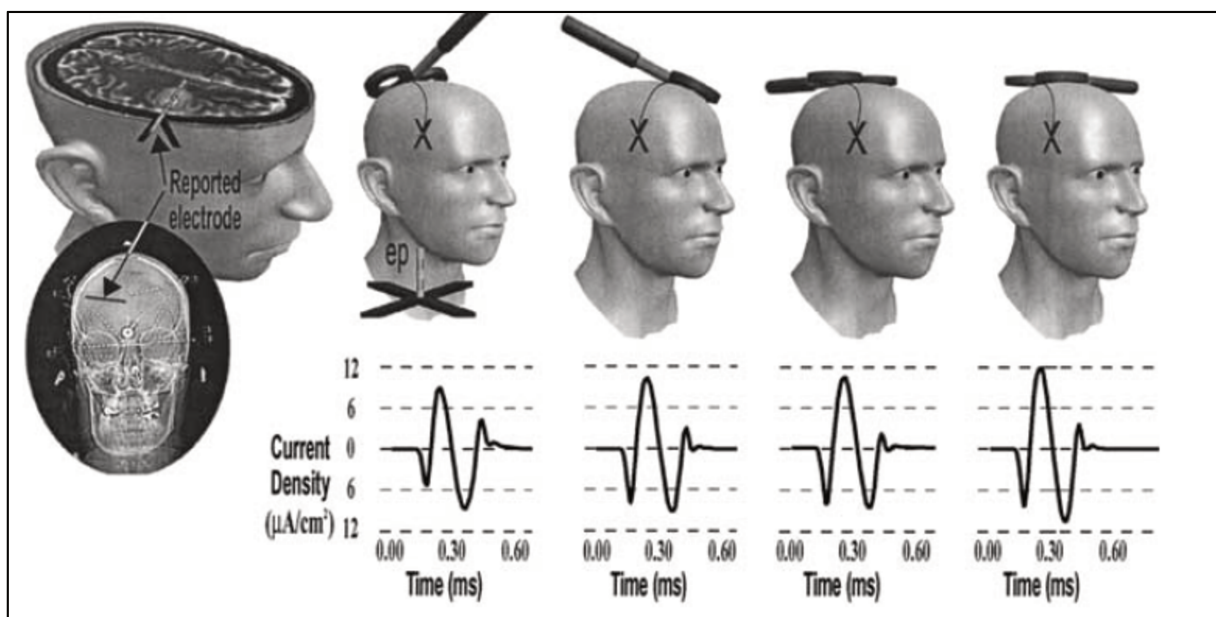


Figure 3.5 : L'électrode était située dans le cingulaire droit pour sa position horizontale. Le plus grand signal enregistré par les électrodes était à la position Cz90. Ce qui correspond à l'axe de la sonde de stimulation parallèle verticalement et horizontalement à l'électrode. La densité de courant de crête enregistrée était de 12 mA / cm² (Wagner et al., 2004a).

Il n'existe à ce jour aucune étude ayant réalisé l'enregistrement du champ-magnétique sur cadavre et plus généralement une quasi inexistence de travaux et d'expérimentations sur des modèles in-vivo et ex-vivo. L'enregistrement du champ-magnétique et l'étude de son comportement dans des conditions proches du réel revêtent un intérêt majeur afin de confronter les modèles numériques et asseoir nos hypothèses quant à la zone corticale stimulée et aux

paramètres qui la caractérisent. Face à ce constat, nous avons décidé de réaliser une expérience d'enregistrement du champ-magnétique produit par la rTMS sur un modèle ex-vivo humain (cadavre) qui sera abordé dans le Chapitre 7 (**Etude 5**).

Interactions entre le champ électromagnétique et les neurones :

1) Modèles numériques :

Les premiers modèles numériques utilisaient des modèles de neurones avec une longueur infinie (Basser and Roth, 1991; Roth and Basser, 1990). L'induction électrique produit alors une dépolarisation de la membrane à l'endroit où le champ-électrique décroît le plus vite (plus fort gradient de champ électrique). Ces modèles sont valables pour l'analyse de la stimulation magnétique périphérique où les axones sont relativement longs par rapport à la taille de la sonde de stimulation mais ne sont pas applicables au niveau central où les neurones sont beaucoup plus petits, avec des embranchements, des coudes et de multiples connexions. Au niveau central, c'est donc le modèle « finis » de neurone qui est utilisé (Nagarajan et al., 1993a). Ce modèle se base sur la méthode de l'élément finis tirée de la formule de Roth et al. (Roth et al., 1991), issue de l'équation des câbles :

$$\boxed{-\lambda^2 \frac{\partial E_x}{\partial x}},$$

Il permet de mettre en évidence 3 propriétés dans l'induction électrique neuronale : i/ l'induction se produit là où l'axone forme des « coudes », des jonctions (axone-soma et axone-bouton synaptique) et ce, même en l'absence d'un fort gradient dans le champ électrique (Nagarajan et al., 1993b). ii/ la dépolarisation est favorisée au niveau des interfaces entre tissus ayant des conductivités différentes. iii/ La dépolarisation a lieu dans les interneurones et neurones corticaux parallèles à la surface corticale (Silva et al., 2007) même si cette dernière assertion est à relativiser car (Wagner et al., 2004b) montrent que 30% du courant induit au niveau du « hot-spot » se fait dans des fibres perpendiculaires. Les modèles prédisent que la stimulation des corps cellulaires et des dendrites est beaucoup moins fréquente (Nagarajan et al., 1993b) du fait qu'elle nécessite une plus forte intensité de champ.

(Silva et al., 2008) montrent grâce à leur modèle que le courant induit activerait les neurones pyramidaux (de gros diamètre) au niveau du bord du gyrus (Figure 4.1) et ce, même à faible intensité mais également les fibres horizontales situées dans le gyrus (interneurones) ainsi que les fibres présentant des coudes et terminaisons dans la zone du rebord/lèvre du gyrus (r1). Enfin, ils observent une diminution du courant induit dès lors que ce dernier atteint la limite entre matière grise et matière blanche.

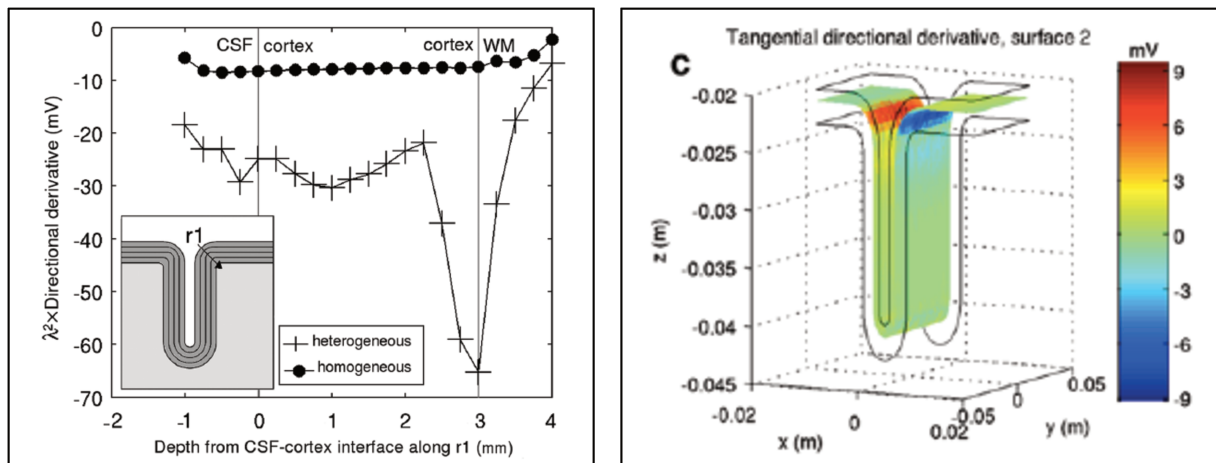


Figure 4.1 : a. Le champ-électrique induit est de plusieurs mV dans le compartiment liquidien et dans les premières couches du cortex mais décroît très fortement à l'interface entre matière grise et matière blanche b. La zone d'électro-induction maximale se situerait au niveau de la transition entre les berges horizontales et verticales zone de replis du gyrus (Silva et al., 2008).

Sachant que l'orientation des deux principaux types de neurones présents dans le cortex (les cellules pyramidales (75% des neurones corticaux) et les cellules en étoiles) est majoritairement perpendiculaire à la surface (Schnitzlein, 1999), ces résultats renforcent l'hypothèse que l'induction électromagnétique active directement ces 2 types de neurones au niveau du replis du gyrus alors qu'au niveau de la surface plane du gyrus ce sont majoritairement les interneurones horizontaux qui sont activés.

Ces modèles trouvent toutefois leurs limites lorsqu'on les applique à des cerveaux lésés, comme c'est également le cas pour la distribution générale du champ-magnétique décrite précédemment. Effectivement, du fait que les propriétés électriques et anatomiques des neurones ont été altérées dans ces zones nerveuses endommagées, les modèles prédisant les pics électriques dans les zones de « coudes » et de jonctions neuronales ne sont plus applicables (Wagner et al., 2006). De plus la direction du champ électrique produit dans les tissus touchés va varier, or cette direction impact également l'activation neuronale. Ceci renforce donc les incertitudes cliniques à stimuler une zone endommagée du fait qu'il est difficile de prévoir à la

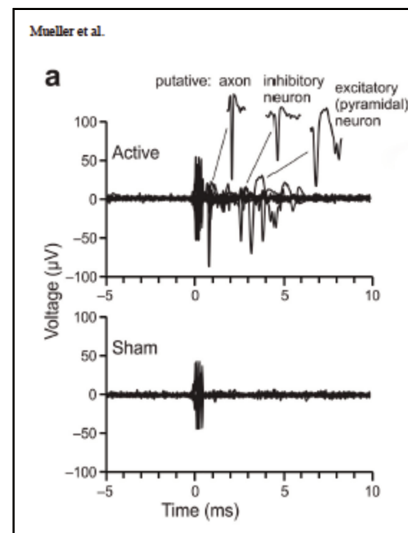
fois la zone stimulée mais également l'intensité réelle du champ électrique produit et par conséquent, les effets probables produits au niveau neuronal.

2) Modèles *in-vitro*/*in-vivo*:

La difficulté des enregistrements *in-vivo* comme c'est le cas chez le chat anesthésié (Allen et al., 2007) pour l'étude des effets à moyen terme de la TMS ou sur des neurones isolés *in-vitro* chez le rat (Radman et al., 2009), réside dans les nombreux artefacts durant l'enregistrement rendant les données difficilement exploitables. Pour autant, l'équipe de Radman et al. a réussi à enregistrer l'activité électrique neuronale dans les cellules pyramidales et les interneurones de rats après une stimulation TMS ce qui leur permet de prédire chez l'Homme une puissance minimale de champ-électrique pour l'activation neuronale de 1.44mV quand d'autres, toujours à partir d'un modèle animal chez le rat (Banerjee et al., 2017), parlent d'une intensité de champ-magnétique minimum de 60mT pour déclencher un potentiel d'action.

Avec une méthode différente d'enregistrement unitaire de neurones chez le macaque, (Mueller et al., 2014) mettent en évidence une « série » d'activations durant les microsecondes suivant le pulse de TMS, respectivement : axone, interneurone puis neurone pyramidal excitateur.

Figure 4.2 : L'enregistrement unitaire d'un neurone chez le macaque montre une réponse stéréotypée d'activation : axone, interneurone puis neurone pyramidal (d'après Mueller et al., 2014).



Cette séquence d'activation semble cohérente avec celle enregistrée de longue date chez l'Homme durant la stimulation électrique anodale directe sur le cortex moteur. Il était en effet décrit une activation de la voie cortico-spinale en plusieurs étapes : activation directe D-waves (1^{er} volée de P.A) des cellules pyramidales puis d'autres volées entre 3 et 4.5ms plus tard, les I-waves (Kernell and Chien-Ping, 1967) correspondant à des activations indirectes avec une

activation d'un interneurone excitateur précédant et conditionnant l'activation de la cellule pyramidale.

C'est cette séquence d'activations trans-synaptiques, nommée I-waves, par des interneurons que semble produire majoritairement la TMS. Les activations cortico-spinales directes, les D-waves, seraient beaucoup moins fréquentes car elles nécessitent des intensités de champs élevées (Di Lazzaro et al., 2004, Klomjai et al., 2015). Cette séquence d'activation indirecte est cohérente avec le modèle théorique précédemment décrit (Silva et al., 2008) qui suggère que le courant induit se fait dans le plan parallèle au scalp favorisant de fait la stimulation des interneurons horizontaux au niveau du gyrus.

Enfin, des études (Esser et al., 2005; Lazzaro et al., 2001) chez l'Homme et sur les modèles de connexions thalamo-corticales ont mis en évidence l'importance du sens du courant (et donc du champ-magnétique) dans la bobine lors de stimulations. Une orientation classique postéro-antérieure déclencherait un 1^{er} I-waves à 1-1.4ms après la stimulation alors qu'une orientation antéro-postérieure activerait un I-waves plus retardé à 3.6-4.5 ms (soit équivalent à I-waves 3). Cette différence provient probablement de la géométrie du tissu cortical de la zone motrice dont l'orientation la rend plus facilement excitable par une stimulation postéro-antérieure.

Mécanismes neurophysiologiques sous-jacents à la stimulation magnétique :

La stimulation magnétique simple (TMS) ou répétée (rTMS) provoque une modulation de l'activité neuronale à la surface du cortex. Des modifications se produisent à la fois à l'échelle du neurone, de la connexion synaptique et à l'échelle fonctionnelle.

1) Au niveau de l'activité neuronale et des connexions synaptiques :

Modification de l'excitabilité du neurone :

L'induction électromagnétique produit sur les neurones corticaux des modifications de leur état d'excitabilité. Plusieurs équipes ont montré sur des modèles in-vivo chez le rongeur (Banerjee et al., 2017; Vlachos et al., 2012) que dès le premier « pulse » se produisait des modifications de l'état électrique du neurone par l'ouverture de canaux sodiques voltages dépendants et que ces changements se maintenaient lors des stimulations longues durées (plusieurs secondes) en rTMS à 10 ou 20Hz.

Au milieu des années 90, la technique de TMS connaît une évolution technologique majeure puisqu'il a été possible de faire varier les fréquences de stimulation. Elle devient alors rTMS pour « repetitive Transcranial Magnetic Stimulation » et il est désormais possible de réaliser des stimulations avec une fréquence pouvant varier de 0.1Hz à 50Hz. Ce paramètre qu'est la fréquence de stimulation semble jouer un rôle dans l'excitabilité neuronale avec la possibilité de produire un effet excitateur ou au contraire inhibiteur (hyperpolarisant) selon le type de fréquence utilisée.

Il est ainsi décrit qu'une stimulation répétée à 1Hz diminuerait l'excitabilité corticale (Iyer et al., 2003). Cette hyperpolarisation a fait l'objet de nombreuses recherches (Fisher et al., 2002; Hanajima et al., 1998) avec notamment l'hypothèse de mise en jeu de neurones inhibiteurs (Esser et al., 2005). Ce n'est que récemment qu'elle a été clairement mise en évidence par l'équipe de (Murphy et al., 2016) grâce des enregistrement in-vivo chez le rats. Ils montrent qu'une stimulation TMS (donc basses fréquences) active uniquement dans la première couche corticale (L1) des interneurons inhibiteurs GABAergiques provoquant une diminution du Ca²⁺ dans les dendrites des cellules pyramidales des couches plus profondes. Ce mécanisme d'action de la TMS ou rTMS basses fréquences apporte une preuve neurophysiologique à l'hypothèse selon laquelle les stimulations basses fréquences permettent de créer des « lésions virtuelles » ou tout du moins d'inhiber partiellement l'activité neuronale de la zone stimulée.

La stimulation hautes fréquences (>5Hz) est décrite comme étant excitatrice. Il a été montré de longue date qu'elle permettait d'augmenter la réponse fonctionnelle (PEM) lors d'une stimulation motrice hautes fréquences (Modugno et al., 2001). Plus récemment, il a été montré sur le neurone isolé de rats que la stimulation à 20Hz augmentait l'état d'excitation à un niveau proche du seuil de dépolarisation (Banerjee et al., 2017) ce qui est cohérent avec l'hypothèse d'une excitation facilitée.

Effet à long terme et modulation de la plasticité neuronale :

Il est fréquemment décrit après les stimulations par rTMS des effets rémanents de quelques minutes (Iyer et al., 2003) à plusieurs semaines (Pommier et al., 2016). Cette rémanence impliquerait des phénomènes de neuroplasticité dont on retrouve des marqueurs comme la protéine C-FOS ou le facteur neurotrophique BDNF dont la présence s'accroît après des stimulations prolongées par rTMS (Aydin-Abidin et al., 2008; Gersner et al., 2011; Zhang et al., 2007). D'autres (Zangen and Hyodo, 2002) évoquent une possible influence de la stimulation par rTMS sur l'expression génétique avec des effets sur la production de glutamate

et de dopamine mais également des modifications de la concentration calcique intra-cellulaire (Banerjee et al., 2017). Tous ces éléments renforcent l'hypothèse que des phénomènes de plasticité cérébrale tels que la « long-term potentiation » (LTP) et « long-term depression » (LTD) puissent se produire selon que la stimulation ait été excitatrice ou inhibitrice. La LTP correspond à un renforcement des échanges synaptiques alors que la LTD correspond à une diminution de cette activité synaptique. Chez le lapin, il a été montré un phénomène de LTP lors de la stimulation répétée des neurones pyramidaux avec un renforcement de l'amplitude d'excitation post-synaptique (Bliss and Gardner-Medwin, 1973). La stimulation pré/post synaptique avec 10 ms entre le pré et le post renforce le LTP. Ce processus de potentialisation à long terme a été montré sur le neurone après une stimulation à 20Hz en rTMS (Banerjee et al., 2017), elle passerait principalement par les récepteurs NMDA (Simonetta-Moreau, 2014; Vlachos et al., 2012) dont la stimulation répétée (>600 pulses) à hautes fréquences (>5Hz) déclencherait une cascade d'activations cellulaires. Plusieurs mécanismes seraient en jeu : augmentation rapide du calcium (Ca^{2+}) intra-cellulaire renforçant la sensibilité au glutamate en pré et post synaptique (Hoogendam et al., 2010) mais également une voie médiée par le monoxyde d'azote (NO). Pour le mécanisme inverse de dépression à long terme, il a été montré qu'il nécessite une stimulation longue (>600 pulses) et à basses fréquences (<1Hz) (Simonetta-Moreau, 2014). Là encore, les mécanismes passeraient par une activation des récepteurs NMDA mais qui provoqueraient dans ce cas une augmentation lente du Ca^{2+} intra-cellulaire avec pour conséquence une diminution de l'excitation pré/post-synaptique.

Par certaines techniques il serait également possible d'influer sur cette plasticité pour en renforcer l'effet. C'est le cas de la technique du « priming » basée sur les principes de métaplasticité (Iyer et al., 2003; Mockett et al., 2002). La métaplasticité consiste dans le fait qu'une stimulation neuronale modulant la plasticité synaptique peut avoir son effet amplifié par une stimulation ultérieure, « c'est en quelque sorte la plasticité de la plasticité » (Abraham, 2008). Ce phénomène physiologique décrit à de nombreuses reprises chez l'Homme pourrait être utilisé pour renforcer l'effet inhibiteur ou excitateur d'une stimulation. Ainsi, (Iyer et al., 2003) montre chez 26 patients qu'une stimulation hautes fréquences (4-8Hz) de très courte durée juste avant une stimulation à basses fréquences d'une durée plus longue permet de renforcer l'effet inhibiteur de la stimulation basses fréquences. C'est certainement un phénomène analogue qui se produit lorsque l'on augmente l'excitabilité d'une zone corticale d'un patient en lui demandant de réaliser une contraction volontaire d'un muscle activant cette zone avant la stimulation (Samii et al., 1996) ou lorsque l'on stimule de manière quasi synchrone un nerf périphérique et le cortex en rTMS pour créer une stimulation associée qui

par la suite influence les volées de potentiels d'actions corticaux-spinaux descendants retardés (Di Lazzaro et al., 2009). Enfin, la forme du stimulus en lui-même pourrait avoir une influence, la stimulation « paired-pulse » qui est régulièrement utilisée pour explorer l'excitabilité corticale pourrait faire varier les périodes de facilitation post-stimulation et ainsi possiblement renforcer les effets de la rTMS (Kallioniemi et al., 2018).

2) A l'échelle corticale :

Les effets de la rTMS ne semblent pas se circonscrire à une modulation de l'activité neuronale sous-jacente à la stimulation et modifient de manière plus globale l'activité corticale des zones à proximité de la stimulation mais aussi à distance. Cet effet fut mis en évidence par les premières études en imageries (Figure 5.1) (Fox et al., 2004; Paus et al., 1997).

Puis confirmés à de nombreuses reprises chez l'animal (Seewoo et al., 2018) et chez l'Homme (Tracy et al., 2010) où il a été montré qu'une stimulation à 1Hz diminuait l'activité corticale sous-jacente à la stimulation mais également à distance de la cible (Figure 5.2).

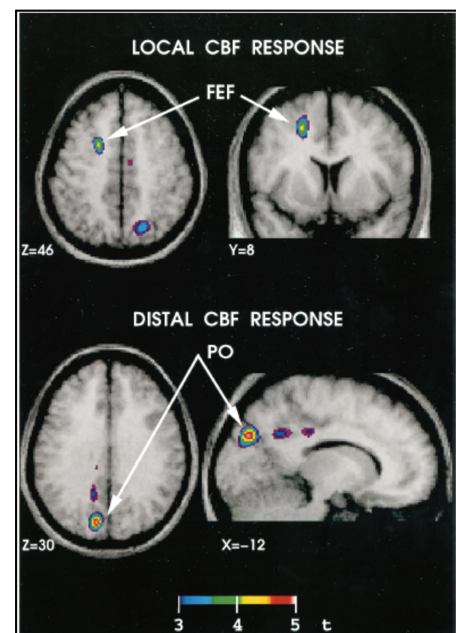


Figure 5.1 : La stimulation rTMS provoque une activation locale à distance de la zone stimulée (ici préfrontale) (d'après Paus et al., 1997).

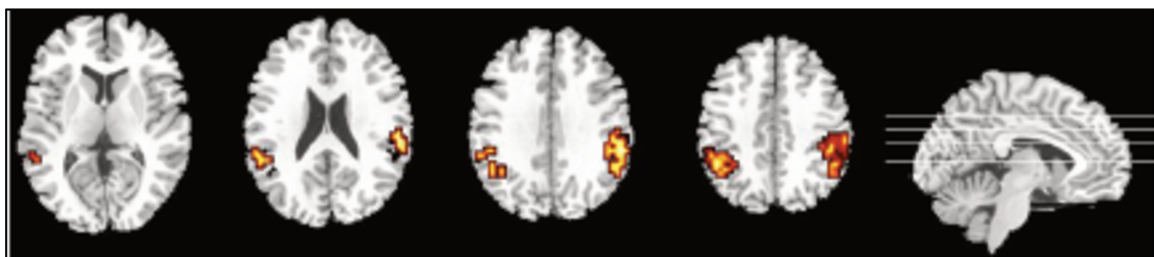


Figure 5.2 : La rTMS basse fréquence sur le cortex moteur primaire droit provoque une inhibition locale et à distance de la stimulation (d'après Tracy et al., 2010).

Par ailleurs, il a été retrouvé de manière cohérente avec les études sur le neurone une distinction d'effets entre les fréquences de stimulation, les basses fréquences (1Hz) étant inhibitrices de l'activité cérébrale alors que les hautes fréquences (5Hz) étaient excitatrices (Davis et al., 2017).

Enfin, (Esser et al., 2005; Radman et al., 2009; Silva et al., 2008) proposent à travers leur modèles de connexion thalamo-corticale un mécanisme d'action mettant en jeu des activations indirectes (I-waves) permettant de faire le lien entre activations neuronales locales et activations à distance, notamment thalamique.

3) A l'échelle fonctionnelle :

Excitabilité corticale et seuil moteur :

La stimulation par TMS provoque un potentiel moteur lorsque l'intensité de stimulation est supérieure au seuil moteur. C'est ce principe qui est utilisé lors des potentiels évoqués moteurs (PEM) pour investiguer l'intégrité de la commande motrice et plus particulièrement la fatigue centrale (Figure 5.3).

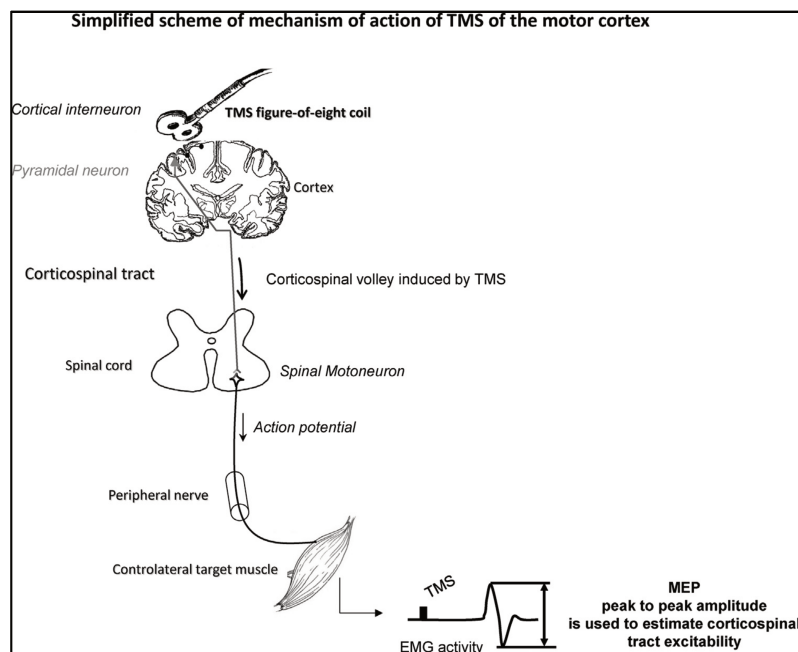


Figure 5.3 : Schéma de la voie d'activation d'un PEM : un pulse de TMS sur le cortex moteur primaire délenche une activation transynaptique des cellules pyramidales et l'envoi de potentiels d'actions descendants sur les motoneurones spinaux par la voie corticospinale. L'activation des motoneurones en réponse aux volées efférentes entraîne une contraction musculaire et un potentiel évoqué moteur (PEM) sur l'électromyographie (EMG) enregistrée en utilisant des électrodes de surface appliquées sur le corps musculaire (d'après Klomjai et al., 2015).

Concernant le seuil moteur en TMS, il présente une grande variabilité interindividuelle qui pourrait être expliquée en partie par l'épaisseur du crâne (Thielscher and Kammer, 2002)

mais également par d'autres facteurs anatomiques comme l'épaisseur de l'espace sous-arachnoïdien, la géométrie propre du tissu neuronal et des facteurs plus neurophysiologiques comme le fonctionnement des canaux sodiques ou des récepteurs non-NMDA (Ziemann et al., 1996). La stimulation par rTMS hautes fréquences modifie l'excitabilité corticale selon la gamme de fréquences. Les fréquences élevées étant excitatrices et les fréquences basses inhibitrices (Figure 5.4) avec toutefois de fortes variabilités interindividuelles dans la réponse à la stimulation (Maeda et al., 2000; Medeiros et al., 2015).

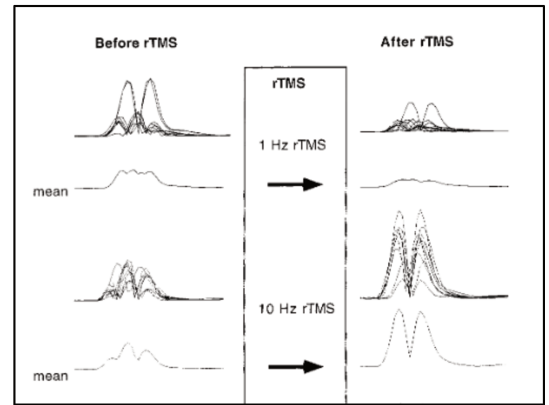


Figure 5.4 : Les PEM produits après une stimulation inhibitrice à 1Hz diffèrent de ceux produits après une stimulation excitatrice à 10Hz (Maeda et al., 2000).

Enfin, l'état d'activation du cortex avant la stimulation apparaît également comme un facteur à prendre en considération. Ainsi, plusieurs équipes (Pasley et al., 2009; Vlachos et al., 2012) ont montré chez le chat et le rat que l'état pré-stimulation conditionnait l'effet induit par la stimulation et qu'il pourrait être intéressant d'utiliser ces mécanismes d'activations cérébrales antérieurement ou de manière concomitante à la stimulation afin d'en renforcer l'effet.

Application clinique :

La technique de rTMS a des applications cliniques dans de nombreuses champs thérapeutiques que ce soit dans le domaine de la psychiatrie (Couturier, 2005; Fitzgerald et al., 2009), de la rééducation neuro-motrice (Du et al., 2016; Sankarasubramanian et al., 2017; Tazoe and Perez, 2015) ou dans le traitement des douleurs neuropathiques (Attal et al., 2016; Lefaucheur, 2004; Pommier et al., 2016). Nous nous intéresserons ici qu'à l'utilisation de la rTMS pour le traitement des douleurs chroniques.

RTMS et douleurs chroniques :

La rTMS à hautes fréquences est utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques depuis le début des années 2000. Elle a d'abord servie comme outil prédictif pour implanter ou non des patients en eMCS (Andre-Obadia et al., 2014; Hosomi et al., 2008; Lefaucheur et al., 2004a) avant d'être utilisée comme moyen thérapeutique à part entière pour traiter les douleurs chroniques. Toutefois, malgré le nombres importants d'études montrant un effet antalgique de la technique, son efficacité reste toujours sujette à débat (O'Connell et al., 2018). Outre la pierre

qualité méthodologique et statistique des études menées jusqu'à présent et relevées dans la méta-analyse Cochrane, on observe une prodigieuse hétérogénéité dans les protocoles pratiqués, rendant difficile toute comparaison entre les différentes études.

1) Principes neurophysiologiques de l'effet antalgique de la rTMS de M1 :

Les effets antalgiques de la rTMS n'ont pas encore à ce jour été clairement démontrés. Effectivement, s'il a été un temps évoqué un éventuel effet de la rTMS hautes fréquences de M1 sur le réflexe antalgique inhibiteur RIII (Lefaucheur, 2006b), la littérature récente semble désormais exclure un mécanisme d'action direct sur la voie spinothalamique (Moisset et al., 2015a; Nahmias et al., 2009) et même une quelconque efficacité de la rTMS hautes fréquences (20Hz) sur M1 pour diminuer les douleurs nociceptives aiguës (Bradley et al., 2016).

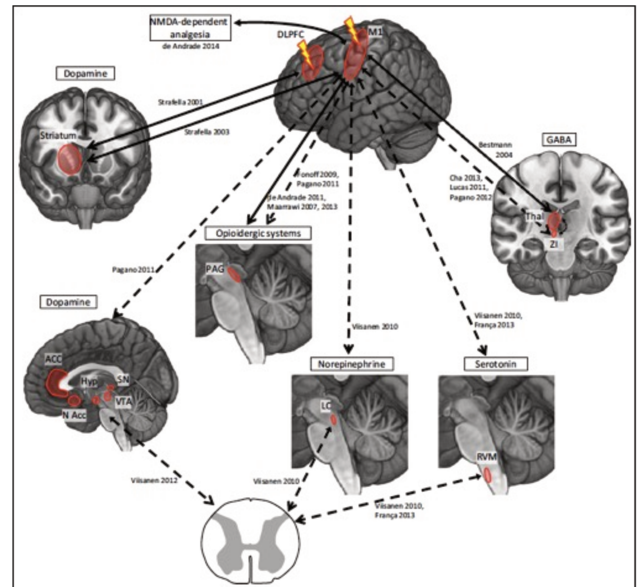
Concernant les douleurs chroniques et plus spécifiquement les douleurs neuropathiques centrales, l'effet de la rTMS a été montré à de nombreuses reprises (Khedr, 2005; Lefaucheur et al., 2004b; Pommier et al., 2016) même si ces effets réels sont encore soumis à débat (O'Connell et al., 2018). A l'instar de l'efficacité de la technique neurochirurgicale d'eMCS sur M1 pour traiter les douleurs neuropathiques centrales, la rTMS de M1 ne semble pas déclencher de mécanismes antalgiques de type « *on/off* » mais au contraire recruter des voies d'inhibitions diffuses et indirectes. Ces mécanismes ne sont pas clairement établis. A l'échelle des activations corticales plusieurs hypothèses existent. Il a ainsi été montré que la rTMS de M1 restaurerait en partie une inhibition corticale gabaergique (Lefaucheur, 2006a) faisant défaut dans les douleurs neuropathiques centrales. Il a également été montré que chez les patients répondeurs uniquement, la rTMS de M1 provoquait une inhibition du cortex somatosensoriel secondaire (S2), de l'insula, du putamen et du cortex préfrontal (Ohn et al., 2011) dont on connaît leur rôle dans la perception de la douleur (Garcia-Larrea and Peyron, 2013). Enfin, il a été rapporté qu'elle pourrait activer ces mêmes structures (insula, cortex cingulaire) pour cette fois-ci moduler l'aspect affectif de la douleur plutôt que l'aspect sensitif (Moisset et al., 2015a).

Concernant les voies d'activations, là encore plusieurs hypothèses sont évoquées. La plus probable concerne l'activation de circuits opioïdiques inhibiteurs de manière analogue à ce qui semble se passer dans la stimulation invasive en eMCS (Maarrawi et al., 2007). L'activation de voies inhibitrices communes entre rTMS de M1 et eMCS est d'autant plus crédible que la rTMS semble un excellent outil de prédiction (positif et négatif) de l'effet antalgique de la technique d'eMCS (Pommier et al., 2018). De plus, comme le rappelle une récente revue de littérature sur le sujet (Moisset et al., 2015a), il a été montré chez des sujets

sains que la prise de naloxone diminuait les effets de la rTMS de M1 sur les seuils perceptifs au froid et que plus généralement la rTMS de M1 activerait des structures fortement pourvu en récepteurs opioïdes.

D'autres voies d'inhibitions ont été décrites mettant en jeu la dopamine, la norépinephrine, le système gabaergique ou encore la sérotonine (Figure 6).

Figure 6 : La stimulation par rTMS de M1 et du DLPFC pour traiter les douleurs neuropathiques provoquerait l'activation de la voie opioïdiques (principalement) et de nombreuses autres voies : sérotoninergique, gabaergique, dopaminergique ou encore de la norépinephrine (d'après Moisset et al. 2015).



2) Principes techniques de la stimulation rTMS pour traiter les douleurs neuropathiques

La cible corticale stimulée :

La cible historique pour le traitement des douleurs par rTMS est le cortex moteur primaire (M1). Son utilisation dérive de la stimulation épidurale pour traiter les douleurs neuropathiques centrales (Nutti et al., 2005; Tsubokawa et al., 1991). De très nombreuses études montrent une efficacité de la stimulation par rTMS de M1 dans le traitement des douleurs chroniques (Khedr, 2005; Lefaucheur, 2004; Ohn et al., 2011).

La question de la somatotopie se pose lorsque l'on stimule M1 en rTMS du fait qu'un caractère somatotopique a été démontré dans l'effet antalgique produit en eMCS (Pommier et al., 2018) et qu'il est pris en compte par le chirurgien lors de la pose des électrodes. Pour autant, il n'existe aucune preuve en rTMS montrant qu'une telle relation somatotopique entre la zone du cortex stimulée et le niveau de l'effet antalgique existe (Andre-Obadia et al., 2018; Jetté et

al., 2013). Les recommandations sont donc une stimulation sur la zone motrice de la main, en avant du sillon central, à l'intérieur de « l'oméga inversé ».

Un certain nombre de patients (30-50%) ne sont pas répondeurs à la stimulation de M1 (Pommier et al., 2016), la recherche d'autres cibles corticales apparaît donc comme indispensable. La plus prometteuse semble être le cortex somesthésique secondaire (SII) qui joue un rôle de premier relai cortical pour l'information nociceptive ascendante et a une activation étroitement liée à l'insula postérieure dont elle est très proche anatomiquement et physiologiquement (Frot et al., 2006 ; Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Mazzola, 2005). Les études récentes de stimulations par rTMS hautes fréquences de la zone operculo-insulaire pour le traitement des douleurs chroniques (Ciampi de Andrade et al., 2012 ; Lindholm et al., 2015) ont montré une réduction des perceptions thermiques et douloureuses. Une étude de stimulation à basses fréquences de SII montre également un effet sur le caractère désagréable de sensation tactile (Case et al., 2017).

Toutefois, la stimulation de S2 et de l'insula pose de multiples difficultés : la stimulation est tout d'abord désagréable voire douloureuse car elle provoque la contraction des muscles temporaux et masséter ainsi qu'une activation du nerf facial dont le trajet est superficiel et adjacent à la zone stimulée. Il n'existe actuellement aucun moyen technique permettant de s'affranchir de cette contrainte.

L'autre difficulté réside dans le fait que la zone à atteindre est : plus profonde que M1, avec des fibres nerveuses orientées différemment par rapport à la zone motrice et ne donne aucune réponse positive (potentiel évoqué) lors de sa stimulation. Il est donc extrêmement difficile de savoir si le champ-magnétique pulsé atteint la zone operculo-insulaire pour y induire un effet.

De nombreuses autres cibles ont été testées pour diminuer les douleurs neuropathiques mais sans donner de résultats intéressants. Ainsi, la stimulation du cortex pariétal postérieur ne parvient pas à diminuer l'intensité des douleurs neuropathiques (Seifert et al., 2010) ou encore la stimulation comparée entre M1, S1, Aire prémotrices, Aire motrice supplémentaire (Hirayama et al., 2006) a montré un effet antalgique pour M1 uniquement. Et si d'autres études ont montré que la stimulation de SI pouvait influencer les potentiels évoqués somesthésiques, elle ne permettrait pas d'obtenir une réduction de la douleur (Antal and Paulus, 2010). C'est la raison pour laquelle elle n'est jamais utilisée dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Enfin, la stimulation du DLPFC a été proposé pour traiter la fibromyalgie avec de bons résultats (Short et al., 2011). Cette cible communément stimulée avec une efficacité avérée pour

le traitement des dépressions n'est que très peu utilisée pour le traitement des douleurs neuropathiques chroniques.

Le type de douleur :

Les douleurs nociceptives :

Les études sur la rTMS comme traitement des douleurs sont principalement concentrées sur les douleurs neuropathiques et peu sur les douleurs nociceptives. Effectivement, bien que plusieurs études suggéraient un effet de la rTMS sur les seuils de perceptions thermiques (Johnson et al., 2006; Nahmias et al., 2009), une étude récente en double aveugle contre placebo a démontré qu'une séance de rTMS à hautes fréquences du cortex moteur primaire n'avait aucun effet significatif sur la remontée d'informations nociceptives ainsi que sur leur perception (Bradley et al., 2016).

Les douleurs neuropathiques :

La stimulation par rTMS pour le traitement des douleurs neuropathiques a cherché à reproduire les résultats obtenus avec la technique invasive de stimulation épidurale du cortex moteur (eMCS). Elle a donc logiquement été testée en majorité sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales. Ainsi plusieurs études ont montré une efficacité de la technique chez les douleurs post-AVC (Khedr, 2005; Kobayashi et al., 2015; Ohn et al., 2011) et plus généralement sur les douleurs centrales (André-Obadia et al., 2006 ; Ayache et al., 2016; Pommier et al., 2016). Pour autant, l'utilisation de la rTMS pour le traitement des douleurs périphériques a également fait l'objet de nombreuses publications (Attal et al., 2016; Malavera et al., 2016; Onesti et al., 2013) montrant là encore une efficacité supérieure au placebo. Toutefois, ces études présentent une qualité méthodologiques médiocres : petits effectifs, population hétérogène, absence de groupe contrôle, ... et les seules études présentant une qualité suffisante pour l'interprétation des résultats n'ont montré qu'un effet modeste de la rTMS, 12% de baisse (inférieur au seuil cliniquement intéressant, $\geq 15\%$) comme le souligne une récente méta-analyse Cochrane (O'Connell et al., 2018). Cette dernière montre que l'efficacité antalgique de la rTMS reste à établir et préconise que les futures études intègrent plusieurs séances de stimulation à hautes fréquences avec des effectifs plus grands et des conditions expérimentales mieux contrôlées.

La fréquence de stimulation :

Dans le cadre du traitement des douleurs neuropathiques, la stimulation basses fréquences dite « inhibitrice » ($\leq 1\text{Hz}$) en rTMS est marginale car son efficacité est jugée faible, voire nulle (André-Obadia et al., 2006 ; Lefaucheur et al., 2014; O'Connell et al., 2018).

La stimulation hautes fréquences dite « activatrice » dont la plage de fréquences varie entre 5 et 20Hz selon les études est celle majoritairement adoptée pour induire un effet antalgique. Les stimulations autour de 5Hz étant souvent peu efficace ($\leq 10\%$ de soulagement (Hosomi et al., 2013)), ce sont actuellement les fréquences plus élevée à 10 ou 20Hz qui sont recommandées (O'Connell et al., 2018).

Un troisième type de fréquence très élevées, les thêta-burst (50Hz) a été utilisé à plusieurs reprises mais les résultats obtenus restent mitigés et contradictoires. Pour certains, les thêta-burst sur M1 auraient un effet antalgique supérieur à la rTMS à 10Hz (Moisset et al., 2015b) quand pour d'autres il n'y aurait qu'un effet modeste et transitoire (Antal and Paulus, 2010) voire aucun effet sur l'excitabilité corticale ou les seuils thermiques à la douleur (Houze et al., 2013).

Le nombre de séance :

Il existe plusieurs paradigmes de stimulation pour l'induction de l'effet antalgique en rTMS. Les premiers types de protocoles ne testaient l'efficacité que d'une seule séance de rTMS (André-Obadia et al., 2006 ; Hirayama et al., 2006; Lefaucheur, 2004). Les résultats montraient des effets antalgiques entre 11% et 30% de baisse d'EVA avec un effet perdurant de 3h à 1 semaine. Ce type de protocole avec une séance unique est encore régulièrement utilisé et montre des effets antalgiques comparables 15-21% de baisse d'EVA avec un effet antalgique perdurant de 1 à 2 jours jusqu'à 1 semaine (Ayache et al., 2016; Hosomi et al., 2013; Jetté et al., 2013). On observe donc qu'une seule séance de rTMS semble induire un effet antalgique modeste et dont la persistance n'excéderait pas 1 semaine.

Les autres types de protocoles testent l'efficacité de séances répétées de rTMS. On retrouve généralement deux « écoles ».

La plus courante et ancienne propose des séances quotidiennes de stimulation pendant 5 à 10 jours afin d'induire une « dose de charge » sur 1 à 2 semaines maximum (Hodaj et al., 2015; Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005; Ohn et al., 2011). Les effets antalgiques semblent plus forts et durer plus longtemps qu'après une seule séance de rTMS, la diminution d'EVA varient entre 6 et 45% et peut perdurer jusqu'à 15 jours après la dernière séance de stimulation.

La seconde école est plus récente et a été testée dans moins d'études, elle propose des séances répétées sur plusieurs mois et espacées de 1 à 3 semaines (Kobayashi et al., 2015; Pommier et al., 2016). Les effets antalgiques obtenus varient entre 30 et 40% de diminution de la douleur avec un plateau obtenu à partir de 2 mois de stimulation et des effets antalgiques persistants de 20 jours en moyenne et pouvant aller jusqu'à 6 semaines après la dernière stimulation.

Techniques associées :

L'utilisation de techniques combinées reposent généralement sur le phénomène de « priming » (décrit précédemment) et vise à renforcer l'efficacité antalgique de la rTMS par pré-activation de la zone à stimuler. Il a été montré que l'association tDCS et de rTMS à 1Hz de M1 permettait de renforcer l'analgésie avec une élévation des seuils douloureux thermiques (Moloney and Witney, 2013). D'autres techniques pourraient être envisagées comme la réalisation d'une tâche motrice quelques secondes avant la stimulation. Il n'y a pour le moment pas de preuve démontrant une efficacité réelle de ces techniques qui restent marginales.

II. Résultats

La présentation des résultats se fera sur quatre chapitres. Le premier chapitre concerne une étude observationnelle sur les patients traités à long terme pour leurs douleurs neuropathiques centrales avec la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) à hautes fréquences (20Hz) du cortex moteur primaire (M1). Le second chapitre sera composé de deux parties : une étude expérimentale, randomisée et en groupes croisés sur l'efficacité de 4 séances répétées de rTMS hautes fréquences (20Hz) sur M1. Et une étude sur la recherche de facteurs anatomiques prédictifs de l'efficacité de cette stimulation. Le troisième chapitre portera sur une étude pilote, randomisée et en groupes croisés sur l'efficacité de 4 séances répétées de rTMS basses fréquences (1Hz) sur le cortex somatosensoriel secondaire (S2). Un quatrième chapitre sera composé de deux études, une première sur l'enregistrement sur le cadavre du champ-magnétique produit en rTMS et une seconde étude de modélisation et d'estimation du champ-magnétique pour différentes cibles corticales.

Chapitre 4 : Etude observationnelle du traitement des douleurs neuropathiques centrales à long terme par stimulation rTMS du cortex moteur primaire

Etude 1 : Stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) neuronaviguée et guidée par robot pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales. Suivi à long-terme et mise à jour.

Ce travail a fait l'objet d'une publication dans The Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.

Quesada, C., Pommier, B., Fauchon, C., Bradley, C., Créac'h, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2018). Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. Arch. Phys. Med. Rehabil

Article original (anglais) en annexe.

Résumé :

Objectifs : Confirmer et développer les résultats de notre précédente étude sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales chroniques (DNC). Evaluer de manière précise l'effet antalgique ainsi que les améliorations obtenues après une année de traitement.

Design de l'étude : Etude prospective observationnelle

Lieu : Centre Hospitalier Universitaire, prise en charge ambulatoire.

Population : Quatre-vingt patients souffrant de douleurs centrales chronique après atteinte de la moelle-épineuse ou du cerveau.

Méthodologie : Stimulation par rTMS neuronaviguée à haute fréquence (20Hz) du cortex moteur primaire par d'une sonde en en forme de 8 positionnée à l'aide d'un bras robotisé. Les patients avaient un minimum de 4 séances consécutives, espacées chacune de 3-4 semaines.

Critères d'évaluations : Le pourcentage de soulagement (%S), la durée de soulagement (DS), l'échelle numérique simple (ENS), le score NPSI pour les douleurs neuropathiques (NPSI) et le score de soulagement à la douleur (PRS).

Résultats : Soixante et onze patients ont réalisé au moins 4 séances. En moyenne, après les 4 premières séances, le %S était de 28% et la DS de 11 jours. Cinquante-quatre patients (76%) étaient considérés comme répondeur avec un seuil $\geq 10\%S$ et 61% (43 patients) avec un seuil

plus restrictif $\geq 30\%$ S. Après 12 mois de traitement (15 séances), nous avons observé un effet cumulatif sur le %S (48%), la DS (20 jours) et sur le sous-score dominant du NPSI (-28%). Cet effet devient significatif après 4 séances et se maintient sur 12 mois. Sur l'ensemble des patients, c'est plus de 1000 séances de rTMS qui ont été délivrées durant 6 années sans qu'aucun évènement indésirable grave ne soit apparu.

Conclusion : Ces résultats confirment à la fois l'intérêt thérapeutique et l'innocuité de séances répétées de rTMS pour traiter les DNC. Une étude randomisée et contrôlée est actuellement en cours pour évaluer cet effet par rapport au placebo.

1. Introduction :

Les douleurs neuropathiques centrales ont une prévalence de 10 à 30% chez les patients ayant des atteintes cérébrales ou spinales (Andersen et al., 1995; Demasles et al., 2008; Klit et al., 2009; Nicholson, 2004; Schwartzman et al., 2001). Elles sont souvent réfractaires aux traitements pharmacologiques (Attal et al., 2008; Finnerup et al., 2010) ce qui provoque d'importants retentissements sur la qualité de vie des patients (Haanpää et al., 2011). Afin de soulager ces patients, des alternatives thérapeutiques non pharmacologiques ont été développées telles que la neurochirurgie fonctionnelle. Parmi ces techniques de neuromodulation, la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) qui présente l'avantage d'être non-invasive, est l'une des techniques les plus utilisées. Elle est régulièrement employée dans la rééducation de AVC et plus généralement après une atteinte du système nerveux central afin d'améliorer la récupération motrice (Du et al., 2016; Sankarasubramanian et al., 2017; Tazoe and Perez, 2015) ou le soulagement de la douleur neuropathique (Hosomi et al., 2013; Kang et al., 2009; Khedr, 2005; Ohn et al., 2011).

Nous avons précédemment rapporté une première expérience de rTMS neuronaviguée assistée d'un bras robotisé chez 40 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales (Pommier et al., 2016). Cette étude initiale a montré un soulagement global de la douleur de 41%, obtenu après 4 à 5 séances délivrées sur 2 mois. Fait intéressant, nous avons observé chez certains patients un effet antalgique rémanent pouvant se maintenir jusqu'à 6 semaines après la dernière séance. Peu d'études ont évalué les effets de séances répétées de rTMS sur plusieurs mois, mais l'une d'entre elles a également décrit un effet analgésique cumulatif (Kobayashi et al., 2015). Ces résultats pourraient en partie expliquer les résultats relativement décevants, comme le souligne la récente méta-analyse Cochrane (O'Connell et al., 2014), obtenus par les

précédentes études en double aveugle, contrôlées par placebo (Khedr, 2005; Malavera et al., 2016; Onesti et al., 2013). En effet, la plupart des études précédentes évaluant l'efficacité antalgique de la rTMS avaient des protocoles de stimulation basés sur des séances quotidiennes de stimulation sur une période maximale de deux semaines et seulement 1 à 2 semaine de « wash-out » entre la phase active et la phase placebo (Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005; Lefaucheur et al., 2004a). Par conséquent, l'observation d'effets antalgiques cumulatifs sur plusieurs semaines à plusieurs mois pourrait être d'une importance majeure pour les protocoles expérimentaux des futurs essais contrôlés par placebo. Mais également pour les cliniciens cherchant à développer la rTMS en rééducation pour traiter les patients souffrant de douleurs centrales réfractaires aux médicaments.

Dans notre étude précédente, nous avons examiné les effets globaux de la rTMS sur le soulagement de la douleur. Ici, nous avons recueilli des données à partir du score NPSI et du score de soulagement de la douleur (PRS), qui sont plus spécifiques et plus appropriés pour le suivi longitudinal de la douleur neuropathique. Nous émettons l'hypothèse que l'extension de notre étude à une population plus large de 80 patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales confirmera le potentiel thérapeutique antalgique à long terme des séances répétées de rTMS. Nous supposons également que les résultats découlant de la longue période de suivi pour cette cohorte aideront à améliorer les futurs modèles expérimentaux, en particulier pour les essais croisés contrôlés contre placebo.

2. Méthode :

2.1 Patients :

Quatre-vingt patients atteints de douleur neuropathique centrale (DNC) ont été traités par rTMS entre octobre 2010 et février 2017 au département de neurologie.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient adulte (≥ 18 ans) présentant des symptômes cliniques typiques d'une douleur centrale unilatérale résistante aux médicaments depuis au moins 1 an avec une intensité modérée à sévère (échelle de douleur numérique $>4/10$). Les patients présentant une avulsion du plexus brachial pouvaient être inclus. Ils étaient assimilés à des patients souffrant de douleur centrale en raison des caractéristiques cliniques similaires et à l'avulsion racinaire anatomique de la moelle épinière. Les critères d'exclusion étaient: avoir des composants ferromagnétiques et des microprocesseurs implantés (par exemple des implants cochléaires), une épilepsie pharmacorésistante ou active, un stimulateur cardiaque, une grossesse (Klein et al., 2015;

Lefaucheur et al., 2011a), une dépression continue ou des troubles de la personnalité basés sur l'évaluation clinique d'un neurologue expérimenté. Si nécessaire, un avis spécialisé pouvait être obtenu auprès d'un psychiatre. L'anxiété n'était pas un critère d'exclusion. Les patients chez qui aucun potentiel moteur évoqué (PEM) n'a pu être enregistré ont été exclus, excluant ainsi les patients présentant un déficit moteur sévère. Les caractéristiques suivantes des patients ont été systématiquement collectées (Table 1, annexe de l'article) : données démographiques (âge, sexe), déterminants cliniques de la douleur (étiologie, présence ou absence d'allodynie et d'hyperpathie, durée des symptômes), état neurophysiologique : potentiels évoqués au laser (PEL) et les potentiels évoqués somesthésiques (PES), sauf chez les patients ayant une avulsion du plexus brachial chez lesquels les PES et les PEL n'ont pas pu être enregistrés. Les PES et les PEL ont été classés comme « normaux », « altérés » ou « abolis ». Les traitements antalgiques pharmacologiques et non pharmacologiques (c'est-à-dire TENS, hypnose) antérieurs (table 2, annexes de l'article) ont également été recueillis.

L'approbation du comité d'éthique de la recherche (CPP) n'était pas obligatoire au début de cette étude en octobre 2010, car la rTMS était considérée comme une thérapie utilisée en pratique clinique courante. Ainsi, cette étude observationnelle a évalué la routine clinique du traitement par rTMS de manière purement rétrospective, sans condition placebo ou d'autres interventions de contrôle. À un stade ultérieur, l'approbation du CPP a été obtenue (2015, février, ID-RCB-CPP : 2015-A00065-44) pour une étude en cours utilisant le même protocole rTMS, avec l'ajout d'un groupe placebo.

2.2 Design de l'étude :

Pour cette étude observationnelle nous avons suivi les recommandations de la guidelines STROBE (De Waele et al., 2009).

2.3 Procédure de stimulation par rTMS :

La cible de stimulation (le cortex moteur primaire controlatéral à la douleur, région de la main) a été identifiée et marquée sur l'IRM individuelle de chaque patient (image 3D T1-1x1mm). À cet effet, des opérateurs entraînés ont localisé le centre de la région « en forme d'oméga » définie par le sillon central (Rolando). Ensuite, la position exacte de la cible (« hot spot ») a été ajustée afin de maximiser l'amplitude de la réponse motrice de la main

controlatérale. Les coordonnées stéréotaxiques de la cible ont été fixées et sauvegardées pour la séance en cours et les suivantes.

La stimulation magnétique a été délivrée par un stimulateur MagPro (Magventure Elektronik) à travers une sonde en 8. Un bras robotisé (Smartmove; ANT) couplé à un système de neuronavigation (Visor2®; ANT) a été utilisé pour assurer un ciblage standardisé au cours des séances répétées et un maintien en temps réel de la bobine sur la cible pendant toute la durée de chaque séance (27 min.).

La stimulation consistait en 20 trains consécutifs de 80 impulsions délivrés à 20 Hz et séparés par un intervalle inter-trains de 84 secondes (c'est-à-dire 1600 impulsions, la séance durait 27 minutes), délivrés à une intensité de 80% du seuil moteur. Ces paramètres étaient basés sur des recommandations françaises pour la rTMS (Lefaucheur et al., 2011b), et sur des études antérieures portant sur le soulagement de la douleur par rTMS (Andre-Obadia et al., 2008; André-Obadia et al., 2011; Lefaucheur et al., 2001a; Mhalla et al., 2011; Passard et al., 2007).

Les patients ont été informés que l'effet de la rTMS sur leur douleur devait être évalué après une période d'essai de quatre séances consécutives. Comme dans une étude antérieure impliquant un traitement par eMCS (Nutti et al., 2005), les patients ont été classés comme répondeurs rTMS ou non-répondeurs si leur soulagement de la douleur était respectivement supérieur ou inférieur à 10% après les quatre premières séances. Les répondants étaient libres d'arrêter ou de continuer les séances de rTMS. S'ils choisissaient de continuer, ils pouvaient adapter l'intervalle entre les séances en fonction de la durée de leur effet analgésique individuel.

2.4 Évaluation de la douleur :

A chaque séance, une infirmière a évalué la douleur à l'aide d'un questionnaire standardisé comprenant les 5 critères d'évaluation ci-dessous. L'infirmière évaluatrice n'avait pas connaissance des paramètres de stimulation.

Le critère principal était le pourcentage de soulagement de la douleur (%S), défini sur une échelle continue de 0-100% (0% = pas de soulagement de la douleur, 100% = soulagement complet de la douleur). Il a été précédemment validé (Nutti et al., 2005) pour l'évaluation à long terme de l'efficacité de la stimulation du cortex moteur implantée (eMCS). L'utilisation d'un score d'amélioration de la douleur subjective est appropriée pour mesurer les

changements de la douleur dans les études de rTMS (Hosomi et al., 2015; Pommier et al., 2016) et est fortement corrélée avec l'échelle d'évaluation de la douleur (Farrar et al., 2010).

Quatre critères secondaires ont été recueillis:

- Durée du soulagement de la douleur (DS) (c'est-à-dire le nombre de jours pendant lesquels les patients ont éprouvé un soulagement de la douleur).

- Score numérique de la douleur (ENS: 0: pas de douleur, 10: douleur maximale) (Williamson and Hoggart, 2005).

- Score NPSI pour les douleurs neuropathiques. Mis en œuvre en tant que troisième critère secondaire à partir d'avril 2012. Le NPSI a l'avantage i/ d'être adapté et validé pour le suivi de la douleur neuropathique (Bouhassira et al., 2004) et ii / de fournir un score global (gNPSI) et des sous-scores (NPSIss) pour évaluer spécifiquement le principal composant de douleur neuropathique décrit par les patients (Nagoshi et al., 2016).

- Score de soulagement de la douleur (PRS). Mis en œuvre dans le questionnaire en février 2016. Le PRS est un autre score subjectif d'amélioration qui est validé (Jae Jin Lee et al., 2015); Il est légèrement différent du %S en ce qu'il étudie les variations de l'intensité de la douleur par rapport à un niveau de douleur fixe à la dernière séance. Les valeurs positives pour le PRS indiquent un soulagement de la douleur, les valeurs négatives indiquent que la douleur a augmenté.

2.5 Analyse des données :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (v.20). Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm SEM et les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentage d'incidence dans l'échantillon.

En nous basant sur l'étude de Nuti et al. (Nuti et al., 2005), les réponders ($\geq 10\%$ R) ont été classés en trois catégories : les « faibles réponders » avec 10-39% de soulagement de la douleur, les « réponders intermédiaires » avec 40-69% de soulagement de la douleur et les « forts réponders » avec 70-100% de soulagement de la douleur.

Parce que nos variables quantitatives (% R, DPR, NRS, gNPSI, NPSIss et PRS) n'étaient pas distribuées normalement (test de Shapiro-Wilk), les différences entre les séances ont été évaluées avec le test non paramétrique de Friedman. La comparaison d'une séance spécifique à une autre a été réalisée avec les tests post-hoc de Wilcoxon, avec un niveau de significativité de $\alpha = 0,05$ avant la correction de Bonferroni.

Les corrélations entre le %S et le DPR ont été étudiées en utilisant la corrélation d'ordre de rang de Spearman.

Enfin, l'influence de toutes les variables qualitatives et quantitatives sur le %S moyen et la DS moyenne a été évaluée. Les variables qualitatives incluses étaient : lésions ischémiques vs hémorragiques, sexe (femmes vs hommes), allodynie (\pm), hyperpathie (\pm), localisation des lésions (cerveau vs. autres), côté stimulation (droite et gauche), PEL (normal vs affaiblis vs abolir), PES (normal vs altéré vs aboli). L'homogénéité de la variance a été testée avant l'exécution des ANOVA à facteur unique, suivie des post-hoc tests T de Student. Comme il a déjà été signalé qu'un effet cumulatif de la rTMS peut être observé au cours des quatre premières séances (Nuti et al., 2005; Pommier et al., 2016), les résultats des première à quatrième séances ont été utilisés comme prédicteurs possibles de l'efficacité du traitement. Une régression linéaire multiple a été utilisée pour estimer le potentiel prédictif de chacune de ces variables quantitatives sur le %S moyen et la DS moyenne.

3. Résultats :

3.1 Population :

Une population totale de 80 patients atteints de DNS (37 femmes et 43 hommes) a été stimulée avec par rTMS (Fig. 1A). L'intervalle moyen entre les séances était de $25,8 \pm 8$ jours ; Le nombre total de séances administrées était de 1107. Aucun participant n'a signalé d'effet indésirable grave au cours des séances ou du suivi, hormis des maux de tête légers de courte durée qui n'ont pas entraîné l'arrêt du traitement par rTMS.

Neuf patients sont sortis du protocole avant la quatrième séance de rTMS, pour des raisons personnelles liées à la distance géographique de leur domicile (5 patients) ou pour des difficultés personnelles à suivre le protocole en raison d'incompatibilités de leurs horaires de travail (4 patients).

Soixante-et-onze patients ont bénéficié d'au-moins 4 séances consécutives : 54 patients (76%) ont été considérés comme répondeurs ($\%S \geq 10\%$) et 17 patients (24%) ont été considérés comme non répondeurs ($\%S < 10\%$).

Parmi les répondeurs, 45 patients ont décidé de poursuivre le traitement par rTMS : 23 patients sont toujours stimulés, 12 patients ont demandé l'arrêt de la rTMS pour plusieurs raisons, notamment pour vérifier la réalité du soulagement de la douleur (3 ont demandés à reprendre

les séances de rTMS). Enfin les 10 derniers ont demandé à bénéficier du traitement neurochirurgical par eMCS et ont été référés au service de neurochirurgie.

Les patients non-répondeurs ont arrêté le traitement par rTMS après la 4ème séance ; 2 patients parmi eux ont également demandé de bénéficier de la technique chirurgicale d'eMCS.

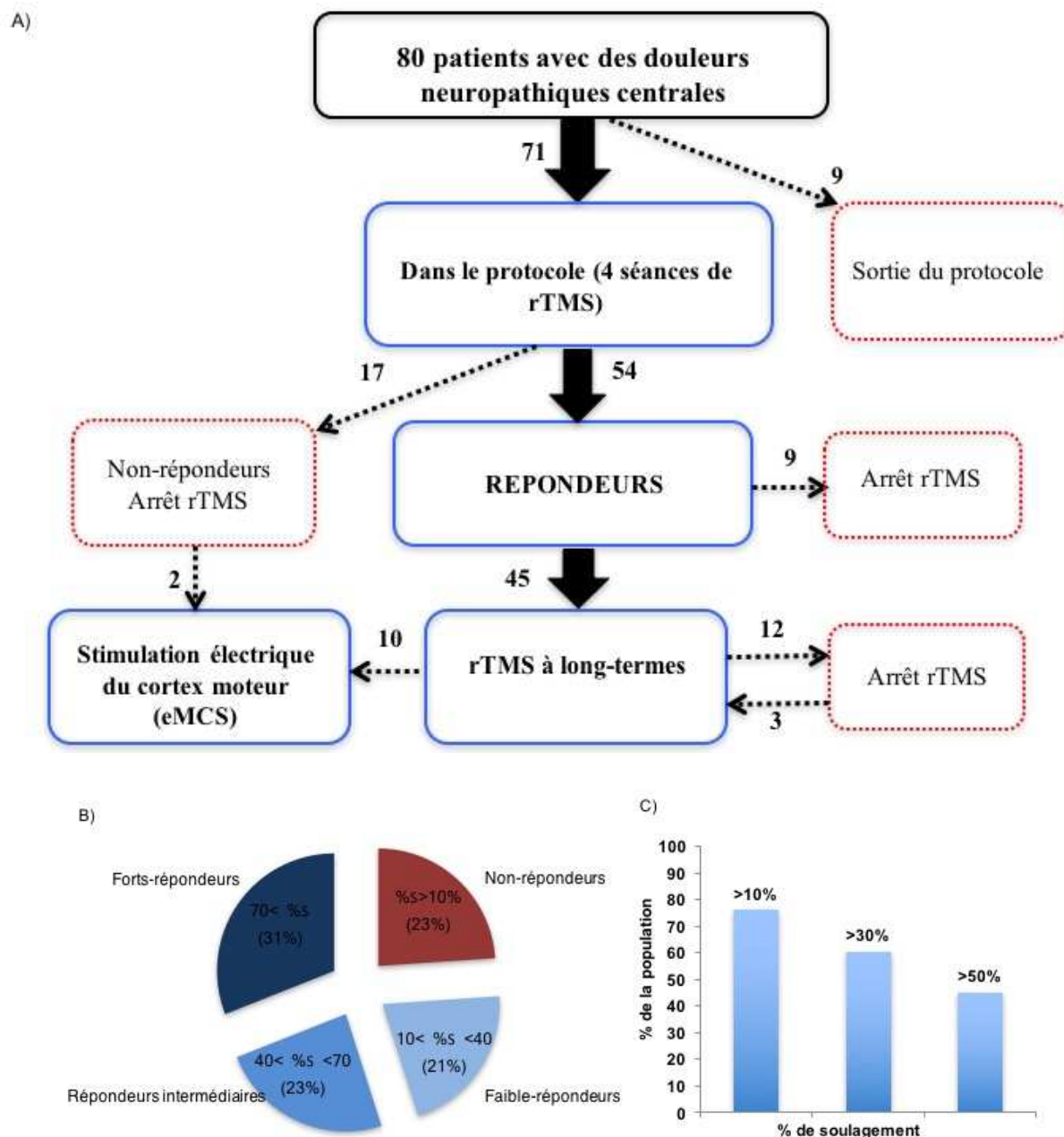


Figure 1 : A. Répartition des patients dans le protocole clinique rTMS B. Taux de réponse selon les seuils définis dans l'étude en eMCS(Nuti et al., 2005) ; C. Taux de réponse selon le seuil permissif de $\geq 10\%S$ ainsi que des seuils plus rigoureux de $> 30\%$ et $> 50\%$ de soulagement de la douleur.

Selon la classification des patients implanté précédemment en eMCS (Nuti et al., 2005), les répondeurs pouvaient être classés en quatre catégories: «non répondeurs» (23%),

«faibles répondeurs» (21,1%), «répondeurs intermédiaires» (23,9%) et « forts répondeurs » (31%) (Fig. 1B). Si l'on prend des seuils plus rigoureux ($\geq 30\%$ ou $\geq 50\%$ de soulagement de la douleur), respectivement quarante-trois (60,6%) et trente-deux patients (45%) pouvaient être considérés comme répondeurs (Fig. 1C)

3.2 Efficacité de la rTMS (Table 3) :

Table 3 : Critère d'évaluation de la douleur sur les 4 premières séances

Données				
Critère d'évaluation de la douleur	Test de Friedman	Tests post-hoc de Wilcoxon (avec correction de Bonferroni)		
	Entre les 4 premières séances	1 ^{ère} vs. 2 nd séance	1 ^{ère} vs. 3 ^{ème} séance	1 ^{er} vs. 4 ^{ème} séance
% S	**p=0.001	18.75 vs. 16.40, ns (p=0.633)	18.75 vs. 27.46, ns (p= 0.025)	18.75 vs. 28.52, *p=0.012
DS	***p=0.000	5.34 vs. 7.07, ns (p=0.181)	5.34 vs. 11.13, **p=0.000	5.34 vs. 11.18, **p=0.003
ENS	ns (p=0.262)	6.49 vs. 6.79	6.49 vs. 6.21	6.49 vs. 6.53
NPSI	ns (p=0.397)	37.37 vs. 37.78	37.37 vs. 38.23	37.37 vs. 40.33
NPSIss	***p=0.000	6.98 vs. 6.25, ns (p=0.08)	6.98 vs. 5.82, *p=0.002,	6.98 vs. 5.6, **p=0.001,
PRS	***p=0.000	10 vs 21.67, ns (p=0.043),	10 vs 35.06, **p=0.005	10 vs 33.64, *p=0.012

3.2.1 Amplitude du soulagement de la douleur :

Population entière :

Après la 4^{ème} séance, une amélioration significative par rapport à la première séance a été trouvée pour le %S ($28,52 \pm 3,76\%$ vs $18,75 \pm 3,57\%$, $p = 0,012$), NPSIss ($6,98 \pm 0,34$ contre $5,61 \pm 0,39$, $p = 0,000$) et PRS ($35,06 \pm 6,6\%$ contre $10 \pm 5,69\%$, $p = 0,005$) (Fig. 2A-C). Aucune différence significative n'a été observée pour l'ENS ($p = 0,26$) ou pour le NPSIss ($p=0,39$).

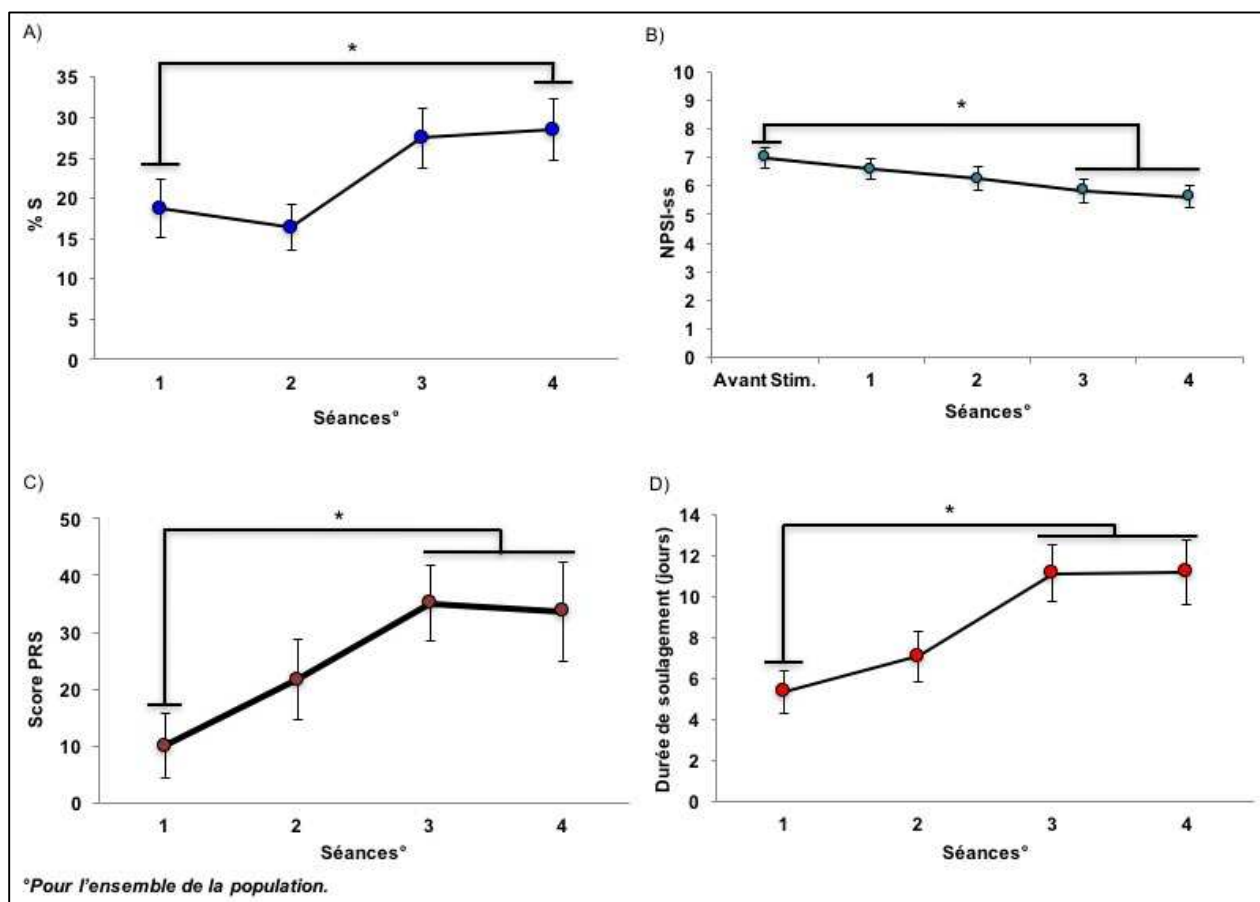


Figure 2 : A. Pourcentage de soulagement de la douleur (%S) ; B. NPSI sous-score prévalant (NPSIss) ; C. score de soulagement de la douleur (PRS) ; D. Durée du soulagement de la douleur (DS) en fonction du nombre de séances toute la population qui a eu au moins quatre séances (%S : Test de Friedman $F = 16,47$; $p = 0,001$; NPSIss : Test de Friedman $F = 35,1$; $p = 0,000$; PRS : Test de Friedman $F = 19,04$; $p = 0,000$; DS : Test de Friedman $F = 24,46$; $p = 0,000 \pm SEM$ (barres noires) ; * indique un test post-hoc apparié de Wilcoxon significatif ($p < 0,05$) après la correction de Bonferroni)

Répondeurs vs. non-répondeurs :

Pour les répondeurs, après la 4^{ème} séance, une amélioration significative par rapport à la première séance a été trouvée pour le %S ($24,54 \pm 4,41\%$ vs $37,5 \pm 4,27\%$, $p = 0,01$), NPSIss ($6,75 \pm 0,42$ vs $5,35 \pm 0,43$, $p = 0,001$) et PRS ($12 \pm 8,13\%$ contre $39,46 \pm 8,94\%$, $p = 0,01$). Aucune différence significative n'a été observée pour l'ENS ($p = 0,56$) ou le NPSIg ($p = 0,18$). Pour les non-répondeurs, aucune différence significative n'a été constatée après la 4^{ème} séance %S ($p = 0,392$), NPSIss ($p = 0,08$), PRS ($p = 0,082$), ENS ($p = 0,46$) ou NPSIg ($p = 0,29$).

3.2.2 Durée du soulagement de la douleur :

Population entière :

Après la 4^{ème} séance, une amélioration significative par rapport à la première séance a été trouvée pour la durée de soulagement de la douleur ($5,34 \pm 1,03$ jours vs $11,18 \pm 1,56$ jours, $p=0,003$, Fig 2D).

Une corrélation positive a été trouvée entre la DS moyenne et le %S moyen ($p=0,000$, $r^2=0,59$).

Répondeurs vs. non-répondeurs :

Pour les répondeurs, après la 4^{ème} séance, une amélioration significative par rapport à la première séance a été trouvée dans la durée du soulagement de la douleur ($6,69 \pm 1,25$ jours vs $14,84 \pm 1,8$ jours, $p = 0,001$). Pour les non-répondeurs, après les 4^e séances, aucune différence significative dans la durée du soulagement de la douleur n'a été trouvée ($p = 0,392$).

3.3 Effet cumulatif des séances répétées et des effets à long terme :

3.3.1 Dynamique de l'effet analgésique :

Un nombre minimum de cinq séances était nécessaire pour atteindre un « plateau » pour le soulagement de la douleur et pour la durée du soulagement (Fig. 3). Plus de la moitié (54%) des patients classés comme répondeurs ($\%S \geq 10\%$) à la 4ème séance n'étaient pas soulagés après la première séance.

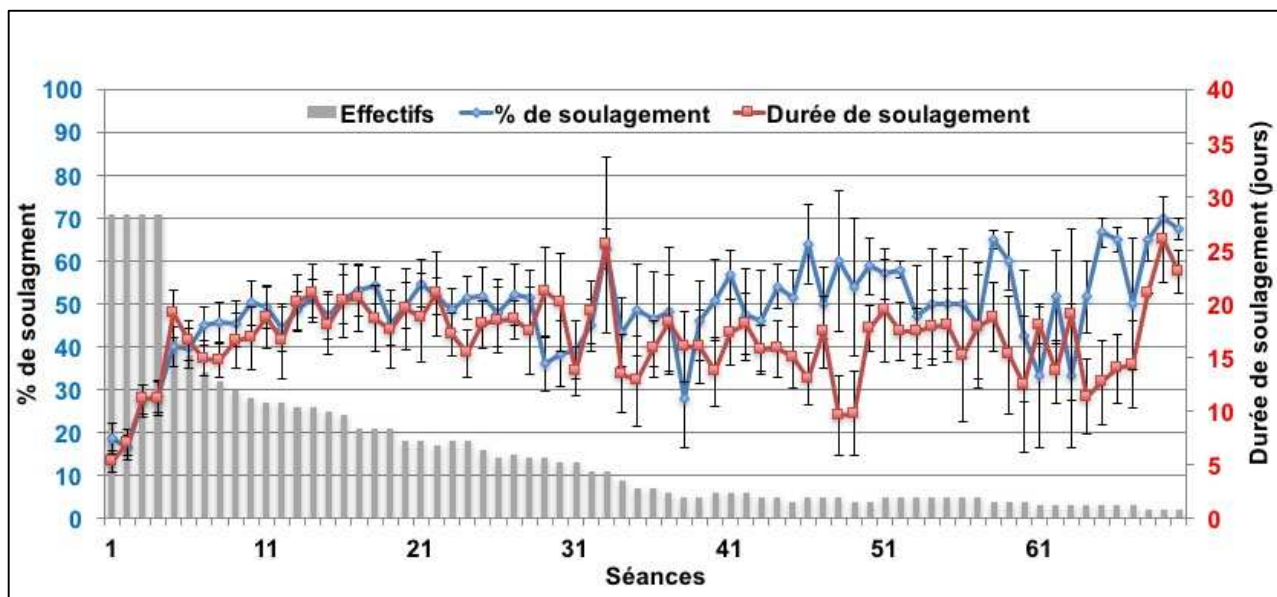


Figure 3 : Pourcentage de soulagement de la douleur (bleu) et durée du soulagement de la douleur (rouge) (\pm SEM) ; taille de l'échantillon (barres grises) par séance selon le numéro de séance. Veuillez noter que la diminution de la taille de l'échantillon incluait les non-répondeurs qui ont arrêté le rTMS, les patients qui ont décidé d'être implantés en eMCS, et les patients qui voulaient faire une pause dans leurs séances de rTMS.

3.3.2 Suivi de la rTMS sur une année (15 séances) :

Vingt-cinq patients ont reçu un traitement à long terme de rTMS, avec 15 séances en moyenne sur 366 jours (voir table de données supplémentaires). Le même effet cumulatif que dans l'ensemble de la population s'est produit, impliquant une phase « plateau » à partir de la quatrième séance et le maintien de cet effet sur an, sans aucune preuve d'accoutumance ou de perte d'efficacité. Cela était vrai pour les variables $\%S$, DS et NPSIss (Fig. 4 A-C).

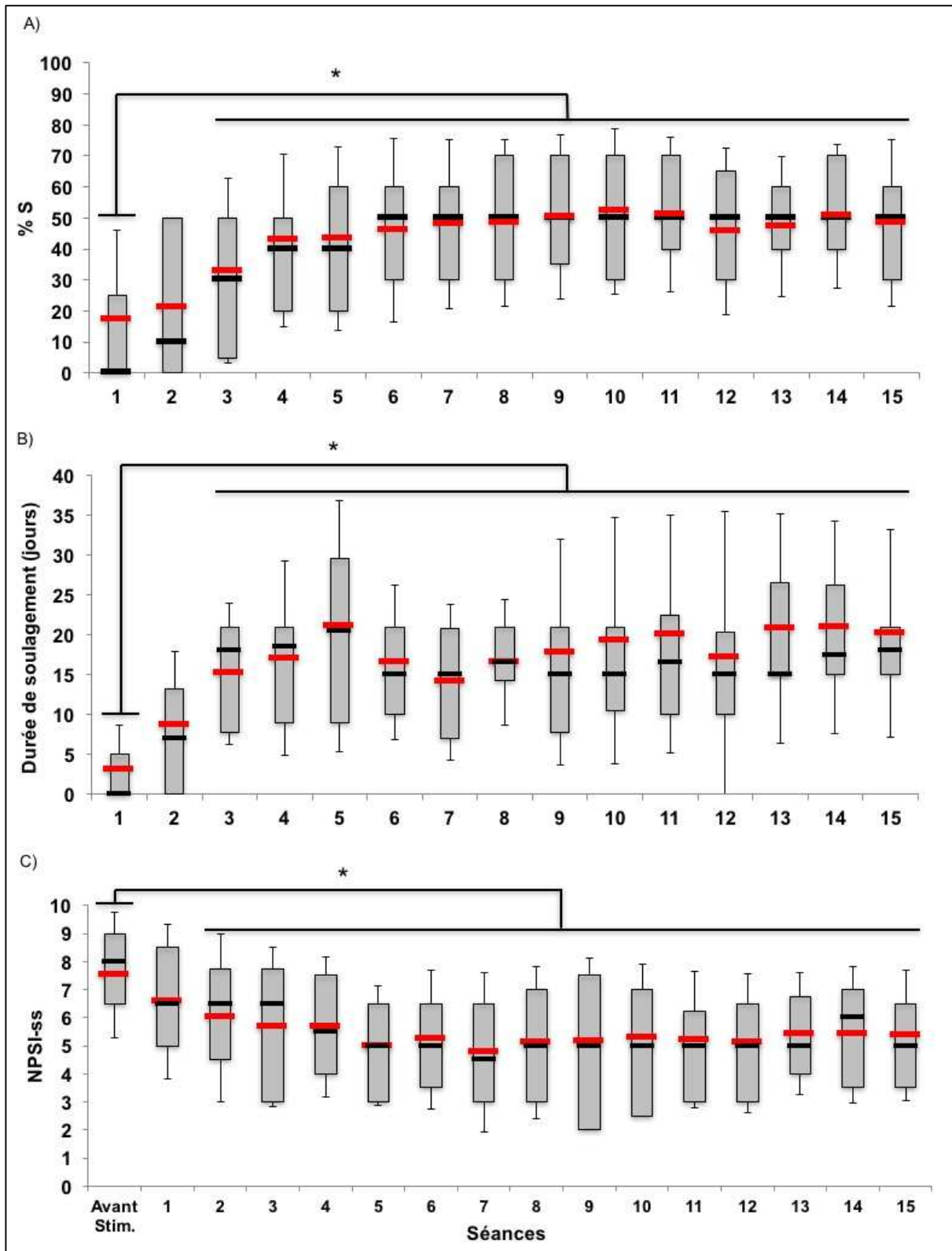


Figure 4 : A. Pourcentage de soulagement de la douleur (%S) ; B. Durée du soulagement de la douleur (DS) ; C. Sous-score NPSI dominant (NPSI_{ss}) en fonction du nombre de séances pour les patients ayant eu au moins 15 séances. (%S : test de Friedman: $F = 74,82$; $p = 0,000$; DS : test de Friedman: $F = 59,2$; $p = 0,000$; NPSI_{ss} : test de Friedman $F = 36,76$; $p = 0,001$ Moyenne (barre rouge), médiane (barre noire), 1er et 3e quartile (cases grises), l'écart-type (barres noires) et * indique un test post-hoc apparié de Wilcoxon significatif ($p < 0,05$)).

3.3.4 Effets rémanents de la rTMS :

Sept patients ont effectué une pause dans leurs séances de rTMS pour des raisons non médicales telles que l'absence pour des vacances ou des impératifs professionnels. Parmi eux, cinq ont passé 60 jours ou plus sans séance de rTMS et ont décrit un effet antalgique ($58 \pm 13\%$) persistant pendant $55,2 \pm 15$ jours. Enfin, nous avons observé le cas particulier d'un patient ayant interrompu ses séances de rTMS pendant 12 semaines et qui a signalé avoir été soulagé pendant un maximum 10 semaines.

3.4 Variables influençant le soulagement global de la douleur et la durée de soulagement :

Aucune des variables qualitatives étudiées ici n'a influencé le pourcentage moyen de soulagement de la douleur ou la durée moyenne du soulagement de la douleur (table 4a). Seul le pourcentage de soulagement de la douleur (%S) à la quatrième séance était un facteur prédictif important du soulagement global ($p = 0,001$, coeff. Bêta = 0,5) (table 4b).

Table 4a. Influence des variables qualitatives sur la moyenne du pourcentage de soulagement et de la durée de soulagement.

Données		
Variabiles qualitatives explicatives	Soulagement moyen (%)	Durée moyenne (jours)
Ischémique. vs. hémorragique	ns (p=0.36)	ns (p=0.79)
Genre	ns (p= 0.57)	ns (p=0.11)
Allodynie (\pm)	ns (p=0.33)	ns (p=0.09)
Hyperpathie (\pm)	ns (p=0.91)	ns (p=0.39)
Lieu de la lésion (cerveau vs. autres)	ns (p=0.18)	ns (p=0.68)
Côté stimulé (droit vs. gauche)	ns (p=0.98)	ns (p=0.64)
PEL (normal vs. anormal vs. aboli)	ns (p=0.12)	ns (p=0.31)
PES (normal vs. anormal vs. aboli)	ns (p=0.69)	ns (p=0.91)

Table 4b. Influence des variables quantitatives sur la moyenne du pourcentage de soulagement et de la durée de soulagement.

Données		
Explicative quantitative variable	Soulagement moyen (%)	Durée moyenne (jours)
% soulagement à la 1 ^{re} séance	*p= 0.046; coeff. beta = 0.205	ns (p=0.97)
% soulagement à la 2 ^{me} séance	ns (p=0.16)	ns (p=0.06)
% soulagement à la 3 ^{me} séance	ns (p=0.62)	ns (p=0.06)
% soulagement à la 4 ^{me} séance	***p=0.001; coeff. beta =0.5	ns (p=0.66)

4. Discussion :

L'évaluation des résultats de la rTMS en fonction du taux de réponse au traitement dépend fortement du seuil choisi. La sélection d'un seuil permissif tel que précédemment utilisé en eMCS (Nutti et al., 2005) ($\geq 10\%$ de soulagement de la douleur) nous donne un taux de répondeurs pour la rTMS de 76%, tandis qu'un seuil plus restrictif ($\geq 50\%$ de soulagement de la douleur) nous ramène à un taux de répondeurs de 45%. Entre ces deux extrêmes, un équilibre peut être trouvé avec le seuil fréquemment utilisé de soulagement de la douleur $\geq 30\%$ qui donne un taux de répondeur de 60,6% après 4 séances de rTMS. Ce résultat est cohérent avec la littérature (Attal et al., 2016; Kobayashi et al., 2015; Lefaucheur, 2004) décrivant 43% à 70% de répondeurs. Cette proportion de répondeurs est également cohérente avec le fait que 63% des patients de cette cohorte souhaitent poursuivre les séances de rTMS après les quatre premières séances. En gardant à l'esprit que ces patients ont souffert d'un soulagement douloureux de leur traitement pharmacologique antérieur, qu'ils ont souvent abandonné, leur décision de persister dans les séances de rTMS est frappante. Ceci est d'autant plus intéressant lorsqu'on considère les difficultés majeures habituellement rencontrées dans le traitement efficace de la douleur neuropathique centrale. Ceci renforce l'idée que cette technique de neuromodulation puisse trouver une place en tant que nouveau moyen thérapeutique.

Dans l'ensemble de la population, nous rapportons un niveau de soulagement de la douleur de 28% après 4 séances. Ce résultat se situe dans la fourchette précédemment rapportée dans la littérature, de 6% à 53% d'amélioration de la douleur (Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005; Malavera et al., 2016) après des séances répétées de rTMS chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques. La répartition des patients dans les différentes catégories de répondeurs (répondeurs forts, intermédiaires, faibles et non-répondeurs, respectivement 31%, 23%, 21% et 23%) concorde avec ceux de Kobayashi et al. (Kobayashi et al., 2015) après 12 semaines de séances de rTMS sur M1, chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques centrales.

Étant donné que l'ENS n'a montré aucun changement significatif, on pourrait soutenir que le bénéfice clinique de la rTMS n'est pas lié à l'amélioration de la douleur. Cependant, l'ENS n'est probablement pas la meilleure échelle pour évaluer les changements longitudinaux de l'intensité de la douleur puisque le niveau de référence peut changer avec le temps (Carlsson, 1983). En plus de présenter un effectif plus important, cette étude a examiné de manière plus précise les variations de la douleur au travers de score plus spécifiques. Le score de soulagement de la douleur (PRS) a été mise en place dans une partie de l'échantillon

et malgré un nombre limité de patients (quinze patients suivis pendant 12 mois), nous avons mis en évidence une amélioration statistiquement significative parallèle au %S correspondant. Le score NPSI (présenté plus tôt) qui est plus adapté à l'évaluation de manière répétée (suivi longitudinal) des douleurs neuropathiques (Bouhassira et al., 2004) que les scores de douleur classiques, a montré une amélioration significative de son sous-score dominant. Dans l'ensemble, ces observations confirment que les séances répétées de rTMS du cortex moteur primaire semblent produire des effets antalgiques sur la composante neuropathique maximale de la douleur plutôt que sur l'aspect global de la douleur, comme suggéré précédemment (Hosomi et al., 2013; Moisset et al., 2015a; Ohn et al., 2011; Pommier et al., 2016).

Dans cette plus grande série de patients, nous avons confirmé deux résultats précédemment rapportés: i) un effet antalgique cumulatif des séances répétées, cohérent avec les études antérieures (Kobayashi et al., 2015; Pommier et al., 2016), et ii) un nombre minimum de 4 séances de rTMS (réparties sur 2 mois) pour atteindre un effet. En effet, plus de la moitié (54%) de ceux qui étaient considérés comme répondeurs à la 4^e séance n'ont pas ressenti de soulagement après la première séance. Inversement, l'effet prolongé du soulagement de la douleur (évalué jusqu'à 10 semaines) est important à considérer dans la pratique et souligne l'importance d'adapter individuellement l'intervalle intersession de la rTMS à la durée de cet effet.

Ces résultats mettent également en évidence la nécessité pour les prochaines études d'inclure au moins quatre séances de stimulations actives versus placebo, séparées par une longue période de wash-out, afin de distinguer les effets antalgiques placebo et des effets antalgiques propre à la stimulation. Ces deux aspects pourraient expliquer en grande partie pourquoi les études antérieures sur la rTMS contrôlées, généralement menées avec une ou deux séances consécutives et limitées dans la durée de leur suivi, n'ont pas démontré d'effets antalgiques clairs (O'Connell et al., 2014).

5. Limites de l'étude :

Parce que nous n'avons pas de groupe témoin et que nous n'avons pas effectué de stimulation placebo dans cette étude observationnelle, nous ne pouvons pas exclure qu'un effet placebo conduisant à une sensation de soulagement de la douleur chez les patients puisse avoir eu lieu. Afin d'évaluer l'efficacité réelle des séances répétées de la rTMS de M1, un essai croisé, contrôlé contre placebo, est en cours.

6. Conclusion :

Cette étude confirme et étend les résultats positifs précédents obtenus avec une plus petite cohorte. Aucun événement indésirable n'a été rapporté après plus de 1000 séances de rTMS, démontrant l'innocuité et la faisabilité de cette technique dans la routine clinique ainsi que son intérêt dans un centre de neuro-réadaptation afin de diminuer les DNC. Grâce à l'utilisation de variables plus adaptées telles que le NPSI et le PRS, nous montrons ici que les effets de la rTMS sont relativement spécifiques aux composantes de la douleur neuropathique. Cette découverte fait de la rTMS une alternative crédible aux médicaments pour le traitement des DNC, en particulier si ces résultats sont confirmés par l'étude croisée contrôlée contre placebo actuellement en cours.

7. Annexes article :

Table 1 : Caractéristiques cliniques des patients

<i>N°</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age</i>	<i>Continue</i>	<i>Paroxystique</i>	<i>Allodynie</i>	<i>Hyperpathie</i>	<i>Localisation de la douleur</i>	<i>Type de lésion</i>
1	F	32	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Scélrose en plaques
2	F	38	Oui	Oui	Oui	Non	Tronc	Amputation membre supérieur
3	F	46	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps droit	AVC du tronc cérébral
4	M	55	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique sylvien
5	F	61	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps gauche	Lésion du tronc cérébral
6	M	49	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps droit	Malformation d'Arnold-Chiari
7	M	78	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique lobaire
8	M	53	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
9	F	39	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps gauche	Hématome thalamique
10	M	44	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC Ischémique multiple
11	M	55	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique lobaire
12	F	44	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps gauche	Lésion périnatal
13	F	37	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps gauche	Hématome capsulo-lenticulaire
14	F	33	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	Gliome pariétal
15	M	77	Oui	Non	Non	Non	Hémicorps droit	Ischémie médullaire
16	M	69	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche et hémiface droite	AVC ischémique du tronc cérébral
17	M	55	Oui	Non	Oui	Oui	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
18	M	55	Non	Oui	Oui	Non	Main droite	Avulsion du plexus brachial
19	M	63	Oui	Oui	Non	Non	Main gauche	Hématome thalamique
20	F	52	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique insula antérieure
21	M	67	Oui	Non	Non	Non	Membre supérieur gauche	Avulsion du plexus brachial
22	F	43	Oui	Oui	Non	Non	Membre supérieur droit	Traumatisme cervical

23	M	75	Oui	Non	Non	Non	Hémicorps droit	Hématome lenticulaire
24	F	37	Oui	Non	Non	Non	Hémicorps droit	Malformation artério-veineuse du tronc céré
25	F	52	Oui	Non	Non	Non	Hémicorps droit	AVC probable
26	M	48	Oui	Oui	Oui	Oui	Membre supérieur gauche	Avulsion du plexus brachial
27	F	43	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	Traumatisme crânien durant l'enfance
28	M	66	Oui	Oui	Non	Non	Thorax gauche et région cervicale	Ischémie médullaire
29	F	42	Oui	Oui	Non	Non	Membre supérieur droit	Avulsion du plexus brachial
30	M	41	Oui	Non	Non	Non	Membre supérieur droit	Traumatisme crânien
31	F	35	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC probable
32	F	41	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique thalamique
33	M	51	Oui	Oui	Oui	Oui	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
34	M	59	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	AVC du tronc cérébral
35	F	59	Oui	Oui	Oui	Non	Membre supérieur gauche	AVC ischémique sylvien
36	F	51	Oui	Oui	Non	Non	Hémiface droit de la face, cervicale et épaule,	AVC probable
37	M	59	Oui	Oui	Oui	Non	Hémiface gauche et membre supérieur	AVC du tronc cérébral
38	M	57	Oui	Oui	Oui	Non	Membre inférieur gauche	Sclérose en plaques
39	M	72	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
40	F	60	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique insulaire
41	M	45	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	Lésion post-chirurgicale
42	F	75	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	Lésion post-chirurgical après AVC
43	M	80	Non	Non	Oui	Oui	Hémicorps gauche	AVC probable
44	F	37	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Hématome lenticulaire
45	M	66	Non	Non	Oui	Oui	Hémicorps gauche	Cavernome en T8
46	F	31	Oui	Non	Non	Non	Membre supérieur gauche	AVC ischémique thalamique
47	M	71	Non	Oui	Non	Non	Membre supérieur droit	Névrome après lésion traumatique
48	M	63	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	AVC probable
49	M	68	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
50	F	43	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Avulsion du plexus brachial
51	M	50	Non	Non	Non	Oui	Hémicorps gauche	Traumatisme cervical

52	F	45	Non	Non	Oui	Non	Hémicorps droit	Avulsion du plexus brachial
53	F	64	Non	Non	Non	Non	Right face	Névralgie trigéminal
54	F	68	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique thalamique
55	F	61	Non	Non	Non	Non	Hémiface gauche	Névralgie trigéminal
56	F	35	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	AVC hémorragique thalamique
57	M	67	Non	Oui	Non	Non	Right face	Neurinome acoustique
58	M	48	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	Sclérose en plaque
59	M	34	Non	Non	Oui	Non	Hémicorps droit	Hématome thalamique
60	F	44	Non	Oui	Non	Non	Hémicorps gauche	AVC probable
61	M	61	Oui	Oui	Non	Non	Hémicorps droit	AVC probable
62	M	74	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique thalamique
63	M	74	Non	Non	Non	Non	Hémicorps gauche	Compression médullaire cervicale
64	M	75	Non	Non	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique mésencéphalique
65	F	61	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC probable
66	M	33	Non	Non	Non	Non	Hémicorps gauche	Malformation d'Arnold-Chiari
67	F	88	Non	Non	Oui	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique thalamique
68	M	71	Non	Non	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique thalamique
69	M	66	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC ischémique insulaire
70	F	40	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Avulsion du plexus brachial
71	M	48	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	AVC thalamique
72	M	55	Oui	Oui	Non	Oui	Hémicorps gauche	Avulsion du plexus brachial
73	F	52	Non	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Traumatisme cervical
74	M	60	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique thalamique
75	M	73	Oui	Non	Non	Non	Hémicorps gauche	Syringomyélie
76	M	60	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps gauche	Traumatisme cervical
77	F	45	Oui	Non	Oui	Non	Hémicorps gauche	AVC hémorragique insulaire
78	F	64	Non	Oui	Non	Oui	Hémicorps droit	Sclérose en plaques
79	F	48	Non	Non	Non	Non	Hémicorps droit	AVC ischémique insulaire
80	F	70	Oui	Oui	Oui	Non	Hémicorps droit	Traumatisme cervical

Table 2 : Traitements suivis précédemment

<i>N°</i>	<i>IRS ou IRN antidépresseurs</i>	<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	<i>Antiépileptiques</i>	<i>Benzodiazépines</i>	<i>Kétamine</i>	<i>Hypnose</i>	<i>TENS</i>	<i>Antalgie palier 2</i>
1	Duloxetine. Venlafaxine. Mirtazapine	Non	Gabapentine.Lamotrigine	Clonazepam	Oui	Oui	Non	Non
2	Non	Amitriptyline. Clomipramine	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Oui	Non	Non	Oui
3	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Non	Oui	Non	Non	Non
4	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Prazépam	Non	Non	Non	Non
5	Non	Non	Pregabaline	Non	Non	Non	Oui	Non
6	Non	Non	Pregabaline. Carbamazépine	Non	Non	Non	Oui	Oui
7	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Oui	Non	Non	Non
8	Non	Amitriptyline	Gabapentine	Non	Non	Non	Non	Oui
9	Duloxetine	Non	Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Non
10	Non	Amitriptyline	Pregabaline	Non	Oui	Non	Non	Non
11	Mirtazapine	Non	Pregabaline. Carbamazépine. Lévétiracetam	Non	Non	Non	Non	Non
12	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Lamotrigine	Non	Oui	Non	Non	Oui
13	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Non
14	Non	Non	Gabapentine. Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Non
15	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine. Carbamazépine Topiramate	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
16	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine. Carbamazépine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
17	Duloxetine. Venlafaxine	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Non

N°	IRS ou IRN antidépresseurs	Antidépresseurs tricycliques	Antiépileptiques	Benzodiazépines	Kétamine	Hypnose	TENS	Antalgie palier 2
18	Non	Amitriptyline	Lamotrigine. Carbamazépine. Pregabaline	Clonazepam	Oui	Non	Non	Non
19	Non	Trimipramine	Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
20	Duloxetine	Non	Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Non
21	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Oui	Non
22	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
23	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Lamotrigine	Non	Oui	Non	Oui	Oui
24	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
25	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
26	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Lamotrigine	Clonazepam	Oui	Oui	Non	Non
27	Non	Non	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
28	Duloxetine. Citalopram	Amitriptyline	Pregabaline. Lamotrigine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
29	Non	Amitriptyline	Gabapentine	Non	Oui	Non	Non	Oui
30	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Lamotrigine	Non	Non	Non	Oui	Non
31	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Non	Oui	Non	Oui	Non
32	Duloxetine. Venlafaxine	Non	Pregabaline. Gabapentine. Lamotrigine	Non	Non	Non	Non	Non
33	Non	Amitriptyline	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
34	Duloxetine	Non	Pregabaline. Gabapentine. Topiramate	Non	Non	Non	Non	Non
35	Escitalopram	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Non	Non
36	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
37	Escitalopram	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
38	Non	Non	Pregabaline. Carbamazépine	Non	Oui	Non	Non	Non
39	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
40	Non	Amitriptyline	Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
41	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine. Carbamazépine	Non	Non	Non	Oui	Non
42	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine. Lamotrigine	Clonazepam	Non	Non	Oui	Oui
43	Venlafaxine	Non	Pregabaline	Non	Oui	Non	Non	Non

N°	IRS ou IRN antidépresseurs	Antidépresseurs tricycliques	Antiépileptiques	Benzodiazepines	Kétamine	Hypnose	TENS	Antalgie palier 2
44	Duloxetine	Non	Gabapentine. Pregabaline	Non	Oui	Non	Non	Non
45	Venlafaxine	Non	Pregabaline.	Clonazepam	Oui	Oui	Non	Oui
46	Duloxetine	Non	Gabapentine Pregabaline Carbamazépine	Clonazepam	Oui	Non	Oui	Oui
47	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Oui	Non
48	Duloxetine	Non	Gabapentine	Non	Oui	Oui	Oui	Oui
49	Non	Non	Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
50	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Non	Oui	Non	Non	Non
51	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine. Lamotrigine	Clonazepam	Oui	Non	Non	Oui
52	Non	Amitriptyline	Carbamazépine. Gabapentine	Clonazepam	Oui	Non	Non	Oui
53	Duloxetine	Non	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Oui	Non
54	Non	Amitriptyline	Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Oui
55	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Oui	Oui
56	Duloxetine	Non	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
57	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Oui	Non	Non	Oui
58	Non	Non	Gabapentine. Carbamazépine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
59	Duloxetine	Non	Pregabaline. Topiramate	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
60	Duloxetine	Non	Gabapentine. Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Oui
61	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Non	Non
62	Non	Non	Gabapentine. Pregabaline	Non	Non	Non	Non	Oui
63	Duloxetine	Non	Pregabaline. Gabapentine. Carbamazépine	Clonazepam	Oui	Non	Non	Oui
64	Non	Non	Pregabaline	Clonazepam	Non	Oui	Oui	Non
65	Venlafaxine	Non	Pregabaline.	Non	Non	Non	Non	Oui
66	Non	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Oui	Oui

<i>N°</i>	<i>IRS ou IRN antidépresseurs</i>	<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	<i>Antiépileptiques</i>	<i>Benzodiazépines</i>	<i>Kétamine</i>	<i>Hypnose</i>	<i>TENS</i>	<i>Antalgie palier 2</i>
67	Non	Non	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
68	Duloxetine	Non	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Oui	Oui
69	Duloxetine. Citalopram	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Non	Oui
70	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine. Lévétiracetam	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
71	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Oui	Non	Oui	Oui
72	Non	Non	Gabapentine. Carbamazépine	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
73	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Oui	Non
74	Non	Non	Pregabaline. Gabapentine	Non	Non	Non	Oui	Non
75	Duloxetine	Non	Gabapentine. Pregabaline. Topiramate	Clonazepam	Non	Non	Non	Non
76	Venlafaxine	Non	Pregabaline	Non	Non	Non	Oui	Oui
77	Non	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Non	Oui	Non	Non	Non
78	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
79	Venlafaxine. Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui
80	Non	Non	Pregabaline	Clonazepam	Non	Non	Non	Oui

Chapitre 5 : Efficacité antalgique de la stimulation sur les douleurs neuropathiques centrales de la rTMS à 20Hz de M1

Etude 2 : Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) pour traiter les douleurs neuropathiques. Une étude en groupes croisés, randomisée et contrôlée contre placebo

Cette étude a donné lieu à un manuscrit actuellement en soumission.

Quesada, C., Pommier, B., Créac'h, C., Murat M., Vassal, F., and Peyron, R. *Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for neuropathic pain. A randomized controlled-placebo cross-over study*

Résumé :

Contexte : La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est régulièrement utilisée en pratique clinique pour traiter les douleurs neuropathiques chroniques bien que son efficacité réelle soit toujours en débat.

Méthodes : Quarante-deux patients présentant une douleur neuropathique centrale chronique, réfractaire aux traitements médicamenteux, ont été inclus. Il s'agissait d'une étude en groupes croisés, randomisée, avec deux phases de traitement (active/placebo) par rTMS neuronaviguée à 20Hz, sur le cortex moteur primaire. Les phases étaient séparées par 8 semaines de wash-out et chacune d'entre elles consistait en une série de 4 séances consécutives espacées chacune par 3 semaines et avec une évaluation finale 3 semaines après la dernière séance de la phase.

Résultats : Trente-six patients ont terminé l'étude. La phase de rTMS active a induit un soulagement significatif de la douleur (%S, critère principal) de 33,8% contre 13% pour la rTMS placebo. Les critères secondaires ont montré une diminution significative des scores d'EVA et du sous-score NPSI dominant (-19,7% et -21,2%, respectivement). Individuellement, 17 patients (47%) pouvaient être considérés comme répondeurs. Pendant la phase active, les répondeurs ont eu à la fois une amélioration significative de leur douleur avec un soulagement de 52% et une diminution significative de leur consommation de médicaments analgésiques (-222 comprimés). Aucun facteur prédictif de l'efficacité de la rTMS n'a pu être isolé sur des facteurs cliniques ou neurophysiologiques ni sur la localisation de la cible. Aucun effet indésirable grave ne s'est produit.

Conclusion : Malgré le modeste taux de répondeurs (47%), cette étude a confirmé objectivement l'intérêt clinique de séances répétées de rTMS à 20Hz dans le traitement de la douleur neuropathique centrale. A l'avenir, la rTMS devrait être considérée systématiquement

comme un possible traitement de ces douleurs compte tenu des difficultés majeures à fournir un soulagement chez ces patients.

1. Introduction :

La douleur neuropathique centrale (DNC) est l'une des causes les plus invalidantes de la douleur chronique (Attal et al., 2011). Elle est une conséquence fréquente et imprévisible des lésions du système nerveux central telles que les accidents vasculaires cérébraux ou les lésions de la moelle épinière (Andersen et al., 1995; Demasles et al., 2008; Klit et al., 2009; Schwartzman and Maleki, 1999). Les symptômes de la DNC vont des légères sensations électriques à des sensations de brûlures graves associées (ou non) à l'allodynie dans des combinaisons variables et complexes. Étant donné que les aspects physiopathologiques de la maladie ne sont pas bien connus, y compris le profil pharmacologique, le soulagement de la douleur par les médicaments classiques est souvent infructueux et décevant. Il est admis que les anticonvulsivants et les antidépresseurs ont une efficacité pour 20 à 40% des patients (Attal et al., 2008; Finnerup et al., 2010).

Dans ce contexte, des thérapies alternatives telles que la neuromodulation basée sur la stimulation du cortex moteur ont donné des résultats encourageants. La stimulation épidurale directe (électrique) sur le cortex moteur (eMCS) a montré une certaine efficacité pour atténuer ces douleurs réfractaires (Brown and Barbaro, 2003; Carroll et al., 2000; Nuti et al., 2005). Cependant, cette technique n'a pas démontré son efficacité par le biais d'un essai contrôlé et randomisé. Suite à ces résultats, une technique de stimulation non invasive, la rTMS, a été utilisée dans le but de reproduire sans chirurgie les effets observés avec la technique invasive. Des essais récents (Lin et al., 2018) et des études contrôlées par placebo ont suggéré des effets analgésiques légers à modérés (Ayache et al., 2016; Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005; Lefaucheur, 2006b), mais les méta-analyses récentes sur la rTMS (Klein et al., 2015; O'Connell et al., 2014) n'étaient pas concluantes, sauf peut-être pour les fréquences élevées de stimulations. Ces résultats, qui peuvent être considérés comme décevants, soulèvent la question de l'utilité de la rTMS dans la pratique clinique. À cette fin, nous avons commencé par une étude observationnelle de 5 ans sur la rapidité avec laquelle un effet analgésique peut apparaître après des séances répétées de rTMS et la durée de cet effet (le cas échéant) (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a). Cette étape préliminaire était nécessaire pour préparer, dans un deuxième temps, un essai croisé dans lequel le patient recevait alternativement une série de séances de rTMS active et placebo dans un ordre randomisé. En particulier, les leçons tirées de

l'étude observationnelle étaient que la rTMS ne devrait pas être administrée lors d'une séance unique pour déclencher le soulagement de la douleur, mais au moins quatre séances consécutives et que la période de « wash-out » devrait être au moins égale à 8 semaines pour éviter de possibles effets rémanents. Ainsi, nous proposons ici une étude croisée portant sur les effets antalgiques de 4 séances consécutives de rTMS administrées sur le cortex M1, à 20 Hz et à intervalles de 3 semaines. Cet effet a été contrôlé contre le placebo avec une période identique de 4 séances simulées consécutives, les patients étant leur propre contrôle. Les phases de stimulation actives et simulées ont été séparées par une longue période de wash-out de 8 semaines afin d'éviter tout effet de report entre les périodes active et placebo.

2. Méthodes :

2.1 Patients :

Quarante-deux patients adultes (≥ 18 ans) ont été inclus dans cette étude entre décembre 2015 et mai 2018. Les critères d'inclusion étaient la présence de symptômes cliniques typiques d'une douleur unilatérale centrale (neuropathique), réfractaire aux traitements médicamenteux, durant au moins 6 mois, avec une intensité de douleur modérée à sévère ($\geq 4/10$ sur l'échelle visuelle analogique, EVA), quatre semaines avant randomisation. Les patients présentaient tous une douleur centrale après une lésion de la moelle épinière ou du cerveau. Les critères d'exclusion étaient les suivants : composants ferromagnétiques et microprocesseurs implantés (comme les implants cochléaires), épilepsie pharmacorésistante ou active, stimulateur cardiaque, grossesse en cours (Klein et al., 2015), dépression continue ou troubles de la personnalité, traitement opioïde en cours. Les caractéristiques suivantes des patients ont été systématiquement collectées (Table 1, annexe de l'article) : données démographiques (âge, sexe), déterminants cliniques de la douleur (lésion ischémique ou hémorragique, présence ou absence d'allodynie, d'hyperpathie, localisation de la lésion (cerveau vs moelle), côté de la stimulation (droite vs gauche), précédents traitements pharmacologiques et non pharmacologiques (ie TENS, hypnose) contre la douleur (Table 2, en annexe)). Les potentiels évoqués laser (PEL) et somesthésiques (PES) étaient disponibles chez 24 patients et ont été classés en trois catégories : normal vs altéré vs aboli.

2.2 Agréments du comité de protection des personnes (CPP) :

Cette étude croisée, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo a été approuvée par notre comité d'éthique local (CPP Sud-Est I, ID-RCB-CPP : 2015-A00065-44). Elle est également enregistrée sur clinicaltrials.gov (NCT02386969). Tous les patients ont donné leur consentement éclairé au protocole. La durée totale de l'étude était de 3 ans.

2.3 Design de l'étude :

Nous avons choisi de mener notre étude en « intention de traiter ». Notre protocole est une étude en groupes croisés avec des séquences de traitement simulées ou à activité active, séparées par une période de sevrage de 8 semaines (Figure 1). Chaque phase comprenait 4 séances de stimulation (S1 à S4 et S5 à S8), une toutes les 3 semaines et une séance d'évaluation finale (sans stimulation), 3 semaines après la dernière séance de rTMS. Ces évaluations finales (étiquetées Ea et Es pour la phase active et la phase simulée, respectivement) étaient identiques. L'ordre des phases a été assigné aléatoirement lors de la première séance (S1), juste avant la première stimulation.

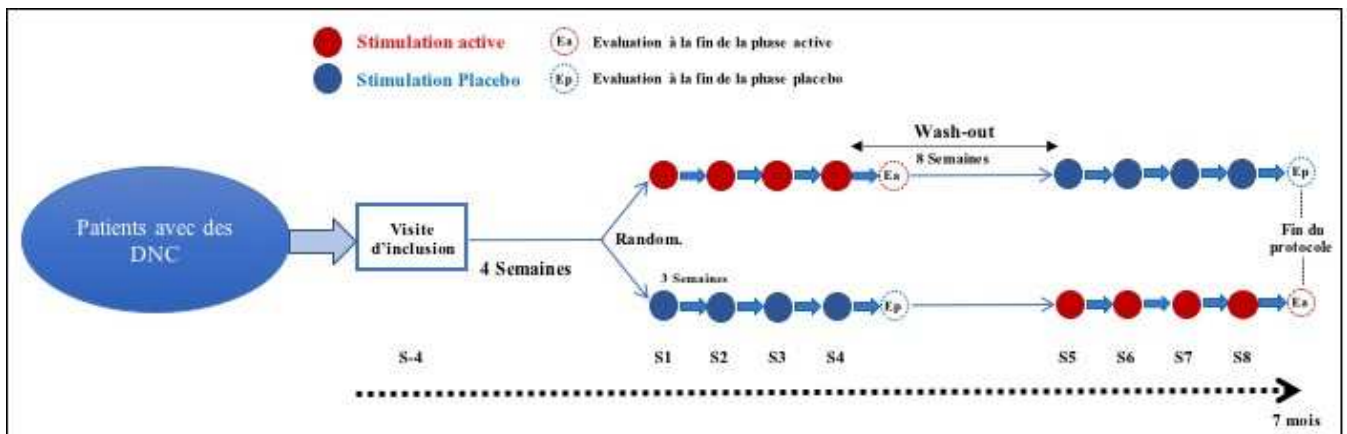


Figure 1 : Protocole expérimental : la randomisation a été effectuée lors de la première visite (S1), 4 semaines après la visite d'inclusion (S-4). Les ronds rouges symbolisent les séances de rTMS active et les bleus les séances de rTMS placebo. Trois semaines après la dernière séance de rTMS de la phase active ou placebo, une évaluation finale a été réalisée (Ea ou Ep).

Un opérateur indépendant et formé (qui n'était pas impliqué dans l'évaluation des résultats du patient) a délivré les stimulations de rTMS. Avant chaque séance de rTMS, les patients étaient

évalués par une infirmière informées des paramètres de stimulation. Pour tenir compte d'une éventuelle efficacité retardée, une séance d'évaluation supplémentaire a été introduite trois semaines après la dernière séance de chaque phase. Un résumé des séances et des évaluations est présenté à la Figure 2.

			PHASE 1 de stimulation				Wash-out (8 semaines)		PHASE 2 de stimulation				Fin du protocole
	S-4	4 Semaines	S1	S2	S3	S4	Ea/Ep	5 Semaines	S5	S6	S7	S8	Ep/Ea
%S							X						X
%3S				X	X	X	X			X	X	X	X
EVA	X		X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
NPSI			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
PRS				X	X	X	X			X	X	X	X
Δ-medic			X	X	X	X	X		X	X	X	X	X
EQ5D			X				X		X				X

Figure 2 : Tableau récapitulatif de l'ensemble des évaluations de l'étude : Le critère principal: le pourcentage de soulagement de la douleur (%S) et le critère secondaire: le pourcentage de soulagement de la douleur par rapport à la séance précédente (% 3S), l'intensité de la douleur moyenne au cours des 3 dernières semaines (EVA), le score NPSI (NPSI), l'échelle de soulagement de la douleur (PRS), le nombre de médicaments antalgiques de recours (Δ-medic) et le questionnaire sur la qualité de vie à cinq dimensions (EQ5D).

Procédure 2.4 rTMS :

Les séances rTMS ont été assistées par un système de neuronavigation guidé par IRM couplé à un bras robotisé pour compenser les mouvements de la tête du patient. À cette fin, une IRM anatomique 3D-T1 1x1x1 mm a été enregistrée chez tous les patients pour définir la cible de la stimulation magnétique. Celle-ci était le cortex moteur primaire (M1) dans sa subdivision, représentant la main controlatérale à la douleur. Pour améliorer la reproductibilité du ciblage, un opérateur unique et formé a ciblé le centre du sulcus «en forme d'oméga» en avant du sillon central (Rolando). Ensuite, la position précise de la cible (« hot spot ») a été ajustée en fonction de l'amplitude de la réponse motrice de la main controlatérale. Les coordonnées stéréotaxiques de la cible ont été fixées et enregistrées sur l'ordinateur pour être utilisées pour toutes les séances suivantes de rTMS (actives et placebo) ainsi que pour le contrôle qualité du ciblage. La stimulation magnétique a été délivrée avec un stimulateur MagPro (Magventure Elektronik) grâce à bobine en forme de 8 (« figure eight-coil ») Active-Placebo. Les paramètres de stimulation étaient basés sur des recommandations françaises (Lefaucheur et al., 2011a) et des travaux antérieurs sur la douleur (André-Obadia et al., 2011; Lefaucheur et al., 2001b; Mhalla et al., 2011; Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a). Ils consistaient en 20 trains consécutifs de 80 stimulations délivrées à 20 Hz, à 80% du seuil moteur, séparées par des

intervalles inter-trains de 84 s (soit un total de 1600 stimulations pour une séance de 27 min). Afin de maintenir la sonde de stimulation sur la cible pendant toute la séance, sa position était assistée par un bras robotisé (Smartmove; ANT) couplé au système de neuronavigation (Visor2®; ANT) et à l'IRM individuelle du patient. Ce dispositif permettait de maintenir (en temps réel) la bobine sur la cible pendant toute la durée de la séance de rTMS (27 min). Il permettait également de garantir que l'ensemble des séances du protocole soient répliquées de manière exacte en utilisant la cible définie et enregistrée lors de la première séance.

2.5 Randomisation et contrôle du placebo :

La randomisation ainsi que la collecte des données a été effectuée grâce à l'outil de saisie électronique REDCap hébergés au CHU SAINT-ETIENNE. REDCap (Research Electronic Data Capture) est une application Web sécurisée conçue pour prendre en charge la saisie de données pour les études de recherche.

Afin d'assurer un placebo satisfaisant, nous avons utilisé exactement la même procédure et la sonde de stimulation Active-Placebo pour les séances actives et placebo. Cette sonde permettait de délivrer une stimulation active ou placebo selon la face en contact avec la tête. Le bruit de stimulation était le même pour les séances placebo et actives, de telle sorte que les patients non-informés et naïfs ne pouvaient pas prédire laquelle des stimulations ils recevaient.

2.6 Intensité de la douleur, soulagement et autres évaluations :

Les variables de la douleur ont été recueillies par une infirmière qui était aveugle à la randomisation et aux paramètres de la stimulation rTMS.

Sur la base de nos expériences antérieures (Nuti et al., 2005; Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a) et de la longue durée de l'étude, nous avons privilégié les scores relatifs de soulagement de la douleur plutôt que les valeurs absolues des intensités de douleur. De plus, la nécessité de répéter les séances de rTMS pour atteindre un effet cumulatif (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a) nous a amené à utiliser comme critère principal de l'étude le **pourcentage de soulagement de la douleur (%S)** déclaré par les patients après quatre séances de rTMS consécutives. Elle consistait en une échelle continue de 0-100% (0% = pas de soulagement de la douleur, 100% = soulagement complet de la douleur), collectée lors des séances d'évaluation (Ea et Ep), 3 semaines après la 4^{ème} séance de rTMS de chaque phase

(active/placebo). Ce score a été précédemment validé (Nuti et al., 2005) pour l'évaluation à long terme des patients présentant une stimulation du cortex moteur implantée (eMCS). L'utilisation d'un score subjectif d'amélioration de la douleur s'est également avérée appropriée pour évaluer les modifications de la douleur dans les études de rTMS (Hosomi et al., 2013; Pommier et al., 2016). Il est fortement corrélé avec l'échelle d'évaluation de la douleur (Farrar et al., 2010).

D'autres critères secondaires ont été recueillis lors de chaque séance de rTMS par le biais d'un questionnaire standardisé :

- **Le pourcentage de soulagement de la douleur par rapport à la séance précédente (% 3R)**. Ce score permet de détecter un éventuel effet cumulatif (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a).

- **L'intensité moyenne de la douleur au cours des 3 dernières semaines (EVA)**, mesurée avec une EVA (0: pas de douleur, 10: douleur maximale) (Carlsson, 1983).

- **Le score NPSI** (Neuropathic Pain Symptom Inventory) qui présente l'avantage par rapport aux autres scores i / d'être adapté et validé pour le suivi de la douleur neuropathique (Bouhassira et al., 2004) et ii / de fournir soit un score global (**NPSIg**) soit des sous-scores (**NPSIss**) évaluant spécifiquement la composante douloureuse la plus invalidante décrite par les patients (Nagoshi et al., 2016).

- **L'échelle de soulagement de la douleur (PRS)**. Le PRS est un autre score validé (Jae Jin Lee et al., 2015); il est légèrement différent du %S en ce qu'il étudie les variations d'intensité de la douleur par rapport à un niveau de douleur fixe à la dernière séance. Les valeurs positives pour le PRS indiquent un soulagement de la douleur, les valeurs négatives indiquent une augmentation de la douleur.

- **L'EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)** est un score validé évaluant la qualité de vie en deux parties : un score **EQ5-EVA** et un score 5 dimensions à travers **l'indice 5 dimensions** (Coretti et al., 2014).

- **Le nombre de comprimés antalgiques de recours (Δ -medic)**. La prise de médicament a été enregistrée avant chaque séance de rTMS. Le nombre et la nature des analgésiques utilisés depuis la dernière séance de rTMS ont été recueillis. Si les patients avaient pris plus de pilules, un score +« nombre » de pilules était entré et s'il avait pris moins de pilules, un score -« nombre » était entré. Le score total était la somme des 5 scores des séances. Nous avons classé les pilules comme faibles antalgiques (c.-à-d. Non opioïdes), fort antalgiques (tramadol ou codéine, à l'exclusion des opioïdes traditionnels) ou comme traitement de base (médicaments antiépileptiques / antidépresseurs).

- Pour être cohérent avec les études précédentes (Andre-Obadia et al., 2008) et fournir une estimation globale des effets de la rTMS, un score composite (score global) a été collecté et calculé pour classer les patients en tant que répondeurs ou non de la rTMS. Le score global a été construit sur 1) le changement de l'intensité de la douleur EVA (stabilité ou augmentation/diminution d'au moins 10% par rapport à l'EVA à la première séance de la phase), 2) la modification de la qualité de vie subjective (stabilité ou amélioration /aggravation) et 3) prise de médicament analgésique (stabilité ou augmentation/diminution). Chaque élément était évalué à 1, 0 ou -1 selon qu'il indiquait une amélioration, une stabilité ou une aggravation de la douleur. Les scores totaux allaient de -3 (aggravation nette) à +3 (amélioration certaine). Les patients étaient qualifiés de répondeurs si leur score global était ≥ 1 .

Enfin, lors de l'évaluation finale nous avons recueillis **l'avis du patient** quant à la nature active ou placebo des séances qu'il avait eues. Le patient devait nous dire quelle était la période selon lui qui était active et celle qui était placebo ainsi que la raison de son choix (sensation cutanée, soulagement de la douleur, exacerbation de la douleur,...).

2.7 Analyse des données :

Les analyses statistiques ont été effectuées par un statisticien professionnel avec le logiciel SPSS (v.20) et Matlab. La taille de l'échantillon, calculée sur la base des résultats cliniques antérieurs avec la rTMS (Lefaucheur, 2004; Pommier et al., 2016), a été fixée à 36 patients pour une valeur de $\alpha=0,05$ et une puissance de 90%. Comme nous avons anticipé une forte attrition (30%), nous avons prévu la possibilité d'inclure 50 patients pour atteindre le seuil statistique de 36 patients ayant complété le protocole en entier.

Dans un premier temps, l'analyse a été réalisée sur l'ensemble de la population de patients. Les variables quantitatives (%S, %3S, EVA, NPSIg, NPSIss, PRS, EQ5D, Δ -medic) ont été analysées avec un test de permutations non paramétrique (Maritz, 1995; Mundry, 1999) comparant les phases active et placebo avec un niveau de significativité de $\alpha = 0,05$. Nous avons utilisé le test de Wilcoxon pour vérifier qu'il n'y avait pas de différence pour le critère principal (%S) entre les patients recevant leurs quatre séances de rTMS actives en premier et ceux recevant leurs quatre séances placebo en premier.

Dans un deuxième temps, afin d'affiner nos résultats, aux patients susceptibles de bénéficier de procédures rTMS à long terme, nous avons répété la même analyse, limitée cette fois-ci à la sous-population de patients définie comme répondeurs selon le Score Global. Un test de Wilcoxon a été appliqué ($p < 0,05$) pour comparer le %S (critère principal) entre la phase

active et la phase placebo. Pour évaluer la possibilité d'un effet cumulatif entre les séances le %3S (mesures répétées) a été comparé entre chaque séance avec le test non-paramétrique de Friedman. S'il était significatif, la comparaison d'une séance à une autre se faisaient avec les tests post-hoc de Wilcoxon, avec un niveau de significativité de $\alpha=0,05$ ajusté par la correction de Bonferroni.

Dans une troisième étape, pour analyser l'influence des variables qualitatives (facteurs neurophysiologiques et cliniques) sur le critère principal (% R), après avoir testé l'homogénéité de la variance nous avons effectué des ANOVA à un facteur, suivis des tests post-hoc de Mann-Whitney et Tukey.

2.8 Qualité du ciblage : validation anatomique

Pour évaluer un éventuel biais dans nos résultats qui aurait pu résulter d'une mauvaise qualité de ciblage, nous avons vérifié sur l'IRM 3D-T1 que la position de la sonde de stimulation ne différait pas entre les répondeurs et les non-répondeurs. Grâce au système neuronavigué et au bras robotisé, les positions de la sonde qui ont été fixées pour chaque patient pendant les séances rTMS ont été stockées par des coordonnées stéréotaxiques dans le même référentiel que l'IRM anatomique 3D-T1 des patients. Comme la sonde était positionnée à la surface du crâne et non sur le cerveau, les coordonnées stéréotaxiques de l'emplacement de la bobine (CoL) ont été projetées à la surface du cerveau. Cette projection a été faite selon une ligne passant par CoL et la commissure antérieure (CA). Cette projection sur la surface corticale (CxS) était représentée par une sphère (rayon de 4 mm) incorporée dans l'IRM individuelle des patients (Figure 3).

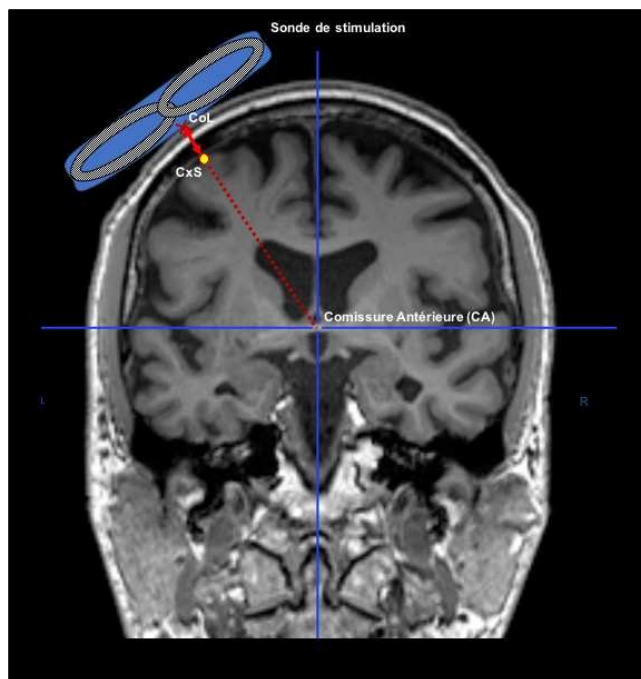


Figure 3 : La détermination de l'emplacement de ciblage à la surface du cerveau : CoL était l'emplacement de la bobine enregistré dans le système neuronavigated à la surface du cuir chevelu. CxS était la projection du CoL à la surface du cerveau sur la ligne droite entre le CoL et la commissure antérieure (AC).

Ensuite, l'IRM anatomique a été normalisée spatialement dans l'espace MNI au moyen d'une procédure de segmentation itérative mise en œuvre dans SPM12 (Horn et al., 2017). Les paramètres de normalisation dans l'espace MNI ont ensuite été appliqués à l'IRM individuelle 3D-T1 ainsi qu'à la sphère (image de la cible). Les coordonnées stéréotaxiques (x, y, z) des sphères « normalisées » CxS dans l'espace MNI ont été comparées entre les répondeurs et les non-répondeurs avec le test de Wilcoxon non paramétrique. Enfin, pour afficher ces résultats, les sphères « normalisées » correspondant au ciblage chez tous les patients ont été superposées sur une surface cérébrale de l'espace MNI en utilisant MRICroGL.

3. Résultats :

3.1 Population et effets secondaires :

Quarante-deux patients (18 femmes et 24 hommes) répondant aux critères d'inclusion ont été inclus. Aucun participant n'a signalé d'effet indésirable grave pendant les séances ou le suivi, à l'exception de céphalées transitoires après la séance de rTMS (durée de 24 heures). Des céphalées ont été rapportées chez respectivement 10 et 9 patients pendant la phase placebo et la phase active, mais n'ont pas provoqué de sortie de l'étude. Six patients (14%) ont arrêté le

protocole prématurément, principalement pour des raisons personnelles liées à l'éloignement géographique (1 patient) ou pour des difficultés personnelles à suivre les contraintes liées au protocole de séances répétées (4 patients). Un seul patient a signalé une exacerbation de sa douleur pendant la stimulation active et a souhaité arrêter le protocole. Ainsi, trente-six patients ont terminé l'étude dans son intégralité. Notre taux d'attrition n'étant finalement que de 14%, nous n'avons pas eu besoin d'inclure les 50 patients et avec l'inclusion de 42 patients, nous avons atteint le seuil statistique de 36 patients ayant complété le protocole complet.

3.2 efficacité rTMS :

3.2.1 Population totale :

Le critère principal, %S (soulagement de la douleur), était significativement meilleur dans la phase active que dans la phase placebo ($33,81 \pm 5,06$ vs $13,02 \pm 3,35$, $p = 1,58, 10^{-4}$) (Figure 4A). Il n'y avait pas d'effet d'ordre pour les phases de stimulation ($p = 0,12$).

À la fin du protocole, 16 patients sur 36 ont été incapables de déterminer quelle phase de rTMS était active ou placebo. Quinze patients sur 36 (42%) ont correctement distingué la phase active de la phase placebo du fait qu'ils ont perçu une intensité de soulagement supérieure. Quatre patients se sont trompés et ont attribué la stimulation active à la phase simulée. Un seul patient a deviné la phase active en raison d'une sensation cutanée supérieure pendant la stimulation.

Le %3S dans les quatre séances actives était significativement plus élevé que le placebo ($22,77 \pm 2,22$ vs $13,71 \pm 1,9$, $p = 2,09 10^{-4}$).

L'EVA a diminué de manière significative (-19,74%, changements calculés) lors de l'évaluation finale de la phase active (Ea) par rapport aux scores EVA à S1 ($5,21 \pm 0,39$ vs $6,50 \pm 0,28$, $p = 5,01 10^{-4}$). Aucune différence significative n'a été trouvée pour la phase placebo (Ep) (-4%, $6,29 \pm 0,28$ vs $6,04 \pm 0,33$, $p = 0,18$). L'EVA moyenne à l'évaluation finale de la phase active (Ea) était significativement inférieure à l'EVA moyenne à l'évaluation finale dans la phase placebo (Ep) ($5,21 \pm 0,39$ vs $6,04 \pm 0,34$, $p = 9,4 10^{-3}$) (Figure 4B).

Le NPSIg était inchangé entre S1 et l'évaluation finale à la fois en phase active et en phase placebo ($p = 0,181$, $p = 0,182$, respectivement). A l'inverse, le NPSIss a diminué de manière significative (-21,2%) entre la première séance (S1) et l'évaluation finale de la phase active (Ea) ($6,41 \pm 0,34$ vs $5,05 \pm 0,38$, $p = 6,07 10^{-4}$). Il n'y avait pas de différence significative à la fin de la phase placebo (Ep) (-7,9%, $6,21 \pm 0,40$ vs $5,72 \pm 0,39$, $p = 0,11$). Le NPSIss à la

fin de la phase active (Ea) était significativement plus faible que le NPSIss à la fin de la phase placebo (Es) ($5,05 \pm 0,38$ vs $5,72 \pm 0,39$, $p = 0,019$) (figure 4C).

Pour l'EQ5D, aucune différence n'a été observée entre les phases active et placebo ni pour l'EVA de qualité de vie ($p = 0,18$), ni pour l'index à 5 dimensions ($p = 0,18$).

Nous n'avons trouvé aucune différence significative ($p = 0,054$) dans la consommation globale d'antalgiques de recours entre la phase active et la phase placebo (-54 contre +401, respectivement), principalement parce que les modifications de la consommation de médicaments n'ont été obtenues que chez 6 patients (Figure 4D).

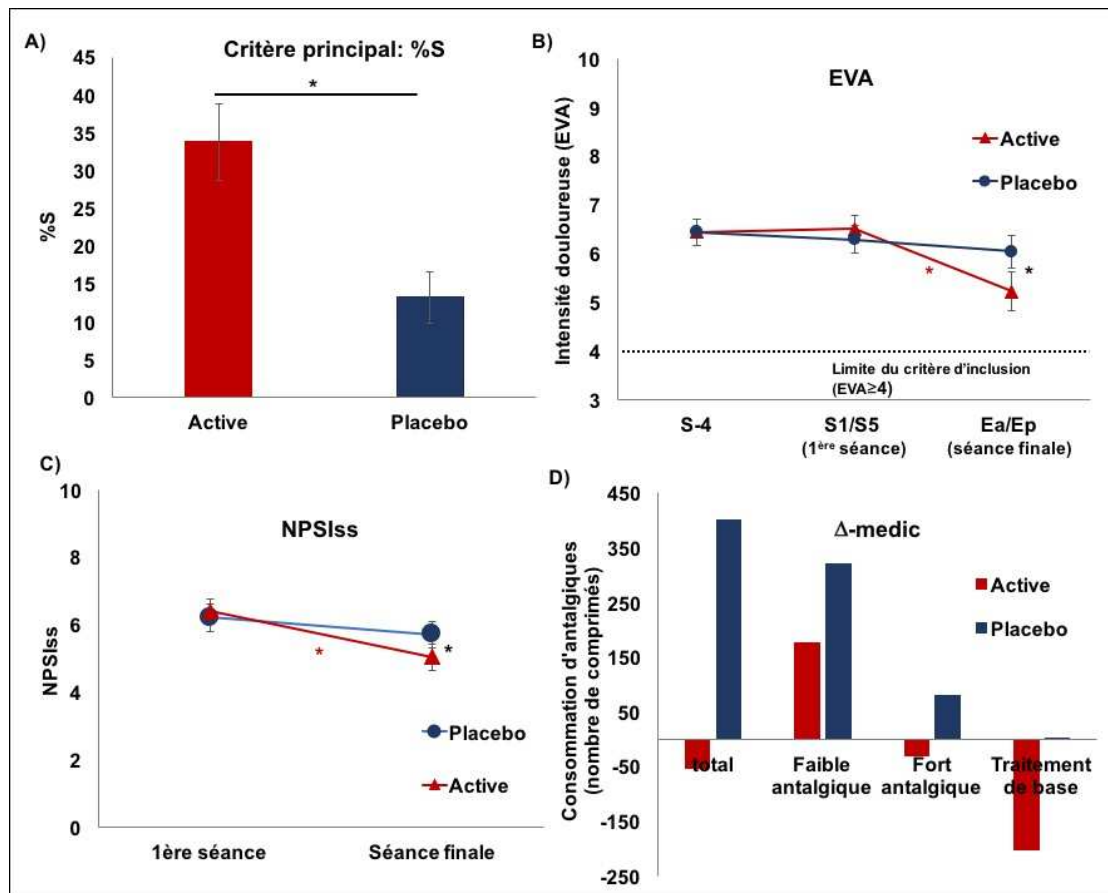


Figure 4 : **A**) Pourcentage de soulagement de la douleur (%S) à la fin de la phase active par rapport à la phase placebo (test de permutations : $F = 3,6$; $p = 1,58 \cdot 10^{-4}$), **B**) L'intensité moyenne de la douleur (EVA) est représentée à S-4 (visite d'inclusion), S1 / S5 (avant la première séance de rTMS) et Ea / Es (3 semaines après les 4 séances consécutives de rTMS). En raison des mesures répétées d'EVA dans le temps, le test de permutations ne peut être appliqué et nous avons donc effectué le test de Friedman. La comparaison d'une séance à une autre a été réalisée avec le test post-hoc de Wilcoxon, avec un niveau de signification de $\alpha = 0,05$ ajusté par la correction de Bonferroni. Veuillez noter qu'avant la rTMS, l'EVA était inchangé entre S-4 et S1 ($p = 0,52$), et inversement, l'intensité de l'EVA diminuait lors de l'évaluation finale de la séance rTMS active par rapport à S-4 et S1 / S5 (respectivement $p = 0,009$ et $p = 0,008$ test de Wilcoxon), alors que l'intensité de l'EVA reste inchangée entre S-4, S1 et Ea / Es sous rTMS placebo ($p = 0,54$, test de Friedman). **C**) Sous-score NPSI dominant (NPSIss) entre la première séance et la séance finale dans la phase active (rouge) (test de permutations : $F = 3,23$; $p = 6,07 \cdot 10^{-4}$) et phase factice (bleu) ($p = 0,11$) et entre la séance finale active et placebo (test de permutations : $F = 2,07$; $p = 0,018$). **D**) La consommation de médicaments de recours (test de permutations : $F = 1,6$; $p = 0,054$) ; \pm SEM (barres noires), * indique un test significatif ($p < 0,05$).

3.2.2 Sous-groupe de répondants et qualité du ciblage :

Dix-sept patients ont été qualifiés de répondants selon le Score Global, tandis que dix-neuf patients étaient considérés comme non-répondants. Chez les répondants, le soulagement à la douleur (%S) était significativement plus élevé dans la phase active que dans la phase placebo ($52,94 \pm 5,98$ vs $14,41 \pm 4,61$, $p = 9,54 \cdot 10^{-4}$). Ils ont également eu une diminution significative de leur consommation de comprimés analgésiques entre la phase active et la phase placebo (respectivement -222 vs $+164$, $p = 0,03$).

Même si le %3S semble augmenter entre la 1ère et la 4ème séance active chez les répondants (figure supplémentaire, en annexe), aucun changement significatif n'a été observé entre les séances pour %3S ($p = 0,56$).

Les avantages de la rTMS active versus placebo ne peuvent être expliqués par des différences dans la précision du ciblage, car les coordonnées stéréotaxiques des stimulations magnétiques ne diffèrent pas entre répondants et non-répondants ($p = 0,12$), comme illustré à la Figure 5.

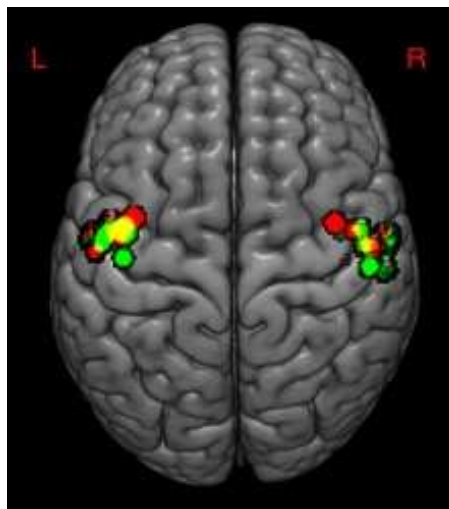


Figure 5 : Projection de la cible sur la surface du cerveau (CxS) dans l'espace MNI : répondants (rouge), non-répondants (vert), les deux (jaune). Il n'y avait pas de différence significative en termes de localisation de la cible entre les répondants et les non-répondants (test de Wilcoxon, $p = 0,12$).

3.3 Variables influençant la douleur globale :

Aucune des variables qualitatives étudiées n'a influencé le pourcentage de soulagement (%S) à la douleur (Table 3 en annexe).

4. Discussion :

Cet essai randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo apporte des preuves sur l'efficacité de quatre séances consécutives de rTMS à haute fréquence (20Hz) dans le traitement de la douleur chronique chez les patients présentant une DNC médicalement réfractaire. La rTMS était bien tolérée et la plupart des sorties prématurées étaient liées à des raisons personnelles (5/6) plutôt qu'à des effets secondaires. Un seul a eu une exacerbation transitoire de la douleur. Ce taux d'attrition (14%) semble normal pour ce type d'étude d'une durée de 7 mois.

Les traitements par rTMS ont déjà fait l'objet d'études contrôlées (André-Obadia et al., 2011; Attal et al., 2016; Ayache et al., 2016). Cependant, les essais contrôlés antérieurs étaient basés sur une ou plusieurs séances de rTMS (Lefaucheur, 2004; Ohn et al., 2011) et, dans certains cas, avec une fréquence basse de stimulation (Fregni et al., 2011; Irlbacher et al., 2006). Une méta-analyse Cochrane récente a suggéré que la rTMS basse fréquence (<10 Hz) n'était pas efficace pour induire un soulagement de la douleur. Selon ces conclusions, et comme proposées par d'autres équipes (Saitoh et al., 2007), nous avons eu notre première expérience avec des stimulations à haute fréquence (20 Hz). Nous avons publié cette première expérience dans une étude prospective de 40 patients (Pommier et al., 2016) étendue à 80 patients (Quesada et al., 2018a) avec des conclusions cliniques suggérant une dynamique des effets analgésiques au fil du temps. En bref, il a été observé que le développement d'un effet antalgique nécessitait au moins 4 à 5 séances cumulatives et que, à l'inverse, une fois l'effet atteint, il pouvait durer jusqu'à 6 à 8 semaines. Ces observations ont radicalement changé la conception de l'essai, notamment sa durée de stimulation et la durée de la période de « wash-out ». En effet, si l'on ne considère que les résultats des premières et deuxièmes séances de rTMS, en ignorant les séances de consolidation n°3 et n°4, les résultats de l'essai auraient été négatifs, suggérant que le plan expérimental était crucial pour identifier un effet objectif contre placebo. Ces résultats mènent définitivement à la conclusion que les essais sur la rTMS pour le traitement des douleurs doivent être suffisamment longs pour inclure les effets cumulatifs des séances et exclure les effets rémanents, en cas de séances actives précédant les séances placebo.

Nous avons également observé un effet cumulatif des séances de rTMS avec un « plateau » atteint lors de la 4^{ème} séance (données supplémentaires en annexe). Même si les résultats ne sont pas significatifs, on observe une tendance à l'augmentation du soulagement entre la première et la 4^{ème} séance. La différence avec nos observations précédentes sur la cohorte de patients stimulés en clinique peut s'expliquer par plusieurs facteurs : premièrement

la taille de l'échantillon (42 patients) ainsi que le nombre restreint de patients répondeurs (17 patients) par rapport à la cohorte de 80 patients. Enfin, le fait de limiter à 4 séances consécutives le nombre de séances dans une phase quand on observe que l'étude observationnelle l'effet cumulatif arrivait à la 5^{ème} séance (Quesada et al., 2018a). Quelle que soit la durée nécessaire d'initiation de l'effet analgésique, la présente étude a démontré le bénéfice objectif sur la douleur de 4 séances de rTMS sur 12 semaines, ce qui manquait aux observations cliniques antérieures (Kobayashi et al., 2015; Quesada et al., 2018a).

La rTMS active a amélioré objectivement la sensation de soulagement de la douleur et a entraîné une diminution concomitante de l'EVA (-19,7%). Ces résultats suggèrent que l'effet est particulièrement lié à un contrôle sur la douleur neuropathique, comme le confirme l'amélioration de la composante la plus invalidante du sous-score NPSI dominant (NPSIss). En d'autres termes, les séances répétées de rTMS pourraient avoir un impact spécifique sur la composante la plus grave de la douleur neuropathique chez les patients.

Autre fait intéressant, les études en groupes croisés donnent aux patients l'opportunité de comparer les phases actives et placebo. Tous les patients n'ont pas eu d'expérience favorable pendant l'essai, 44% n'étant pas en mesure d'identifier les phases placebo et actives. Cependant, 15 patients sur 36 (42%) ont correctement distingués la phase active de la phase placebo grâce à la diminution de leur douleur. Inversement, seuls quatre patients ont identifié à tort les phases active et placebo. Un choix aléatoire aurait conduit à des scores différents, ce qui renforce l'idée que l'effet antalgique se produit sur la composante douleur neuropathique la plus désagréable. Cette proportion correspond également aux 47% de répondeurs à la rTMS qui peuvent être caractérisés comme tels avec le Score Global validé (Andre-Obadia et al., 2008). Globalement, ces taux sont cohérents avec les 43-70% des répondeurs à la rTMS lors des précédents essais randomisés (Attal et al., 2016; Hosomi et al., 2013; Khedr, 2005) et avec les 50% des répondeurs retrouvé dans les études en eMCS (Nuti et al., 2005). Par rapport aux essais cliniques sur les médicaments, les résultats sont encore meilleurs que ceux obtenus avec des médicaments de première ligne tels que la Gabapentine avec 35% des répondeurs (Moore et al., 2014; M Waszkielewicz et al., 2011). En outre, l'effet était suffisamment fort pour permettre chez certains patients une diminution des quantités de médicaments. Il y avait une réduction significative de la prise de médicaments analgésiques chez les répondeurs pendant la phase active (-222), ce qui est une autre preuve objective de l'effet antalgique.

6. Conclusion :

Avec cette étude, nous pouvons affirmer que quatre séances consécutives de rTMS, une espacées chacune de trois semaines, à 20 Hz soulage la douleur neuropathique centrale réfractaire statistiquement plus qu'un placebo. Cette étude confirme objectivement les observations cliniques antérieures basées sur les effets positifs des séances répétées, indépendamment de l'effet placebo. Le taux de répondeurs est encore relativement faible (40-47%) et il reste à déterminer les mécanismes sous-jacents de son efficacité ainsi que les facteurs prédictifs de son efficacité. Cependant, ces douleurs sont si graves et si difficiles à traiter que la rTMS devrait devenir une alternative crédible aux médicaments dans la pratique clinique.

7. Annexes Articles :

Table 1 : Caractéristiques cliniques des patients

<i>N°</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age</i>	<i>Continue</i>	<i>Paroxystique</i>	<i>Allodynie</i>	<i>Hyperpathie</i>	<i>Localisation de la douleur</i>	<i>Type de lésion</i>
<i>1</i>	M	64	+	-	+	-	Main droite	Blessure médullaire cervicale, post-chirurgicale
<i>2</i>	F	53	+	+	+	+	Membre inférieur droit	Blessure médullaire thoracique
<i>3</i>	F	46	+	+	+	-	Hémicorps droit	AVC thalamique ischémique
<i>4</i>	M	54	+	-	-	-	Membre supérieur droit	Blessure médullaire cervicale
<i>5</i>	M	46	+	+	+	-	Hémicorps droit	Blessure médullaire cervicale, post-chirurgicale
<i>6</i>	M	60	+	+	+	-	Hémicorps droit	AVC ischémique du tronc cérébral
<i>7</i>	M	61	+	-	+	-	Membre supérieur gauche	Blessure médullaire cervicale
<i>8</i>	F	65	+	+	-	-	Membre supérieur gauche	Sclérose en plaque
<i>9</i>	M	71	+	+	+	+	Hémicorps gauche	AVC thalamique ischémique
<i>10</i>	F	50	-	-	+	-	Membre inférieur droit	Méningiome, post-chirurgical
<i>11</i>	F	72	+	+	+	-	Membre supérieur droit	Blessure médullaire cervicale, post-chirurgicale
<i>12</i>	F	46	+	+	+	-	Hémicorps gauche	AVC thalamo-insulaire hémorragique
<i>13</i>	M	49	+	+	-	-	Hémicorps gauche	Syndrome de Wallenberg
<i>14</i>	M	60	+	+	+	-	Membre inférieur droit	AVC insulaire hémorragique
<i>15</i>	F	55	+	-	+	-	Membre supérieur gauche	Myélite cervicale
<i>16</i>	M	34	+	+	+	+	Main droite	Blessure médullaire cervicale
<i>17</i>	M	82	+	+	+	+	Main droite	Blessure médullaire cervicale
<i>18</i>	M	53	-	+	+	-	Hémicorps droit	Traumatisme crânien
<i>19</i>	F	61	+	+	+	-	Hémicorps gauche	AVC thalamique
<i>20</i>	F	37	+	+	+	+	Hémicorps gauche	AVC sylvien ischémique
<i>21</i>	F	76	+	+	+	-	Hémicorps droit	AVC thalamique

<i>N°</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age</i>	<i>Continue</i>	<i>Paroxystique</i>	<i>Allodynie</i>	<i>Hyperpathie</i>	<i>Localisation de la douleur</i>	<i>Type de lésion</i>
22	M	69	-	+	+	+	Hémicorps gauche	AVC thalamique
23	M	75	+	-	-	-	Hémicorps droit	AVC cerebral ischémique
24	M	76	+	+	-	-	Membre supérieur droit	AVC cerebral ischémique
25	F	48	+	-	+	-	Membre supérieur gauche	Gliome tronc cerebral, post-chirurgical
26	M	82	+	+	+	-	Thorax et Membre supérieur droit	Ischémie médullaire cervicale
27	F	27	+	+	-	+	Hémicorps gauche	AVC ischémique paramédian
28	M	51	+	+	+	+	Membre supérieur droit	Blessure médullaire cervicale, post-surgery
29	M	62	+	+	-	-	Hémicorps droit	Syndrome de Wallenberg
30	F	42	+	-	+	+	Hémicorps gauche	AVC ischémique operculo-insulaire
31	F	66	+	+	-	-	Membre supérieur gaucher	Syringomélie
32	M	54	+	+	-	+	Hémicorps gauche	AVC ischémique sylvien
33	M	50	-	+	+	-	Membre supérieur gaucher	Tétraplégie
34	M	61	+	+	+	-	Membre supérieur droit	Compression médullaire cervicale, post-chirurgi
35	F	54	+	+	-	+	Membre inférieur gauche	AVC sylvien ischémique
36	M	23	+	+	-	-	Hémicorps gauche	Syringomyelie
37	F	50	+	-	-	-	Membre inférieur gauche	AVC lenticulaire
38	F	41	+	+	-	-	Membre inférieur gauche+ face	Blessure médullaire cervicale
39	F	64	+	+	+	-	Thoracique droit	Myélite thoracique
40	F	49	-	+	-	-	Membre inférieur gauche	Sclérose en plaque
41	M	40	+	+	-	-	Membre inférieur droit	Fistule médullaire thoracique
42	M	53	+	+	-	-	Hémicorps droit	AVC sylvien

Table 2 : Traitements antalgique antérieur

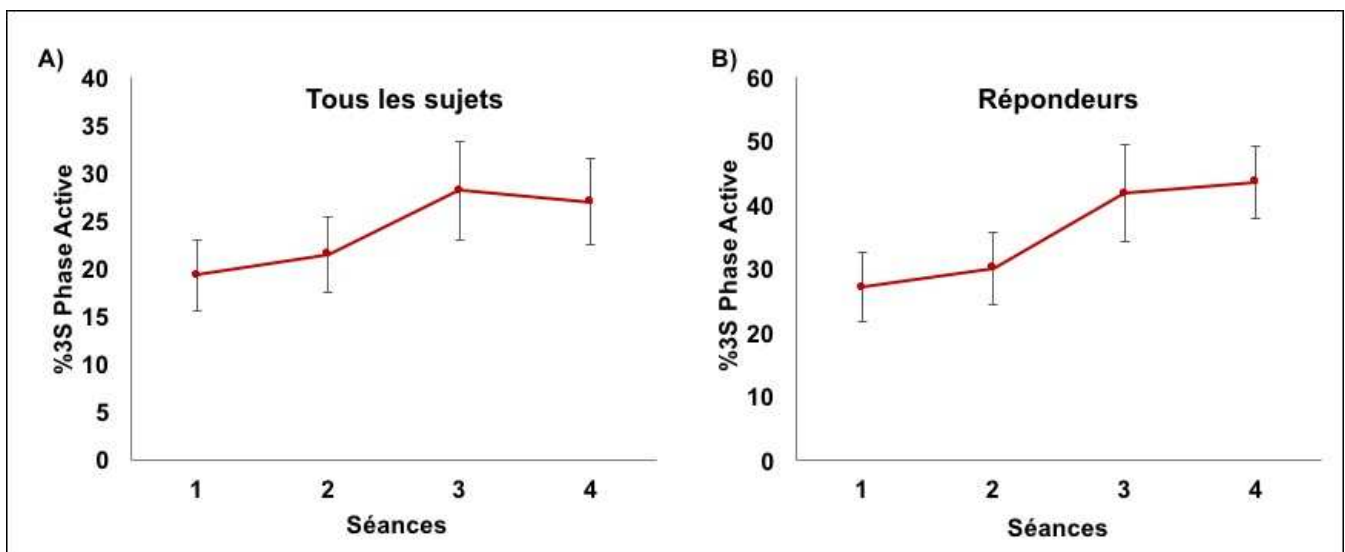
<i>N°</i>	<i>IRS ou IRN antidépresseurs</i>	<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	<i>Antiépileptiques</i>	<i>Benzodiazepines</i>	<i>Kétamine</i>	<i>Hypnose</i>	<i>TENS</i>	<i>Antalgique palier 2</i>
1	-	-	Pregabaline	Clonazepam	-	+	+	+
2	-	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	-	-	+	-
3	Venlafaxine. Duloxetine	-	Pregabaline. Gabapentine	-	-	+	-	-
4	-	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	+
5	-	Amitriptyline	Gabapentine	-	-	-	+	+
6	-	-	Pregabaline	-	-	-	-	-
7	Venlafaxine	-	Pregabaline. Gabapentine	-	-	-	+	+
8	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine	Clonazepam	-	-	-	+
9	-	-	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	-
10	Venlafaxine. Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	+
11	-	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	+
12	-	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	-	+	-	-	-
13	-	-	Pregabaline	-	-	-	+	-
14	-	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	+	+
15	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline	-	-	-	+	+
16	-	-	Pregabaline	-	-	-	+	-
17	Venlafaxine. Duloxetine	Amitriptyline	Pregabaline	-	+	-	-	-
18	-	-	Pregabaline	Clonazepam	+	-	-	+
19	Duloxetine	-	Lamotrigine. Oxcarbazepine. Pregabaline	Clonazepam	-	-	+	-
20	-	-	Pregabaline. Gabapentine	-	-	-	-	-
21	-	Amitriptyline	Pregabaline	-	-	-	-	-
22	-	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	-	-	+	-

23	-	-	Gabapentine	Clonazepam	-	-	-	+
<i>N°</i>	<i>IRS ou IRN antidépresseurs</i>	<i>Antidépresseurs tricycliques</i>	<i>Antiépileptiques</i>	<i>Benzodiazepines</i>	<i>Kétamine</i>	<i>Hypnose</i>	<i>TENS</i>	<i>Antalgique palier 2</i>
24	-	-	Pregabaline. Lévétiracetam	-	-	-	-	-
25	-	-	Pregabaline. Gabapentine	-	-	-	-	+
26	-	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	+	-	+	+
27	Duloxetine	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	+	+
28	Venlafaxine. Duloxetine	-	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	+	-	+	+
29	-	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	-	+	-	-	+
30	Citalopram	-	Pregabaline	-	-	-	+	-
31	-	-	Pregabaline	-	-	-	-	-
32	-	-	Pregabaline. Gabapentine	-	-	-	+	+
33	-	-	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	-	-	+	+
34	Duloxetine	-	Pregabaline. Valpromide	-	-	-	-	-
35	-	-	Pregabaline.	Clonazepam	-	-	-	-
36	Duloxetine	-	Pregabaline	-	-	-	+	+
37	Escitalopram	Amitriptyline	Gabapentine. Pregabaline	-	-	+	+	+
38	-	Clomipramine	Gabapentine. Pregabaline	Clonazepam	-	-	+	+
39	Duloxetine	-	Pregabaline	-	+	-	+	+
40	Duloxetine	-	Pregabaline	-	-	-	-	-
41	Escitalopram	-	Pregabaline	-	-	-	-	-
42	Venlafaxine	Amitriptyline	Pregabaline, Gabapentine	Clonazepam	-	-	-	+

Table 3 : Variables prédictive de l'effet antalgique

Variables explicatives	Variable de sortie (effet antalgique)
	Critère principal : le %S
Sexe	ns (p= 0.67)
Allodynie (±)	ns (p=0.89)
Hyperpathie (±)	ns (p=0.61)
Localisation de la lésion (right vs. left)	ns (p=0.84)
Coté de la stimulation	ns (p=0.80)
PEL (normal vs. anormal vs. aboli)	ns (p=0.30)
PES (normal vs. anormal vs. aboli)	ns (p=0.87)

Données supplémentaires : pourcentage de soulagement de la douleur par rapport à la séance précédente (% 3S) pour l'ensemble de la population (A) et pour les répondeurs (B). ± SEM (barres noires)



Etude 3 : Recherche de facteurs anatomiques prédictifs de l'effet antalgique et fonctionnel de la rTMS à 20Hz de M1 chez des patients ayant des douleurs neuropathiques centrales

Ce travail donne lieu à un manuscrit en cours de préparation.

Résumé :

Contexte : La stimulation par 4 séances de rTMS du cortex moteur primaire à 20Hz a montré qu'elle permettait d'obtenir un soulagement de 30% avec un taux de répondeur de 47% chez des patients ayant une douleur neuropathique centrale sans qu'aucun facteur prédictif n'ait pu être trouvé.

Méthode : Quarante-deux patients avec des douleurs neuropathiques centrales ont été inclus dans une étude randomisée et contrôlée pour tester l'efficacité de 4 séances répétées de rTMS à 20Hz du cortex moteur primaire. Nous avons utilisé les IRM anatomiques servant à la neuronavigation de ces patients pour calculer la distance corticale entre la sonde et le point de surface corticale le plus proche (CoL-CxS) et entre la sonde et la zone théorique de stimulation correspondant à la zone motrice de la main (CoL-CxT). Nous avons également calculé pour chaque patient l'épaisseur des différents compartiments tissulaires : scalp, os et espace liquidien entre la sonde et la surface corticale. Nous avons comparé ces distances globales et tissulaires avec le pourcentage de soulagement (%S) à la fin de la phase active de rTMS ainsi qu'avec leur seuil moteur.

Résultats : Les deux distances CoL-CxS et CoL-CxT ne montrent pas de différence significative entre les patients répondeurs et non-répondeurs. Ces deux distances n'étaient pas non plus corrélées avec le %S ou le seuil moteur. Il n'y a pas de différences significatives entre le groupe de patients répondeurs et non-répondeurs pour les 3 différents compartiments tissulaires. Nous n'avons pas mis en évidence non plus de corrélation entre ces 3 compartiments et le %S ou le seuil moteur même si pour l'os et l'espace liquidien les résultats sont proches du seuil de significativité (respectivement $p=0,08$ et $p=0,055$).

Discussion : Les caractéristiques anatomiques individuelles n'influencent pas la qualité de la réponse fonctionnelle (seuil moteur) à la stimulation et n'interfèrent pas non plus avec l'efficacité antalgique de la rTMS à 20Hz de M1.

1. Introduction :

Dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales, nous avons observé que la rTMS apportait un soulagement moyen à hauteur de 30% après 4 séances de stimulations pour un taux de répondeurs fluctuant entre 45 et 70% selon le niveau de soulagement (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a). Jusqu'à présent, aucun des facteurs testés (PEL, PES, localisation de la lésion, positionnement de la cible,...) n'a été en mesure de prédire l'efficacité de la technique (Quesada et al., 2018b). Toutefois, aucune des nombreuses publications sur le traitement des douleurs par rTMS (O'Connell et al., 2018) n'a étudié sur une cohorte de patients ayant été stimulés, la possible influence des caractéristiques anatomiques du patient sur ses effets cliniques (soulagement de la douleur) ou réponse fonctionnelle (niveau de seuil moteur). Or, de nombreux travaux de modélisation du champ-magnétique ont souligné l'importance sur la qualité de l'électro-induction de la distance entre la sonde et cortex mais aussi de l'épaisseurs des différents compartiments tissulaires qui séparent la sonde de stimulation du cortex (He et al., 2009; Kim et al., 2006; Wagner et al., 2004b). Ils ont notamment mis en évidence à travers des « *head-model* » comportant généralement 4 couches : le scalp, l'os, l'espace liquidien et le cortex (Wagner et al., 2009), le rôle prépondérant de l'os et surtout de l'espace liquidien sur le lieu et l'amplitude de l'électro-induction (Kim et al., 2006; Thielscher and Kammer, 2002; Wagner et al., 2009). Notre hypothèse est donc la suivante : si les caractéristiques anatomiques de chaque patient peuvent influencer sur la qualité de l'électro-induction du champ sur le neurone, alors ces facteurs anatomiques pourraient également influencer la qualité de la réponse clinique à la rTMS.

Dans la présente étude, cette hypothèse sera testée en comparant entre les patients répondeurs et non répondeurs, les distances globales entre la sonde de stimulation et le cortex. Des liens de corrélation seront recherchés entre ces distances et la réponse fonctionnelle (seuil moteur) ainsi qu'avec l'effet antalgique produit. Puis, cette analyse sera reproduite en prenant cette fois-ci l'épaisseur des différents compartiments tissulaires entre la sonde de stimulation et la surface corticale (i.e. scalp, os et espace liquidien).

2. Méthode :

2.1 Calcul des distances Sonde-Surface du cortex la plus proche (CoL-CxS) et Sonde-Surface du cortex théorique (zone motrice de la main) (CoL-CxT) :

Pour chaque patient, une IRM 3D pondérée en T1 a été réalisée au préalable de leur entrée dans l'étude pour la neuronavigation nécessaire à la stimulation par rTMS. A partir de ces images, les coordonnées de 3 points ont été extraites (Figure 1) :

- La cible de stimulation théorique de la zone motrice de la main (CxT)
- La position du centre de la sonde de stimulation à la surface du scalp (CoL)
- La surface corticale en regard de la sonde de stimulation (CxS)

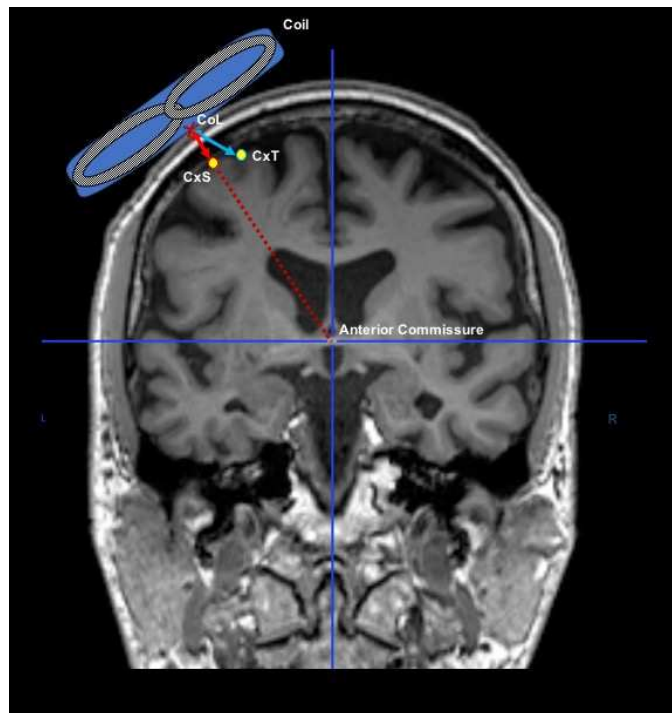


Figure 1 : Coupe coronale d'IRM anatomique avec les 3 points stéréotaxiques d'intérêts : le centre de la sonde de stimulation (CoL), la surface du cortex la plus proche, directement en regard de la sonde (CxS) et la cible corticale théorique correspondant à la zone motrice de la main (CxT).

Pour cela nous avons suivi le protocole standardisé suivant :

1) Récupération des images DICOM et conversion des images au format nifti (« .nii ») à l'aide du logiciel MRICron64. Le format nifti est celui utilisé par le logiciel SPM.

2) Repérage de la commissure antérieure (Figure 2a) et récupération de ses coordonnées. La commissure antérieure est fréquemment utilisée dans les atlas humains car elle représente un point constant situé au centre du cerveau (Talairach and Tournoux, 1988).

4) Repérage du cortex moteur primaire M1 correspondant à la motricité de la main (CxT) et récupération de ses coordonnées (Figure 2a)

5) Les coordonnées de la sonde de stimulation qui ont été utilisées au cours des séances de rTMS sont sauvegardées dans un fichier texte dans le fichier du patient. (Figure 2b)

6) Détermination des coordonnées du point situé en surface du cortex sous la bobine (Figure 2a). Il était considéré que le point CxS était situé sur la droite reliant la sonde à la commissure antérieure.



Figure 2a : Localisation et acquisition des coordonnées de la commissure antérieure (en haut), du point cible (au milieu), et du point stimulé à la surface du cortex (en bas) à l'aide du logiciel mricron64.

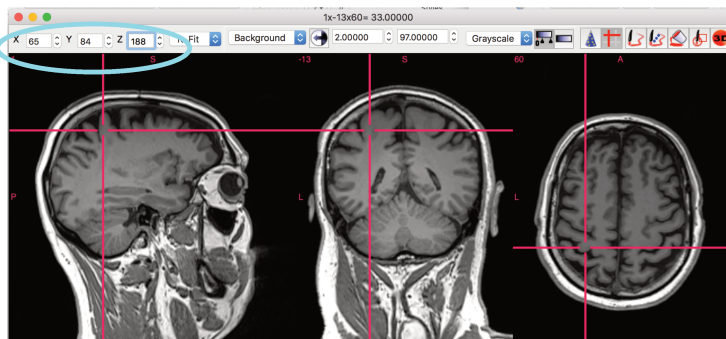
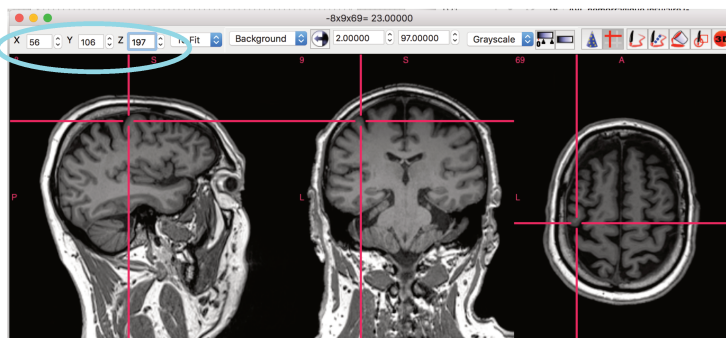


Figure 2b : Récupération des coordonnées de la cible à partir du fichier texte



```
target 8 juin 2016
<?xml version="1.0" encoding="UTF-8" standalone="yes"?>
<pointLists xmlns="http://www.example.org/PointList">
  <lists type="PLAN">
    <point refsys="VTK">
      <x>-135.67682676113628</x>
      <y>97.16148299749752</y>
      <z>226.86829753769905</z>
    </point>
    <point refsys="VTK">
      <m11>0.0150673139250272</m11>
      <m21>0.9992758477808309</m21>
      <m31>0.0349392953738656</m31>
      <m12>0.91825404372164</m12>
      <m22>-1.734723475976807E-18</m22>
      <m32>0.39599180697188274</m32>
      <m13>0.3957050486260912</m13>
      <m23>0.03804970488587047</m23>
      <m33>-0.91758908880181178</m33>
      <value>0.0</value>
      <index>0</index>
      <label>></label>
    </point>
  </lists>
</pointLists>
```

```
<x>-135.67682676113628</x>
<y>97.16148299749752</y>
<z>226.86829753769905</z>
```

7) Entrée de toutes les coordonnées acquises dans un tableau sous Excel.

8) Calcul des distances entre la sonde de stimulation et la surface du cortex qui est stimulée ; et distance entre la sonde et la cible théoriquement visée (zone motrice de la main).

Équation : $RACINE [(x2-x1)^2 + (y2-y1)^2 + (z2-z1)^2]$

9) Calcul de la différence entre ces deux distances d'intérêt.

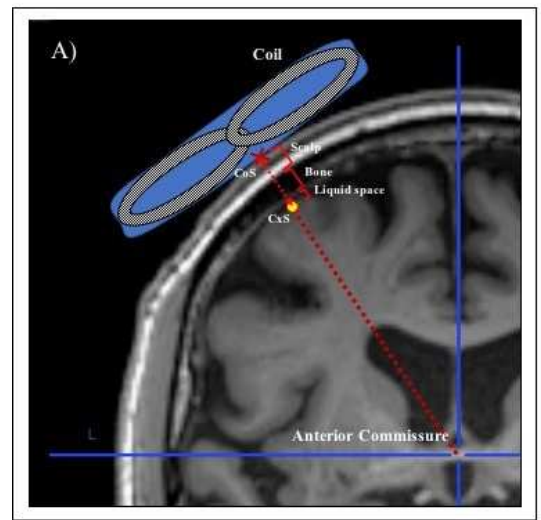
2.2 Détermination de l'épaisseur des différents éléments tissulaires entre la surface du scalp et la surface corticale :

Traitement des images IRM et calcul des distances :

Le traitement des images IRM s'est fait de manière analogue à l'analyse des distances corticales (CoL-CxS/ CoL-CxT). Nous avons choisi de calculer l'épaisseur des différents compartiments sur la droite entre CoL et CxS. Les coordonnées stéréotaxiques de plusieurs structures ont été repérées à l'aide du logiciel MRIcron (Figure 3 A) :

- 1) La position de la sonde de stimulation sur le scalp (CoL),
- 2) La limite externe de l'os (table externe),
- 3) La limite interne de l'os (table interne),
- 4) La limite externe de l'espace liquidien,
- 5) La limite interne de l'espace liquidien.

Puis les distances entre ces points sont calculées pour avoir les épaisseurs du scalp, de l'os et de l'espace liquidien sous-arachnoïdien (Figure 3B).



B)

Patients	M1																				
	surf-cortex M1						os						Espace Sous Arachnoïdien (liquide)								
	bobine rtms			surface cortex			os externe			os interne			ESA externe			ESA interne			diff		
x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z	x	y	z				
REG	55	85	214	61	91	206	11,66	58	85	210	61	85	204	6,71	61	85	204	62	85	202	2,24
RD	48	88	224	60	96	207	22,29	54	88	216	58	88	212	5,66	58	88	212	60	88	212	2,83
WA	44	89	217	57	99	201	22,91	48	89	211	52	89	205	7,21	52	89	205	54	89	204	2,24
DU	40	90	225	53	98	211	20,71	46	90	219	52	90	212	9,22	52	90	212	55	90	210	3,63
BOB	141	92	225	130	102	208	22,58	136	92	215	133	92	211	5	133	92	211	132	92	209	3
BEL	56	97	227	64	103	214	16,4	59	97	220	61	97	217	3,61	61	97	217	63	97	214	3,61
RD	150	77	232	86	216	20,45	131	77	225	126	77	218	8,6	126	77	218	125	77	210	2,24	
RY	52	86	212	60	92	196	18,87	56	86	207	59	86	201	6,71	59	86	201	61	86	199	2,83
RAM	54	87	210	67	99	196	24,8	60	87	209	63	87	202	7,96	63	87	202	67	87	202	2,6

Figure 3 : A) Vue IRM des 3 compartiments (scalp, os et espace sous-arachnoïdien). B) Tableau des coordonnées stéréotaxiques des différentes structures anatomiques.

2.3 Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SPSS (v20). Les données ne suivant pas une loi normale, la différence de moyenne des distances corticales entre répondeurs et non-répondeurs a été comparée avec le test non paramétrique de Wilcoxon ($p < 0,05$).

La recherche de corrélation entre le %S à la fin de la phase active de rTMS et les deux distances CoL-CxT et CoL-CxS ainsi qu'entre le seuil moteur et ces deux mêmes distances, a été réalisée avec le test de corrélation de Pearson ($p < 0,05$).

Les comparaisons des distances moyennes des différents compartiments tissulaires entre répondeurs et non-répondeurs ont été réalisées avec le test non paramétrique de Wilcoxon ($p < 0,05$).

La recherche de corrélation entre le %S à la fin de la phase active de rTMS et les 3 compartiments ainsi qu'entre le seuil moteurs et les 3 compartiments tissulaires a été effectuée avec le test de corrélation de Pearson ($p < 0,05$).

3. Résultats :

Sur les 42 patients inclus, 38 d'entre eux avaient une IRM qui était exploitable pour l'analyse des images et le calcul des différentes distances.

3.1 Comparaison des distances corticales CoL-CxS et CoL-CxT :

Il n'y avait pas de différence significative entre les répondeurs et les non-répondeurs pour les distances CoL-CxS et CoL-CxT (respectivement $p = 0,94$ et $p = 0,87$) (Figure 4).

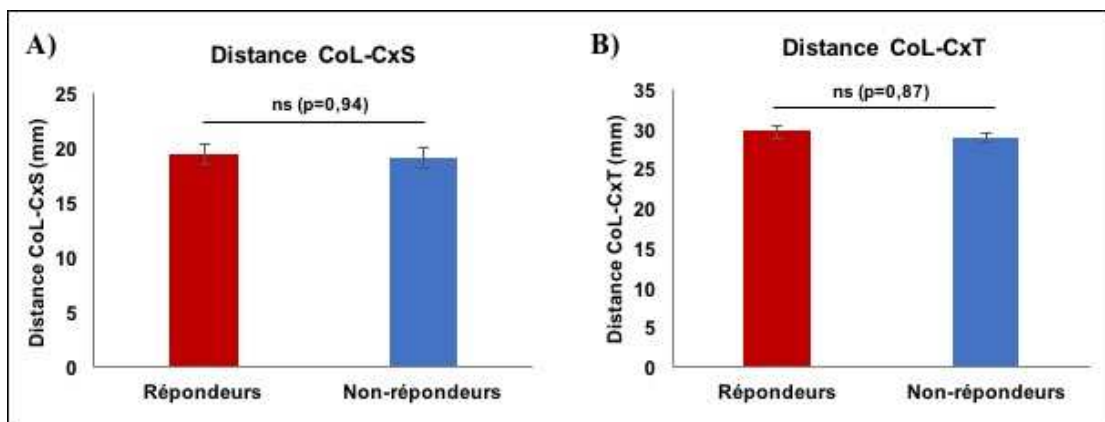


Figure 4 : Comparaison des distances moyennes (en mm, \pm SEM) entre répondeurs (rouge) et non-répondeurs (bleu) pour les distances CoL-CxS (A) et CoL-CxT (B). « ns » pour non significatif.

3.2 Corrélation entre les distances corticales (CoL-CxS et CoL-CxT) et facteurs fonctionnels (le seuil-moteur) et clinique (% de soulagement) :

Il n'y a pas de corrélation significative entre les distances (CoL-CxS ou CoL-CxT) et le seuil moteur ou le % de soulagement que ce soit pour l'ensemble des patients ou en considérant les sous-groupes (Table 1).

	Distance CoL-CxS			Distance CoL-CxT		
	Tous	Répondeurs	Non-répondeurs	Tous	Répondeurs	Non-répondeurs
%S	ns (p=0,66)	ns (p=0,5)	ns (p=0,54)	ns (p=0,34)	ns (p=0,89)	ns (p=0,64)
Seuil Moteur	ns (p=0,17)	ns (p=0,27)	ns (p=0,45)	ns (p=0,10)	ns (p=0,25)	ns (p=0,3)

Table 1 : Recherche de corrélations entre les distances (CoL-CxS ou CoL-CxT) et le seuil moteur ou le % de soulagement pour l'ensemble des patients et pour les sous-groupes (répondeurs/non-répondeurs. « ns » pour non-significatif.

3.3 Epaisseur des différents compartiments tissulaires :

Les épaisseurs moyennes des différents compartiments tissulaires pour l'ensemble des patients de l'étude (n=38) puis pour les deux sous-groupes de répondeurs (n=15) et non-répondeurs (n=19) sont présentées dans la table 2. Il n'y a pas de différences significatives entre patients répondeurs et non-répondeurs pour les trois compartiments (table 2).

	Tous	Répondeurs	Non-répondeurs	Comparaison rep. vs non-rep
Scalp	9,80±3,53	9,55±3,35	10,05±9,98	ns (p=0,69)
Os	6,56±1,87	6,62±1,89	6,79±2,03	ns (p=0,71)
Espace liquidien	3,29±1,79	3,56±2,37	2,74±0,80	ns (p=0,23)

Table 2 : Epaisseurs des trois compartiments tissulaires entre la sonde de stimulation et la cible corticale. Comparaisons entre les groupes non-répondeurs et répondeurs (test non paramétrique de Wilcoxon).

3.4 Corrélation entre les différents compartiments (scalp, os et espace liquidien) et les facteurs fonctionnels (le seuil-moteur) et clinique (% de soulagement) :

Il n'y a pas de corrélation significative entre l'épaisseur de chaque compartiment (scalp, os et espace liquidien sous-arachnoïdien) et l'effet clinique (% de soulagement) ou fonctionnel (seuil moteur) (Table 3). Toutefois, on peut remarquer que la corrélation positive est très proche de la significativité pour l'os (p=0,08, $r^2=0,09$) et l'espace sous-arachnoïdien (p=0,055, $r^2=0,11$).

	Scalp	Os	Espace sous-arachnoïdien
% S	ns (p=0,51)	ns (p=0,97)	ns (p=0,42)
Seuil Moteur	ns (p=0,56)	ns (p=0,08)	ns (p=0,055)

Table 3 : Corrélation entre les 3 compartiments tissulaires scalp, os et espace liquidien sous-arachnoïdien) et deux facteurs : le pourcentage de soulagement à la fin de la phase active et le seuil moteur.

4. Discussion :

C'est la première fois que les caractéristiques anatomiques de patients stimulés en rTMS pour leurs douleurs neuropathiques centrales sont étudiées comme possibles facteurs influençant l'efficacité antalgique ainsi que la réponse fonctionnelle à la stimulation.

Concernant les distances globales, nous n'avons pas pu mettre en évidence de lien statistique entre l'efficacité du traitement rTMS (% de soulagement) et à la cible théorique (CoL-CxT). Cela suggère que l'amplitude de l'effet antalgique produit lors de ces séances de rTMS ne dépendrait pas de la qualité de ciblage (distance à la cible théorique) et valide donc indirectement la neuronavigation ainsi que le bras robotisé pour le bon positionnement de la sonde.

D'autre part, l'effet antalgique ne dépend pas non plus de caractéristiques anatomiques individuelles comme la distance entre la surface du scalp et le cortex alors que l'on aurait pu penser qu'une distance plus courte permettrait de stimuler de manière plus intense le cortex et donc provoquer un effet antalgique plus important. Cependant, il faut noter que d'une part, la distance au cortex le plus proche ou à la cible théorique ne varie pas beaucoup entre les individus (écart-type d'environ 3mm) ce qui potentiellement n'est pas suffisant pour induire un champ-magnétique très différent d'un patient à l'autre pour une même puissance de stimulation ; et d'autre part, la puissance de stimulation est individualisée par rapport au seuil moteur ce qui permet d'atténuer des différences qui auraient pu être présentes dans une stimulation de puissance unique entre les individus.

Nous n'observons pas non plus de corrélation significative entre les épaisseurs et le seuil moteur ce qui est plus surprenant que pour le pourcentage de soulagement car on sait que le champ-magnétique décroît fortement avec la distance (Roth et al., 1991). Là encore, ce résultat peut s'expliquer par le fait que les épaisseurs sont assez homogènes entre les patients ne permettant pas d'avoir une variabilité qui amplifierait les corrélations éventuelles. La seconde explication aurait pu être que pour des distances relativement proches, comme c'est le cas ici entre les patients, la différence de seuil moteur (mais peut-être aussi de pourcentage de soulagement) puisse être due à l'épaisseur des différentes couches tissulaires qui composent

cette distance car la nature de ces couches influencerait fortement sur l'électro-induction (Wagner et al., 2009). Nous savons maintenant que ce n'est pas le cas car, dans la deuxième partie de ce travail, nous avons testé l'influence de ces différents compartiments tissulaires et aucun d'entre eux n'est corrélé avec le seuil moteur ou le pourcentage de soulagement. Cela nous amène à écarter de manière définitive une explication anatomique quant à la variabilité de la réponse à ce traitement, du moins quand il est réalisé en condition de neuronavigation avec le bras robotisé. Ceci renforce l'hypothèse selon laquelle les effets antalgiques de la rTMS de M1 seraient médiés par des mécanismes diffus, indirects via des voies inhibitrices descendantes (tels que les circuits opioïdiques) plutôt qu'un mécanisme de type « on/off » directement en lien avec la qualité de l'activation corticale.

Nous avons également observé qu'il n'y avait pas de corrélation significative entre l'épaisseur des 3 compartiments et le seuil moteur. Cependant, pour deux d'entre eux (os et espace liquidien) on peut noter une tendance : il se semblerait que plus ces tissus sont épais, plus le seuil moteur est élevé. Le coefficient de détermination (r^2) suggèrent que ces structures rentrent en compte pour environ 10% dans le niveau du seuil moteur ce qui est cohérent avec les modèles numériques proposés précédemment (Kim et al., 2006; Thielscher and Kammer, 2004; Wagner et al., 2009).

Pour conclure, il s'agit de la première étude sur l'analyse des facteurs anatomiques individuels dans la réponse à un traitement par rTMS pour des douleurs neuropathiques centrales contre placebo. Ces résultats inédits démontrent sur un nombre significatif de sujets que la distance entre la sonde de stimulation et la cible corticale n'est pas corrélée avec l'efficacité antalgique ni avec la réponse fonctionnelle à la stimulation. Ceci est également vrai concernant la nature et l'épaisseur des tissus sous la sonde de stimulation à la nuance près que l'épaisseur de l'os et de l'espace liquidien pourraient influencer partiellement sur le seuil moteur.

Chapitre 6 : Stimulation par rTMS à 1Hz du cortex somesthésique secondaire

Etude 4 : Etude sur l'efficacité antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) basses fréquences (1Hz) du cortex somatosensoriel secondaire (S2) dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales

Ce travail donne lieu à un manuscrit en cours de préparation.

Résumé :

Contexte : La stimulation par rTMS de M1 permet un soulagement pour environ un patient sur deux. La recherche de cibles alternatives à M1 pour les patients non-répondeurs apparaît donc indispensable. Le cortex somatosensoriel secondaire (S2) semble être une cible prometteuse.

Méthode : Sept patients avec des douleurs neuropathiques centrales et non répondeurs à la stimulation rTMS de M1 ont été inclus. Il s'agissait d'une étude en groupes croisés, randomisée, avec deux phases de traitement (active/placebo) par rTMS neuronaviguée à 1Hz, sur le cortex somatosensoriel secondaire. Les phases étaient séparées par 8 semaines de wash-out et chacune d'entre elles consistait en une série de 4 séances consécutives espacées chacune par 3 semaines et avec une évaluation finale 3 semaines après la dernière séance de la phase.

Résultats : Aucun des 5 patients ayant réalisé l'intégralité du protocole n'a eu de soulagement ou d'amélioration des différentes échelles de la douleur et de qualité de vie lors de la stimulation par rTMS active. Un seul patient a décrit un soulagement durant la phase placebo.

Discussion : Ces résultats sont décevants et ne donnent pas d'arguments en faveur d'une efficacité de cette stimulation à basses fréquences de S2. Nous ne poursuivons pas l'étude et ne préconisons pas cette cible en rTMS pour le soulagement des douleurs neuropathiques centrales.

1. Introduction :

Les douleurs neuropathiques centrales (DNC) développées suite à une atteinte de la moelle ou du cerveau sont particulièrement difficiles à traiter. Face à la difficulté de soulager ces patients avec les traitements médicamenteux actuels (Attal et al., 2006; Finnerup et al., 2010; M Waszkielewicz et al., 2011), les techniques de neuromodulation du cortex moteur

primaire (M1) d'abord implantées (eMCS) (Carroll et al., 2000; Nuti et al., 2005; Tsubokawa et al., 1991) puis non-invasives avec la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) (Ayache et al., 2016; Khedr, 2005; Lefaucheur, 2006b), fournissent des alternatives thérapeutiques intéressantes. La technique de stimulation par rTMS de M1 tend à se généraliser par rapport à l'eMCS du fait qu'elle est plus facilement réalisable, avec des effets secondaires limités et qu'elle présente moins de risques (Hosomi et al., 2015). Toutefois, si son efficacité lors de séances répétées semble présenter un réel intérêt clinique (Hodaj et al., 2015; Kobayashi et al., 2015; Quesada et al., 2018b) le taux de répondeurs autour de 50% nous oblige à réfléchir sur d'éventuelles cibles corticales alternatives à M1 pour les patients non-répondeurs.

Le choix de la cible corticale dans les techniques de neuromodulation comme la rTMS est primordial. Il est déterminé à partir de critères se basant à la fois sur les travaux antérieurs de stimulations invasives ayant donné des résultats antalgiques intéressants chez l'animal ou chez l'Homme, mais également sur les connaissances des mécanismes propres à la neurophysiologie de la douleur afin que la stimulation respecte une certaine cohérence physiologique. En cela, la stimulation du cortex moteur primaire (M1) en rTMS reposait essentiellement sur les précédentes études en eMCS qui rapportaient une efficacité de l'ordre de 50% chez les douleurs neuropathiques centrales réfractaires à tout traitement. Les résultats que nous avons obtenu ces dernières années (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a, 2018b), confirment le bien-fondé du choix de cette cible tout autant qu'il nous renforce dans l'idée qu'il est nécessaire de trouver d'autres cibles susceptibles d'être efficaces pour les 50 % de patients qui ne sont toujours pas soulagés par la rTMS de M1.

L'une des cibles alternatives pourrait être le cortex somatosensoriel secondaire (S2) qui serait, d'après plusieurs études en neurophysiologie (Bastuji et al., 2016b; Frot et al., 2006), l'un des premiers relais corticaux pour l'information nociceptive ascendante. Son activation dans la perception de la douleur est en lien étroit avec l'insula dont elle est très proche anatomiquement et physiologiquement (Garcia-Larrea and Peyron, 2013; Mazzola, 2005). De plus, de récents travaux sur la stimulation de S2 et de l'insula montrent qu'une stimulation rTMS de cette zone operculo-insulaire pourrait modifier la perception des seuils thermiques voire de la douleur neuropathique (Ciampi de Andrade et al., 2012; Lenoir et al., 2018a; Lindholm et al., 2015). Ces stimulations se faisaient à une fréquence de 10 Hz, or une telle stimulation déclenche des contractions myofaciales très désagréables voire douloureuses par contraction du muscle temporal et activation du nerf VII ce qui la rend difficilement applicable en clinique. Pour cette raison, une stimulation basse fréquence à 1Hz de S2 permettrait de limiter ce phénomène désagréable. Par ailleurs, la stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) en rTMS

a été décrite à plusieurs reprises comme étant inhibitrice (Modugno et al., 2001; Sankarasubramanian et al., 2017; Tracy et al., 2010). Il nous semble alors rationnel d'investiguer si l'inhibition d'une zone clé de la douleur chez l'Homme, à savoir le cortex somatosensoriel secondaire (S2), est en mesure de diminuer les douleurs neuropathiques centrales. Notre hypothèse est donc la suivante : la stimulation rTMS à basse fréquence (1Hz) de (S2) diminue les douleurs neuropathiques centrales chez des patients non-répondeurs à la rTMS de M1. Pour la tester, nous avons réalisé un protocole randomisé, contre placebo, évaluant l'efficacité antalgique de la stimulation rTMS de S2 à 1Hz chez des patients n'ayant pas répondu à la stimulation de M1 en rTMS.

2. Méthode :

2.1 Population :

Sept patients ont été inclus dans ce protocole entre août 2017 et Juillet 2018.

Les critères d'inclusion étaient les suivants : patient adulte présentant des symptômes cliniques typiques d'une douleur centrale unilatérale résistante aux médicaments depuis au moins 1 an avec une intensité modérée à sévère (échelle de douleur numérique >4/10) et n'étant pas être répondeur à la stimulation rTMS de M1.

Les critères d'exclusion étaient: avoir des composants ferromagnétiques et des microprocesseurs implantés (par exemple des implants cochléaires), une épilepsie pharmacorésistante ou active, un stimulateur cardiaque, une grossesse (Klein et al., 2015; Lefaucheur et al., 2011a), une dépression continue ou des troubles de la personnalité basés sur l'évaluation clinique d'un neurologue expérimenté. La prise d'un traitement antalgique opioïde au long court ; tout patient ayant un tel traitement devait préalablement sevrer son traitement opioïdérique avant de pouvoir être incluse dans l'étude.

Les caractéristiques suivantes des patients ont été systématiquement collectées (Table 1, annexe de l'article) : données démographiques (âge, sexe), déterminants cliniques de la douleur (étiologie, présence ou absence d'allodynie et d'hyperpathie, durée des symptômes), état neurophysiologique : potentiels évoqués au laser (PEL) et les potentiels évoqués somesthésiques (PES). Les PES et les PEL ont été classés comme « normaux », « altérés » ou « abolis ». Les traitements antalgiques pharmacologiques et non pharmacologiques antérieurs (table 2, annexes de l'article) ont également été recueillis.

2.3 Comité d'éthique :

Cette étude randomisée, contrôlée a été approuvée par le comité d'éthique régional (CPP Sud-Est I, ID-RCB-CPP : 2015-A00065-44) comme étant une extension par amendement de l'étude sur la stimulation par rTMS de M1 vs placebo. Tous les patients ont donné leur consentement écrit libre et éclairé pour ce protocole.

2.3 Design de l'étude :

Cette étude a été réalisée en « *intention de traiter* ». Ce protocole est une étude en groupes croisés avec deux bras possibles (actif-placebo ou placebo-actif) et une période de Wash-out de 8 semaines entre les deux phases de stimulation. L'ordre des phases de stimulation était assigné aléatoirement lors de la première séance de stimulation.

Avant chaque séance de stimulation, les patients étaient évalués par un infirmier ne connaissant pas les paramètres (actif ou placebo) de la stimulation et c'était un technicien expérimenté et indépendant de l'évaluation qui délivrait la séance de rTMS. Les patients étaient à nouveau évalués 3 semaines après la fin de chaque phase.

2.4 Procédure de stimulation par rTMS :

Une IRM anatomique 3D T1 préalablement enregistrée était utilisée pour cibler le cortex somatosensoriel secondaire.

Le ciblage du cortex moteur primaire (M1) pour la détermination du seuil moteur était réalisé en positionnant la cible au centre de la forme « d'Omega inversé », en avant du sillon central de Rolando. Ensuite, la position exacte de la cible était ajustée pour obtenir une amplitude maximale de potentiel moteur évoqué au niveau de la main.

Le ciblage du cortex somatosensoriel secondaire (S2) se faisait à l'aide du programme fonctionnant sous le logiciel SPM12, développé par notre équipe pour le ciblage du cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) (Pommier et al., 2017) et adapté au ciblage de S2. Cette procédure permettait d'obtenir une cible objective et reproductible d'un patient à l'autre. Par la suite, les coordonnées stéréotaxiques des deux cibles étaient enregistrées. Les cibles étaient donc identiques pour l'intégralité des séances du protocole (actives et placebo).

La stimulation magnétique a été délivrée par un stimulateur MagPro (Magventure Elektronik) à travers une sonde en 8, plane, double face (active/placebo). Cette sonde permettait de délivrer des stimulations actives ou placebo selon la face qui était en contact avec le scalp.

Le design de la bobine étant identique sur les deux faces, il était impossible pour le patient de connaître à l'avance la nature de la stimulation. De plus, nous avons ajouté un système d'électrodes de surface à chaque séance au niveau de la zone stimulée. Ces électrodes délivraient un faible courant électrique lors du pulse de stimulation placebo afin de reproduire les sensations électriques de la stimulation. A la fin du protocole, il était demandé au patient s'il pensait avoir distingué la phase active de la phase placebo et pour quelles raisons.

Un bras robotisé (Smartmove ; ANT) couplé à un système de neuronavigation (Visor2®; ANT) a été utilisé pour assurer un ciblage standardisé au cours des séances répétées et un maintien en temps réel de la bobine sur la cible pendant toute la durée la séance (20 min.).

La stimulation consistait en un train de 1200 impulsions à 1 Hz, délivré à une intensité de 100% du seuil moteur. Ces paramètres se basaient sur les précédentes études de stimulation corticale inhibitrice en rTMS (Ficarella and Battelli, 2016; Iyer et al., 2003; Min et al., 2016).

Les patients ont été informés que les stimulations rTMS sur S2 pouvaient être désagréables mais devaient rester supportable, dans le cas contraire ils devaient immédiatement en informer le technicien pour qu'il diminue l'intensité de stimulation.

Comme dans une précédente étude en rTMS (Andre-Obadia et al., 2008), nous avons classé les patients en répondeurs et non-répondeurs selon que leur Score Global >0 ou ≤ 0 . Le Score Global est construit à partir de 3 questions différentes : 1) Y a-t-il un changement subjectif d'intensité de la douleur (augmentation ou diminution de plus de 10% par rapport à la *baseline*), 2) Changement subjectif de la qualité de vie (amélioration, dégradation ou statu quo), 3) changement dans la prise de médicaments antalgiques (augmentation, diminution ou statu-quo). Chaque item était noté 1, 0 ou -1 selon qu'il indique une amélioration, un statu quo ou une dégradation. La somme des 3 sous-score donne le Score Global qui peut donc s'étendre de -3 (aggravation certaine) à +3 (amélioration certaine).

2.5 Evaluation de la douleur :

Pour chaque séance, un infirmier évaluait la douleur à travers un questionnaire standardisé. L'infirmier ne connaissait pas les paramètres de la stimulation.

Notre critère principal était le **pourcentage de soulagement (%S) ressenti à la fin de chacune des phases** (active/placebo) par rapport au début de la phase. Il consiste en une échelle continue entre 0-100% (0= pas de soulagement, 100%= soulagement complet) et était évalué 3 semaines après la dernière séance de rTMS de chacune des phases. Ce critère a été validé précédemment pour l'évaluation à long terme de l'efficacité antalgique de la technique d'eMCS

(Nutti et al., 2005). L'utilisation d'un score subjectif d'amélioration de la douleur est appropriée pour mesurer les variations de douleurs dans les études en rTMS (Hosomi et al., 2013; Pommier et al., 2016).

Six critères secondaires ont été collectés :

- **Le pourcentage de soulagement par rapport à la séance précédente (%3S)**, 3 semaines avant. Ce score a été utilisé précédemment pour évaluer des séances répétées de rTMS (Pommier et al., 2016; Quesada et al., 2018a).
- **L'intensité douloureuse moyenne sur les 3 dernières semaines (EVA)** mesurée sur une échelle visuelle analogique (0 : pas de douleur, 10 : douleur maximal) (Carlsson, 1983). Nous avons défini la ligne de base (ou baseline) pour chaque phase comme étant la moyenne entre l'EVA à la visite d'inclusion et l'EVA à la première séance de chaque phase, avant la stimulation.
- **Le score NPSI (*Neuropathic Pain Symptom Inventory*)**. Le score NPSI a l'avantage i/ d'être adapté et validé pour le suivi des douleurs neuropathiques (Bouhassira et al., 2004) et ii/ de fournir un score global (gNPSI) et un sous-score (NPSIss) évaluant spécifiquement la composante neuropathique la plus douloureuse (Nagoshi et al., 2016). La *baseline* était définie pour chaque phase et pour les deux scores (gNPSI et NPSIss) comme étant le score obtenu à la première séance de chaque phase, avant la stimulation.
- **L'échelle de soulagement à douleur (PRS)** est un autre score, validé (Jae Jin Lee et al., 2015), évaluant le soulagement subjectivement perçu par le patient. Il est différent du %S dans la mesure où il évalue une variation dans l'intensité douloureuse par rapport à la douleur à la séance précédente à laquelle on attribue une valeur fixe. Lorsque le score PRS donne des valeurs positives il s'agit d'un soulagement, lorsqu'il donne des valeurs négatives, il s'agit d'une aggravation de la douleur.
- **L'utilisation de médicament antalgiques (Δ -medic)**. Au début de chaque séance, avant la stimulation, l'infirmier évaluait si le traitement antalgique avait varié et si le patient avait eu recours à des traitements antalgiques supplémentaires. Si le patient avait pris plus de comprimés il était alors noté +« nombre » de comprimés, et s'il en avait pris moins il était noté -« nombre » de comprimés et ce nombre correspondait au « *score de la séance* ». Le « *score global* » était ensuite calculé pour chacune des deux phases comme étant la somme des 5 scores de séances. Nous distinguons également si les comprimés (en plus ou en moins) appartenaient à la catégorie des faibles antalgiques (ie. Non -opioïdes), des antalgiques forts (ie. Opioïdes) ou du traitement de base (ie. Anti-épileptiques/antidépresseurs).

- **EuroQol 5 dimensions (EQ-5D)** est un score de qualité de vie en deux parties : une EVA (**Qol EVA**) et un score à 5 dimensions qui est exploitable à travers l'index 5-dimensions (Coretti et al., 2014) (**index 5-dim**).
- Enfin, lors de l'évaluation finale nous avons recueillis **l'avis du patient** quant à la nature active ou placebo des séances qu'il avait eues. Le patient devait nous dire quelle était la période selon lui qui était active ainsi que la raison de son choix (sensation cutanée, soulagement de la douleur, exacerbation de la douleur,...).

2.6 Analyse statistique :

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (v.20) et Matlab. Du fait que l'étude était menée en « intention de traiter » et que nous avons des données manquantes, nous avons décidé d'analyser les moyennes des variables quantitatives avec un test de Permutations (Maritz, 1995) qui est le plus adapté pour ces conditions.

Pour les variables quantitatives (%S, EVA, gNPSI, NPSIss, Δ -medic, Qol EVA et index 5-dim), les moyennes ont été comparées entre la phase active et la phase placebo avec le test de permutations et une significativité de $\alpha=0.05$. Pour les variables quantitatives avec mesures répétées (%3S, EVA, NPSI) la différence entre les séances a été évaluée avec le test non-paramétrique de Friedman.

3. Résultats :

3.1 Population :

Un total de 7 patients (3 femmes et 4 hommes) ayant des douleurs neuropathiques centrales ont été inclus dans l'étude. Aucun patient n'a rapporté d'évènements indésirables graves durant les séances ou durant le suivi. Deux patients sont sortis prématurément de l'étude, un pour des raisons personnelles (problèmes familiaux) et un parce qu'il a eu des vertiges plusieurs jours après la 3^{ème} séance ce qui l'a décidé à arrêter le protocole. Cinq patients ont réalisé le protocole dans son intégralité.

3.2 Efficacité de la rTMS :

Aucun patient n'a décrit de soulagement (%S) à la fin de la phase active de stimulation et un patient a décrit un soulagement de 15% à la fin de la phase placebo.

Nous n'observons pas de variations significatives pour le %3S entre les 4 séances de chacune des deux phases active et placebo (respectivement $p=0,39$ et $p=0,42$) et entre la phase active et la phase placebo (Figure 1a).

Nous n'observons pas de variation significative de l'EVA entre la visite d'inclusion (S-4), la première visite de la phase (S1/S5) et la dernière visite de la phase (Ea/Ep) pour les phases active et placebo (respectivement $p=0,06$ et $p=0,06$, Test de Friedman). Les EVA à la fin de la phase active et à la fin de la phase placebo ne présentent pas non plus de différence significative ($p=0,17$) (Figure 1b).

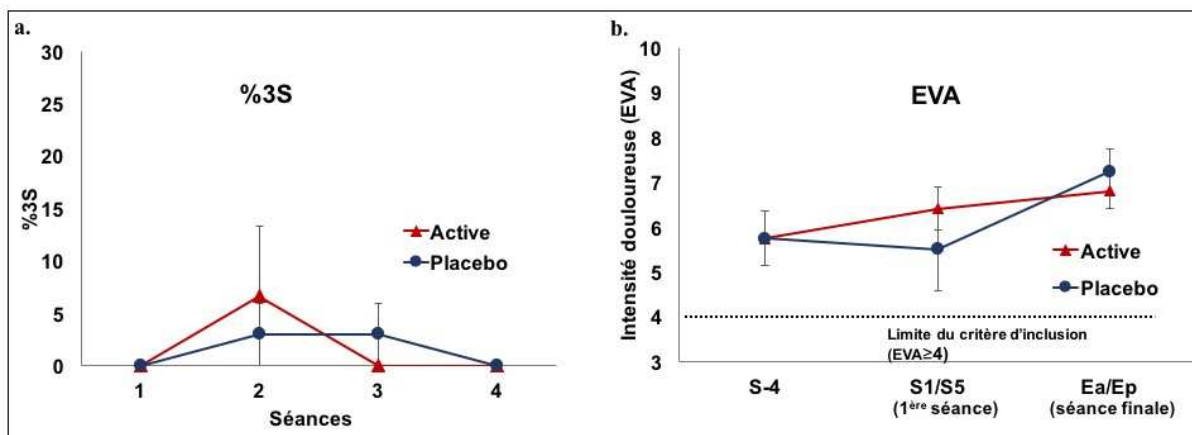


Figure 1 : a. Moyenne (\pm SEM) des pourcentages de soulagement par rapport à la séance précédente (%3S) sur les 4 séances de la phase active (rouge) et de la phase placebo (bleue) (test de Friedman : $p = 0,39$ et $p = 0,42$) b. Moyenne (\pm SEM) de l'intensité douloureuse (EVA) à la visite d'inclusion (S-4), la première visite de la phase (S1/S5) et la visite d'évaluation finale (Ea/Ep) (test de Friedman : $p=0,062$ et $p=0,056$).

Nous n'observons pas de variations significatives pour le NPSIg comme pour le NPSIss (respectivement $p=0,42$ et $p=0,17$) entre la phase active et la phase placebo.

Il n'y a pas de variations statistiquement significatives dans la consommation de médicament (Δ -medic) entre la phase active et la phase placebo ($p=0,15$).

Nous n'observons pas de variations significatives pour la qualité de vie que ce soit dans l'EVA ou l'index 5-dimensions, entre la phase active et la phase placebo (respectivement $p=0,44$ et $p=0,42$).

Aucun patient n'a été capable de distinguer la phase active de la phase placebo.

4. Discussion :

Cette étude est la première à proposer un protocole de stimulation rTMS basse-fréquence sur le cortex somatosensoriel secondaire (S2). Aucun patient n'a été soulagé par la rTMS basse fréquence. Ce résultat est rendu difficilement interprétable par le très faible nombre

d'inclusions (7) et de patients ayant terminé le protocole (5). Ce faible effectif s'explique par le fait qu'éthiquement, il nous était impossible de proposer à des patients « naïfs » vis-à-vis de la rTMS une stimulation de S2 à basse-fréquence pour laquelle nous n'avions aucune garantie de succès sachant que la stimulation de M1 semble être efficace dans environ 50% des cas (Quesada et al., 2018b). De plus, parmi les patients non-répondeurs à la rTMS à 20Hz de M1, nous ne pouvions pas inclure à nouveau les patients non-répondeurs de l'étude en cross-over sur la stimulation de M1. La réserve de patients potentiels se limitait donc aux patients ayant eu de la rTMS en clinique ces dernières années et qui n'avaient pas été répondeurs. Parmi ces 80 patients, seuls 7 d'entre eux répondaient à ces critères et désiraient essayer une nouvelle cible de stimulation.

Cette contrainte de ne pouvoir sélectionner que des patients non-répondeurs à la rTMS haute-fréquence (20 Hz) engendre des biais dans la mesure où elle induit une sélection de personnes ayant une douleur très réfractaire à tout traitement. Pour autant, si nous avons obtenu des résultats positifs cela aurait alors renforcé l'intérêt de cette cible de stimulation et aurait permis d'avoir des arguments rationnels pour proposer une nouvelle étude en cross-over avec ces paramètres de stimulation (1 Hz, S2) à des patients cette fois-ci naïfs de la rTMS. Cependant, les résultats que nous obtenons sont comparativement plus faibles que ceux obtenus avec les 7 premiers patients de M1 pour lesquels nous avons 3 patients avec un soulagement (même si cela n'a qu'une valeur descriptive et non pas statistique). Ces résultats apparaissent en contradiction avec l'unique étude montrant un effet antalgique de cette stimulation operculo-insulaire sur une petite cohorte de patients (16) avec des douleurs neuropathiques centrales (Lindholm et al., 2015). L'un des facteurs expliquant ce manque d'efficacité pourrait être que nous stimulions à 1 Hz (basses fréquences) quand ils stimulaient à 10 Hz. Pour autant, cet argument concernant la fréquence ne semble pas être suffisant car une très récente publication sur une plus grande cohorte (60 patients), dans une étude randomisée et contrôlée avec une stimulation à 10 Hz sur le cortex operculo-insulaire postérieur ne montrent pas d'effet antalgique sur la douleur neuropathique centrale (Galhardoni et al., 2018). Dans ce contexte, nous avons préféré suspendre l'inclusion de nouveaux patients pour cette étude.

5. Conclusion :

Cette étude pilote donne des résultats négatifs sur la stimulation de S2 en rTMS basses fréquences. Malgré les évidentes limites qu'elle comporte, cette étude n'amène pas d'argument rationnel supplémentaire pour continuer la stimulation rTMS basses fréquences de l'aire

somatosensorielle secondaire postérieure. Nous suggérons donc pour les futures études en rTMS testant l'efficacité de cibles corticales alternatives à M1 de reconsidérer la zone à stimuler.

6. Annexes :

Table 1 : Caractéristiques cliniques des patients

<i>N°</i>	<i>Sexe</i>	<i>Age</i>	<i>Continue</i>	<i>Paroxystique</i>	<i>Allodynie</i>	<i>Hyperpathie</i>	<i>Localisation de la douleur</i>	<i>Type de lésion</i>
1	M	52	-	+	-	-	Membre supérieur gauche	Hématome médullaire
2	F	37	+	+	+	+	Hémicorps gauche	Lésion bulbo-médullaire, post-chirurgicale
3	M	73	-	+	-	+	Membre supérieur droit	AVC sylvien gauche
4	M	36	+	+	+	-	Hémicorps droit	Traumatisme crânien
5	F	44	+	-	+	-	Membre supérieur gauche et face	AVC hémorragique thalamique
6	F	47	+	+	+	+	Hémiface gauche	Chirurgie neurinome
7	M	35	+	+	-	+	Membre supérieur gauche	Syringomyélie opérée

Table 2 : Traitement antalgique antérieur

<i>N°</i>	<i>SSRI or SNRI antidepressants</i>	<i>Tricyclic antidepressants</i>	<i>Antiepileptics</i>	<i>Benzodiazepines</i>	<i>Ketamine</i>	<i>Hypnosis</i>	<i>TENS</i>	<i>Grade antalgi</i>
1	-	-	Pregabaline, Carbamazépine	Clonazepam	+	-	+	-
2	-	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	+
3	Duloxetine	-	Pregabaline	-	-	-	+	+
4	-	-	Pregabaline, Gabapentine	Clonazepam	-	-	+	+
5	Duloxetine	-	Pregabaline	Clonazepam	-	-	-	-
6	-	-	Pregabaline, Oxcarbazépine	-	+	-	-	+
7	-	Amitriptyline	Pregabaline. Gabapentine	Clonazepam	-	-	+	-

Chapitre 7 : Etude de la distribution du champ-magnétique en rTMS et application à des cibles thérapeutiques

L'étude des champs-magnétiques et de leur distribution a fait l'objet on l'a vu précédemment de nombreuses études de modélisation numérique mais de très peu de travaux avec des modèles animaux et surtout humains. Partant de ce constat, nos travaux avaient pour objectifs i/ de mieux comprendre la manière dont décroît le champ-magnétique avec la distance (que ce soit dans l'air ou dans les tissus humains), ii/ de pouvoir estimer de manière individuelle l'intensité du champ-magnétique délivré au niveau de la cible corticale de M1 mais également l'intensité du champ-magnétique qui serait délivré si l'on stimulait d'autres cibles potentielles comme le cortex somesthésique secondaire (S2), l'insula postérieure ou l'insula antérieure avec la sonde de stimulation classique (plane) ou la sonde circonflexe.

Etude 5 : Enregistrement dans différents milieux (air et cadavre) du champ-magnétique produit par rTMS :

Ce travail donne lieu à un manuscrit en cours de préparation.

Résumé :

Contexte : De plus en plus d'études sur la stimulation par rTMS pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales explorent de nouvelles cibles corticales plus profondes que le cortex moteur primaire. Très peu d'études se sont intéressées à la distribution du champ-magnétique selon la profondeur et la sonde de stimulation employées.

Méthode : Nous avons procédé à 8 enregistrements dans l'air, 4 pour chacune des deux sondes de stimulation testées : classique (plane) et circonflexe (angle de 120°). Deux enregistrements sur cadavre ont été réalisés avec la sonde de stimulation classique pour deux cibles différentes : le cortex moteur primaire (M1) et le cortex somatosensoriel secondaire (S2).

Résultats : L'amplitude du champ-magnétique produit dans l'air par la sonde plane décroît plus rapidement (-75% à 3cm de la sonde) que celui de la sonde circonflexe (-75% à 4,5cm). Sur le cadavre, le champ-magnétique décroît de la même manière quel que soit la cible (M1 ou S2). Cette courbe de décroissance est également similaire à celle obtenue dans l'air.

Discussion : Ces résultats nous montrent que la sonde circonflexe se révèle plus efficace que la sonde plane pour délivrer un champ-magnétique pour des distances de cibles supérieures ou égales à 3cm. Le champ-magnétique ne semble pas être modifié par le milieu tissulaire qu'il traverse, seule la distance à la sonde de stimulation semble intervenir dans l'intensité délivrée.

1. Introduction :

La rTMS est une technique de stimulation non-invasive du cortex qui présente de nombreuses applications cliniques notamment dans le traitement des douleurs neuropathiques centrales. Si la stimulation de la cible historique du cortex moteur primaire (M1) est facilement contrôlable grâce à la production d'un potentiel évoqué moteur objectivant la zone stimulée, il n'en est pas de même lorsque l'on souhaite stimuler des aires corticales ne donnant pas de réponses fonctionnelles observables comme c'est le cas pour le cortex somesthésique secondaire (S2) ou l'insula postérieure. Des modèles numériques ont bien été développés afin de répondre à cette question de la localisation de la stimulation par rTMS mais ces modèles ont tous été développés avec comme caractéristique la stimulation sur M1 et l'on sait que certains paramètres comme l'épaisseur du crâne, l'espace sous-arachnoïdien et plus généralement la

distance scalp-cortex peuvent varier d'une cible corticale à une autre. Devant l'absence de travaux sur ces questions, il nous semble intéressant d'aller enregistrer le champ-magnétique directement à l'intérieur de la boîte crânienne et des tissus afin de vérifier si l'on retrouve des valeurs cohérentes avec celles qui étaient prédites par les modèles numériques et notamment au niveau de la cible corticale S2. Notre hypothèse est qu'il est possible d'envoyer la même quantité de champ-magnétique à la surface du cortex de S2 qu'à la surface de M1. Si tel est le cas, alors ces résultats permettront de renforcer l'hypothèse qu'une stimulation en regard de S2 induit un champ électromagnétique et in fine une modulation de l'activité de cette aire corticale.

2. Matériel et Méthodologie :

2.1 Enregistrement du champ-magnétique dans l'air :

2.1.1 Matériel et paradigme de stimulation :

L'enregistrement du champ-magnétique a débuté dans l'air, sans obstacle, avec deux sondes de stimulation :

- La sonde de stimulation classique plane (Butterfly B65®), en forme de 8 (Figure 1a) qui est utilisée dans l'étude de stimulation de M1 contre placebo et qui est également celle qui est utilisée dans l'expérience de stimulation sur le cadavre.
- La sonde de stimulation circonflexe (Butterfly DB-80®), avec un angle de 120° (Figure 1b) qui est principalement utilisée pour stimuler les cibles profondes (Insula, zone motrice des membres inférieurs).

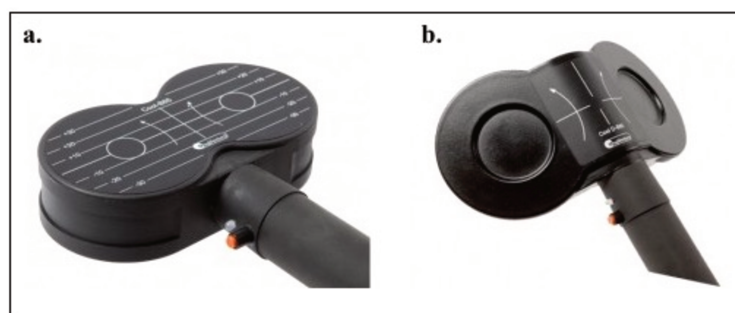


Figure 1 : a. Sonde plane (Butterfly-B65), b. Sonde circonflexe (Butterfly-DB80)

Ces sondes sont alimentées par un générateur MagPro100 (Magventure®). Pour l'enregistrement dans les 3 plans de l'espace du champ magnétique nous avons utilisé la sonde « MagProbe 3D® » reliée à un oscilloscope hautes fréquences (PicoScope 3000 séries®). Le logiciel « PicoScope6 » permettait de faire l'interface entre l'oscilloscope et l'ordinateur afin d'enregistrer les signaux émis par la sonde. Ainsi, nous avons choisi d'enregistrer 3 voies

correspondant aux 3 axes d'enregistrements de la sonde (x, y, z) et avions déterminé un trigger de quelques millivolts afin de s'affranchir du « bruit » magnétique naturel de l'environnement mais suffisamment sensible pour détecter un pulse de faible puissance. Cette calibration était identique pour l'ensemble des enregistrements décrits par la suite.

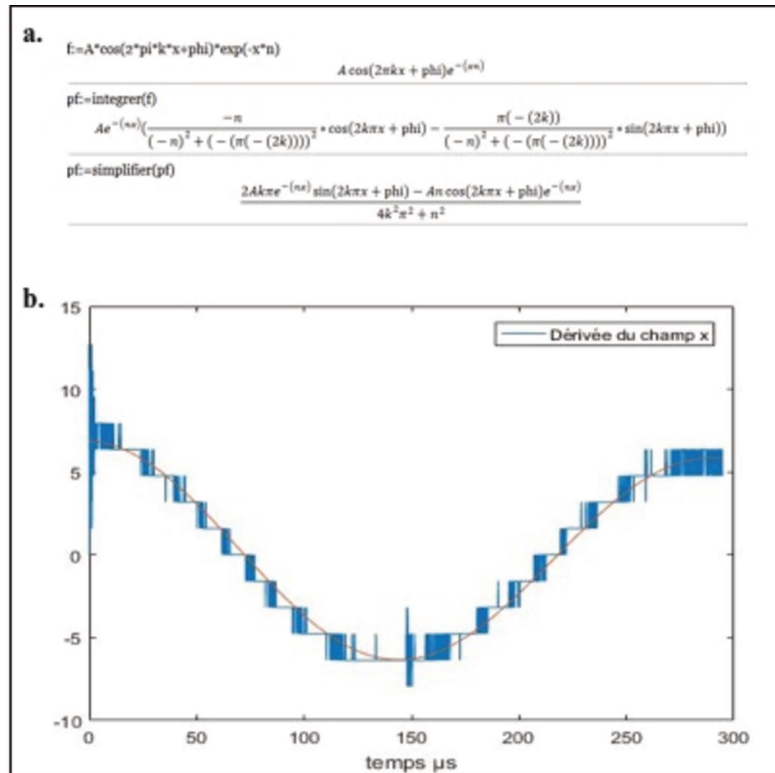
Les mesures se faisaient tous les demi-centimètres et étaient contrôlées par une tige graduée. L'enregistrement commençait avec la sonde en contact avec la bobine (distance 0) et progressait par demi-centimètre jusqu'à la distance finale (+14cm). Soit un total de 31 mesures.

Le paradigme de stimulation consistait en un pulse unique. A chaque distance, nous mesurions le champ magnétique deux fois : à 100% et à 50% de puissance du générateur. Cette procédure a été répétée 4 fois pour chacune des deux bobines, soit un total de 8 enregistrements dans l'air.

2.1.2 Traitement du signal :

Les données brutes collectées étaient sous forme de millivolts avec comme échelle : 1V pour 1.4 kT/S (données constructeurs). L'exploitation des données brutes (dérivées de champ-magnétique) enregistrées par l'oscilloscope et la sonde nécessitait un traitement du signal afin d'obtenir le champ magnétique. Pour cela, nous avons développé en collaboration avec des ingénieurs spécialistes des champ-magnétiques de l'école d'ingénieur Télécom à Saint-Etienne, le programme « Soft-Telecom » fonctionnant sous le logiciel Matlab®. Ce dernier permettait d'obtenir l'amplitude du champ-magnétique en Tesla en opérant une intégration de la dérivée du champ (Figure 2).

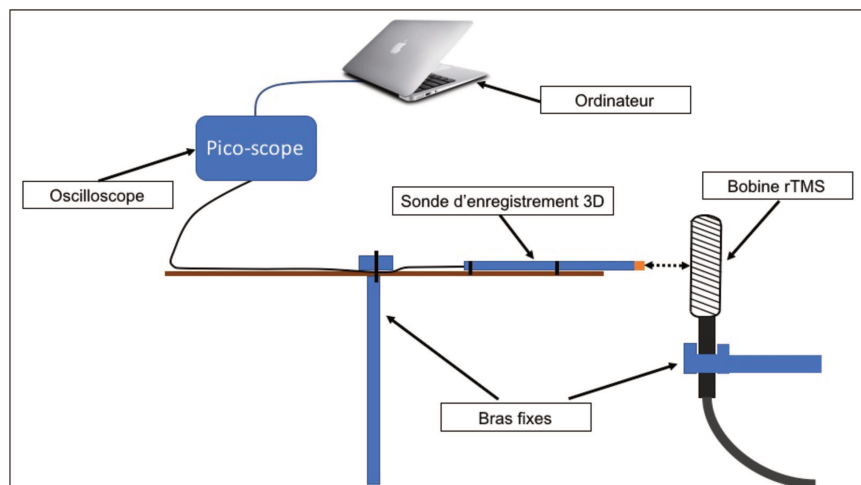
Figure 2 : a. Fonction d'intégration Matlab développée pour le traitement du champ-magnétique, **b.** Application graphique de l'intégrale au signal récupéré par la sonde d'enregistrement.



2.1.3 Mise en place expérimentale et déroulé de la prise de mesure :

Pour réaliser cet enregistrement, la sonde de stimulation (protocole identique pour les deux types sondes) était positionnée sur un bras fixe et la sonde d'enregistrement était positionnée sur une tige en bois fixée sur un bras inamovible. Le dispositif permettait de maintenir durant toute la durée de l'expérience la sonde d'enregistrement dans l'alignement du centre de la bobine, perpendiculaire à sa surface. (Figure 3).

Figure 3 : Schéma de l'enregistrement du champ-magnétique dans l'air.



2.2 Enregistrement du champ-magnétique sur le cadavre :

2.2.1 Modèle ex-vivo :

Les expériences d'enregistrement du champ-magnétique ce sont déroulées au laboratoire d'anatomie de la faculté de Médecine de Saint-Etienne. Les corps provenaient de personnes ayant fait don de leur corps à la Science et dont le décès n'excédait pas 24h.

2.2.2 Matériels et paradigme de stimulation :

Le matériel était le même que celui utilisé pour les enregistrements dans l'air à la seule différence que nous utilisions exclusivement la sonde plane classique (*Butterfly-B65*).

Le paradigme de stimulation consistait pour chaque distance en un unique pulse à 100% de la puissance de la machine. La sonde était avancée graduellement et manuellement par demi-centimètre. La stimulation était délivrée par une bobine de stimulation fixée et placée en regard du cortex somesthésique secondaire/cortex moteur primaire (controlatéral au volet), à une intensité de 100% avec un pulse unique.

2.2.3 Repérage de la cible :

La cible M1 était repérée anatomiquement en externe comme étant le point de croisement du plan frontal passant 2cm en arrière du méat acoustique et le plan sagittal passant par le milieu de l'orbite homolatérale.

La cible S2 était repérée anatomiquement en externe sur le plan frontal passant par le méat acoustique, 2,5cm au-dessus du lobe de l'oreille.

2.2.4 Mise en place expérimentale et déroulé de la prise de mesure :

Un volet crânien rectangulaire d'une dizaine de centimètre était exécuté par un technicien expérimenté sur la partie contro-latérale à la stimulation, en regard du cortex somesthésique secondaire au niveau temporo-parietal (Figure 4a).

Une tige en bois graduée était ensuite insérée par ce volet jusqu'à ce que la pointe vienne rencontrer l'os en regard du cortex stimulé. Sur cette tige graduée venait coulisser une seconde tige amovible sur laquelle était fixée la sonde d'enregistrement de champ-magnétique 3D (Figure 4b).

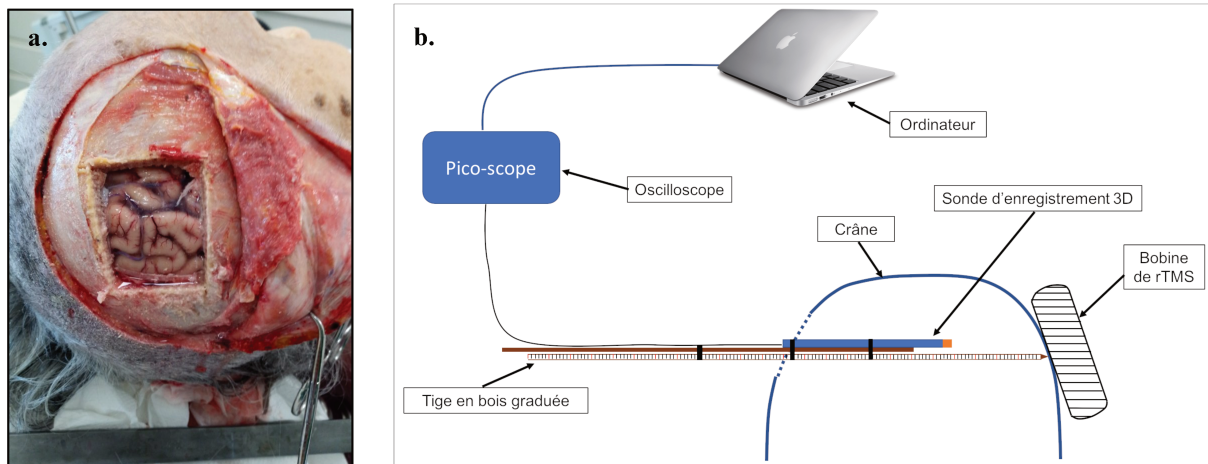


Figure 4 : **a.** Volet crânien temporaux-pariétal pour un abord controlatéral à la stimulation. **b.** Schéma du dispositif d'enregistrement du champ-magnétique sur le cadavre.

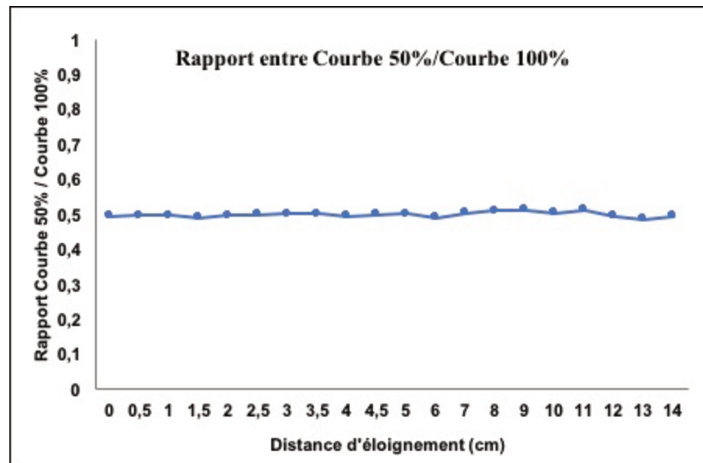
Après chaque stimulation, l'enregistrement du champ-magnétique était sauvegardé avant que l'on avance à nouveau la sonde d'un demi-centimètre. L'opération se poursuivait jusqu'à ce que la sonde soit en butée contre la paroi controlatérale au volet. Elle était alors retirée et nous relevions la distance qu'il restait entre l'extrémité de la sonde et la pointe de la tige en contact avec l'os (il se formait une petite accumulation de matière empêchant la sonde d'être complètement accolée à la paroi osseuse controlatérale).

3. Résultats :

3.1 Enregistrement du champ-magnétique dans l'air :

Nous avons effectué 4 enregistrements distincts du champ magnétique dans l'air pour chacune des deux sondes afin d'obtenir une courbe moyennée : deux enregistrements à 100% et deux enregistrements à 50% de la machine. Nous avons observé que les mesures étaient proportionnelles entre les deux puissances (Figure 5) et ne différaient pas ($p=0,31$, Test de Wilcoxon).

Figure 5 : Rapport entre les courbes à 50 et 100% de puissance du générateur.



Nous avons pu comparer les puissances de stimulation des deux sondes : classique (plane) et convexe (angle de 120°). Nous avons obtenu un champ-magnétique avec une amplitude plus importante pour la bobine convexe par rapport à la bobine plane pour une même intensité de stimulation (+15,96% à 1cm, +39,44% à 2cm, +65,23% à 3cm, +82,71% à 4cm et +98,2% à 5cm) (Figure 6). Nous observons également pour la sonde classique une diminution de moitié de l'amplitude du champ à 1,5cm de profondeur et de 75% à 3cm de profondeur alors que pour la sonde circonflexe l'amplitude est diminuée de presque moitié à 2cm et de 75% à 4,5cm.

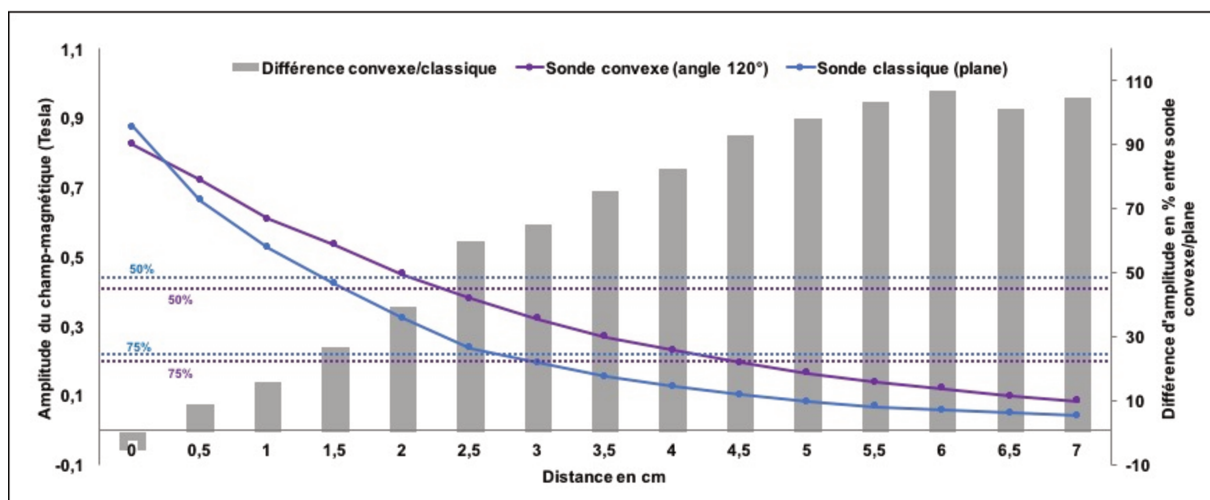


Figure 6 : Enregistrement de l'amplitude du champ-magnétique (Tesla) produit par un pulse TMS à 100% de puissance avec deux sondes de stimulations : sonde en 8 classique (bleu) et sonde en 8 circonflexe (violet). En pointillé, les seuils de décroissance à 50 et 75% pour les deux sondes (selon la couleur). En gris, la différence en % de l'amplitude du champ magnétique de la sonde circonflexe par rapport à la sonde plane.

3.2 Enregistrement sur cadavre :

Nous avons pu procéder à des enregistrements sur deux corps : un homme de 65ans (cas 1) dont le décès remontait à 14h et une femme de 78ans (cas 2) dont le décès remontait à 12h.

3.2.1 Corps n°1 :

Nous avons enregistré les distances tous les demi-centimètres à partir de l'entrée de la sonde dans la boîte crânienne jusqu'à la cible S2. Nous n'avons pas fait d'enregistrement avec la cible du cortex moteur primaire (M1). La distance à l'entrée dans la boîte crânienne était de 15,5cm, il restait une épaisseur de 1cm entre l'extrémité de la sonde et l'os, enfin l'épaisseur scalp+os était de 1,5cm.

3.2.2 Corps n°2 :

Nous avons pu enregistrer les distances, tous les demi-centimètres depuis l'entrée de la boîte crânienne vers les deux cibles S2 et M1. La distance à l'entrée dans la boîte crânienne était de 14,5cm pour S2 et 13cm pour M1, il restait une épaisseur de 0,5cm entre l'extrémité de la sonde et l'os pour les deux cibles, enfin l'épaisseur scalp+os était de 1cm pour S2 et 1,3cm pour M1.

3.2.3 Comparaison des courbes de champ-magnétique sur le cadavre (Figure 6) :

Nous avons observé pour les deux courbes en S2 (cas 1 et 2), des valeurs relativement proches entre les deux enregistrements : 0,0394 T de différence cumulée sur toute la courbe en distance euclidienne et 0,0107 T (3,7%) de différence ponctuelle à 2,5cm de profondeur.

Nous avons également observé pour les deux courbes S2 et M1 chez le modèle n°2 des valeurs relativement proches : 0,0441 de différence cumulée sur toute la courbe en distance euclidienne et 0,025T (8,3%) de différence ponctuelle à 2.5cm de profondeur.

Enfin, on observe que l'enregistrement du champ-magnétique émis par la sonde classique (plane) dans l'air et dans les modèles ex-vivo (sonde de stimulation identique) donnait des valeurs très proches quel que soit le modèle ex-vivo ou la cible corticale.

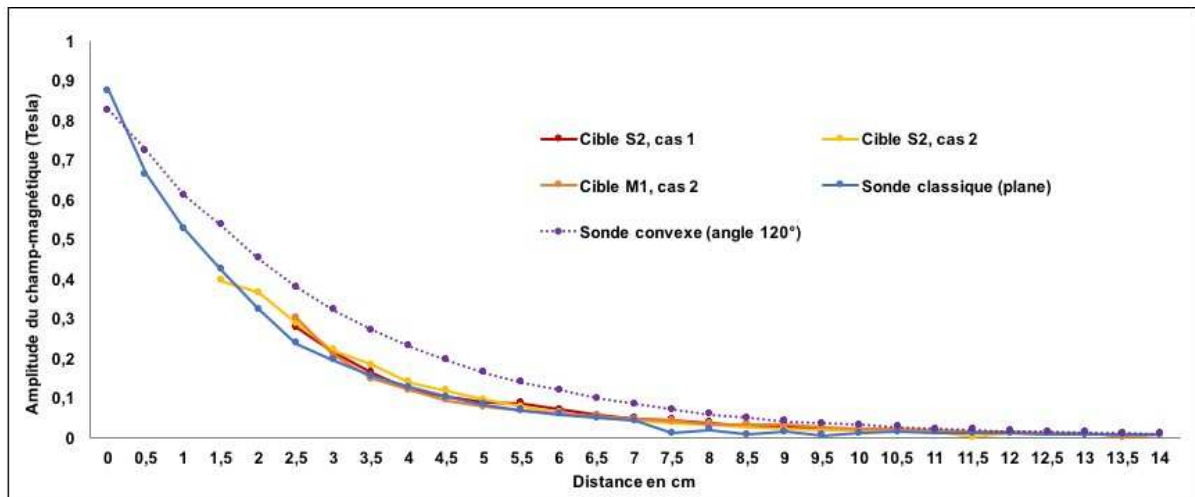


Figure 6 : Enregistrement de l'amplitude du champ-magnétique (Tesla) produit par un pulse TMS à 100% de puissance avec la sonde classique sur le modèle ex-vivo n°1 en S2 (rouge), sur le modèle n°2 en S2 (jaune) et M1 (orange). Les courbes d'enregistrement dans l'air de la sonde classique (bleu) et de la sonde circonflexe (violet) sont également représentées.

4. Discussion :

Cette étude est la première, à notre connaissance, à étudier les courbes de champ-magnétique sur des modèles ex-vivo. Elle permet de montrer que l'amplitude du champ-magnétique suit une fonction logarithme, inversée avec l'éloignement de la sonde de stimulation. Ainsi, l'amplitude est diminuée de moitié à 1.5cm de distance et de 75% à 3cm pour la sonde classique (plane) ce qui est quelque peu supérieur aux données fournies par le constructeur prédisant une baisse d'environ 50% à 3cm. Pour la sonde circonflexe, comme cela a été décrit par le constructeur et les précédentes études l'utilisant pour atteindre des cibles plus profondes (Ciampi de Andrade et al., 2012; Taylor and Gandevia, 2004), si elle ne fournit pas un maximum de champ-magnétique supérieur à la sonde classique, elle a en revanche un champ-magnétique qui décroît plus lentement que la sonde plane. Ainsi, elle permet de gagner plusieurs centimètres de profondeur (elle a perdu 75% de son intensité à 4,5cm contre 3cm pour la sonde plane) ce qui conforte son utilisation pour des cibles ayant une profondeur supérieure à 3cm. Si l'on compare nos résultats avec l'unique étude ayant enregistré le champ-magnétique chez un patient avec des électrodes implantées (Wagner et al., 2004a), on observe que nos mesures sont inférieures avec celles obtenues dans cette étude à 1cm de profondeur pour des conditions de puissance équivalente (0,036T vs 0,14T).

Il faut toutefois différencier l'amplitude du champ-magnétique et le courant induit qui n'a pas été mesuré ici mais dont les caractéristiques ne dépendent pas seulement de l'amplitude du champ mais également des propriétés de conductivité, d'orientation des fibres et de

permissivité des tissus (Wagner et al., 2009). Cette différence pourrait expliquer pourquoi il est communément admis que le champ électrique induit présente un « pic » au centre de la bobine à environ 2,5cm d'éloignement alors que les observations d'amplitude ne vont pas dans ce sens. Il pourrait être intéressant pour les prochaines études de vérifier cette hypothèse en procédant à des enregistrements électriques sur ce même type de modèle ex-vivo.

La baisse de 75% du champ-magnétique au-delà de 3cm de profondeur pour la sonde plane et 4,5cm pour la sonde circonflexe est particulièrement intéressante pour les cibles pouvant se situer à cette distance voire au-delà comme c'est le cas avec S2 ou l'insula postérieure. Ils permettront de proposer une correction de puissance de stimulation afin que le champ-magnétique délivré au niveau de ces nouvelles cibles soit comparable avec celui des cibles plus superficielles comme M1.

L'observation de ces courbes de champ met en évidence que le champ-magnétique ne semble peu ou pas impacté par une stimulation en regard de S2 ou de M1 par rapport à une stimulation à vide dans l'air. Nous pouvons en déduire que la nature des tissus n'influence pas la distribution du champ puisqu'à qu'à distance équivalente, le cortex somatosensoriel secondaire (S2) reçoit une amplitude de champ-magnétique équivalente au cortex moteur primaire. Pour autant, cela ne permet pas d'affirmer que l'électro-induction soit la même du fait que cette dernière dépendrait également d'autres facteurs comme l'orientation des axones, l'épaisseur de l'espace liquidien,...(Silva et al., 2008; Wagner et al., 2009).

Enfin, le fait que le champ-magnétique décroisse de manière similaire dans l'air comme dans les différentes cibles du cerveau nous autorise à développer (voir **Etude 6**) un modèle standard de décroissance du champ-magnétique (pour chacune des deux sondes) qui pourra être appliqué pour en prédire les amplitudes de manière individualisée pour chacune des cibles lorsque l'on en connaîtra la profondeur.

L'une des limites de cette expérience réside dans le placement non contrôlé (par imagerie ou visuellement) de la sonde par rapport au centre de la bobine. Ceci nous empêche d'être certains d'avoir une position précise et identique de la sonde au centre de la bobine de rTMS d'une manipulation à l'autre. De plus, le positionnement de la bobine sur le crâne n'est pas non plus contrôlé par neuronavigation ce qui nous limite dans la précision des stimulations. Enfin, le nombre limité d'observations restreint nos résultats et il nous faudrait davantage d'observations pour confirmer les tendances observées.

5. Conclusion :

Cette première étude s'apparente à une étude pilote pour l'enregistrement des champ-magnétiques sur des modèles ex-vivo. Par son caractère novateur et inédit dans la manière d'enregistrer les champ-magnétiques, elle apporte des informations nouvelles sur la répartition du champ selon la distance d'éloignement à la sonde de stimulation. Nous montrons que le champ-magnétique diminue très fortement dans les 5 premiers centimètres de profondeur sans que cela ne semble être modifié par les tissus de la boîte crânienne. Ces résultats nous autorisent à construire un modèle standard de décroissance du champ-magnétique pour les deux types de sondes (plane et circonflexe) qui pourra être applicable à l'ensemble des cibles corticales.

Etude 6 : Estimation de l'amplitude du champ-magnétique pour différentes cibles corticales utilisées en rTMS pour traiter les douleurs chroniques

Ce travail donne lieu à un manuscrit en cours de préparation.

Résumé :

Contexte : Les cibles corticales profondes sont de plus en plus fréquemment utilisées en rTMS pour traiter les douleurs neuropathiques. Très peu d'études ont estimé les profondeurs moyennes des cibles profondes comme l'insula postérieure, insula antérieure ou S2 et il n'existe pas non plus de modèle permettant d'estimer le champ magnétique délivré selon la puissance de stimulation, la profondeur de la cible et le type de sonde de stimulation employés.

Méthode : A partir des IRM anatomiques des 42 patients inclus dans l'étude randomisée et contrôlée sur l'efficacité de 4 séances de rTMS à 20Hz de M1, nous avons calculé les distances entre différentes cibles corticales profondes : S2 postérieur, insula postérieure, insula antérieure. A partir des mesures de distribution du champ-magnétique dans l'air avec les deux types de sondes (plane et circonflexe), nous avons réalisé deux modèles de décroissement du champ selon les distances et les avons appliqués aux différentes cibles corticales profondes.

Résultats : Nous observons que pour la sonde plane, la stimulation en S2 devrait se faire à une intensité légèrement supérieure au seuil moteur si l'on souhaite délivrer un champ-magnétique similaire à celui délivré sur M1 avec une puissance de 80%. Par contre pour des cibles plus profondes comme l'insula postérieure et antérieure il faudrait stimuler à une puissance proche de 100% de la machine pour délivrer un champ-magnétique équivalent à celui de M1. Avec la sonde circonflexe, pour atteindre une stimulation comparable à celle de M1 il est possible de stimuler légèrement en-dessous du seuil moteur et pour des cibles profondes il semble qu'une stimulation soit possible avec une intensité égale au seuil moteur.

Discussion : La sonde plane devrait être réservée à la stimulation de M1 et S2 et ne peut pas être envisagée pour stimuler l'insula (postérieure ou antérieure). En revanche, la sonde circonflexe semble la plus adaptée pour atteindre les cibles profondes comme l'insula avec des intensités proches du seuil moteur.

1. Introduction :

Nous avons précédemment mis en évidence grâce à notre expérience sur le cadavre (**Etude 5**) que le champ-magnétique décroît selon une fonction logarithme inverse quand on

s'éloigne de la sonde que ce soit dans l'air ou dans le cerveau. Les dernières études en rTMS recherchent des cibles alternatives à M1 et se tournent régulièrement vers des cibles plus profondes comme le cortex somatosensoriel secondaire (S2) et l'insula postérieure (Ciampi de Andrade et al., 2012; Lindholm et al., 2015). Parmi les nouvelles cibles n'ayant pas encore fait l'objet de stimulation en rTMS, l'insula antérieure pourrait être envisagée dans la mesure où elle a été très fréquemment décrite comme faisant partie du réseau de la douleur (Garcia-Larrea and Peyron, 2013) et plus récemment en imagerie a montré une activation sélective dans les douleurs neuropathiques pendant une allodynie (Peyron et al., 2018). A la différence de M1, ces cibles ne donnent pas de réponse fonctionnelle lorsqu'elles sont activées ce qui ne nous permet pas de savoir si la cible est correctement excitée par la stimulation. Dans ce contexte, il apparaît donc indispensable de trouver des éléments de preuve permettant d'attester que la stimulation par rTMS a bien lieu à l'endroit souhaité avec la puissance désirée. Pour cela, l'étude de l'amplitude de champ-magnétique au niveau de la zone corticale cible pourrait être un bon indicateur. Effectivement, l'hypothèse étant qu'une amplitude de champ équivalente à celle déclenchant une activation sur M1 puisse activer la zone cible. L'objectif de ce travail est donc de déterminer l'amplitude du champ-magnétique pour les différentes cibles corticales selon leur distance à la sonde de stimulation.

2. Méthode :

2.1 Détermination des cibles corticales et calcul de distance sur l'IRM anatomique :

Nous avons utilisé les IRM anatomiques des patients ayant participé à l'étude contrôlée et randomisée sur l'efficacité antalgique de la rTMS pour les douleurs neuropathiques centrales. Chaque IRM était traitée avec le logiciel SPM12 en utilisant une procédure analogue à celle décrite par Pommier et al., (2017) pour le ciblage du DLPFC. Ainsi, le programme permet de créer pour chacune des cibles (S2, Insula Postérieure et Insula Antérieure) l'image anatomique du patient sur laquelle est ajoutée la cible corticale. La cible est d'abord placée dans l'atlas MNI, selon des critères anatomiques. Puis, les paramètres de transformation spatiale de l'image du patient pour qu'elle ressemble à l'atlas MNI sont calculés ; cette transformation (sujet -> MNI, dite normalisation spatiale) est couramment utilisée dans les études de groupes en neuro-imagerie. Enfin, ces paramètres sont inversés (MNI-> sujet) et appliqués à l'image de la cible qui est alors fusionnée avec l'IRM du patient. Nous obtenions donc, pour chaque patient, 3 images IRM contenant chacune la cible à droite et à gauche (Figure 1.1).

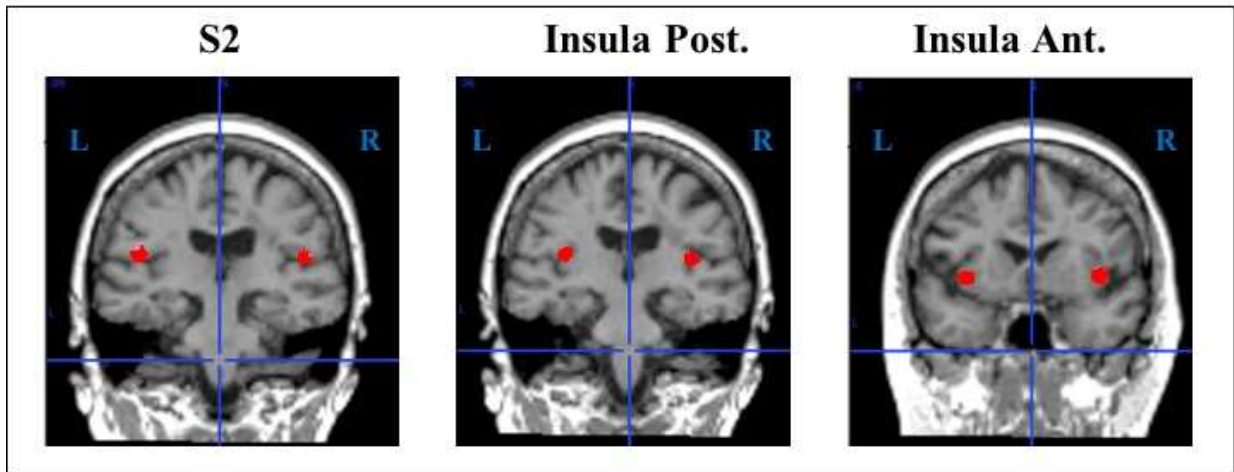


Figure 1.1 : Coupes coronales d'IRM anatomique après traitement par le script sur SPM12 : les cibles sont en rouge sur l'image.

Pour le calcul des distances de chacune des cibles avec la surface du scalp (profondeur de la cible), nous avons utilisé le même protocole que celui décrit dans le chapitre 5, pour le calcul des distances corticales : les coordonnées stéréotaxiques du centre de la cible et celle du point de surface au niveau du scalp dans le plan horizontal (Figure 1.2) étaient extraites pour en calculer les distances.

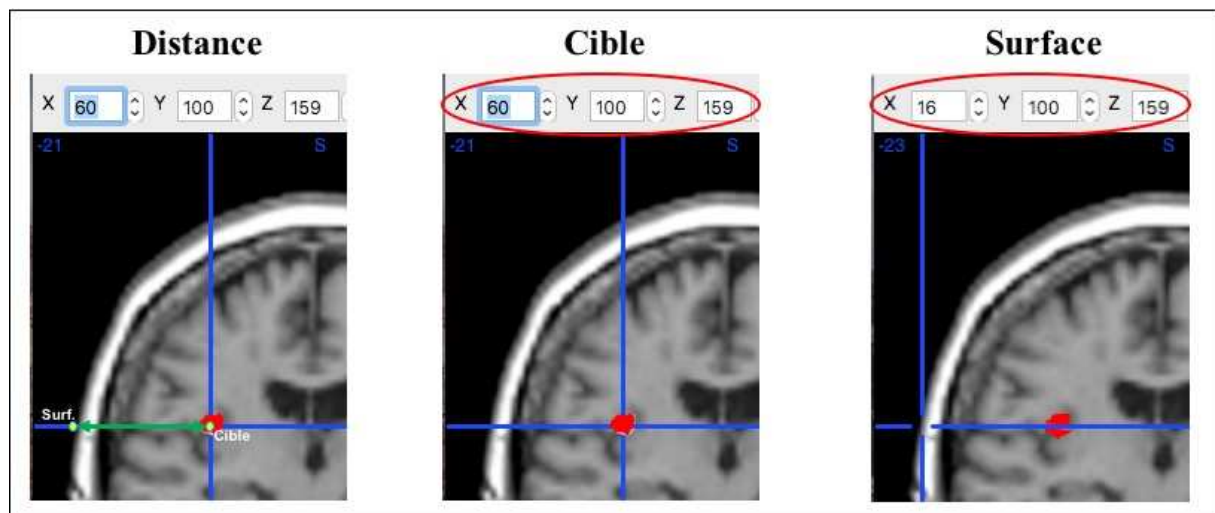


Figure 1.2 : Détermination des coordonnées stéréotaxiques de la cible et de la surface.

2.2 Modélisation de la courbe de décroissance du champ-magnétique :

Pour modéliser la courbe standard de décroissance du champ-magnétique pour chacune des deux sondes (plane et circonflexe), nous avons utilisé leur courbe moyenne d'amplitude du champ-magnétique enregistré dans l'air (décrit précédemment). Ces courbes nous semblent utilisables pour notre modèle car elles sont très proches des courbes enregistrées dans les modèles ex-vivo et présentent l'avantage de fournir des données continues tous les demi-centimètres entre 0 et 14cm d'éloignement.

La modélisation a nécessité plusieurs étapes :

- 1) Transformer la courbe enregistrée avec la fonction Ln (Figure 2.1).
- 2) Calcul de l'équation de la droite obtenue par régression linéaire sur la fonction ln (Figure 2.1).

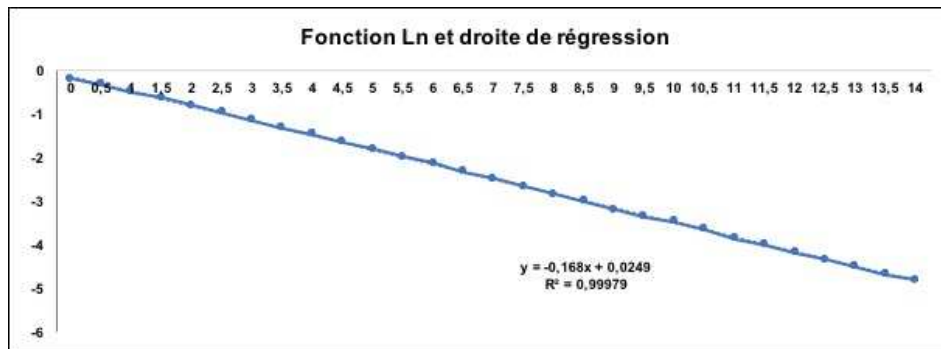


Figure 2.1 : Courbe d'enregistrement du champ-magnétique transformé par la fonction Ln puis calcul de la droite de régression.

- 3) Intégrer cette équation.
- 4) Déterminer l'équation des courbes en utilisant la méthode par « dichotomie » sur l'équation de la droite afin d'approcher la courbe modèle de la courbe initiale (Figure 2.2).

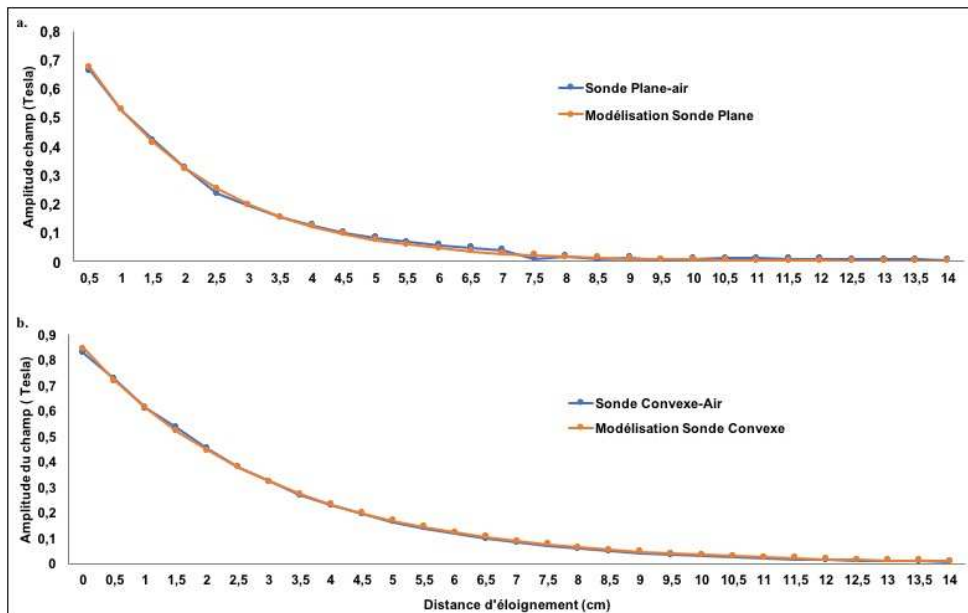


Figure 2.2 : a. Courbe initiale d'enregistrement du champ-magnétique dans l'air pour la sonde plane et sa courbe de modélisation. b. Courbe initiale d'enregistrement du champ-magnétique dans l'air pour la sonde circonflexe et sa courbe de modélisation.

Ainsi, on peut en déduire l'amplitude du champ en un point si l'on connaît sa distance X par rapport à la sonde de stimulation pour une puissance de 100%. Pour la sonde plane, cette équation est $F(X) = e^{(-0,4898.X)} \cdot 0,8589883$ Tesla, et pour la sonde circonflexe : $F(X) = e^{(-0,322.X)} \cdot 0,8418108$ Tesla. Du fait que la machine produise un champ de puissance proportionnel entre 0 et 100% (vérifié précédemment, cf. **Etude 5**), un simple « produit en croix » permet d'obtenir l'amplitude du champ à la puissance désirée (seuil moteur, 80% du seuil moteur,...).

Résultats :

Il y a eu 32 patients pour lesquels les IRM étaient exploitables après l'adjonction des cibles par le logiciels SPM12.

Les profondeurs moyennes calculées pour les 3 cibles ainsi que les amplitudes de champ-magnétique associées pour les deux sondes sont présentées dans la Table 1:

Sonde Plane				
Localisation de la cible	Profondeur moyenne (mm)	Amplitude champ à 100% de puissance (tesla)	Amplitude champ au seuil-moteur (tesla)	Amplitude champ à 80% du seuil-moteur (tesla)
M1	19,66± 3,05	0,332± 0,055	0,182±0,038	0,145±0,031
S2	31,44± 3,46	0,185±0,029	0,099±0,019	0,079±0,016
Insula Post.	42,55± 5,23	0,109±0,034	0,059±0,026	0,048±0,021
Insula Ant.	39,83±3,92	0,123±0,023	0,077±0,015	0,053±0,012

Sonde Circonflexe				
Localisation de la cible	Profondeur moyenne (mm)	Amplitude champ à 100% de puissance (tesla)	Amplitude champ au seuil-moteur (tesla)	Amplitude champ à 80% du seuil-moteur (tesla)
M1	19,66± 3,05	0,449± 0,049	0,245±0,046	0,196±0,037
S2	31,44± 3,46	0,302±0,032	0,164±0,029	0,13±0,024
Insula Post.	42,55± 5,23	0,215±0,041	0,117±0,036	0,094±0,029
Insula Ant.	39,83±3,92	0,233±0,029	0,126±0,024	0,101±0,019

Table 1 : Distance corticale par rapport à la surface du scalp et amplitude de champ magnétique en fonction des cibles corticales pour chacune des deux sondes.

Discussion :

Cette étude est la première à déterminer l'amplitude du champ magnétique délivré en rTMS selon la profondeur de la cible corticale visée et le type de sonde de stimulation employé. Nous montrons ici qu'une stimulation de S2 avec la sonde de stimulation plane et une puissance de stimulation au seuil moteur (comme cela a été le cas dans notre étude précédente) permet de délivrer un champ-magnétique d'amplitude assez proche bien que légèrement inférieure à celle produite en M1 lors d'une stimulation à 80%. Ce résultat nous conforte dans l'hypothèse que cette stimulation de S2 a été effective lors de notre précédente étude bien malgré l'absence d'effet clinique.

Nous observons également que pour des cibles plus profondes comme le cortex insulaire postérieur et antérieur, il devient relativement difficile de délivrer un champ magnétique ayant une amplitude comparable à celle de M1 avec la sonde de stimulation plane sinon en stimulant à 100% de la puissance de la machine ce qui est en pratique difficilement envisageable ; d'une part, à cause du caractère très désagréable de ces stimulations et d'autre part, du fait que l'on

augmenterait considérablement le risque de déclencher une crise épileptique. Par contre, lorsque l'on observe les résultats obtenus pour la sonde de stimulation circonflexe, on remarque que l'amplitude de champ-magnétique qui serait délivré sur l'insula postérieure, à une intensité égale au seuil moteur, est très proche de celle délivrée sur M1 avec la sonde plane, à une intensité à 80% du seuil moteur. Dans une étude précédente (Ciampi de Andrade et al., 2012), la stimulation insulaire postérieure était réalisée à 80% du seuil moteur ce qui, d'après notre modèle, ne permet pas de fournir un champ-magnétique comparable à ce qui se fait sur M1 avec la sonde classique car inférieur de 25%, cependant cela n'exclut pas de possibles effets même à cette intensité du seuil moteur. En théorie, il faudrait pouvoir stimuler à une intensité supérieure au seuil moteur, avec la sonde circonflexe pour être certains d'envoyer une amplitude de champ magnétique suffisante. Toutefois, cette hypothèse n'est pas sans risque de déclencher une crise d'épilepsie (Lenoir et al., 2018b) d'autant plus que la stimulation est à une fréquence élevée et que la durée inter-train est courte (Lefaucheur et al., 2014).

La détermination du point de surface (CoL) que nous avons choisie arbitrairement au niveau du plan horizontal est discutable car le placement de la sonde de stimulation n'est pas obligatoirement dans ce plan horizontal. D'autre part, si notre modélisation de la courbe de décroissement du champ magnétique est correcte d'un point de vue mathématique, les mesures de la courbe initiale ainsi que le choix de modéliser la courbe moyenne dans l'air plutôt que dans le modèle ex-vivo nous ont obligé à une certaine approximation, même si elles ne varient que très peu entre elles.

Conclusion :

Ce travail permet pour la première fois d'estimer l'amplitude du champ-magnétique pour les deux sondes les plus couramment utilisées dans la littérature, à savoir la sonde plane et la sonde circonflexe, pour la cible traditionnelle de M1 et pour des cibles alternatives operculo-insulaires. Ces résultats confirment la capacité de la rTMS à délivrer un champ-magnétique puissant sur des cibles corticales profondes et renforcent la pertinence de cet outil de stimulation non-invasif pour aller moduler des zones corticales réputées inaccessibles.

III. Discussion :

Dans notre étude ouverte sur 80 patients (Quesada et al., 2018a), le suivi clinique montre que la rTMS à 20Hz du cortex moteur primaire (M1) permet d'obtenir un pourcentage de soulagement (%S) intéressant de 28% en moyenne à l'issue des 4 premières séances avec un taux de répondeurs au traitement de 61% si l'on considère un critère de réponse au traitement « moyennement sélectif » : $\%S \geq 30\%$. Toutefois, l'étude ne permettait pas d'exclure un effet placebo. C'est la raison pour laquelle la seconde étude était randomisée, contrôlée contre placebo et en groupes croisés. Cette seconde étude (Quesada et al., 2018b), nous a permis d'objectiver un effet antalgique de la rTMS de M1. Après les 4 séances de rTMS active, le pourcentage de soulagement moyen était similaire à la première étude (33,8% au lieu de 28% et seulement 13,2% sous placebo). Le cross-over permet d'authentifier un effet sur la variable douleur avec une baisse significative de l'EVA de -19,74% à la fin de la phase active avec un taux de répondeur de près d'un patient sur deux (47%). Ces résultats sont dans la frange haute des résultats relevés par la récente méta-analyse Cochrane (O'Connell et al., 2018) qui faisait état d'une baisse moyenne de 12% de l'intensité douloureuse avec la rTMS. Cette différence peut s'expliquer par plusieurs facteurs, le premier étant certainement le paradigme de stimulation employé : des séances répétées (minimum 4), espacées chacune de 3 semaines permettraient de laisser s'installer un effet cumulatif qui de fait n'a pas pu être investigué dans des protocoles plus courts. La mise en place d'une période de « wash-out » suffisamment longue (8 semaines) pour s'affranchir d'éventuels effets rémanents qui ont pu par le passé biaiser les résultats de certaines études (André-Obadia et al., 2011). L'utilisation d'une fréquence de stimulation élevée, 20Hz, comparée aux fréquences à 5 et 10Hz utilisées habituellement (Ayache et al., 2016; Hosomi et al., 2013; Kobayashi et al., 2015) peut également être un élément favorisant l'efficacité antalgique comme l'indiquent les recommandations de privilégier les hautes fréquences dans la méta-analyse Cochrane de 2014 (O'Connell et al., 2014). Enfin, l'utilisation d'un système de neuronavigation couplé à un bras robotisé pour délivrer la stimulation a permis de délivrer l'intégralité de la dose sur la cible durant la séance et ce, en dépit d'éventuels mouvements de tête du sujet. Ce dispositif semi-automatisé permettant la sauvegarde d'une cible unique de la première à la dernière séance du protocole nous garantissait d'une meilleure reproductibilité dans la stimulation (Ahdab et al., 2010). Ces deux systèmes qui n'ont jusqu'à présent jamais été employés dans une étude

randomisée peuvent expliquer en partie le gain d'efficacité observé en termes de puissance de soulagement.

Dans notre première étude ouverte (Quesada et al., 2018a) nous observions un effet antalgique cumulatif significatif entre la 1^{ère} et la 5^{ème} séance de stimulation (soit sur environ 2.5 mois de traitement) ce qui est cohérent avec les résultats rapportés par d'autres dans les études sur la rTMS à long terme pour le traitement des douleurs neuropathiques (Kobayashi et al., 2015; Pommier et al., 2016). Cet effet cumulatif ainsi que l'observation d'effets rémanents allant de 6 à 8 semaines (Lin et al., 2018 ; Quesada et al., 2018a), suggèrent clairement que l'effet antalgique de la rTMS ne passerait pas par un mécanisme de type « on/off », ou par l'intermédiaire de potentiels d'actions qui seraient générés par la stimulation mais plutôt par la mise en jeu de voies ou de systèmes (pharmacologiques) inhibiteurs plus lents. Ces données sont cohérentes avec l'implication démontrée et régulièrement décrite des circuits opioïdiques après stimulation du cortex moteur chez les patients (Maarrawi et al, 2013b; Moisset et al. 2015) mais aussi avec l'élévation des seuils nociceptifs chez les sujets sains (de Andrade et al., 2011). Ce recrutement de voies inhibitrices de la douleur par un phénomène lent, possiblement chimique, pourrait expliquer l'effet cumulatif rapporté dans l'étude ouverte, effet qui n'atteint pas la significativité dans l'étude contrôlée. Il est possible que les 4 séances consécutives du cross-over aient été insuffisantes pour rendre cet effet significatif puisqu'il n'apparaissait qu'à la 5^{ème} séance (2.5 mois) dans notre étude observationnelle (Quesada et al., 2018a).

Le maintien de l'effet antalgique au-delà des 4 premières séances de stimulation pour une utilisation en routine clinique dans ces douleurs qui sont chronicisées est un véritable enjeu. Si le cross-over que nous avons conduit sur 42 patients ne permet pas d'y répondre, celle sur la cohorte de 80 patients amène des éléments quant au maintien à long terme de l'effet antalgique. Nous avons ainsi montré que pour plus de 25 patients, l'effet antalgique se maintenait même après une année de traitement. Huit patients sont actuellement à plus de 3 ans de séances d'entretien. Ces résultats sont cohérents avec l'unique étude ayant également monitoré sur plusieurs mois l'effet antalgique de séances de rTMS dans les douleurs neuropathiques centrales (Kobayashi et al., 2015). Par ailleurs, le taux de 47% de répondeurs se situe dans la fourchette haute des taux de répondeurs obtenus pour les traitements médicamenteux de première intention (Moore et al., 2014; M Waszkielewicz et al., 2011). Ce qui, associé à la diminution significative de la consommation d'antalgiques de recours et à l'absence d'effets indésirables graves, est un argument supplémentaire pour faire de la rTMS un traitement crédible pour les douleurs neuropathiques centrales, dès lors que les médicaments ont échoué.

Notre étude sur le positionnement de la sonde de stimulation par rapport au cortex stimulé permet pour la première fois de s'affranchir d'un effet positionnement de la sonde dans le résultat obtenu. Techniquement, l'absence de différence dans la localisation des stimuli délivrés dans le groupe de répondeurs comparativement au groupe de non-répondeurs indique bien que le positionnement de la sonde de stimulation n'intervient pas dans le résultat final et qu'en tous les cas, il ne détermine pas le statut de répondeur ou de non-répondeur. C'est également la première fois qu'une étude sur l'efficacité de la rTMS montrent que les caractéristiques anatomiques individuelles des patients (profondeur du cortex, épaisseurs des différents compartiments tissulaires : espace liquidien, tissu osseux, scalp) déterminées à partir de leur IRM cérébral ne semblent pas interférer avec l'efficacité antalgique de ces stimulations. Nous n'avons malheureusement pas pu isoler de facteurs explicatifs et plus généralement aucun des facteurs prédictifs (PEL, PES,...) testés lors des deux études (122 si l'on additionne nos deux études) ne détermine le caractère répondeur et non-répondeur des patients. Ces résultats sont dans la continuité des études précédentes sur la stimulation corticale motrice (Nutti et al., 2005; Pommier et al., 2016) où il n'avait pas non plus été possible d'identifier de facteurs prédictifs. Dans le futur, il serait intéressant de regarder plus précisément les régions corticales atteintes pour chacun des patients car nos critères de localisations qui prenaient en compte l'origine de la lésion mais pas forcément les extensions à d'autres structures, n'étaient peut-être pas suffisamment précis. Effectivement une atteinte de certaines régions cérébrales comme le noyau lenticulaire (pallidum et putamen) pourraient interférer dans d'éventuels mécanismes descendants en provenance du cortex moteur.

Faute de facteurs prédictifs de réponse à la neurostimulation du cortex moteur, ce travail a également permis de souligner une nouvelle fois l'intérêt de la rTMS préalable à une neurochirurgie afin de sélectionner les futurs répondeurs à la technique de stimulation électrique épidurale (eMCS). Notre étude ne permet pas de conclure formellement à une prédiction du résultat à coup sûr mais elle indique néanmoins sur notre faible effectif de patients passés à la eMCS que la corrélation est quasiment parfaite entre les résultats obtenus en rTMS et ceux après l'implantation d'électrodes corticales (Pommier et al., 2018).

Notre travail conclue donc à une efficacité objective de la rTMS du cortex moteur, mais celle-ci est très inconstante (47%). La recherche d'une efficacité plus prévisible et plus constante est donc à l'ordre du jour. Parmi les moyens utilisables, la recherche de cibles alternatives à la stimulation de M1 apparait donc légitime. Nous avons dans la deuxième partie de ce travail fait le choix de la stimulation du cortex somatosensoriel secondaire (S2) pour des raisons neurophysiologiques évidentes: c'est une région dans laquelle il est à la fois possible

d'enregistrer des réponses corrélées à la perception douloureuse (Frot et al., 2006) et dont la stimulation électrique par électrodes profondes permet de déclencher des sensations douloureuses (Mazzola et al., 2012). De plus, lorsqu'une lésion survient dans cette région operculo-insulaire postérieure, les patients développent des troubles de la perception thermique et nociceptive (Garcia-Larrea et al., 2010). Pour toutes ces raisons, il paraissait légitime d'essayer d'inhiber cette région avec l'espoir de neutraliser le phénomène douloureux, d'autant qu'une première étude positive stimulait S2 en rTMS (Lindholm et al., 2015). Bien que limitée à quelques patients, notre expérience sur la stimulation de S2 à basses fréquences (1Hz) est décevante. Elle n'a pas montré un seul succès malgré 7 patients inclus. Ce score est inférieur à celui obtenu avec les stimulations de M1 où sur les 7 premiers patients, 3 patients avaient un soulagement. Notre étude chez le cadavre a montré que le champ-magnétique ne variait quasiment pas entre les cibles S2, M1 ou dans l'air ce qui nous conforte dans l'idée que cette zone a bien été stimulée malgré l'absence d'effet antalgique. Ces résultats sont décevants mais similaires à ceux présentés récemment sur une grande cohorte de patients avec des douleurs neuropathiques centrales et qui ont été stimulés à 10Hz en rTMS sur le cortex operculo-insulaire postérieur (Galhardoni et al., 2018). Ces expériences malheureuses dans notre étude et dans un autre groupe, associé au caractère très désagréable de la stimulation de SII/Insula postérieure nous ont conduit à interrompre une étude à priori moins efficace que la stimulation de M1. Ces résultats peuvent apparaître en contradiction avec le rôle démontré de cette région corticale dans la perception et la remontée d'informations nociceptives (Bastuji et al., 2016b; Garcia-Larrea and Peyron, 2013) et avec les résultats de la première étude stimulant S2 en rTMS mais à 10 Hz (Lindholm et al., 2015). Cette différence fréquentielle, 1Hz dans notre étude versus 10 Hz ne permet donc pas d'exclure le paramètre « fréquence » comme possiblement responsable de l'inefficacité rapportée ici et ce d'autant qu'il a déjà été montré qu'il était déterminant pour l'efficacité antalgique de la rTMS sur M1 (André-Obadia et al., 2006b).

Les études précédentes sur la stimulation du cortex operculo-insulaire, que ce soit en *thêta-burst* (Lenoir et al., 2018a), à 10Hz (Galhardoni et al., 2018) ou avec des électrodes profondes (Denis et al., 2016), montrent toutes une diminution des seuils nociceptifs ou thermiques suite à la stimulation. Or nous savons que les mécanismes neurophysiologiques de la douleur neuropathique sont différents de ceux de la douleur nociceptive aiguë et que les traitements de l'une ne sont pas transposables à l'autre. De manière réciproque à ce qui a été montré pour la stimulation rTMS de M1 : inefficacité démontrée pour la douleur aiguë (Bradley et al., 2016) et efficacité pour la douleur neuropathique (Quesada et al., 2018b), il n'est donc pas surprenant qu'une stimulation ayant un effet sur des seuils nociceptifs échoue à provoquer

un soulagement sur une douleur neuropathique centrale (Galhardoni et al., 2018). L'une des explications possibles pourrait résider dans le fait que la douleur neuropathique centrale est bien souvent associée à un dysfonctionnement de cette zone operculo-insulaire. L'effet d'une stimulation sur une région dysfonctionnelle pourrait expliquer l'absence d'effet antalgique dans les douleurs neuropathiques. Par ailleurs, en neurochirurgie de la douleur, la pose d'un stimulateur suit un raisonnement clinique consistant à stimuler en aval de la lésion et non pas au « même niveau » (Slavin, 2014). Pour ces deux raisons, si l'on considère les processus temporels d'analyse de l'information nociceptive (Frot et al., 2014; Pomares et al., 2013) il paraît rationnel de s'éloigner de la zone dysfonctionnelle et d'envisager une stimulation en aval. L'une des cibles potentielles pourrait être l'insula antérieure dont l'activation est plus tardive que le cortex operculo-insulaire (Bastuji et al., 2016b) et corrélée avec la perception d'une allodynie (Peyron et al., 2018). Nos mesures de champ-magnétiques sur le cadavre ainsi que dans l'air ne montrent pas (de manière étonnante) de différence de propagation du champ entre les différents milieux. La modélisation qui a pu en être faite pour les deux types de sonde de stimulation nous apprennent que si une stimulation profonde pour une cible comme l'insula (antérieure ou postérieure) est difficilement réalisable avec une sonde plane classique, elle est en revanche parfaitement envisageable avec la sonde de stimulation convexe. D'ailleurs, d'après les mesures sur IRM anatomiques de notre cohorte de patients, l'insula antérieure semble légèrement moins profonde que l'insula postérieure (40,04mm vs 42,78mm). Ceci apporte un argument quant à la faisabilité de l'expérience. Il faut toutefois rester prudent tant sur les éventuels effets que pourraient provoquer une modulation de l'insula antérieure que sur les paradigmes de stimulation de cette zone afin d'éviter tout risque de déclencher une crise d'épilepsie et notamment l'obligation d'être vigilant sur la puissance de stimulation utilisée mais également sur la durée d'intervalle inter-train qui peut, quand elle est trop courte, conduire à déclencher une crise d'épilepsie même à 80% du seuil moteur (Lenoir et al., 2018b).

IV. Conclusion :

Ce travail de recherche effectué sur 3 ans a permis d'apporter des arguments objectifs en faveur de l'efficacité de la rTMS du cortex moteur primaire (M1) indépendamment de l'effet placebo. Les résultats de cette étude ainsi que le suivi clinique à long terme permettent d'envisager cette technique de stimulation non-invasive comme un traitement utilisable en routine clinique dans les douleurs neuropathiques centrales chroniques. L'absence de facteurs prédictifs d'efficacité nous oblige pour les futures études à être plus précis et notamment pour celui de la localisation de la lésion à l'origine de la douleur. L'identification de sous-groupes lésionnels plus précis pourraient révéler que l'intégrité de certaines structures clés (noyau lenticulaire ?) dans les mécanismes d'inhibition descendants est déterminante pour la réussite de la stimulation rTMS de M1. Concernant la stimulation du cortex operculo-insulaire postérieur, les résultats sont décevants pour traiter les douleurs neuropathiques centrales et nous amènent à reconsidérer d'autres cibles alternatives. Nos travaux sur l'enregistrement et la modélisation du champ-magnétique dans différents milieux nous confirment la possibilité de stimuler par rTMS des cibles corticales profondes. L'une d'elle pourrait être l'insula antérieure dont l'activation durant les perceptions d'allodynie et la position plus en aval dans la matrice douleur en font une candidate intéressante pour moduler les douleurs neuropathiques centrales.

V. Références bibliographiques :

Abraham, W.C. (2008). Metaplasticity: tuning synapses and networks for plasticity. *Nat. Rev. Neurosci.* *9*, 387–387.

Abreu, V., Vaz, R., Rebelo, V., Rosas, M.J., Chamadoira, C., Gillies, M.J., Aziz, T.Z., and Pereira, E.A.C. (2017). Thalamic Deep Brain Stimulation for Neuropathic Pain: Efficacy at Three Years' Follow-Up: TREATMENT OF NEUROPATHIC PAIN AFTER TRAUMATIC LIMB INJURY. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* *20*, 504–513.

Ahdab, R., Ayache, S.S., Brugières, P., Goujon, C., and Lefaucheur, J.-P. (2010). Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* *40*, 27–36.

Allen, E.A., Pasley, B.N., Duong, T., and Freeman, D. (2007). Transcranial Magnetic Stimulation Elicits Coupled Neural and Hemodynamic Consequences. *Science* *317*, 1916–1918.

Alles, S.R.A., and Smith, P.A. (2018). Etiology and Pharmacology of Neuropathic Pain. *Pharmacol. Rev.* *70*, 315–347.

Almeida, T.F., Roizenblatt, S., and Tufik, S. (2004). Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain Res.* *1000*, 40–56.

Amanzio, M., and Benedetti, F. (1999). Neuropharmacological dissection of placebo analgesia: expectation-activated opioid systems versus conditioning-activated specific subsystems. *J. Neurosci.* *19*, 484–494.

Andersen, E. (1986). Periaqueductal gray and cerebral cortex modulate responses of medial thalamic neurons to noxious stimulation. *Brain Res.* *375*, 30–36.

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

de Andrade, D.C., Mhalla, A., Adam, F., Teixeira, M.J., and Bouhassira, D. (2011). Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: The role of endogenous opioids: *Pain* *152*, 320–326.

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

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

- Andre-Obadia, N., Mertens, P., Gueguen, A., Peyron, R., and Garcia-Larrea, L. (2008). Pain relief by rTMS Differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* *71*, 833–840.
- André-Obadia, N., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2011). On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *PAIN* *152*, 1233–1237.
- Andre-Obadia, N., Mertens, P., Lelekov-Boissard, T., Afif, A., Magnin, M., and Garcia Larrea, L. (2014). Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician* *17*, 53–62.
- Andre-Obadia, N., Magnin, M., Simon, E., and Garcia-Larrea, L. (2018). Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur. J. Pain* *22*, 707–715.
- Antal, A., and Paulus, W. (2010). Effects of transcranial theta-burst stimulation on acute pain perception. *Restor. Neurol. Neurosci.* *28*, 477–484.
- Apkarian, V.A., Hashmi, J.A., and Baliki, M.N. (2011). Pain and the brain: Specificity and plasticity of the brain in clinical chronic pain: *Pain* *152*, S49–S64.
- Ashkan, K., Rogers, P., Bergman, H., and Ughratdar, I. (2017). Insights into the mechanisms of deep brain stimulation. *Nat. Rev. Neurol.* *13*, 548–554.
- Attal, N., Cruccu, G., Haanpää, M., Hansson, P., Jensen, T.S., Nurmikko, T., Sampaio, C., Sindrup, S., and Wiffen, P. (2006). EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur. J. Neurol.* *13*, 1153–1169.
- Attal, N., Fermanian, C., Fermanian, J., Lanteri-Minet, M., Alchaar, H., and Bouhassira, D. (2008). Neuropathic pain: Are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion?: *Pain* *138*, 343–353.
- Attal, N., Lanteri-Minet, M., Laurent, B., Fermanian, J., and Bouhassira, D. (2011). The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey: *Pain* *152*, 2836–2843.
- Attal, N., Ayache, S.S., Ciampi De Andrade, D., Mhalla, A., Baudic, S., Jazat, F., Ahdab, R., Neves, D.O., Sorel, M., Lefaucheur, J.-P., et al. (2016). Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *PAIN* *157*, 1224–1231.
- Ayache, S.S., Ahdab, R., Chalah, M.A., Farhat, W.H., Mylius, V., Goujon, C., Sorel, M., and Lefaucheur, J.-P. (2016). Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur. J. Pain*.
- Aydin-Abidin, S., Trippe, J., Funke, K., Eysel, U.T., and Benali, A. (2008). High- and low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation differentially activates c-Fos and zif268 protein expression in the rat brain. *Exp. Brain Res.* *188*, 249–261.
- Banerjee, J., Sorrell, M.E., Celnik, P.A., and Pelled, G. (2017). Immediate effects of repetitive

- magnetic stimulation on single cortical pyramidal neurons. *PLoS One* 12, e0170528.
- Basbaum, A.I., Bautista, D.M., Scherrer, G., and Julius, D. (2009). Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell* 139, 267–284.
- Basser, P.J., and Roth, B.J. (1991). Stimulation of a myelinated nerve axon by electromagnetic induction. *Med. Biol. Eng. Comput.* 29, 261–268.
- Bastuji, H., Frot, M., Mazza, S., Perchet, C., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2016a). Thalamic Responses to Nociceptive-Specific Input in Humans: Functional Dichotomies and Thalamo-Cortical Connectivity. *Cereb. Cortex* 26, 2663–2676.
- Bastuji, H., Frot, M., Perchet, C., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2016b). Pain networks from the inside: Spatiotemporal analysis of brain responses leading from nociception to conscious perception: Pain Networks From the Inside. *Hum. Brain Mapp.* 37, 4301–4315.
- Benedetti, F. (2014). Placebo Effects: From the Neurobiological Paradigm to Translational Implications. *Neuron* 84, 623–637.
- Benedetti, F., Amanzio, M., and Maggi (1995). Potentiation of placebo analgesia by proglumide. *The Lancet* 8984.
- Benedetti, F., Pollo, A., Lopiano, L., Lanotte, M., Vighetti, S., and Rainero, I. (2003). Conscious expectation and unconscious conditioning in analgesic, motor, and hormonal placebo/nocebo responses. *J. Neurosci.* 23, 4315–4323.
- Bliss, T.V., and Gardner-Medwin, A.R. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the unanaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* 232, 357–374.
- Bouhassira, D., Attal, N., Fermanian, J., Alchaar, H., Gautron, M., Masquelier, E., Rostaing, S., Lanteri-Minet, M., Collin, E., Grisart, J., et al. (2004). Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory: *Pain* 108, 248–257.
- Bowsher, D., Brooks, J., and Enevoldson, P. (2004). Central Representation of Somatic Sensations in the Parietal Operculum (SII) and Insula. *Eur. Neurol.* 52, 211–225.
- Bradley, C., Perchet, C., Lelekov-Boissard, T., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2016). Not an Aspirin: No Evidence for Acute Anti-Nociception to Laser-Evoked Pain After Motor Cortex rTMS in Healthy Humans. *Brain Stimulat.* 9, 48–57.
- Brown, J.A., and Barbaro, N.M. (2003). Motor cortex stimulation for central and neuropathic pain: current status: *Pain* 104, 431–435.
- Buchmüller, A., Navez, M., Millette-Bernardin, M., Pouplin, S., Presles, E., Lantéri-Minet, M., Tardy, B., Laurent, B., Camdessanché, J.P., and Lombotens Trial Group (2012). Value of TENS for relief of chronic low back pain with or without radicular pain: Value of TENS for relief of chronic low back pain. *Eur. J. Pain* 16, 656–665.
- Carlsson, A.M. (1983). Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity

of the visual analogue scale. *Pain* 16, 87–101.

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

Case, L.K., Laubacher, C.M., Richards, E.A., Spagnolo, P.A., Olausson, H., and Bushnell, M.C. (2017). Inhibitory rTMS of secondary somatosensory cortex reduces intensity but not pleasantness of gentle touch. *Neurosci. Lett.* 653, 84–91.

Casey, K.L., Geisser, M., Lorenz, J., Morrow, T.J., Paulson, P., and Minoshima, S. (2012). Psychophysical and cerebral responses to heat stimulation in patients with central pain, painless central sensory loss, and in healthy persons: *Pain* 153, 331–341.

Chitsaz, A., Janghorbani, M., Shaygannejad, V., Ashtari, F., Heshmatipour, M., and Freeman, J. (2009). Sensory complaints of the upper extremities in multiple sclerosis: relative efficacy of nortriptyline and transcutaneous electrical nerve stimulation. *Clin. J. Pain* 25, 281–285.

Ciampi de Andrade, D., Galhardoni, R., Pinto, L.F., Lancelotti, R., Rosi Jr, J., Marcolin, M.A., and Teixeira, M.J. (2012). Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 42, 363–368.

Colloca, L., and Benedetti, F. (2005). Placebos and painkillers: is mind as real as matter? *Nat. Rev. Neurosci.* 6, 545.

Colloca, L., and Grillon, C. (2014). Understanding Placebo and Nocebo Responses for Pain Management. *Curr. Pain Headache Rep.* 18.

Coretti, S., Ruggeri, M., and McNamee, P. (2014). The minimum clinically important difference for EQ-5D index: a critical review. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 14, 221–233.

Coulter, J.D., Maunz, R.A., and Willis, W.D. (1974). Effects of stimulation of sensorimotor cortex on primate spinothalamic neurons. *Brain Res.* 65, 351–356.

Couturier, J.L. (2005). Efficacy of rapid-rate repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a systematic review and meta-analysis. *J. Psychiatry Neurosci.* JPN 30, 83–90.

Davis, S.W., Luber, B., Murphy, D.L.K., Lisanby, S.H., and Cabeza, R. (2017). Frequency-specific neuromodulation of local and distant connectivity in aging and episodic memory function: Frequency-Specific Neuromodulation. *Hum. Brain Mapp.* 38, 5987–6004.

De Andres, J., Monsalve-Dolz, V., Fabregat-Cid, G., Villanueva-Perez, V., Harutyunyan, A., Asensio-Samper, J.M., and Sanchis-Lopez, N. (2017). Prospective, Randomized Blind Effect-on-Outcome Study of Conventional vs High-Frequency Spinal Cord Stimulation in Patients with Pain and Disability Due to Failed Back Surgery Syndrome. *Pain Med.* 18, 2401–2421.

Demasles, S., Peyron, R., Garcia Larrea, L., and Laurent, B. (2008). Les douleurs centrales post-AVC. *Rev. Neurol. (Paris)* 164, 825–831.

- Deng, Z.-D., Lisanby, S.H., and Peterchev, A.V. (2013). Electric field depth–focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: Simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat.* *6*, 1–13.
- Denis, D.J., Marouf, R., Rainville, P., Bouthillier, A., and Nguyen, D.K. (2016). Effects of insular stimulation on thermal nociception. *Eur. J. Pain* *20*, 800–810.
- Denk, F., McMahon, S.B., and Tracey, I. (2014). Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat. Neurosci.* *17*, 192–200.
- DeSantana, J.M., Da Silva, L.F.S., De Resende, M.A., and Sluka, K.A. (2009). Transcutaneous electrical nerve stimulation at both high and low frequencies activates ventrolateral periaqueductal grey to decrease mechanical hyperalgesia in arthritic rats. *Neuroscience* *163*, 1233–1241.
- De Waele, J.J., Cheatham, M.L., Malbrain, M., Kirkpatrick, A.W., Sugrue, M., Balogh, Z., Ivatury, R., De Keulenaer, B., and Kimball, E.J. (2009). Recommendations for research from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Acta Clin. Belg.* *64*, 203–209.
- Di Blazi, Z., Harkness, E., Ernst, E., Georgiou, A., and Kleijnen, J. (2001). Influence of context effects on health outcomes- a systematic review.pdf. *The Lancet* *357*.
- Di Lazzaro, V., Dileone, M., Pilato, F., Profice, P., Oliviero, A., Mazzone, P., Insola, A., Capone, F., Ranieri, F., and Tonali, P.A. (2009). Associative Motor Cortex Plasticity: Direct Evidence in Humans. *Cereb. Cortex* *19*, 2326–2330.
- Du, J., Tian, L., Liu, W., Hu, J., Xu, G., Ma, M., Fan, X., Ye, R., Jiang, Y., Yin, Q., et al. (2016). Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur. J. Neurol.* *23*, 1666–1672.
- Ducreux, D., Attal, N., Parker, F., and Bouhassira, D. (2006). Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain* *129*, 963–976.
- Duncan, G.H., Kupers, R.C., Marchand, S., Villemure, J.-G., Gybels, J.M., and Bushnell, M.C. (1998). Stimulation of human thalamus for pain relief: possible modulatory circuits revealed by positron emission tomography. *J. Neurophysiol.* *80*, 3326–3330.
- Eippert, F., Bingel, U., Schoell, E.D., Yacubian, J., Klinger, R., Lorenz, J., and Büchel, C. (2009). Activation of the Opioidergic Descending Pain Control System Underlies Placebo Analgesia. *Neuron* *63*, 533–543.
- Elias, G.J.B., Namasivayam, A.A., and Lozano, A.M. (2018). Deep brain stimulation for stroke: Current uses and future directions. *Brain Stimulat.* *11*, 3–28.
- Esser, S.K., Hill, S.L., and Tononi, G. (2005). Modeling the Effects of Transcranial Magnetic Stimulation on Cortical Circuits. *J. Neurophysiol.* *94*, 622–639.

Farrar, J.T., Polomano, R.C., Berlin, J.A., and Strom, B.L. (2010). A Comparison of Change in the 0–10 Numeric Rating Scale to a Pain Relief Scale and Global Medication Performance Scale in a Short-term Clinical Trial of Breakthrough Pain Intensity.

Ficarella, S.C., and Battelli, L. (2016). The critical role of the dorsal fronto-median cortex in voluntary action inhibition: A TMS study. *Brain Stimulat.*

Finnerup, N.B., Sindrup, S.H., and Jensen, T.S. (2010). Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *F1000 Med. Rep.* 2.

Fisher, R.J., Nakamura, Y., Bestmann, S., Rothwell, J.C., and Bostock, H. (2002). Two phases of intracortical inhibition revealed by transcranial magnetic threshold tracking. *Exp. Brain Res.* 143, 240–248.

Fitzgerald, P.B., Hoy, K., McQueen, S., Maller, J.J., Herring, S., Segrave, R., Bailey, M., Been, G., Kulkarni, J., and Daskalakis, Z.J. (2009). A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacology* 34, 1255–1262.

Fonoff, E.T., Dale, C.S., Pagano, R.L., Paccola, C.C., Ballester, G., Teixeira, M.J., and Giorgi, R. (2009). Antinociception induced by epidural motor cortex stimulation in naive conscious rats is mediated by the opioid system. *Behav. Brain Res.* 196, 63–70.

Fox, P.T., Narayana, S., Tandon, N., Sandoval, H., Fox, S.P., Kochunov, P., and Lancaster, J.L. (2004). Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex. *Hum. Brain Mapp.* 22, 1–14.

Fregni, F., Potvin, K., Silva, D., Wang, X., Lenkinski, R.E., Freedman, S.D., and Pascual-Leone, A. (2011). Clinical effects and brain metabolic correlates in non-invasive cortical neuromodulation for visceral pain. *Eur. J. Pain* 15, 53–60.

Frot, M., Magnin, M., Mauguiere, F., and Garcia-Larrea, L. (2006). Human SII and Posterior Insula Differently Encode Thermal Laser Stimuli. *Cereb. Cortex* 17, 610–620.

Frot, M., Faillet, I., and Mauguière, F. (2014). Processing of nociceptive input from posterior to anterior insula in humans: Nociceptive Input Processing in the Insula. *Hum. Brain Mapp.* 35, 5486–5499.

Furmark, T., Appel, L., Henningsson, S., Ahs, F., Faria, V., Linnman, C., Pissiota, A., Frans, O., Bani, M., Bettica, P., et al. (2008). A Link between Serotonin-Related Gene Polymorphisms, Amygdala Activity, and Placebo-Induced Relief from Social Anxiety. *J. Neurosci.* 28, 13066–13074.

Galhardoni, R., Silva, V., Siqueira, S., Fernandes, D., Rossi, J., Marcolin, M.A., Da Silva, F., Barbosa, L., Tchia Yeng, L., Texeira, M., et al. (2018). Dissociation between Pain relief and Anti-nociceptive effects of deep rTMS for central neuropathic pain (Boston).

Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2007). Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* 37, S71–S79.

Garcia-Larrea, L., and Peyron, R. (2013). Pain matrices and neuropathic pain matrices: A review. *Pain* *154*, S29–S43.

Garcia-Larrea, L., Maarrawi, J., Peyron, R., Costes, N., Mertens, P., Magnin, M., and Laurent, B. (2006). On the relation between sensory deafferentation, pain and thalamic activity in Wallenberg's syndrome: A PET-scan study before and after motor cortex stimulation. *Eur. J. Pain* *10*, 677–677.

Garcia-Larrea, L., Perchet, C., Creac'h, C., Convers, P., Peyron, R., Laurent, B., Mauguiere, F., and Magnin, M. (2010). Operculo-insular pain (parasyylvian pain): a distinct central pain syndrome. *Brain* *133*, 2528–2539.

Gauriau, C., and Bernard, J.-F. (2002). Pain pathways and parabrachial circuits in the rat. *Exp. Physiol.* *87*, 251–258.

Gee, L.E., Walling, I., Ramirez-Zamora, A., Shin, D.S., and Pilitsis, J.G. (2016). Subthalamic deep brain stimulation alters neuronal firing in canonical pain nuclei in a 6-hydroxydopamine lesioned rat model of Parkinson's disease. *Exp. Neurol.* *283*, 298–307.

George, A., Fitzpatrick, D., William Hall, Lamantia, A.-S., Purves, D., and White, L. (2018). *Neurosciences (Deboeck)*.

Gersner, R., Kravetz, E., Feil, J., Pell, G., and Zangen, A. (2011). Long-Term Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Markers for Neuroplasticity: Differential Outcomes in Anesthetized and Awake Animals. *J. Neurosci.* *31*, 7521–7526.

Gibson, W., Wand, B.M., and O'Connell, N.E. (2017). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.*

van Gorp, S., Kessels, A.G., Joosten, E.A., van Kleef, M., and Patijn, J. (2015). Pain prevalence and its determinants after spinal cord injury: A systematic review: Spinal cord injury pain determinants. *Eur. J. Pain* *19*, 5–14.

Guan, Y. (2012). Spinal Cord Stimulation: Neurophysiological and Neurochemical Mechanisms of Action. *Curr. Pain Headache Rep.* *16*, 217–225.

Haanpää, M., Attal, N., Backonja, M., Baron, R., Bennett, M., Bouhassira, D., Cruccu, G., Hansson, P., Haythornthwaite, J.A., Iannetti, G.D., et al. (2011). NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. *PAIN®* *152*, 14–27.

Hagenacker, T., Bude, V., Naegel, S., Holle, D., Katsarava, Z., Diener, H.-C., and Obermann, M. (2014). Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J. Headache Pain* *15*, 78.

Hanajima, R., Ugawa, Y., Terao, Y., Sakai, K., Furubayashi, T., Machii, K., and Kanazawa, I. (1998). Paired-pulse magnetic stimulation of the human motor cortex: differences among I waves. *J. Physiol.* *509*, 607–618.

Hattori, Y., Moriwaki, A., and Hori, Y. (1990). Biphasic effects of polarizing current on adenosine-sensitive generation of cyclic AMP in rat cerebral cortex. *Neurosci. Lett.* *116*, 320–

He, W., Zhou, P., Lin, D., Zhao, X., and Wang, M. (2009). Study of the Electromagnetic Field of Transcranial Magnetic Stimulation Based on the Real Head Model. In *Biomedical Engineering and Informatics, 2009. BMEI'09. 2nd International Conference on*, (IEEE), pp. 1–5.

Hirayama, A., Saitoh, Y., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Kato, A., and Yoshimine, T. (2006). Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *PAIN* *122*, 22–27.

Hodaj, H., Alibeu, J.-P., Payen, J.-F., and Lefaucheur, J.-P. (2015). 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.* *8*, 801–807.

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

Horn, A., Kühn, A.A., Merkl, A., Shih, L., Alterman, R., and Fox, M. (2017). Probabilistic conversion of neurosurgical DBS electrode coordinates into MNI space. *NeuroImage* *150*, 395–404.

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

Hosomi, K., Shimokawa, T., Ikoma, K., Nakamura, Y., Sugiyama, K., Ugawa, Y., Uozumi, T., Yamamoto, T., and Saitoh, Y. (2013). Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial. *PAIN®* *154*, 1065–1072.

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

Houze, B., Bradley, C., Magnin, M., and Garcia-Larrea, L. (2013). Changes in Sensory Hand Representation and Pain Thresholds Induced by Motor Cortex Stimulation in Humans. *Cereb. Cortex* *23*, 2667–2676.

Irlbacher, K., Kuhnert, J., Rörich, S., Meyer, B.U., and Brandt, S.A. (2006). Zentrale und periphere Deafferenzierungsschmerzen: Therapie mit der repetitiven transkraniellen Magnetstimulation? *Nervenarzt* *77*, 1196–1203.

Islam, N., Aftabuddin, M., Moriwaki, A., Hattori, Y., and Hori, Y. (1995). Increase in the calcium level following anodal polarization in the rat brain. *Brain Res.* *684*, 206–208.

Ito, M., Kuroda, S., Shiga, T., Tamaki, N., and Iwasaki, Y. (2011). Motor Cortex Stimulation Improves Local Cerebral Glucose Metabolism in the Ipsilateral Thalamus in Patients With Poststroke Pain: Case Report. *Neurosurgery* *69*, 462–469.

- Iyer, M.B., Schleper, N., and Wassermann, E.M. (2003). Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Neurosci.* *23*, 10867–10872.
- Jacobs, M.A., Zhang, Z.G., Knight, R.A., Soltanian-Zadeh, H., Goussev, A.V., Peck, D.J., and Chopp, M. (2001). A model for multiparametric MRI tissue characterization in experimental cerebral ischemia with histological validation in rat: part 1. *Stroke* *32*, 943–949.
- Jae Jin Lee, Mi Kyoung Lee, Jung Eun Kim, Hee Zoo Kim, Sang Hoon Park, Jong Hyun Tae, and Sang Sik Choi (2015). Pain Relief Scale Is More Highly Correlated with Numerical Rating Scale than with Visual Analogue Scale in Chronic Pain Patients. *Pain Physician* *18*, 195–200.
- James, N.D., McMahon, S.B., and Field Fote, E. (2018). Neuromodulation in the restoration of function after spinal cord injury. *Lancet Neurol.*
- Jetté, F., Côté, I., Meziane, H.B., and Mercier, C. (2013). Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil. Neural Repair* *27*, 636–643.
- Johnson, S., Summers, J., and Pridmore, S. (2006). Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain: *Pain* *123*, 187–192.
- Jonsson, A.-C. (2006). Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *77*, 590–595.
- Kallioniemi, E., Savolainen, P., Järnefelt, G., Koskenkorva, P., Karhu, J., and Julkunen, P. (2018). Transcranial magnetic stimulation modulation of corticospinal excitability by targeting cortical I-waves with biphasic paired-pulses. *Brain Stimulat.* *11*, 322–326.
- Kang, B.S., Shin, H.I., and Bang, M.S. (2009). Effect of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over the Hand Motor Cortical Area on Central Pain After Spinal Cord Injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *90*, 1766–1771.
- Kernell, D., and Chien-Ping, W.U. (1967). Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J. Physiol.* *191*, 653–672.
- Khadilkar, A., Odebiyi, D.O., Brosseau, L., and Wells, G.A. (2008). Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) versus placebo for chronic low-back pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- Khedr, E.M. (2005). Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* *76*, 833–838.
- Kim, D.-H., Won, C., and Georghiou, G.E. (2006). Improved Prediction of the Fields Induced in the Brain During Transcranial Magnetic Stimulation by the Incorporation of more Realistic Head Models. In *Computational Electromagnetics (CEM), 2006 6th International Conference on, (VDE)*, pp. 1–2.

Kim, J.-Y.V., Megat, S., Moy, J.K., Asiedu, M.N., Mejia, G.L., Vagner, J., and Price, T.J. (2016). Neuroligin 2 regulates spinal GABAergic plasticity in hyperalgesic priming, a model of the transition from acute to chronic pain: *PAIN* 157, 1314–1324.

Klein, M.M., Treister, R., Raij, T., Pascual-Leone, A., Park, L., Nurmikko, T., Lenz, F., Lefaucheur, J.-P., Lang, M., Hallett, M., et al. (2015). Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *PAIN* 156, 1601–1614.

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

Klit, H., Finnerup, N.B., Andersen, G., and Jensen, T.S. (2011). Central poststroke pain: A population-based study: *Pain* 152, 818–824.

Klomjai, W., Katz, R., and Lackmy-Vallée, A. (2015). Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 58, 208–213.

Kobayashi, M., Fujimaki, T., Mihara, B., and Ohira, T. (2015). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Once a Week Induces Sustainable Long-Term Relief of Central Poststroke Pain: Relief of poststroke Pain by Weekly rTMS. *Neuromodulation Technol. Neural Interface* 18, 249–254.

Krause, T., Asseuer, S., Taskin, B., Flöel, A., Witte, A.V., Mueller, K., Fiebach, J.B., Villringer, K., Villringer, A., and Jungehulsing, G.J. (2016). The Cortical Signature of Central Poststroke Pain: Gray Matter Decreases in Somatosensory, Insular, and Prefrontal Cortices. *Cereb. Cortex* 26, 80–88.

Kunnumpurath, S., Srinivasagopalan, R., and Vadivelu, N. (2009). Spinal cord stimulation: principles of past, present and future practice: a review. *J. Clin. Monit. Comput.* 23, 333–339.

Lampl, C., Yazdi, K., and Roper, C. (2002). Amitriptyline in the Prophylaxis of Central Poststroke Pain: Preliminary Results of 39 Patients in a Placebo-Controlled, Long-Term Study. *Stroke* 33, 3030–3032.

Lazzaro, V.D., Oliviero, A., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., Mazzone, P., Profice, P., Tonali, P., and Rothwell, J. (2001). The effect on corticospinal volleys of reversing the direction of current induced in the motor cortex by transcranial magnetic stimulation. *Exp. Brain Res.* 138, 268–273.

Lefaucheur, J. (2006a). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurol.* 2006 67, 1568–1574.

Lefaucheur, J.-P. (2004). Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 612–616.

Lefaucheur, J.P. (2006b). The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 36, 117–124.

Lefaucheur, J.-P., and de Andrade, D.C. (2009). Intraoperative neurophysiologic mapping of

the central cortical region for epidural electrode placement in the treatment of neuropathic pain by motor cortex stimulation. *Brain Stimulat.* 2, 138–148.

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

Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Keravel, Y., and Nguyen, J.-P. (2001b). Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 12, 2963–2965.

Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., and Nguyen, J. (2004a).

Lefaucheur, J.-P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., and Nguyen, J. (2004b). Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 34, 91–95.

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., and Garcia-Larrea, L. (2011a). Règles de sécurité concernant la pratique de la stimulation magnétique transcrânienne en clinique et en recherche. Texte de consensus. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.*

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Poulet, E., Devanne, H., Haffen, E., Londero, A., Cretin, B., Leroi, A.-M., Radtchenko, A., Saba, G., et al. (2011b). Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* 41, 221–295.

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

Lenoir, C., Algoet, M., and Mouraux, A. (2018a). Deep continuous theta burst stimulation of the operculo-insular cortex selectively affects A δ -fibre heat pain: Deep continuous theta burst stimulation of the insula affects heat pain perception. *J. Physiol.*

Lenoir, C., Algoet, M., Vanderclausen, C., Peeters, A., Santos, S.F., and Mouraux, A. (2018b). Report of one confirmed generalized seizure and one suspected partial seizure induced by deep continuous theta burst stimulation of the right operculo-insular cortex. *Brain Stimulat.* 11, 1187–1188.

Lin, H., Li, W., Ni, J., and Wang, Y. (2018). Clinical study of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex for thalamic pain: *Medicine (Baltimore)* 97, e11235.

Lindholm, P., Lamusuo, S., Taiminen, T., Pesonen, U., Lahti, A., Virtanen, A., Forssell, H., Hietala, J., Hagelberg, N., Pertovaara, A., et al. (2015). Right secondary somatosensory cortex – a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation: PAIN 1.

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., and Garcia Larrea, L. (2007). Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 827–834.

Maarrawi, J., Peyron, R., Mertens, P., Costes, N., Magnin, M., Sindou, M., Laurent, B., and Garcia-Larrea, L. (2013). Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain: *Pain* *154*, 2563–2568.

Maeda, F., Keenan, J.P., Tormos, J.M., Topka, H., and Pascual-Leone, A. (2000). Interindividual variability of the modulatory effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cortical excitability. *Exp. Brain Res.* *133*, 425–430.

Malavera, A., Silva, F.A., Fregni, F., Carrillo, S., and García, R.G. (2016). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for phantom limb pain in landmine victims: A double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J. Pain*.

Maritz, J.S. (1995). A permutation paired test allowing for missing values. *Aust. J. Stat.* *37*, 153–159.

Mayer, D.J., Price, D.D., Becker, D.P., and Young, H.F. (1976). Neurosurgery Threshold for pain from anterolateral quadrant stimulation as a predictor of success of percutaneous cordotomy for relief of pain: *J. Neurosurg.*, *43* (1975) 445–447. *Pain* *2*, 89–90.

Mazzola, L. (2005). Somatosensory and Pain Responses to Stimulation of the Second Somatosensory Area (SII) in Humans. A Comparison with SI and Insular Responses. *Cereb. Cortex* *16*, 960–968.

Mazzola, L., Isnard, J., Peyron, R., Guénot, M., and Mauguière, F. (2009). Somatotopic organization of pain responses to direct electrical stimulation of the human insular cortex: *Pain* *146*, 99–104.

Mazzola, L., Faillenot, I., Barral, F.-G., Mauguière, F., and Peyron, R. (2012a). Spatial segregation of somato-sensory and pain activations in the human operculo-insular cortex. *NeuroImage* *60*, 409–418.

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

Medeiros, L.F., Caumo, W., Dussán-Sarria, J., Deitos, A., Brietzke, A., Laste, G., Campos-Carraro, C., de Souza, A., Scarabelot, V.L., Cioato, S.G., et al. (2015). Effect of Deep Intramuscular Stimulation and Transcranial Magnetic Stimulation on Neurophysiological Biomarkers in Chronic Myofascial Pain Syndrome. *Pain Med.*

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

Mhalla, A., Baudic, S., de Andrade, D.C., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M.J., Attal, N., and Bouhassira, D. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *PAIN* *152*, 1478–1485.

Micoulaud-Franchi, J.-A., Quiles, C., and Vion-Dury, J. (2013). Éléments pour une histoire de l'électricité et du cerveau en psychiatrie. Naissance et développement de la stimulation et de l'enregistrement électrique en neurophysiologie (Partie I). *Ann. Méd.-Psychol. Rev. Psychiatr.* *171*, 318–322.

- Min, Y.-S., Park, J.W., Jin, S.U., Jang, K.E., Lee, B.-J., Lee, H.J., Lee, J., Lee, Y.-S., Chang, Y., and Jung, T.-D. (2016). Neuromodulatory effects of offline low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *Sci. Rep.* *6*, 36058.
- Mockett, B., Coussens, C., and Abraham, W.C. (2002). NMDA receptor-mediated metaplasticity during the induction of long-term depression by low-frequency stimulation. *Eur. J. Neurosci.* *15*, 1819–1826.
- Modugno, N., Nakamura, Y., MacKinnon, C., Filipovic, S., Bestmann, S., Berardelli, A., and Rothwell, J. (2001). Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp. Brain Res.* *140*, 453–459.
- Moisset, X., de Andrade, D.C., and Bouhassira, D. (2015a). From pulses to pain relief: an update on the mechanisms of rTMS-induced analgesic effects. *Eur. J. Pain* n/a – n/a.
- Moisset, X., Goudeau, S., Poindessous-Jazat, F., Baudic, S., Clavelou, P., and Bouhassira, D. (2015b). Prolonged Continuous Theta-burst Stimulation is More Analgesic Than “Classical” High Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Stimulat.* *8*, 135–141.
- Moloney, T.M., and Witney, A.G. (2013). Transcranial direct current stimulation (tDCS) priming of 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) modulates experimental pain thresholds. *Neurosci. Lett.* *534*, 289–294.
- Moore, R.A., Wiffen, P.J., Derry, S., and Rice, A.S. (2014). Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, ed. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd),.
- Moran, F., Leonard, T., Hawthorne, S., Hughes, C.M., McCrum-Gardner, E., Johnson, M.I., Rakel, B.A., Sluka, K.A., and Walsh, D.M. (2011). Hypoalgesia in Response to Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation (TENS) Depends on Stimulation Intensity. *J. Pain* *12*, 929–935.
- Mueller, J.K., Grigsby, E.M., Prevosto, V., Petraglia, F.W., Rao, H., Deng, Z.-D., Peterchev, A.V., Sommer, M.A., Egner, T., Platt, M.L., et al. (2014). Simultaneous transcranial magnetic stimulation and single-neuron recording in alert non-human primates. *Nat. Neurosci.* *17*, 1130–1136.
- Mundry, R. (1999). Testing related samples with missing values- a permutation approach.pdf. *Assoc. Study Anial Behav.* *58*, 5.
- Murphy, S.C., Palmer, L.M., Nyffeler, T., Müri, R.M., and Larkum, M.E. (2016). Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. *Elife* *5*.
- M Waszkielewicz, A., Gunia, A., Sloczynska, K., and Marona, H. (2011). Evaluation of anticonvulsants for possible use in neuropathic pain. *Curr. Med. Chem.* *18*, 4344–4358.
- Nagarajan, S.S., Durand, D.M., and Warman, E.N. (1993a). Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* *40*, 1175–1188.

- Nagarajan, S.S., Durand, M., and Warman, E.N. (1993b). Effects of induced electric fields on finite neuronal structures: a simulation study. *Biomed. Eng. IEEE Trans. On* *40*, 1175–1188.
- Nagoshi, N., Kaneko, S., Fujiyoshi, K., Takemitsu, M., Yagi, M., Iizuka, S., Miyake, A., Hasegawa, A., Machida, M., and Konomi, T. (2016). Characteristics of neuropathic pain and its relationship with quality of life in 72 patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* *54*, 656.
- Nahmias, F., Debes, C., de Andrade, D.C., Mhalla, A., and Bouhassira, D. (2009). Diffuse analgesic effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in healthy volunteers: *Pain* *147*, 224–232.
- Nicholson, B.D. (2004). Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* *62*, S30–S36.
- Nitsche, M.A., and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* *527*, 633–639.
- Nitsche, M.A., and Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* *57*, 1899–1901.
- Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., et al. (2008). Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. *Brain Stimulat.* *1*, 206–223.
- Nuti, C., Peyron, R., Garcia-Larrea, L., Brunon, J., Laurent, B., Sindou, M., and Mertens, P. (2005). Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: Four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* *118*, 43–52.
- O’Connell, N.E., Wand, B.M., Marston, L., Spencer, S., and DeSouza, L.H. (2014). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. In *Cochrane Database of Systematic Reviews*, The Cochrane Collaboration, ed. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd),.
- O’Connell, N.E., Marston, L., Spencer, S., DeSouza, L.H., and Wand, B.M. (2018). Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.*
- O’Donnell, M.J., Diener, H.-C., Sacco, R.L., Panju, A.A., Vinisko, R., Yusuf, S., and On Behalf of PRoFESS Investigators (2013). Chronic Pain Syndromes After Ischemic Stroke: PRoFESS Trial. *Stroke* *44*, 1238–1243.
- Ohn, S.H., Chang, W.H., Park, C. -h., Kim, S.T., Lee, J.I., Pascual-Leone, A., and Kim, Y.-H. (2011). Neural Correlates of the Antinociceptive Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Central Pain After Stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* *26*, 344–352.
- Onesti, E., Gabriele, M., Cambieri, C., Ceccanti, M., Racciah, R., Di Stefano, G., Biasiotta, A., Truini, A., Zangen, A., and Inghilleri, M. (2013). H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy: H-coil rTMS for painful diabetic neuropathy. *Eur. J. Pain* *17*, 1347–1356.
- Pasley, B.N., Allen, E.A., and Freeman, R.D. (2009). State-Dependent Variability of Neuronal Responses to Transcranial Magnetic Stimulation of the Visual Cortex. *Neuron* *62*,

291–303.

Passard, A., Attal, N., Benadhira, R., Brasseur, L., Saba, G., Sichere, P., Perrot, S., Januel, D., and Bouhassira, D. (2007). Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* *130*, 2661–2670.

Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., and Evans, A.C. (1997). Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J. Neurosci.* *17*, 3178–3184.

Peciña, M., Bohnert, A.S.B., Sikora, M., Avery, E.T., Langenecker, S.A., Mickey, B.J., and Zubieta, J.-K. (2015a). Association Between Placebo-Activated Neural Systems and Antidepressant Responses: Neurochemistry of Placebo Effects in Major Depression. *JAMA Psychiatry* *72*, 1087.

Peciña, M., Love, T., Stohler, C., Goldman, D., and Zubieta, J.-K. (2015b). Effects of the Mu Opioid Receptor Polymorphism (OPRM1 A118G) on Pain Regulation, Placebo Effects and Associated Personality Trait Measures. *Am. Coll. Neuropsychopharmacol.*

Petersen, G.L., Finnerup, N.B., Groesen, K., Pilegaard, H.K., Tracey, I., Benedetti, F., Price, D.D., Jensen, T.S., and Vase, L. (2014). Expectations and positive emotional feelings accompany reductions in ongoing and evoked neuropathic pain following placebo interventions: *Pain* *155*, 2687–2698.

Petrovic, P., Kalso, E.A., Pertersson, K., and Ingvar, M. (2002). Placebo and Opioid Analgesia— Imaging a Shared Neuronal Network. *Science* *295*.

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

Peyron, R., Faillenot, I., and Créac’h, C. (2018). What can fMRI tell us on the brain of 35 patients with neuropathic pain (Boston).

Pomares, F.B., Faillenot, I., Barral, F.G., and Peyron, R. (2013). The “where” and the “when” of the BOLD response to pain in the insular cortex. Discussion on amplitudes and latencies. *Neuroimage* *64*, 466–475.

Pommier, B., Créac’h, C., Beauvieux, V., Nuti, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2016). Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: Clinical experience and long-term follow-up. *Eur. J. Pain* *20*, 907–916.

Pommier, B., Vassal, F., Boutet, C., Jeannin, S., Peyron, R., and Faillenot, I. (2017). Easy methods to make the neuronavigated targeting of DLPFC accurate and routinely accessible for rTMS. *Neurophysiol. Clin. Neurophysiol.* *47*, 35–46.

Pommier, B., Quesada, C., Fauchon, C., Nuti, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2018). Added value of multiple versus single sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in predicting motor cortex stimulation efficacy for refractory neuropathic pain. *J. Neurosurg.* 1–12.

- Quesada, C., Pommier, B., Fauchon, C., Bradley, C., Créac'h, C., Vassal, F., and Peyron, R. (2018a). Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain. *Arch. Phys. Med. Rehabil.*
- Quesada, C., Pommier, B., Créac'h, C., Murat, M., Vassal, F., and Peyron, R. (2018b). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for neuropathic pain A randomized controlled-placebo cross-over study (Boston).
- Radhakrishnan, V., Tsoukatos, J., Davis, K.D., Tasker, R.R., Lozano, A.M., and Dostrovsky, J.O. (1999). A comparison of the burst activity of lateral thalamic neurons in chronic pain and non-pain patients. *Pain* 80, 567–575.
- Radman, T., Datta, A., Ramos, R.L., Brumberg, J.C., and Bikson, M. (2009). One-dimensional representation of a neuron in a uniform electric field. (*IEEE*), pp. 6481–6484.
- Raij, T.T., Forss, N., Stancák, A., and Hari, R. (2004). Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful A δ - and C-fiber stimuli. *NeuroImage* 23, 569–573.
- Roth, B.J., and Basser, P.J. (1990). A model of the stimulation of a nerve fiber by electromagnetic induction. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 37, 588–597.
- Roth, B.J., Saypol, J.M., Hallett, M., and Cohen, L.G. (1991). A theoretical calculation of the electric field induced in the cortex during magnetic stimulation. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* 81, 47–56.
- Saitoh, Y., Hirayama, A., Kishima, H., Shimokawa, T., Oshino, S., Hirata, M., Tani, N., Kato, A., and Yoshimine, T. (2007). Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex.
- Sakai, K., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Furubayashi, T., and Kanazawa, I. (1997). Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp. Brain Res.* 113, 24–32.
- Samii, A., Wassermann, E.M., Ikoma, K., Mercuri, B., and Hallett, M. (1996). Characterization of postexercise facilitation and depression of motor evoked potentials to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 46, 1376–1376.
- Sankarasubramanian, V., Machado, A.G., Conforto, A.B., Potter-Baker, K.A., Cunningham, D.A., Varnerin, N.M., Wang, X., Sakaie, K., and Plow, E.B. (2017). Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: Deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin. Neurophysiol.* 128, 892–902.
- Santos, C.M.F., Francischi, J.N., Lima-Paiva, P., Sluka, K.A., and Resende, M.A. (2013). Effect of transcutaneous electrical stimulation on nociception and edema induced by peripheral serotonin. *Int. J. Neurosci.* 123, 507–515.
- Schnitzlein, H.N. (1999). *The Human Brain: An Introduction To Its Functional Anatomy* (Wiley Online Library).

Schwartzman, R.J., and Maleki, J. (1999). Postinjury neuropathic pain syndromes. *Med. Clin. North Am.* 83, 597–626.

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

Seewoo, B.J., Feindel, K.W., Etherington, S.J., and Rodger, J. (2018). Resting-state fMRI study of brain activation using low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation in rats. *Sci. Rep.* 8.

Seifert, F., Fuchs, O., Nickel, F.T., Garcia, M., Dörfler, A., Schaller, G., Kornhuber, J., Sperling, W., and Maihöfner, C. (2010). A functional magnetic resonance imaging navigated repetitive transcranial magnetic stimulation study of the posterior parietal cortex in normal pain and hyperalgesia. *Neuroscience* 170, 670–677.

Shealy, C.N., Mortimer, J.T., and Reswick, J.B. (1967). Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns. *Anesth Analg* 46, 489–491.

Short, B.E., Borckardt, J.J., Anderson, B.S., Frohman, H., Beam, W., Reeves, S.T., and George, M.S. (2011). Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study: *Pain* 152, 2477–2484.

Shunqi Zhang, Tao Yin, Zhipeng Liu, Ying Li, Jingna Jin, and Ren Ma (2013). Experimental Study to Improve the Focalization of a Figure-Eight Coil of rTMS by Using a Highly Conductive and Highly Permeable Medium. *IEEE Trans. Neural Syst. Rehabil. Eng.* 21, 364–369.

Silva, S., Basser, P.J., and Miranda, P.C. (2007). The activation function of TMS on a finite element model of a cortical sulcus. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 2007. EMBS 2007. 29th Annual International Conference of the IEEE, (IEEE)*, pp. 6656–6659.

Silva, S., Basser, P.J., and Miranda, P.C. (2008). Elucidating the mechanisms and loci of neuronal excitation by transcranial magnetic stimulation using a finite element model of a cortical sulcus. *Clin. Neurophysiol.* 119, 2405–2413.

Simonetta-Moreau, M. (2014). Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* 57, 530–542.

Slavin, K.V. (2014). Spinal Stimulation for Pain: Future Applications. *Neurotherapeutics* 11, 535–542.

Son, B., Kim, D., Kim, H., and Lee, S. (2014). Simultaneous Trial of Deep Brain and Motor Cortex Stimulation in Chronic Intractable Neuropathic Pain. *Stereotact. Funct. Neurosurg.* 92, 218–226.

Starr, C.J., Sawaki, L., Wittenberg, G.F., Burdette, J.H., Oshiro, Y., Quevedo, A.S., and Coghill, R.C. (2009). Roles of the Insular Cortex in the Modulation of Pain: Insights from Brain Lesions. *J. Neurosci.* 29, 2684–2694.

Talairach, J., and Tournoux, P. (1988). Co-planar stereotaxic atlas of the human brain: 3-Dimensional proportional system: An approach to cerebral imaging.

- Tay, G., Chilbert, M., Battocletti, J., Sances, A., Swiontek, T., and Kurakami, C. (1989). Measurement of magnetically induced current density in saline in vivo. In *Engineering in Medicine and Biology Society, 1989. Images of the Twenty-First Century., Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in, (IEEE)*, pp. 1167–1168.
- Taylor, J.L., and Gandevia, S.C. (2004). Noninvasive stimulation of the human corticospinal tract. *J. Appl. Physiol.* *96*, 1496–1503.
- Tazoe, T., and Perez, M.A. (2015). Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Recovery of Function After Spinal Cord Injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* *96*, S145–S155.
- Thielscher, A., and Kammer, T. (2002). Linking Physics with Physiology in TMS: A Sphere Field Model to Determine the Cortical Stimulation Site in TMS. *NeuroImage* *17*, 1117–1130.
- Thielscher, A., and Kammer, T. (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin. Neurophysiol.* *115*, 1697–1708.
- Tilak, M., Isaac, S.A., Fletcher, J., Vasanthan, L.T., Subbaiah, R.S., Babu, A., Bhide, R., and Tharion, G. (2016). Mirror Therapy and Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation for Management of Phantom Limb Pain in Amputees - A Single Blinded Randomized Controlled Trial: Mirror Therapy Versus TENS for Phantom Limb Pain. *Physiother. Res. Int.* *21*, 109–115.
- Tracey, I., and Mantyh, P.W. (2007). The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation. *Neuron* *55*, 377–391.
- Tracy, D.K., O'Daly, O., Joyce, D.W., Michalopoulou, P.G., Basit, B.B., Dhillon, G., McLoughlin, D.M., and Shergill, S.S. (2010). An evoked auditory response fMRI study of the effects of rTMS on putative AVH pathways in healthy volunteers. *Neuropsychologia* *48*, 270–277.
- TSUBOKAWA, T., YAMAMOTO, T., KATAYAMA, Y., MIYAZAKI, S., NISHIMOTO, H., and MORIYASU, N. (1982). Deep Brain Stimulation for Relief of Intractable Pain. *Neurol. Med. Chir. (Tokyo)* *22*, 211–218.
- Tsubokawa, T., KATAYAMA, Y., YAMAMOTO, T., HIRAYAMA, T., and KOYAMA, S. (1991). Treatment of thalamic pain by chronic motor cortex stimulation. *Pacing Clin. Electrophysiol.* *14*, 131–134.
- Valeriani, M., Pazzaglia, C., Rizzo, V., Quartarone, A., and Vollono, C. (2018). Laser evoked potential amplitude and laser-pain rating reduction during high-frequency non-noxious somatosensory stimulation. *Clin. Neurophysiol.* *129*, 920–925.
- Vlachos, A., Muller-Dahlhaus, F., Roskopp, J., Lenz, M., Ziemann, U., and Deller, T. (2012). Repetitive Magnetic Stimulation Induces Functional and Structural Plasticity of Excitatory Postsynapses in Mouse Organotypic Hippocampal Slice Cultures. *J. Neurosci.* *32*, 17514–17523.

von Hehn, C.A., Baron, R., and Woolf, C.J. (2012). Deconstructing the Neuropathic Pain Phenotype to Reveal Neural Mechanisms. *Neuron* 73, 638–652.

Wagner, T., Gangitano, M., Romero, R., Théoret, H., Kobayashi, M., Ansel, D., Ives, J., Cuffin, N., Schomer, D., and Pascual-Leone, A. (2004a). Intracranial measurement of current densities induced by transcranial magnetic stimulation in the human brain. *Neurosci. Lett.* 354, 91–94.

Wagner, T., Fregni, F., Eden, U., Ramos-Estebanez, C., Grodzinsky, A., Zahn, M., and Pascual-Leone, A. (2006). Transcranial magnetic stimulation and stroke: A computer-based human model study. *NeuroImage* 30, 857–870.

Wagner, T., Rushmore, J., Eden, U., and Valero-Cabre, A. (2009). Biophysical foundations underlying TMS: Setting the stage for an effective use of neurostimulation in the cognitive neurosciences. *Cortex* 45, 1025–1034.

Wagner, T.A., Zahn, M., Grodzinsky, A.J., and Pascual-Leone, A. (2004b). Three-Dimensional Head Model Simulation of Transcranial Magnetic Stimulation. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 51, 1586–1598.

Wang, G., and Thompson, S.M. (2008). Maladaptive Homeostatic Plasticity in a Rodent Model of Central Pain Syndrome: Thalamic Hyperexcitability after Spinothalamic Tract Lesions. *J. Neurosci.* 28, 11959–11969.

Wang, T., Chen, Z., Zhao, G., Hitchman, G., Liu, C., Zhao, X., Liu, Y., and Chen, A. (2014). Linking inter-individual differences in the conflict adaptation effect to spontaneous brain activity. *NeuroImage* 90, 146–152.

Werhagen, L., Budh, C.N., Hultling, C., and Molander, C. (2004). Neuropathic pain after traumatic spinal cord injury—relations to gender, spinal level, completeness, and age at the time of injury. *Spinal Cord* 42, 665.

Wiech, K. (2016). Deconstructing the sensation of pain: The influence of cognitive processes on pain perception. *Science* 354, 584–587.

Williamson, A., and Hoggart, B. (2005). Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J. Clin. Nurs.* 14, 798–804.

Willis, W.D. (1979). Supraspinal control of ascending pathways. In *Progress in Brain Research*, (Elsevier), pp. 163–174.

Yeziarski, R.P., Gerhart, K.D., Schrock, B.J., and Willis, W.D. (1983). A further examination of effects of cortical stimulation on primate spinothalamic tract cells. *J. Neurophysiol.* 49, 424–441.

Zangen, A., and Hyodo, K. (2002). Transcranial magnetic stimulation induces increases in extracellular levels of dopamine and glutamate in the nucleus accumbens. *Neuroreport* 13, 2401–2405.

Zhang, X., Mei, Y., Liu, C., and Yu, S. (2007). Effect of transcranial magnetic stimulation on the expression of c-Fos and brain-derived neurotrophic factor of the cerebral cortex in rats

with cerebral infarct. *J. Huazhong Univ. Sci. Technol.* 27, 415–418.

Zhuo, M. (2016). Contribution of synaptic plasticity in the insular cortex to chronic pain. *Neuroscience* 338, 220–229.

Ziemann, U., Lönnecker, S., Steinhoff, B.J., and Paulus, W. (1996). Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: a transcranial magnetic stimulation study. *Ann. Neurol.* 40, 367–378.

Zunhammer, M., Bingel, U., Wager, T.D., and for the Placebo Imaging Consortium (2018). Placebo Effects on the Neurologic Pain Signature: A Meta-analysis of Individual Participant Functional Magnetic Resonance Imaging Data. *JAMA Neurol.*

VI. Annexes :

Etude 1 :

ARTICLE IN PRESS



Archives of Physical Medicine and Rehabilitation

journal homepage: www.archives-pmr.org

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2018; ■■■■■■■■■■



ORIGINAL RESEARCH

Robot-Guided Neuronavigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Central Neuropathic Pain

Charles Quesada, PhD,^{a,b} Benjamin Pommier, MD, PhD,^{a,c} Camille Fauchon, PhD,^a
Claire Bradley, PhD,^d Christelle Créac'h, MD,^{a,b,e} François Vassal, MD, PhD,^{a,c}
Roland Peyron, MD, PhD^{a,b,e}

From the ^aNEUROPAIN Team, Inserm U1028, Université Claude Bernard Lyon1 et Université Jean Monnet, Saint-Etienne, France; ^bCentre Stéphanois de la Douleur, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Saint-Etienne, France; ^cService de Neurochirurgie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Saint-Etienne, Australia; ^dQueensland Brain Institute, The University of Queensland, Australia; ^eService de Neurologie, Hôpital Nord, Centre Hospitalier Régional Universitaire de Saint-Etienne.

Abstract

Objectives: To confirm and extend previous results involving repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) aimed at alleviating refractory central neuropathic pain (CNP). To evaluate pain relief in detail and to assess ongoing benefits after one year of treatment.

Design: Prospective observational study.

Setting: University hospital. Outpatient settings.

Participants: Patients (N=80) with chronic central pain after brain or spinal cord injuries.

Interventions: High-frequency (20Hz) neuronavigated-rTMS sessions were applied on the primary motor cortex using a figure-of-eight coil positioned by a robotized arm. Patients received a minimum of 4 consecutive sessions, each separated by 3-4 weeks.

Main Outcome Measures: Percentage of pain relief (%R), duration of pain relief (DPR), numeric rating scale (NRS), neuropathic pain symptom inventory (NPSI), and pain relief score (PRS).

Results: Seventy-one patients completed the study. On average, after the first 4 sessions, %R was 28% and DPR was 11 days. Fifty-four patients (76%) were responders with a permissive threshold of $\geq 10\%R$ and 61% (43 patients) with a stringent threshold $\geq 30\%R$. After 12 months of treatment (15 sessions) we observed a cumulative effect on %R (48%), DPR (20d), and on the prevailing NPSI sub-score (-28%). This effect reached significance after 4 sessions and was further maintained over 12 months. Across participants, more than 1000 rTMS sessions were delivered over 6 years without any adverse effect.

Conclusion: These results confirm that multiple rTMS sessions are both safe and have potential as a treatment for CNP. An ongoing randomized controlled trial will allow teasing out of this effect from placebo analgesia.

Archives of Physical Medicine and Rehabilitation 2018; ■■■■■■■■■■

© 2018 by the American Congress of Rehabilitation Medicine

Central neuropathic pain has been reported to occur in 10-30% of patients who have suffered brain and spinal injuries.¹⁻⁵ It is often refractory to pharmacological treatment,^{6,7} which has major consequences on the quality of life of patients.⁸ In an attempt to relieve these patients, alternative nonpharmacological interventions, such as functional neurosurgery, have been

developed. Among them, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS, a non-invasive neuromodulation technique), has been increasingly used in rehabilitation after stroke or other central diseases, with the aim of improving motor recovery⁹⁻¹¹ or neuropathic pain.¹²⁻¹⁵

We previously reported a first experience of robot-guided and neuronavigated rTMS in 40 patients with central neuropathic pain.¹⁶ This initial study showed an overall pain relief of 41%, obtained after 4-5 sessions delivered over 2 months. Interestingly, there were

Supported by the Foundation APICIL (grant number: 1608047; 2015).
Disclosures: none.

0003-9993/18/\$36 - see front matter © 2018 by the American Congress of Rehabilitation Medicine
<https://doi.org/10.1016/j.apmr.2018.04.013>

anecdotal observations of a persisting analgesic effect that could maintain for more than 6 weeks after the last session. Few other studies have investigated the effects of repeated rTMS sessions over several months, but one that did also described a cumulative analgesic effect.¹⁷ These results could explain the relatively weak findings of previous double-blind placebo-controlled studies,^{12,18,19} as noted in a recent Cochrane analysis.²⁰ Indeed, most previous work assessing rTMS efficiency for pain relief used daily sessions of stimulation over a maximum of two weeks and a wash-out period of only 1-2 weeks.^{12,14,21} Hence, the observation of cumulative analgesic effects over weeks to months could be of major importance for the experimental designs of placebo-controlled trials, as well as for clinicians looking to develop rTMS rehabilitation for their patients with drug-refractory central pain.

In our previous study, we looked at global effects of rTMS on pain relief. Here, we collected data from the neuropathic pain symptom inventory (NPSI) and pain relief score (PRS), which are more specific and more appropriate for longitudinal follow-up of neuropathic pain. We hypothesize that extending our investigation to larger population of eighty patients with neuropathic pain will confirm the potential value of repeated rTMS sessions as a safe and effective long-term analgesic treatment. We also speculate that results stemming from the long follow-up period for this cohort will help improve future experimental designs, particularly for placebo-controlled cross-over trials.

Methods

Participants

Eighty patients with central neuropathic pain (CNP) were treated with rTMS between October 2010 and February 2017 in the neurology department.

Inclusion criteria were: adult patient (≥ 18 years old) with clinical symptoms typical of a unilateral central pain that was drug-resistant and lasted for at least 1 year with a moderate to severe intensity (numerical pain scale $>4/10$). Patients with brachial plexus avulsion could be included. They were assimilated to central pain patients because of similar clinical features and to anatomic root avulsion from the spinal cord.

Exclusion criteria were: ferromagnetic components and implanted microprocessors (ie, cochlear implants), drug-resistant

or active epilepsy, pacemaker, pregnancy,^{22,23} ongoing depression or personality disorders based on clinical assessment from an experienced neurologist senior. If necessary, special advice could be obtained from a psychiatrist. Anxiety was not an exclusion criterion. Patients in whom no motor evoked potentials (MEPs) could be recorded were excluded, thus excluding patients with severe motor deficit. The following patients' characteristics were systematically collected (table 1): demographical data (age, sex), clinical determinants of pain (aetiology, presence or absence of allodynia and hyperpathia, duration of symptoms), neurophysiological status: laser evoked potentials (LEPs) and somatosensory evoked potentials (SEPs), except for patients with brachial plexus avulsion in whom SEPs and LEPs could not be recorded. Both SEPs and LEPs were classified as normal, impaired, or abolished. Previous pharmacological and nonpharmacological (ie, TENS, hypnosis) pain treatment (table 2) were also collected.

Approval from the research ethics committee (IRB) was not mandatory at the beginning of this study in October 2010, because rTMS was considered to be a therapy used in clinical practice. Thus, this observational study assessed the rTMS treatment's clinical routine purely retrospectively, without a placebo condition or other control interventions. At a later stage, IRB approval was obtained (2015, February, ID-RCB-CPP: 2015-A00065-44) for a study currently in progress that uses the same rTMS protocol, with the addition of a placebo group.

Study design

For this observational study, the Strobe Guidelines recommendations²⁴ were adhered to.

rTMS procedure

The stimulation target (primary motor cortex contralateral to pain, hand region) was identified and marked on each patient's individual MRI (1x1x1mm 3D-T1-weighted image). To this effect, trained operators located the centre of the omega-shape region defined by the central (Rolando) sulcus. Then, the exact position of the target (hotspot) was adjusted in order to maximize the amplitude of the motor response from the contralateral hand. The target's stereotaxic coordinates were fixed and saved for use in the initial and subsequent sessions.

Magnetic stimulation was delivered with a MagPro stimulator (Magventure Elektronik)^a through a figure-of-eight coil. A robotized arm (Smartmove;ANT)^b coupled to a neuronavigation system (Visor2;ANT)^c was used to perform standardized selection of the target over repeated sessions and real-time maintenance of the coil over the target for the entire duration of each session (27min).

Stimulation consisted of 20 consecutive trains of 80 pulses delivered at 20Hz and separated by intertrain interval of 84s (ie, 1600 pulses; 27min session), delivered at an intensity of 80% of motor threshold. These parameters were based on French recommendations²⁵ and on previous studies investigating rTMS-induced pain relief.²⁶⁻³⁰

Patients were instructed that the effect of rTMS on their pain was to be evaluated after a test period of 4 consecutive sessions. As in a previous study involving MCS-treatment,³¹ patients were classified as rTMS responders or nonresponders if their pain relief was respectively over or under 10% after the first 4 sessions. Responders were free to either stop or continue the rTMS sessions. If they chose to continue, they could adapt the interval between sessions according to their individual analgesic effect duration.

List of abbreviations:

CNP	central neuropathic pain
DPR	duration of pain relief
gNPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory Global Score
LEP	laser evoked potential
M1	primary motor cortex
MRI	magnetic resonance imaging
MCS	motor cortex stimulation
MEP	motor evoked potential
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NPSIss	Neuropathic Pain Symptom Inventory Prevaling Sub-Score
NRS	numeric rating scale
PRS	pain relief score
%R	percentage of pain relief
rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation
SEP	somatosensory evoked potential

anecdotal observations of a persisting analgesic effect that could maintain for more than 6 weeks after the last session. Few other studies have investigated the effects of repeated rTMS sessions over several months, but one that did also described a cumulative analgesic effect.¹⁷ These results could explain the relatively weak findings of previous double-blind placebo-controlled studies,^{12,18,19} as noted in a recent Cochrane analysis.²⁰ Indeed, most previous work assessing rTMS efficiency for pain relief used daily sessions of stimulation over a maximum of two weeks and a wash-out period of only 1-2 weeks.^{12,14,21} Hence, the observation of cumulative analgesic effects over weeks to months could be of major importance for the experimental designs of placebo-controlled trials, as well as for clinicians looking to develop rTMS rehabilitation for their patients with drug-refractory central pain.

In our previous study, we looked at global effects of rTMS on pain relief. Here, we collected data from the neuropathic pain symptom inventory (NPSI) and pain relief score (PRS), which are more specific and more appropriate for longitudinal follow-up of neuropathic pain. We hypothesize that extending our investigation to larger population of eighty patients with neuropathic pain will confirm the potential value of repeated rTMS sessions as a safe and effective long-term analgesic treatment. We also speculate that results stemming from the long follow-up period for this cohort will help improve future experimental designs, particularly for placebo-controlled cross-over trials.

Methods

Participants

Eighty patients with central neuropathic pain (CNP) were treated with rTMS between October 2010 and February 2017 in the neurology department.

Inclusion criteria were: adult patient (≥ 18 y old) with clinical symptoms typical of a unilateral central pain that was drug-resistant and lasted for at least 1 year with a moderate to severe intensity (numerical pain scale $>4/10$). Patients with brachial plexus avulsion could be included. They were assimilated to central pain patients because of similar clinical features and to anatomic root avulsion from the spinal cord.

Exclusion criteria were: ferromagnetic components and implanted microprocessors (ie, cochlear implants), drug-resistant

or active epilepsy, pacemaker, pregnancy,^{22,23} ongoing depression or personality disorders based on clinical assessment from an experimented neurologist senior. If necessary, special advice could be obtained from a psychiatrist. Anxiety was not an exclusion criterion. Patients in whom no motor evoked potentials (MEPs) could be recorded were excluded, thus excluding patients with severe motor deficit. The following patients' characteristics were systematically collected (table 1): demographical data (age, sex), clinical determinants of pain (aetiology, presence or absence of allodynia and hyperpathia, duration of symptoms), neurophysiological status: laser evoked potentials (LEPs) and somatosensory evoked potentials (SEPs), except for patients with brachial plexus avulsion in whom SEPs and LEPs could not be recorded. Both SEPs and LEPs were classified as normal, impaired, or abolished. Previous pharmacological and nonpharmacological (ie, TENS, hypnosis) pain treatment (table 2) were also collected.

Approval from the research ethics committee (IRB) was not mandatory at the beginning of this study in October 2010, because rTMS was considered to be a therapy used in clinical practice. Thus, this observational study assessed the rTMS treatment's clinical routine purely retrospectively, without a placebo condition or other control interventions. At a later stage, IRB approval was obtained (2015, February, ID-RCB-CPP: 2015-A00065-44) for a study currently in progress that uses the same rTMS protocol, with the addition of a placebo group.

Study design

For this observational study, the Strobe Guidelines recommendations²⁴ were adhered to.

rTMS procedure

The stimulation target (primary motor cortex contralateral to pain, hand region) was identified and marked on each patient's individual MRI (1x1x1mm 3D-T1-weighted image). To this effect, trained operators located the centre of the omega-shape region defined by the central (Rolando) sulcus. Then, the exact position of the target (hotspot) was adjusted in order to maximize the amplitude of the motor response from the contralateral hand. The target's stereotaxic coordinates were fixed and saved for use in the initial and subsequent sessions.

Magnetic stimulation was delivered with a MagPro stimulator (Magventure Elektronik)^a through a figure-of-eight coil. A robotized arm (Smartmove;ANT)^b coupled to a neuronavigation system (Visor2;ANT)^c was used to perform standardized selection of the target over repeated sessions and real-time maintenance of the coil over the target for the entire duration of each session (27min).

Stimulation consisted of 20 consecutive trains of 80 pulses delivered at 20Hz and separated by intertrain interval of 84s (ie, 1600 pulses; 27min session), delivered at an intensity of 80% of motor threshold. These parameters were based on French recommendations²⁵ and on previous studies investigating rTMS-induced pain relief.²⁶⁻³⁰

Patients were instructed that the effect of rTMS on their pain was to be evaluated after a test period of 4 consecutive sessions. As in a previous study involving MCS-treatment,³¹ patients were classified as rTMS responders or nonresponders if their pain relief was respectively over or under 10% after the first 4 sessions. Responders were free to either stop or continue the rTMS sessions. If they chose to continue, they could adapt the interval between sessions according to their individual analgesic effect duration.

List of abbreviations:

CNP	central neuropathic pain
DPR	duration of pain relief
gNPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory Global Score
LEP	laser evoked potential
M1	primary motor cortex
MRI	magnetic resonance imaging
MCS	motor cortex stimulation
MEP	motor evoked potential
NPSI	Neuropathic Pain Symptom Inventory
NPSIs	Neuropathic Pain Symptom Inventory Prevailing Sub-Score
NRS	numeric rating scale
PRS	pain relief score
%R	percentage of pain relief
rTMS	repetitive transcranial magnetic stimulation
SEP	somatosensory evoked potential

Table 1 Patients' clinical characteristics

Number	Sex	Age	Continuous	Paroxysmic	Allodynia	Hyperpathia	Pain Topography	Lesion Type
1	F	32	Yes	Yes	Yes	No	Right hemibody	Multiple sclerosis
2	F	38	Yes	Yes	Yes	No	Stump	Upper limb amputation
3	F	46	Yes	Yes	Yes	Yes	Right hemibody	Brainstem stroke
4	M	55	Yes	Yes	Yes	No	Right hemibody	Sylvian ischemic stroke
5	F	61	Yes	Yes	Yes	Yes	Left hemibody	Unexplained brainstem lesion
6	M	49	Yes	No	Yes	No	Right hemibody	Arnold-Chiari malformation
7	M	78	Yes	No	Yes	No	Left hemibody	Lobar ischemic stroke
8	M	53	Yes	Yes	Yes	Yes	Left hemibody	Thalamic ischemic stroke
9	F	39	Yes	Yes	Yes	Yes	Left hemibody	Thalamic haematoma
10	M	44	Yes	No	Yes	No	Left hemibody	Multiple ischemic lesion
11	M	55	Yes	No	Yes	No	Left hemibody	Lobar ischemic stroke
12	F	44	Yes	No	Yes	No	Left hemibody	Perinatal lesion
13	F	37	Yes	Yes	Yes	Yes	Left hemibody	Capsule-lenticular haematoma
14	F	33	No	Yes	No	No	Right hemibody	Parietal glioma
15	M	77	Yes	No	No	No	Right hemibody	Probable spinal cord infarction*
16	M	69	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody and right side of the face	Brainstem ischemic stroke
17	M	55	Yes	No	Yes	Yes	Left hemibody	Ischemic thalamic stroke
18	M	55	No	Yes	Yes	No	Right hand	Brachial plexus lesion
19	M	63	Yes	Yes	No	No	Left hand	Thalamic haematoma
20	F	52	Yes	Yes	No	No	Right hemibody	Anterior insular ischemic stroke
21	M	67	Yes	No	No	No	Left upper limb	Brachial plexus lesion
22	F	43	Yes	Yes	No	No	Right upper limb	Cervical trauma
23	M	75	Yes	No	No	No	Right hemibody	Lenticular haematoma
24	F	37	Yes	No	No	No	Right hemibody	Brainstem arteriovenous malformation
25	F	52	Yes	No	No	No	Right hemibody	Probable stroke*
26	M	48	Yes	Yes	Yes	Yes	Left upper limb	Brachial plexus lesion
27	F	43	Yes	Yes	No	No	Right hemibody	Cranial trauma during childhood
28	M	66	Yes	Yes	No	No	Left thorax and cervical region	Spinal cord ischemia
29	F	42	Yes	Yes	No	No	Right upper limb	Brachial plexus trauma
30	M	41	Yes	No	No	No	Right upper limb	Cranial trauma
31	F	35	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Probable stroke*
32	F	41	Yes	Yes	No	No	Right hemibody	Thalamic ischemic stroke
33	M	51	Yes	Yes	Yes	Yes	Left hemibody	Thalamic ischemic stroke
34	M	59	Yes	Yes	Yes	No	Right hemibody	Brainstem stroke
35	F	59	Yes	Yes	Yes	No	Left upper limb	Sylvian ischemic stroke
36	F	51	Yes	Yes	No	No	Right face, cervical region and shoulder	Probable stroke*
37	M	59	Yes	Yes	Yes	No	Left face and upper limb	Brainstem stroke
38	M	57	Yes	Yes	Yes	No	Left lower limb	Multiple sclerosis
39	M	72	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Thalamic ischemic stroke
40	F	60	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Insular ischemic stroke
41	M	45	No	Yes	No	No	Left hemibody	Post-surgery
42	F	75	No	Yes	Yes	No	Left hemibody	Intra operative stroke
43	M	80	No	No	Yes	Yes	Left hemibody	Probable stroke*
44	F	37	No	Yes	Yes	No	Right hemibody	Lenticular haematoma
45	M	66	No	No	Yes	Yes	Left hemibody	Cavernous T8
46	F	31	Yes	No	No	No	Left upper limb	Thalamic ischemic stroke
47	M	71	No	Yes	No	No	Right upper limb	Neuroma after traumatic injury
48	M	63	No	Yes	No	No	Left hemibody	Probable stroke
49	M	68	No	Yes	No	No	Left hemibody	Thalamic ischemic stroke
50	F	43	No	Yes	Yes	No	Right hemibody	Brachial plexus trauma
51	M	50	No	No	No	Yes	Left hemibody	Cervical trauma
52	F	45	No	No	Yes	No	Right hemibody	Brachial plexus trauma
53	F	64	No	No	No	No	Right face	Trigeminal neuralgia

(continued on next page)

Table 1 (continued)

Number	Sex	Age	Continuous	Paroxysmic	Allodynia	Hyperpathia	Pain Topography	Lesion Type
54	F	68	Yes	Yes	No	No	Right hemibody	Thalamic ischemic stroke
55	F	61	No	No	No	No	Left face	Trigeminal neuralgia
56	F	35	No	Yes	No	No	Left hemibody	Thalamic hemorrhagic stroke
57	M	67	No	Yes	No	No	Right face	Acoustic neuroma
58	M	48	Yes	Yes	No	No	Left hemibody	Multiple sclerosis
59	M	34	No	No	Yes	No	Right hemibody	Thalamic haematoma
60	F	44	No	Yes	No	No	Left hemibody	Probable stroke*
61	M	61	Yes	Yes	No	No	Right hemibody	Probable stroke*
62	M	74	No	Yes	Yes	No	Left hemibody	Thalamic ischemic stroke
63	M	74	No	No	No	No	Left hemibody	Cervical spinal cord compression
64	M	75	No	No	No	No	Right hemibody	Mesencephalic ischemic stroke
65	F	61	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Probable stroke*
66	M	33	No	No	No	No	Left hemibody	Arnold-Chiari malformation
67	F	88	No	No	Yes	No	Right hemibody	Thalamic ischemic stroke
68	M	71	No	No	No	No	Right hemibody	Thalamic ischemic stroke
69	M	66	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Insular ischemic stroke
70	F	40	No	Yes	Yes	No	Right hemibody	Brachial plexus trauma
71	M	48	No	Yes	Yes	No	Right hemibody	Thalamic stroke
72	M	55	Yes	Yes	No	Yes	Left hemibody	Brachial plexus trauma
73	F	52	No	Yes	Yes	No	Right hemibody	Cervical trauma
74	M	60	Yes	No	Yes	No	Right hemibody	Thalamic ischemic stroke
75	M	73	Yes	No	No	No	Left hemibody	Syringomyelia
76	M	60	Yes	Yes	Yes	No	Left hemibody	Cervical trauma
77	F	45	Yes	No	Yes	No	Left hemibody	Insular hemorrhagic stroke
78	F	64	No	Yes	No	Yes	Right hemibody	Multiple sclerosis
79	F	48	No	No	No	No	Right hemibody	Insular ischemic stroke
80	F	70	Yes	Yes	Yes	No	Right hemibody	Cervical trauma

* No images of the lesion.

Pain assessment

For each session, a nurse evaluated pain outcome through a standardized questionnaire consisting of the 5 criteria mentioned below. The nurse was blinded to rTMS stimulation parameters.

The main criterion was %R, defined on a continuous 0-100% scale (0% = no pain relief, 100% = full pain relief). It was previously validated³¹ for long-term evaluation of implanted motor cortex stimulation (MCS) efficacy. The use of a subjective pain improvement score is appropriate to measure pain changes in rTMS studies^{36,32} and is highly correlated with the pain rating scale.³³ Four secondary criteria were collected: (1) duration of pain relief (DPR) (ie, the number of days during which patients experienced pain relief); (2) numerical pain rating score (NRS: 0: no pain, 10: maximal pain);³⁴ (3) Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) score. Implemented as a third criterion from April 2012 onwards. The NPSI has the advantage to be adapted and validated for the follow-up of neuropathic pain³⁵ and to provide a global score (gNPSI) and sub-scores (NPSIss) to specifically assess the main neuropathic pain component described by patients;³⁶ and (4) Pain Relief Score (PRS). Implemented in the questionnaire in February 2016. PRS is another validated³⁷ subjective improvement score; it is slightly different from the %R in that it investigates pain intensity variations with reference to a fixed level of pain at the last session. Positive values for PRS

indicate pain relief, negative values indicate that the pain has increased.

Data analysis

Statistical analyses were carried out with SPSS (v.20). Quantitative variables were expressed as mean \pm SEM and qualitative variables were expressed as percentage of incidence in the sample.

Following Nuti et al,³¹ responders ($\geq 10\%R$) were classified in three categories: *low-responders* with 10-39% pain relief, *intermediate-responders* with 40-69% pain relief and *high-responders* with 70-100% pain relief.

Because our quantitative variables (%R, DPR, NRS, gNPSI, NPSIss, and PRS) were not normally distributed (Shapiro-Wilk test), differences between sessions were assessed with the nonparametric Friedman test. Comparison of one specific session to another was achieved with post-hoc Wilcoxon tests, with a significance level of $\alpha=0.05$ after Bonferroni's correction.

The correlations between %R and DPR was investigated using the Spearman's rank-order correlation.

Finally, the influence of all both qualitative and quantitative variables on mean %R and mean DPR was assessed. Qualitative variables included: ischemic vs hemorrhagic injury, sex (women vs men), allodynia (\pm), hyperpathia (\pm), lesion localization (brain vs others), side of stimulation (right vs left), LEPs (normal vs

Table 2 Medications previously used

Number	SSRI or SNRI Antidepressants	Tricyclic Antidepressants	Antiepileptics	Benzodiazepines	Ketamine	Hypnosis	TENS	Grade 2 and 3 Antalgics
1	Duloxetine, venlafaxine, mirtazapine	No	Gabapentine, lamotrigine	Clonazepam	Yes	Yes	No	No
2	No	Amitriptyline, clomipramine	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	Yes	No	No	Yes
3	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	No	Yes	No	No	No
4	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Prazéepam	No	No	No	No
5	No	No	Pregabalin	No	No	No	Yes	No
6	No	No	Pregabalin, carbamazepine	No	No	No	Yes	Yes
7	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	Yes	No	No	No
8	No	Amitriptyline	Gabapentine	No	No	No	No	Yes
9	Duloxetine	No	Pregabalin	No	No	No	No	No
10	No	Amitriptyline	Pregabalin	No	Yes	No	No	No
11	Mirtazapine	No	Pregabalin, carbamazepine, levetiracetam	No	No	No	No	No
12	No	Amitriptyline	Gabapentine, lamotrigine	No	Yes	No	No	Yes
13	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	No	No	No	No	No
14	No	No	Gabapentine, pregabalin	No	No	No	No	No
15	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine, carbamazepine, topiramate	Clonazepam	No	No	No	No
16	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine, carbamazepine	Clonazepam	No	No	No	No
17	Duloxetine, venlafaxine	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	No	No
18	No	Amitriptyline	Lamotrigine, carbamazepine, pregabalin	Clonazepam	Yes	No	No	No
19	No	Trimipramine	Gabapentine	Clonazepam	No	No	No	No
20	Duloxetine	No	Pregabalin	No	No	No	No	No
21	No	No	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	Yes	No
22	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	No	Yes
23	No	Amitriptyline	Gabapentine, lamotrigine	No	Yes	No	Yes	Yes
24	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	No	Yes
25	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	Yes
26	No	Amitriptyline	Gabapentine, lamotrigine	Clonazepam	Yes	Yes	No	No
27	No	No	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	No
28	Duloxetine, citalopram	Amitriptyline	Pregabalin, lamotrigine	Clonazepam	No	No	No	No
29	No	Amitriptyline	Gabapentine	No	Yes	No	No	Yes
30	No	Amitriptyline	Gabapentine, lamotrigine	No	No	No	Yes	No
31	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	No	Yes	No	Yes	No
32	Duloxetine, Venlafaxine	No	Pregabalin, gabapentine, lamotrigine	No	No	No	No	No
33	No	Amitriptyline	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	No
34	Duloxetine	No	Pregabalin, gabapentine, topiramate	No	No	No	No	No
35	Escitalopram	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	No	No
36	No	No	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	No	No
37	Escitalopram	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	No	No
38	No	No	Pregabalin, carbamazepine	No	Yes	No	No	No
39	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	No	No

(continued on next page)

Table 2 (continued)

Number	SSRI or SNRI Antidepressants	Tricyclic Antidepressants	Antiepileptics	Benzodiazepines	Ketamine	Hypnosis	TENS	Grade 2 and 3 Antalgics
40	No	Amitriptyline	Gabapentine	Clonazepam	No	No	No	No
41	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine, carbamazepine	No	No	No	Yes	No
42	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine, lamotrigine	Clonazepam	No	No	Yes	Yes
43	Venlafaxine	No	Pregabalin	No	Yes	No	No	No
44	Duloxetine	No	Gabapentine, pregabalin	No	Yes	No	No	No
45	Venlafaxine	No	Pregabalin	Clonazepam	Yes	Yes	No	Yes
46	Duloxetine	No	Gabapentine, pregabalin, carbamazepine	Clonazepam	Yes	No	Yes	Yes
47	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	Yes	No
48	Duloxetine	No	Gabapentine	No	Yes	Yes	Yes	Yes
49	No	No	Gabapentine	Clonazepam	No	No	No	No
50	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	No	Yes	No	No	No
51	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine, lamotrigine	Clonazepam	Yes	No	No	Yes
52	No	Amitriptyline	Carbamazepine, gabapentine	Clonazepam	Yes	No	No	Yes
53	Duloxetine	No	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	Yes	No
54	No	Amitriptyline	Pregabalin	No	No	No	No	Yes
55	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	Yes	Yes
56	Duloxetine	No	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	No
57	No	No	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	Yes	No	No	Yes
58	No	No	Gabapentine, carbamazepine	Clonazepam	No	No	No	No
59	Duloxetine	No	Pregabalin, topiramate	Clonazepam	No	No	No	No
60	Duloxetine	No	Gabapentine, pregabalin	No	No	No	No	Yes
61	No	No	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	No	No
62	No	No	Gabapentine, pregabalin	No	No	No	No	Yes
63	Duloxetine	No	Pregabalin, gabapentine, carbamazepine	Clonazepam	Yes	No	No	Yes
64	No	No	Pregabalin	Clonazepam	No	Yes	Yes	No
65	Venlafaxine	No	Pregabalin	No	No	No	No	Yes
66	No	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	Yes	Yes
67	No	No	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	Yes
68	Duloxetine	No	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	Yes	Yes
69	Duloxetine, citalopram	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	No	Yes
70	No	No	Pregabalin, gabapentine, levetiracetam	Clonazepam	No	No	No	Yes
71	Duloxetine	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	Yes	No	Yes	Yes
72	No	No	Gabapentine, carbamazepine	Clonazepam	No	No	No	No
73	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	Clonazepam	No	No	Yes	No
74	No	No	Pregabalin, gabapentine	No	No	No	Yes	No
75	Duloxetine	No	Gabapentine, pregabalin, topiramate	Clonazepam	No	No	No	No
76	Venlafaxine	No	Pregabalin	No	No	No	Yes	Yes
77	No	Amitriptyline	Pregabalin, gabapentine	No	Yes	No	No	No
78	Duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine	Clonazepam	No	No	No	Yes
79	Venlafaxine, duloxetine	Amitriptyline	Gabapentine, pregabalin	Clonazepam	No	No	No	Yes
80	No	No	Pregabalin	Clonazepam	No	No	No	Yes

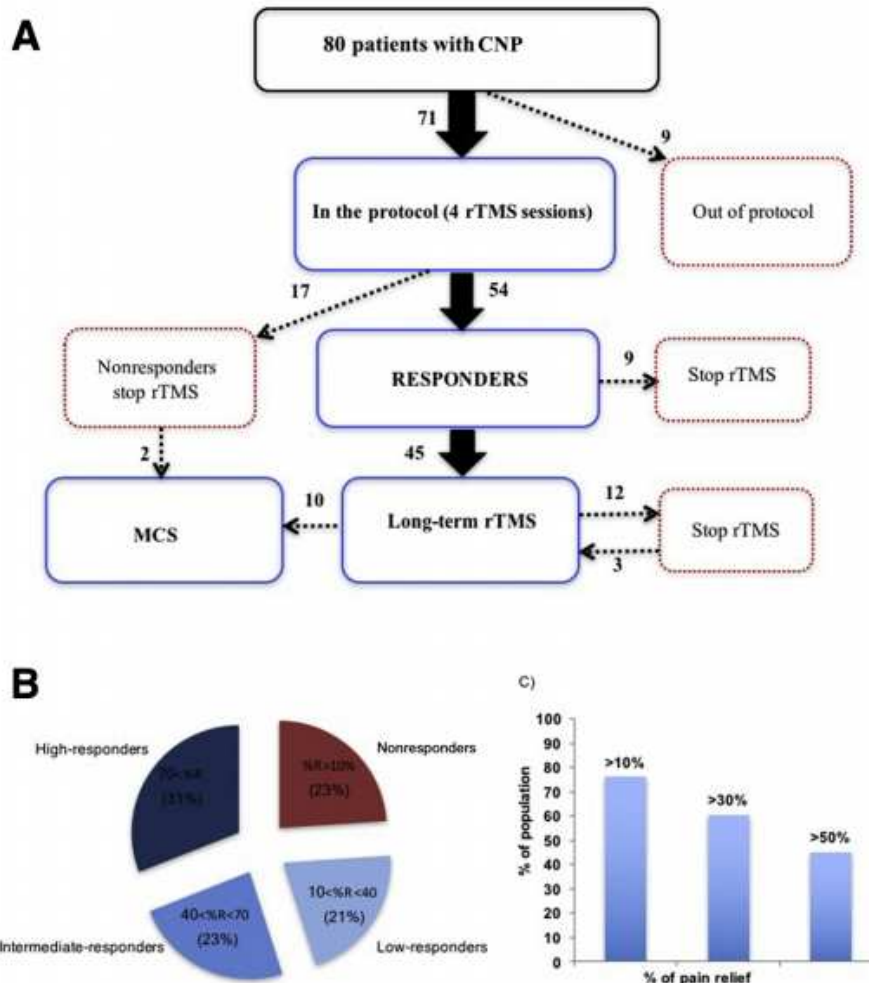


Fig 1 (A) Distribution of patients across the clinical rTMS protocol.

The first 9 patients to exit the protocol stopped before the fourth session for personal reasons related to geographical distance from home (5 patients) or for personal difficulties to follow the protocol due to work schedule incompatibilities (4 patients).

In spite of their responder status, 9 responders decided not to continue training rTMS sessions for many reasons: personal schedule, analgesic effect that was too weak with regard to time spent for the sessions, and so on.

Twelve patients decided to discontinue rTMS even though they were responders. There are different explanations to this choice. Most of them declared that the initial pain relief was still present but that the amount of pain relief did not improve with time. In other words, they did not report a loss of pain relief but rather a ceiling effect (as can be seen on the longitudinal graphs in fig 3 and 4). Some of them reported that the level of pain relief was not worth coming every 2-3 weeks to the rTMS session. A minority of them wished to have a break to check whether or not the pain relief was real or not. Having experienced that stopping treatment indeed increased their pain, 3 of them came back for further maintenance rTMS sessions.

We emphasized the fact that after completion of their first 4 sessions, patients were totally free to continue or not the maintenance sessions that were offered, and that it was not mandatory for them to give an explanation for their decision (ethical consideration, respect of the choice of the patients).

(B) Responder rates according to thresholds defined in MCS studies.³¹

(C) Responder rate according to the permissive $\geq 10\%R$ (Nuti et al)³¹ as well as more stringent thresholds ($>30\%$ and $>50\%$ pain relief).

impaired vs abolish), SEPs (normal vs impaired vs abolish). Variance homogeneity was tested before performing single factor ANOVAs, followed by post-hoc student's t-tests. Since it has been

previously reported that a cumulative effect of rTMS can be observed over the first 4 sessions,^{16,31} results from the first to fourth sessions were used as possible predictors of treatment

Table 3 Pain assessment criteria over the first 4 sessions

Pain Assessment Criteria	Friedman Test Between the first 4 Sessions	Output Variable (Sessions)		
		Post-hoc Test: Wilcoxon Test (with Bonferroni Correction)		
		1st Session vs 2nd Session	1st Session vs 3rd Session	1st Session vs 4th Session
%R	* $P < .001$	18.75 vs 16.40, ns ($P = .633$)	18.75 vs 27.46, ns ($P = .025$)	18.75 vs 28.52, † $P = .012$
DPR	‡ $P < .001$	5.34 vs 7.07, ns ($P = .181$)	5.34 vs 11.13, * $P < .001$	5.34 vs 11.18, * $P = .003$
NRS	ns ($P = .262$)	6.49 vs 6.79	6.49 vs 6.21	6.49 vs 6.53
gNPSI	ns ($P = .397$)	37.37 vs 37.78	37.37 vs 38.23	37.37 vs 40.33
NPSIss	‡ $P < .001$	6.98 vs 6.25, ns ($P = .08$)	6.98 vs 5.82, † $P = .002$	6.98 vs 5.6, * $P = .001$
PRS	‡ $P < .001$	10 vs 21.67, ns ($P = .043$)	10 vs 35.06, * $P = .005$	10 vs 33.64, † $P = .012$

* $p < 0.05$.
 † $p < 0.01$.
 ‡ $p < 0.001$.

efficacy. A multiple linear regression was used to estimate the predictive potential of each of these quantitative variables on mean %R and mean DPR.

Results

Population

A total population of 80 patients with CNP (37 women and 43 men) were stimulated with rTMS (fig 1A). The average interval

between sessions was 25.8 ± 8 days; total number of sessions delivered was 1107. No participant reported any serious adverse effect during sessions or follow-up, beyond slight-to-mild short-lasting headaches that did not lead to stopping rTMS therapy.

Nine patients existed the study before the fourth rTMS session, for personal reasons related to geographical distance from home (5 patients) or for personal difficulties to follow the protocol due to work schedule incompatibilities (4 patients).

Seventy-one patients completed the 4 consecutive sessions: 54 patients (76%) were considered responders (%R $\geq 10\%$) and 17 patients (24%) were considered nonresponders (%R $< 10\%$).

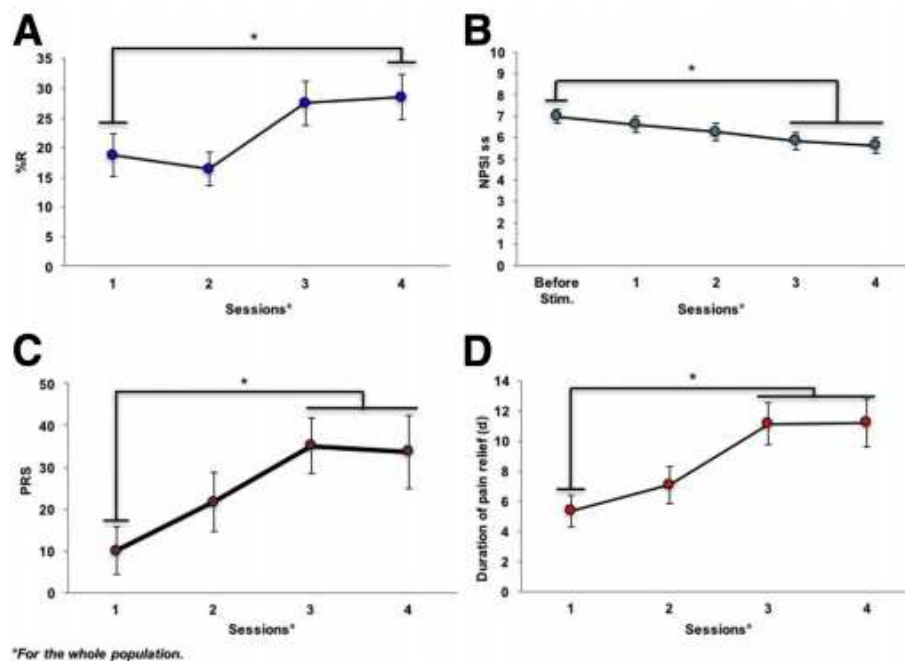


Fig 2 %R (A), NPSIss (B), PRS (C), and DPR (D) as a function of session number for patients in the whole population who underwent at least 4 sessions (%R: Friedman test: $F = 16.47$; $P = .001$; NPSIss: Friedman test: $F = 35.1$; $P < .001$; PRS: Friedman test: $F = 19.04$; $P < .001$; DPR: Friedman test: $F = 24.46$; $P < .001 \pm \text{SEM}$ (black bars), * indicates significant Wilcoxon paired post-hoc test ($P < .05$) after Bonferroni correction).

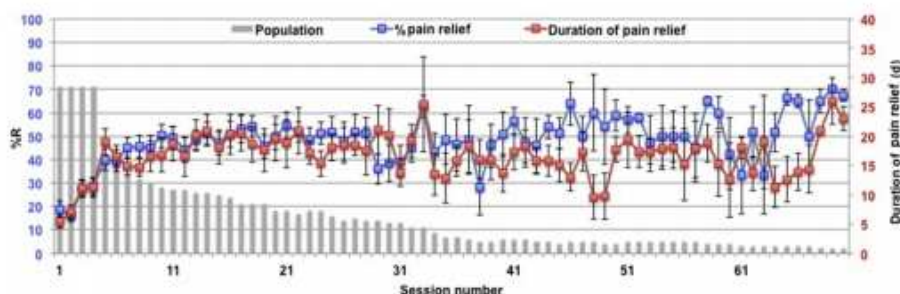


Fig 3 Blue indicates pain relief; red, duration of pain relief (\pm SEM); and gray bars, sample size per session according to session number. Please note that the decrease of sample size included nonresponders who stopped TMS but also patients who decided to be implanted with MCS and those who wanted a break from the rTMS sessions. All patients who completed the study received at least 4 sessions to define their status (responders, nonresponders).

Among the responders, 45 patients decided to continue rTMS treatment: 23 patients still receive stimulation, 12 patients asked for a discontinuation of rTMS for a number of reasons, including to check the reality of pain relief (3 consequently returned to rTMS sessions), while the last 10 requested to be considered for epidural MCS and were referred to the neurosurgery department.

Nonresponders discontinued rTMS treatment after the fourth session; 2 patients among them also asked for MCS surgery.

According to the previously reported classification of patients with MCS,³¹ responders could be stratified in 4 categories: nonresponders (23%), low responders (21.1%), intermediate responders (23.9%), and high responders (31%) (fig 1B). According to more stringent thresholds ($\geq 30\%$ or $\geq 50\%$ pain relief), 43 patients (60.6%) or 32 patients (45%) could be considered responders (fig 1C) respectively.

rTMS efficacy (table 3)

Magnitude of pain relief

Magnitude of pain relief: whole population

After the fourth session, a significant improvement from the first session was found for the %R ($28.52 \pm 3.76\%$ vs $18.75 \pm 3.57\%$, $P = .012$), NPSIss (6.98 ± 0.34 vs 5.61 ± 0.39 , $P < .001$) and PRS ($35.06 \pm 6.6\%$ vs $10 \pm 5.69\%$, $P = .005$) (fig 2A-C). No significant difference was observed for NRS ($P = .26$), or for gNPSI ($P = .39$).

Magnitude of pain relief: responders vs nonresponders

For responders, after the fourth session, a significant improvement from the first session was found for the %R ($24.54 \pm 4.41\%$ vs $37.5 \pm 4.27\%$, $P = .01$), NPSIss (6.75 ± 0.42 vs 5.35 ± 0.43 , $P = .001$) and PRS ($12 \pm 8.13\%$ vs $39.46 \pm 8.94\%$, $P = .01$). No significant difference was observed for NRS ($P = .56$) or gNPSI ($P = .18$).

For non-responders, after the fourth sessions, no significant difference was found for any score: %R ($P = .392$), NPSIss ($P = .08$), PRS ($P = .082$), NRS ($P = .46$) or gNPSI ($P = .29$).

Duration of pain relief

Duration of pain relief: Whole population

After the fourth session, a significant improvement from the first session was found in the duration of pain relief (5.34 ± 1.03 days vs 11.18 ± 1.56 days, $P = .003$, fig 2D).

A positive correlation was found between average DPR and average %R ($P = < .001$, $r^2 = 0.59$).

Duration of pain relief: responders vs nonresponders

For responders, after the fourth session, a significant improvement from the first session was found in the duration of pain relief (6.69 ± 1.25 d vs 14.84 ± 1.8 d, $P = .001$). For the nonresponders, after the fourth sessions, no significant difference in the duration of pain relief was found ($P = .392$).

Cumulative effect of repeated sessions & effects over time

Dynamics of the analgesic effect

A minimum number of 5 sessions was necessary to reach the plateau of pain relief and pain relief duration (fig 3). More than half (54%) of patients who were classified as responders (%R $\geq 10\%$) at the fourth session did not have pain relief after the first session.

rTMS follow-up over one year (15 sessions)

Twenty-five patients received long-term treatment with rTMS, with 15 sessions over 366 days, on average (see supplemental table S1). The same cumulative effect as in the whole population occurred, involving a plateau from the fourth session to the 1-year rTMS follow-up, without any evidence of habituation or loss of efficacy. This was true for %R, DPR and NPSIss variables (fig 4A-C).

Carry-over effects of rTMS

Seven patients took a break from their rTMS sessions for nonmedical reasons such as absence for holidays or professional needs. Among them, 5 went through 60 days or more without rTMS session and described a persistent analgesic effect ($58 \pm 13\%$ R) during 55.2 ± 15 days. One particular patient who discontinued rTMS session during 12 weeks reported a maximum of 10 weeks of carry-over analgesia.

Variables influencing global pain relief and pain relief duration

None of the qualitative variables investigated here influenced the average percentage of pain relief or the average duration of pain

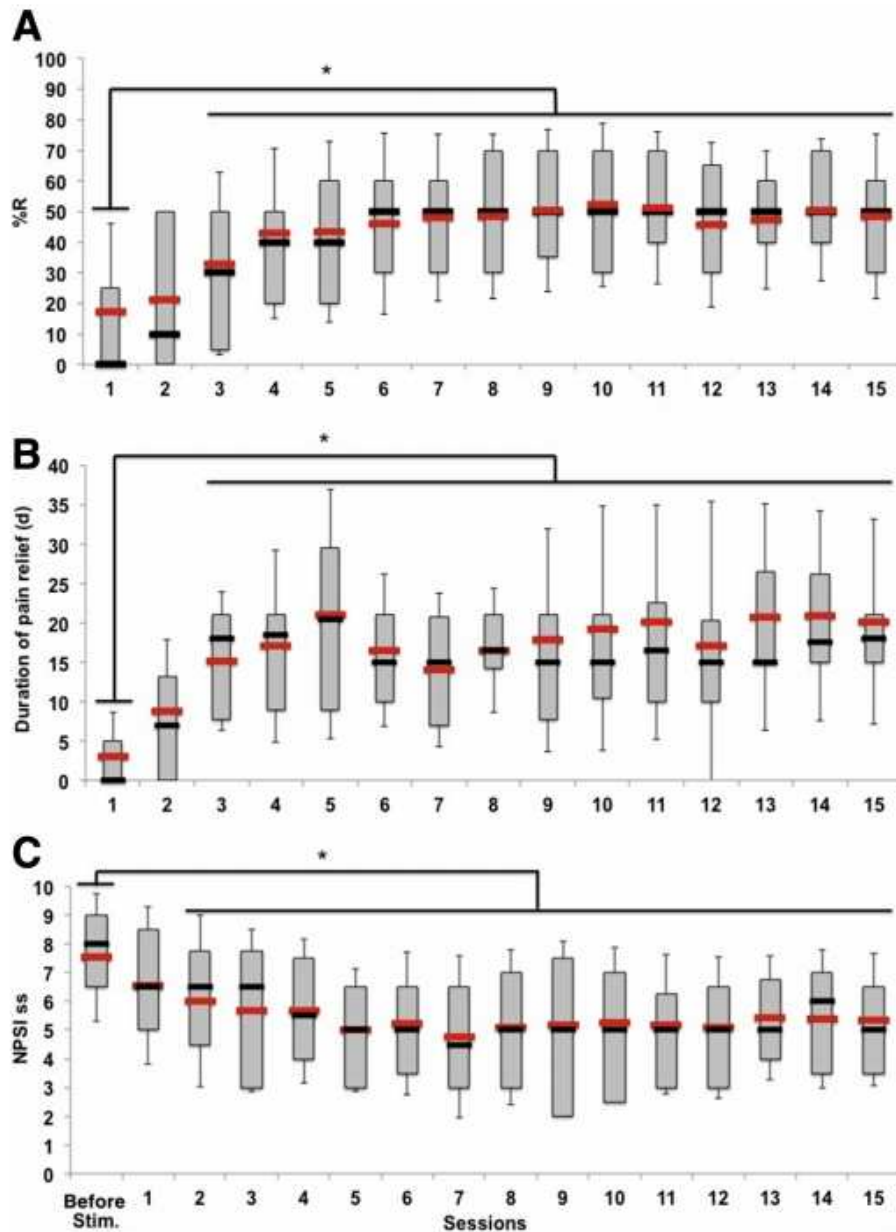


Fig 4 %R (A), DPR (B) and NPSIss (C) as a function of session number for patients who underwent at least 15 sessions. (%R: Friedman test: $F=74.82$; $P < .001$; DPR: Friedman test: $F=59.2$; $P < .001$; NPSIss: Friedman test $F=36.76$; $P = .001$). Red bar indicates the mean; black bar, median; gray boxes, 1st and 3rd quartile; black bars, the SD; and *, significant Wilcoxon paired post-hoc test ($P < .05$).

relief (table 4A). Only the percentage of pain relief (%R) at the fourth session was a strong predictor of the outcome ($P = .001$; beta coeff. = 0.5) (table 4B).

Discussion

Evaluating rTMS outcomes based on responder rate is highly dependent on the selected threshold. Selecting a permissive

threshold such as previously used for MCS³¹ ($\geq 10\%$ pain relief) returns a rate of rTMS responders that reaches up to 76%, while selecting a restrictive threshold ($\geq 50\%$ pain relief) returns a responder rate of 45%. Striking a balance between these two extremes, the frequently used threshold of $\geq 30\%$ pain relief yields a responder rate of 60.6% after 4 rTMS sessions. This result is consistent with previous literature^{17,38,39} showing 43%-70% of responders. This proportion of responders is consistent with the

Table 4A Qualitative variables influencing the mean of pain relief and the mean of pain relief duration

Explicative Qualitative Variables	Output Variable (Pain Relief)	
	Mean Intensity (%)	Mean Duration (d)
Isch. vs haem.	ns ($P = .36$)	ns ($P = .79$)
Sex	ns ($P = .57$)	ns ($P = .11$)
Allodynia (\pm)	ns ($P = .33$)	ns ($P = .09$)
Hyperpathia (\pm)	ns ($P = .91$)	ns ($P = .39$)
Lesion localization (brain vs others)	ns ($P = .18$)	ns ($P = .68$)
The side of stimulation (right vs left)	ns ($P = .98$)	ns ($P = .64$)
LEPs (normal vs impaired vs paired)	ns ($P = .12$)	ns ($P = .31$)
SEPs (normal vs impaired vs paired)	ns ($P = .69$)	ns ($P = .91$)

fact that 63% of patients in this cohort wished to continue rTMS sessions after the first 4 sessions. Keeping in mind that these patients experienced poor pain relief from their previous pharmacological treatment, which they often discontinued, their decision to persist with rTMS sessions is striking. This is even more interesting when one considers the major difficulties usually encountered in treating effectively central neuropathic pain and suggests that this neuromodulation technique may find a place as a treatment option.

In the whole population, we report an amount of pain relief of 28% after 4 sessions. This result falls within the range previously reported in the literature of 6%-53% of pain improvement^{12,19,32} after repeated rTMS sessions for patients with neuropathic pain. Partitioning patients in different responder categories (high, intermediate, low, and nonresponders; 31%, 23%, 21%, and 23%, respectively) returns results that are also consistent with those found by Kobayashi et al¹⁷ after 12 weeks of rTMS sessions over M1, in patients with central neuropathic pain.

Because NRS did not show any significant change, it could be argued that the clinical benefit of rTMS is unrelated to pain improvement. However, NRS is probably not the best variable to assess longitudinally changes in pain intensity since the reference level may change over time.⁴⁰ In addition to an increased sample size, the present study investigated pain outcome in more detail and with more appropriate variables. The pain relief scale (PRS) was implemented in part of the sample and in spite of a limited number of patients (15 patients, followed for 12 months), its statistically significant improvement parallels the corresponding average %R. NPSI (introduced earlier) also qualifies as being more appropriate than classical pain scores to follow-up chronic neuropathic pain³⁵ and disclose a significant improvement in the individual prevailing NPSI subscore. Overall, these observations

confirm that repeated sessions of motor cortex rTMS seem to exert their effects on the maximal neuropathic pain component rather than on the global aspect of pain, as previously suggested.^{13,14,16,41}

In this larger series of patients, we extended 2 previously reported findings: (1) a cumulative analgesic effect of repeated sessions, consistent with previous studies,^{16,17} (2) a minimum number of 4 rTMS sessions (distributed over 2mo) to reach an effect. Indeed, more than a half (54%) of those who were considered responders at the fourth session did not experience pain relief after the first session. Conversely, the long carry-over effect of pain relief (evaluated to be up to 10wk) is important to consider in practice and points to the value of individually adapting the rTMS inter-session interval to duration of this effect.

These results also highlight the need for further research to include at least 4 sessions of active vs placebo stimulations, separated by a long wash-out period, in order to disentangle both placebo and analgesic effects. These 2 aspects together could largely explain why previous controlled rTMS studies, generally conducted with 1 or 2 consecutive sessions and limited in the length of their follow-up, failed to demonstrate clear analgesic effects.²⁰

Study limitations

Because we did not have a control group and because we did not perform a placebo condition in this observational study, we cannot definitely rule out a placebo effect leading to a sensation of pain relief in patients. To address the issue of the real efficacy of repeated sessions of motor cortex rTMS, a cross-over, placebo-controlled trial has been initiated.

Table 4B Quantitative variable influencing the mean of pain relief and the mean of pain relief duration

Explicative Quantitative Variable	Output Variable (Pain Relief)	
	Mean Intensity (%)	Mean Duration (d)
% relief of the 1st session	* $P = .046$; beta coeff. = 0.205	ns ($P = .97$)
% relief of the 2nd session	ns ($P = .16$)	ns ($P = .06$)
% relief of the 3rd session	ns ($P = .62$)	ns ($P = .06$)
% relief of the 4th session	† $P = .001$; beta coeff. = 0.5	ns ($P = .66$)

* $p < 0.05$.

† $p < 0.001$.

Conclusions

This study confirms and extends previous positive findings from a smaller cohort. No adverse events have been reported after more than 1000 rTMS sessions, demonstrating safety and feasibility of this technique in clinical routine, and value in dampening central neuropathic pain within a neuro-rehabilitation center setting. Through the use of more adapted variables such as NPSI and PRS, we show here that rTMS effects are relatively specific to neuropathic pain components. This finding makes rTMS a credible alternative to drugs for the rehabilitative treatment of CNP, particularly if these results are confirmed in the latest ongoing cross-over placebo-controlled study.

Suppliers

- a. MagPro stimulator; Magventure Tonika Elektronic.
- b. Smartmove; ANT.
- c. Visor2 ANT.

Keywords

Motor cortex; Neuropathic pain; Rehabilitation; Transcranial magnetic stimulation

Corresponding author

Charles Quesada, PhD, Laboratoire Inserm U1028 ICD, Faculté de Médecine Jacques Lisfranc, 10 chemin de Marandière 42270 Saint-Priest en Jarez. *E-mail address:* quesada.charles@gmail.com.

Acknowledgment

We are grateful to the foundation APICIL for its financial support.

References

1. Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* 2004;62:S30-6.
2. Schwartzman RJ, Grothusen J, Kiefer TR, Rohr P. Neuropathic central pain: epidemiology, etiology, and treatment options. *Arch Neurol* 2001;58:1547-50.
3. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995;61:187-93.
4. Klit H, Finnerup NB, Jensen TS. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol* 2009;8:857-68.
5. Demasles S, Peyron R, Garcia Larrea L, Laurent B. Les douleurs centrales post-AVC. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:825-31.
6. Finnerup NB, Sindrup SH, Jensen TS. Recent advances in pharmacological treatment of neuropathic pain. *F1000 Med Rep* 2010;2:52. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2996861/>. Accessed: June 12, 2018.
7. Attal N, Fermanian C, Fermanian J, Lanteri-Minet M, Alchaar H, Bouhassira D. Neuropathic pain: are there distinct subtypes depending on the aetiology or anatomical lesion? *Pain* 2008;138:343-53.
8. 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;152:2836-43.
9. Du J, Tian L, Liu W, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on motor recovery and motor cortex excitability in patients with stroke: a randomized controlled trial. *Eur J Neurol* 2016;23:1666-72.
10. Tazoe T, Perez MA. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on recovery of function after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;96:S145-55.
11. Sankarasubramanian V, Machado AG, Conforto AB, et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2017;128:892-902.
12. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting analgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833-8.
13. Ohn SH, Chang WH, Park CH, et al. Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil Neural Repair* 2012;26:344-52.
14. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, 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;154:1065-72.
15. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1766-71.
16. Pommier B, Créac'h C, Beauvieux V, Nuti C, Vassal F, Peyron R. Robot-guided neuronavigated rTMS as an alternative therapy for central (neuropathic) pain: clinical experience and long-term follow-up. *Eur J Pain* 2016;20:907-16.
17. Kobayashi M, Fujimaki T, Mihara B, Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central post-stroke pain: relief of post-stroke pain by weekly rTMS. *Neuromodulation* 2015;18:249-54.
18. Onesti E, Gabriele M, Cambieri C, et al. H-coil repetitive transcranial magnetic stimulation for pain relief in patients with diabetic neuropathy. *Eur J Pain* 2013;17:1347-56.
19. Malavera A, Silva FA, Fregni F, Carrillo S, Garcia RG. Repetitive transcranial magnetic stimulation for phantom limb pain in landmine victims: a double-blinded, randomized, sham-controlled trial. *J Pain* 2016;17:911-8.
20. O'Connell NE, Wand BM, Marston L, Spencer S, DeSouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane database syst rev* 2014;2. CD008208.pub3.
21. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Nguyen JP. Neuropathic pain controlled for more than a year by monthly sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2004;34:91-5.
22. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, et al. Guidelines for safety use of rTMS in clinical practice and research studies [French] [e-pub ahead of print]. *Neurophysiol Clin*. Available at: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987705311000633>. Accessed: June 14, 2018.
23. Klein MM, Treister R, Raij T, et al. Transcranial magnetic stimulation of the brain: guidelines for pain treatment research. *Pain* 2015;156:1601-14.
24. De Waele JJ, Cheatham ML, Malbrain M, et al. Recommendations for research from the international conference of experts on intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome. *Acta Clin Belg* 2009;64:203-9.
25. Lefaucheur JP, André-Obadia N, Poulet E, et al. French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications. *Neurophysiol Clin* 2011;41:221-95.
26. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin* 2001;31:247-52.

27. Passard A, Attal N, Benadhira R, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661-70.
28. Andre-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology* 2008;71:833-40.
29. André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain* 2011;152:1233-7.
30. Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011;152:1478-85.
31. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, et al. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: 4 year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 2005;118:43-52.
32. Hosomi K, Kishima H, Oshino S, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 2013;154:1352-7.
33. Farrar JT, Polomano RC, Berlin JA, Strom BL. A comparison of change in the 0-10 numeric rating scale to a pain relief scale and global medication performance scale in a short-term clinical trial of breakthrough pain intensity. *Anesthesiology* 2010;112:1464-72.
34. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs* 2005;14:798-804.
35. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, et al. Development and validation of the neuropathic pain symptom inventory. *Pain* 2004;108:248-57.
36. Nagoshi N, Kaneko S, Fujiyoshi K, et al. Characteristics of neuropathic pain and its relationship with quality of life in 72 patients with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2016;54:656-61.
37. Lee JJ, Lee MK, Kim JE, et al. Pain relief scale is more highly correlated with numerical rating scale than with visual analogue scale in chronic pain patients. *Pain Physician* 2015;18:E195-200.
38. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:612-6.
39. Attal N, Ayache SS, Ciampi De Andrade D, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation and transcranial direct-current stimulation in neuropathic pain due to radiculopathy: a randomized sham-controlled comparative study. *Pain* 2016;157:1224-31.
40. Carlsson AM. Assessment of chronic pain. I. Aspects of the reliability and validity of the visual analogue scale. *Pain* 1983;16:87-101.
41. 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* 2016;20:689-700.

Supplementary Data

Supplemental Table S1 Pain measures over the 15 sessions

Sessions Number	Population	Output Variables					
		%R	DPR	Pain Assessment Criteria			
				NRS	gNPSI	NPSIss	PRS
Before Stimulation	Whole population			6.49±0.29	37.37±2.70	6.98±0.33	
1 st		18.75±3.57	5.34±1.03	6.43±0.26	36.88±2.99	6.59±0.37	10.00±5.69
2 nd		16.40±2.87	7.07±1.19	6.79±0.30	37.78±3.20	6.25±0.40	21.66±7.11
3 rd		27.46±3.75	11.13±1.37	6.21±0.34	38.23±3.55	5.82±0.39	25.68±6.63
4 th		28.52±3.76	11.18±1.56	6.53±0.29	40.33±6.29	5.61±0.39	33.64±8.68
5 th	Responders	43.40±5.90	21.09±3.37	6.60±0.53	37.41±5.65	5.00±0.54	ND
6 th		46.12±5.92	16.54±2.06	5.50±0.71	39.41±6.22	5.23±0.63	ND
7 th		47.92±5.45	14.04±2.08	6.06±0.59	36.83±5.58	4.76±0.73	ND
8 th		48.32±5.35	16.5±1.68	5.63±0.82	38.16±6.80	5.10±0.69	ND
9 th		50.40±5.30	17.81±3.02	5.96±0.72	41.12±7.06	5.16±0.76	ND
10 th		52.20±5.33	19.27±2.55	5.73±0.77	40.41±6.78	5.26±0.68	ND
11 th		51.20±4.96	20.09±3.17	5.80±0.49	39.41±6.76	5.20±0.62	ND
12 th		45.68±5.36	17.18±3.90	6.30±0.55	38.95±6.06	5.10±0.63	ND
13 th		47.20±4.49	20.77±3.06	6.26±0.56	41.29±6.50	5.43±0.55	ND
14 th		50.54±4.65	20.90±2.85	6.00±0.70	39.75±6.33	5.40±0.62	ND
15 th		48.40±5.36	20.18±2.77	6.60±0.51	38.41±6.52	5.36±0.59	ND

Abbreviation: ND, no data.