

**UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER  
FACULTÉ DE CHIRURGIE DENTAIRE**

-

ANNÉE 2020

2020 TOU3 3064

**THÈSE**

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE  
DENTAIRE**

Présentée et soutenue publiquement

par

**Jean-Victor DAMIOT**

le 24 Novembre 2020

**INTÉRÊT DE LA NEUROSTIMULATION MAGNÉTIQUE  
TRANSCRÂNIENNE DANS LA PRISE EN CHARGE DES  
DOULEURS  
ORO-FACIALES CHRONIQUES**

Directeur de thèse : Dr Antonin HENNEQUIN

**JURY**

Président : Pr Frédéric Vaysse  
1er assesseur : Dr Florent Destruhaut  
2eme assesseur : Dr Vincent Blasco-Baque  
3eme assesseur : Dr Antonin Hennequin  
4eme assesseur : Dr Emmanuel D'incau



## Faculté de Chirurgie Dentaire

### ⇒ DIRECTION

#### DOYEN

M. Philippe POMAR

#### ASSESEUR DU DOYEN

Mme Sabine JONIOD  
Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN

#### CHARGÉS DE MISSION

M. Karim NASR (Innovation Pédagogique)  
M. Olivier HAMEL (Maillage Territorial)  
M. Franck DIEMER (Formation Continue)  
M. Philippe KEMOUN (Stratégie Immobilière)  
M. Paul MONSARRAT (Intelligence Artificielle)

#### PRÉSIDENTE DU COMITÉ SCIENTIFIQUE

Mme Cathy NABET

#### DIRECTRICE ADMINISTRATIVE

Mme Muriel VERDAGUER

### ⇒ PERSONNEL ENSEIGNANT

### ⇒ HONORARIAT

#### DOYENS HONORAIRES

M. Jean LAGARRIGUE +  
M. Jean-Philippe LODTER +  
M. Gérard PALOUDIER  
M. Michel SIXOU  
M. Henri SOULET

### ⇒ ÉMÉRITAT

M. Damien DURAN  
Mme Geneviève GRÉGOIRE  
M. Gérard PALOUDIER

## Section CNU 56 : Développement, Croissance et Prévention

### 56.01 ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE et ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE (Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER)

#### ODONTOLOGIE PEDIATRIQUE

Professeurs d'Université : Mme Isabelle BAILLEUL-FORESTIER, M. Frédéric WAYSSE  
Maîtres de Conférences : Mme Emmanuelle NOIRRI-ESCLASSAN, Mme Marie-Cécile VALERA, M. Mathieu MARTY  
Assistants : Mme Alice BROUTIN, Mme Marion GUY-VERGER  
Adjoints d'Enseignement : M. Sébastien DOMINE, M. Robin BENETAH, M. Mathieu TESTE, Mme. Chiara CECCHIN-ALBERTONI

#### ORTHOPEDIE DENTO-FACIALE

Maîtres de Conférences : M. Pascal BARON, Mme Christiane LODTER, M. Maxime-ROTENBERG  
Assistants : Mme Isabelle ARAGON, Mme Anaïs DIVOL

### 56.02 PRÉVENTION, ÉPIDÉMIOLOGIE, ÉCONOMIE DE LA SANTÉ, ODONTOLOGIE LÉGALE (Mme NABET Catherine)

Professeurs d'Université : M. Michel SIXOU, Mme Catherine NABET, M. Olivier HAMEL  
Maître de Conférences : M. VERGNES Jean-Noël  
Assistant : M. Julien ROSENZWEIG  
Adjoints d'Enseignement : M. Alain DURAND, Mlle. Sacha BARON, M. Romain LAGARD, Mme FOURNIER Géraldine,  
M. Fabien BERLIOZ

## Section CNU 57 : Chirurgie Orale, Parodontologie, Biologie Orale

### 57.01 CHIRURGIE ORALE, PARODONTOLOGIE, BIOLOGIE ORALE (M. Bruno COURTOIS)

#### PARODONTOLOGIE

Maîtres de Conférences : M. Pierre BARTHET, Mme Sara DALICIEUX-LAURENCIN, Mme Alexia VINEL  
Assistants : Mme Charlotte THOMAS, M. Jeffrey DURAN  
Adjoints d'Enseignement : M. Loïc CALVO, M. Christophe LAFFORGUE, M. Antoine SANCIER, M. Rorian BARRE,  
Mme Myriam KADECH, M. Matthieu RIMBERT

CHIRURGIE ORALE

Professeur d'Université : Mme Sarah COUSTY  
 Maîtres de Conférences : M. Philippe CAMPAN, M. Bruno COURTOIS  
 Assistants : Mme Léonore COSTA-MENDES, M. Clément CAMBRONNE  
 Adjoint d'Enseignement : M. Gabriel FALXPOINT, M. Arnaud L'HOMME, Mme Marie-Pierre LABADIE, M. Luc RAYNALDY, M. Jérôme SALEFRANQUE,

BIOLOGIE ORALE

Professeur d'Université : M. Philippe KEMOUN  
 Maîtres de Conférences : M. Pierre-Pascal POULET, M. Vincent BLASCO-BAQUE  
 Assistants : M. Antoine TRIGALCOU, Mme Inessa TIMOFEEVA, M. Mathieu MINTY, Mme, Cécile BLANC  
 Adjoint d'Enseignement : M. Mathieu FRANC, M. Hugo BARRAGUE, M. Maxime LUIS

**Section CNU 58 : Réhabilitation Orale****58.01 DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE, PROTHESES, FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX** (M. Serge ARMAND)DENTISTERIE RESTAURATRICE, ENDODONTIE

Professeur d'Université : M. Franck DIEMER  
 Maîtres de Conférences : M. Philippe GUIGNES, Mme Marie GURGEL-GEORGELIN, Mme Delphine MARET-COMTESSE  
 Assistants : Mme Pauline PECQUEUR, M. Jérôme FISSE, M. Sylvain GALLAC, Mme Sophie BARRERE, M. Dorian BONNAFOUS, Mme. Marion SAUCOURT  
 Adjoint d'Enseignement : M. Eric BALGUERIE, M. Jean- Philippe MALLET, M. Rami HAMDAN, M. Romain DUCASSE

PROTHESES

Professeurs d'Université : M. Serge ARMAND, M. Philippe POMAR  
 Maîtres de Conférences : M. Jean CHAMPION, M. Rami ESCLASSAN, M. Florent DESTRUHAUT  
 Assistants : M. Victor EMOINET-DENAND, M. Antonin HENNEQUIN, M. Bertrand CHAMPION, Mme Caroline DE BATAILLE, Mme Margaux BROUTIN  
 Assistant Associé : M. Antoine GALIBOURG  
 Adjoint d'Enseignement : M. Christophe GHRENASSIA, Mme Marie-Hélène LACOSTE-FERRE, M. Laurent GINESTE, M. Olivier LE GAC, M. Louis-Philippe GAYRARD, M. Jean-Claude COMBADAZOU, M. Bertrand ARCAUTE, M. Eric SOLYOM, M. Michel KNAFO, M. Alexandre HEGO DEVEZA

FONCTIONS-DYSFONCTIONS, IMAGERIE, BIOMATERIAUX

Maîtres de Conférences : Mme Sabine JONJOT, M. Karim NASR, M. Paul MONSARRAT  
 Assistants : M. Thibaut CANCEILL, M. Julien DELRIEU  
 Adjoint d'Enseignement : M. Yasin AHMED, Mme Sylvie MAGNE, M. Thierry VERGÉ, Mme Josiane BOUSQUET

## Remerciements

A ma maman, mon papa ; vous m'avez toujours aimé et soutenu. Cette réussite est la votre en tant que parents. Je vous aime.

A mon frère, tu as toujours été un exemple pour moi.

A ma famille

A ma chérie, tu occupes une place importante dans ma vie et dans mon cœur.

Les champi, notre groupe d'amis indéfectibles. Certaines soirées furent un succès, d'autres un désastre mais elles resteront toutes inoubliables. Vous avez rendu ces études trop courtes.

Mais aussi les amis de la faluche, de la DREAM, ils se reconnaîtront.

Sans oublier l'ami Viko, Mauny, Koenigs vous avez adouci ces années, et même les avez rendus mémorables. Notre amitié, j'en suis sûr, perdurera toute la vie.

A notre président de jury de thèse,

**Monsieur le professeur VAYSSE Frédéric**

- Professeur des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Chef adjoint du pôle CVR
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier,

Nous vous sommes extrêmement reconnaissants d'avoir accepté la présidence de ce jury. Un grand merci pour la transmission de votre savoir avec pédagogie et la qualité de vos enseignements. Veuillez trouver ici l'expression de ma plus haute considération, soyez assuré de ma plus sincère estime et de mon plus profond respect.

A notre jury de thèse,

**Monsieur le Docteur DESTRUHAUT Florent**

- Maître de Conférences des Universités, Praticien Hospitalier d'Odontologie,
- Expert près la Cour d'Appel de Toulouse,
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'École des Hautes Études en Sciences Sociales en Anthropologie sociale et historique,
- Certificat d'Études Supérieures en Prothèse Maxillo-Faciale,
- Certificat d'Études Supérieures en Prothèse Conjointe,
- Diplôme Universitaire de Prothèse Complète Clinique de Paris V,
- Responsable du diplôme universitaire d'occlusodontologie et de réhabilitation de l'appareil manducateur
- Membre de la Compagnie des Experts de justice de Toulouse
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier.

Nous vous remercions d'avoir accepté de siéger au jury de notre thèse. Nous nous souviendrons de la qualité de votre enseignement, de votre proximité avec les étudiants, ainsi que de votre gentillesse. Je vous témoigne ici mon grand respect et mes remerciements les plus sincères.

A notre jury de thèse,

**Monsieur le Docteur BLASCO-BAQUE Vincent**

- Maître de Conférence Universitaire et Praticien Hospitalier d'Odontologie
- Docteur en Chirurgie Dentaire,
- Docteur de l'Université Paul Sabatier,
- Diplôme Inter-Universitaire d'Endodontie de la Faculté de Chirurgie Dentaire de Toulouse
- Diplôme Universitaire de Pédagogie en Santé de l'université Paul Sabatier
- Responsable Diplôme Universitaire de Médecine bucco-dentaire du Sport
- Lauréat de l'Université Paul Sabatier
- HDR

Nous sommes honorés que vous ayez accepté de siéger au jury de notre thèse. Nous nous souviendrons de votre envie de transmettre votre savoir, que ce soit en cours, en clinique ou sur un terrain de rugby. Nous espérons que cette thèse aura suscité votre intérêt, veuillez y trouver l'expression de notre sincère estime et de notre profond respect.

A notre directeur de thèse,

**Monsieur le Docteur HENNEQUIN Antonin**

-Assistant Hospitalo-Universitaire – Faculté d’Odontologie de Toulouse  
-Diplôme d’état de Docteur en Chirurgie Dentaire – Université de  
TOULOUSE

-DU de Prothèse et Occlusodontologie, Université de TOULOUSE III  
-DU de Recherche Clinique en Odontologie, Université de TOULOUSE  
-Co-Responsable du DU d’Occlusodontologie et de Réhabilitation de

l’Appareil Manducateur

-Lauréat de L’Université Paul Sabatier TOULOUSE III  
-CES de Prothèse Conjointe-classement : 3<sup>ème</sup> national  
-CES de Biologie de la Bouche

Nous sommes très sensibles à l’honneur que vous nous avez fait en acceptant de diriger cette thèse, apportant votre expérience et vos compétences. Nous vous remercions du temps que vous nous avez consacré, pour l’élaboration de ce travail. Nous vous prions de bien vouloir trouver ici le témoignage de notre plus sincère gratitude, merci de votre confiance.

A notre jury de thèse,

**Monsieur le Docteur Emmanuel D’Incau**

- Docteur en chirurgie dentaire
- Docteur d’Université en Anthropologie biologique
- Maître de Conférences des Universités (Université de Bordeaux - Section 58.01 Prothèses)
- Praticien Hospitalier (CHU de Bordeaux)

Nous vous exprimons toute notre gratitude  
d’avoir accepté de siéger à notre thèse.

## Table des matières

Liste des abréviations.....	9
Introduction.....	11
I. Principe de fonctionnement de la bobine.....	13
a) Composants d'un dispositif de TMS.....	13
b) Principe de fonctionnement.....	14
c) Les bobines de stimulation.....	17
Bobines circulaires.....	17
Bobines en figure de huit ou de papillon.....	20
II. Effets sur le cerveau.....	24
a) Mécanisme d'action.....	24
b) Influence de la fréquence.....	27
c) Effets observés.....	27
Effets locaux.....	27
Effets à distance.....	30
d) Effet antalgique.....	32
Action sur le thalamus.....	34
Action sur d'autres structures sous corticales.....	36
Action sur l'excitabilité corticale.....	37
Action sur le système opiacé endogène.....	37
e) Effets à long terme.....	39
III. Paramètre de stimulation.....	40
a) Intensité.....	41
b) Fréquence de stimulation.....	42
c) Intervalle inter-train.....	43
d) Durée de stimulation.....	43
e) Ciblage.....	43
f) Protocole de TBS.....	46
IV. Consignes de sécurité.....	47
a) Sécurité de la TMS.....	47
Échauffement, magnétisation liés aux implants intracrâniens.....	47
Force et magnétisation.....	48
Tension induite.....	49
Sécurité de la TMS chez les patients avec des électrodes implantées.....	49
b) Spécificités liées à une pathologie sous-jacente ou aux traitements médicamenteux concomitants.....	50
Influence de la maladie.....	50
Influence des traitements médicamenteux concomitants.....	51
c) Dépendance à l'état d'activation.....	52
d) TMS et grossesse.....	52
e) Marges de sécurité des paramètres de stimulation.....	52
Types de champ.....	53
Intensité de stimulation.....	53
Fréquence de stimulation et durée des trains et des intervalles inter-trains.....	53
f) Exposition des patients aux champs magnétiques.....	55

g) Exposition des opérateurs aux champs magnétiques.....	55
V. Contre-indications et précautions.....	56
a) Contre-indication absolue.....	56
b) Conditions de risque accru ou incertain d'induire une crise d'épilepsie.....	57
Liées au protocole de stimulation.....	57
Liées à la maladie du patient ou à la condition du patient.....	57
c) Conditions de risque accru ou incertain d'induire d'autres effets indésirables.....	57
d) Pas de risque.....	58
e) Questionnaire pour identifier les contre-indications et condition à risque chez les candidats à la rTMS (1).....	58
VI. Effets secondaires.....	59
VII. Indication.....	61
a) Douleurs.....	61
Douleurs neuropathiques.....	62
Douleurs non neuropathiques.....	62
b) Troubles moteurs.....	63
Stimulation du cortex dans la maladie de Parkinson.....	63
Stimulation basse fréquence du cortex moteur ou prémoteur pour la dystonie.....	64
Stimulation cérébelleuse lors de tremblements essentiels.....	64
Stimulation de la région motrice supplémentaire dans le syndrome de Tourette.....	64
c) AVC.....	65
AVC moteur.....	66
Aphasie.....	66
Héminégligence ou négligence hémispatale.....	67
d) Sclérose latérale amyotrophique.....	67
e) Sclérose multiple.....	68
f) Épilepsie.....	68
g) Troubles de la conscience.....	69
h) Maladie d'Alzheimer.....	69
i) Acouphènes.....	70
j) Psychiatrie.....	71
Dépression.....	71
Troubles anxieux.....	72
Troubles compulsifs obsessionnels.....	73
Schizophrénie.....	73
Hallucinations auditives.....	73
Symptômes négatifs.....	74
k) Abus de substances, addictions.....	74
l) Trouble de la conversion motrice.....	75
m) résumé des niveaux de recommandation.....	75
n) Indications potentielles proposées par Herrero Babiloni et al. 2018 (120).....	76
TMS et apnée obstructive du sommeil.....	76
TMS et bruxisme nocturne.....	77
VIII. Efficacité de la rTMS dans le cadre des douleurs oro-faciales chroniques.....	79
a) Caractéristiques des études.....	81
b) Paramètres et résultats principaux.....	83
c) Résumés des études.....	86
Andre-Obadia et al. 2018 (210).....	86
Ayache et al. 2016 (211).....	88
Borckardt et al. 2009 (212).....	90

Fricova et al. 2013 (206).....	91
Hosomi et al. 2013 (213).....	93
Khedr et al. 2005 (214).....	93
Kohutova et al. 2017 (207).....	95
Lefaucheur et al. 2004 (216).....	96
Lefaucheur et al. 2004 (215).....	97
Lindholm et al. 2015 (208).....	98
Umezaki et al. 2016 (209).....	100
d) Risques de biais et limites des études.....	101
e) Résumé de la revue systématique.....	104
IX. Un algorithme pratique pour l'utilisation de la rTMS dans le cadre de douleurs chroniques.....	107
a) Paramètre de stimulation du cortex moteur.....	107
b) Procédure.....	112
c) Algorithme pratique d'utilisation de la rTMS pour traiter les patients avec une douleur dans la pratique clinique quotidienne (228).....	114
X. Coût de la TMS.....	115
d) Coûts.....	115
Coût de matériels.....	115
Coûts de personnel.....	115
Coûts des structures.....	116
e) Discussion.....	117
XI. Conclusion.....	118
Bibliographie.....	120

## Liste des abréviations

AVC : accident vasculaire cérébral	IMMPACT : initiative sur la méthode, la mesure et l'évaluation de la douleur dans les essais cliniques
BDI : inventaire de la dépression de Beck	IPG : générateur d'impulsion interne
BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau	IRM : imagerie par résonance magnétique
BMS : syndrome de la langue qui brûle	IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
BPI : questionnaire concis sur la douleur	iTBS : stimulation en burst théta intermittante
CES-D : centre d'étude épidémiologique-dépression	LANSS : evaluation Leeds des signes et symptômes neuropathiques
CHU : centre hospitalier universitaire	LTD : dépression à long terme
CPSP : douleur centrale post AVC	LTP : potentialisation à long terme
cTBS : stimulation en burst theta continue	M1 : cortex moteur primaire
DBS : stimulation du cerveau profond	M2 : cortex moteur secondaire
DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral	MCS : stimulation du cortex moteur
DPMC : cortex pré-moteur dorsolatéral	MDMA : méthylène dioxy méthamphétamine
DRD2 : récepteur à la dopamine D2	MEP : potentiel évoqué moteur
EEG : électroencéphalogramme	MIR : réflexe inhibiteur du masséter
EMG : électromyogramme	NMDA : <i>N</i> -méthyl-D-aspartate
EVA : échelle visuelle analogique	NPS : score net du promoteur
F1 : gyrus frontal supérieur	NRS : échelle numérique de la douleur
F2 : gyrus frontal moyen	OFP : douleur oro-faciale
F3 : gyrus frontal inférieur	PaD : trouble panique
FCD : dysplasie corticale focale	PCP : phéncyclidine
FDA : Food and Drug Administration	PEM : potentiel évoqué moteur
GABA : acide gamma amino butyrique	PET : tomographie par émission de proton
GHB : acide gamma hydroxy butyrique	PSP : douleur post AVC
IASP : association internationale pour l'étude de la douleur	PTSD : trouble de stress post traumatique
ICDH : classification internationale des maux de tête	RDC : critère diagnostique de recherche
IFG : gyrus frontal inférieur	

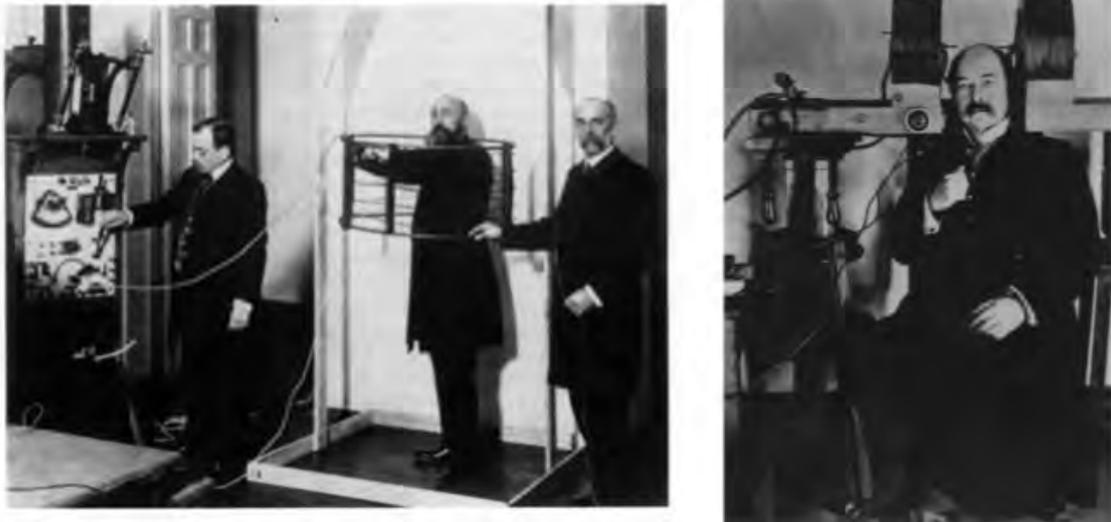
rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive	SLA : sclérose latérale amyotrophique
S1 : cortex somatosensoriel primaire	SMA : aire motrice supplémentaire
S2 : cortex somatosensoriel secondaire	SMR:seuil moteur de repos
SAI : inhibition afférente de courte latence	SNC : système nerveux central
SAOS : syndrome d'apnée obstructive du sommeil	SP : période de silence
SDRC : syndrome douloureux régional complexe	TACs : céphalée autonome du trijumeau
	TBS : stimulation en burst thêta
	tDCS : stimulation transcrânienne à courant direct

## Introduction

Actuellement les traitements médicamenteux ne permettent pas de prendre en charge de manière efficace tous les patients souffrant de douleurs oro-faciales chroniques, dans ce contexte la stimulation du cortex moteur suscite l'intérêt.

La TMS (stimulation magnétique transcrânienne) est une technique de neurostimulation et de neuromodulation qui repose sur l'induction d'un champ électromagnétique dans le cerveau. Lorsque la densité et la magnitude de ce champ sont suffisantes, il peut dépolariiser des neurones (1).

Dès 1896 Arsène d'Arsonval décrit une perturbation de perception de la vision lorsque la tête d'un individu est exposée à un puissant champ magnétique. Quelques années plus tard, en 1910, Thompson retrouvera cet effet phosphène lorsque la tête est placée dans un champ magnétique (2).



*Figure 1* : Stimulation magnétique du cortex réalisée par Arsene d'Arsonval en 1896 et par Thompson en 1910 (233).

En 1965 Bickford et Fremming appliquent un champ magnétique sur l'animal mais également sur l'homme et obtiennent des contractions musculaires lorsque la stimulation est appliquée sur les troncs nerveux. En 1985 Barker parvient à stimuler le cortex moteur grâce à un dispositif de stimulation magnétique : ceci est la première stimulation magnétique transcrânienne (3). Cette stimulation magnétique transcrânienne (TMS) permet d'étudier le fonctionnement cérébral mais également de traiter des symptômes psychiatriques et neurologiques de façon non invasive (4).



*Figure 2 : Démonstration de TMS par Barker en 1985 (233).*

Ce travail a pour objectif de permettre au lecteur de mieux appréhender le mode d'action de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ainsi que son intérêt thérapeutique pour la prise en charge de douleurs oro-faciales chroniques.

# I. Principe de fonctionnement de la bobine

## a) Composants d'un dispositif de TMS.

L'équipement de TMS comprend un condensateur, une unité centrale, une bobine de fil conducteur (généralement du cuivre) et un commutateur. Le condensateur a pour rôle d'accumuler les charges électriques fournies par l'alimentation électrique. L'unité centrale permet de paramétrer le courant électrique parcourant la bobine (intensité, fréquence, densité de charge). Le commutateur quant à lui autorise le courant électrique à traverser la bobine (5).

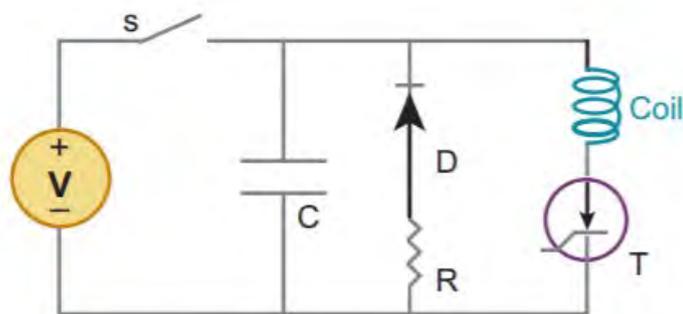


Figure 3: Circuit simplifié d'un stimulateur magnétique à impulsion uniquement, V= source de tensions, C= commutateur, D= diode, R= résistante, T=thyristor (7).

## b) Principe de fonctionnement.

Concernant le fonctionnement d'un stimulateur de TMS, une impulsion de courant électrique dans le circuit d'une bobine de stimulation génère une impulsion de champ magnétique au voisinage de la bobine (1). Suivant la loi d'induction électromagnétique énoncée par Faraday, la variation de magnitude de ce champ magnétique détermine l'induction d'un courant électrique secondaire dans n'importe quel conducteur proche (6). L'amplitude du champ électrique induit est déterminée par la vitesse de variation du courant de la bobine. Quand la bobine est maintenue au-dessus de la tête du sujet, le champ magnétique pénètre dans le cuir chevelu ainsi que dans le crâne et induit un champ électrique dans le cerveau (7). La TMS permet de stimuler les neurones corticaux sans douleur (7).



Figure 4: Induction électromagnétique d'une bobine de TMS (7).

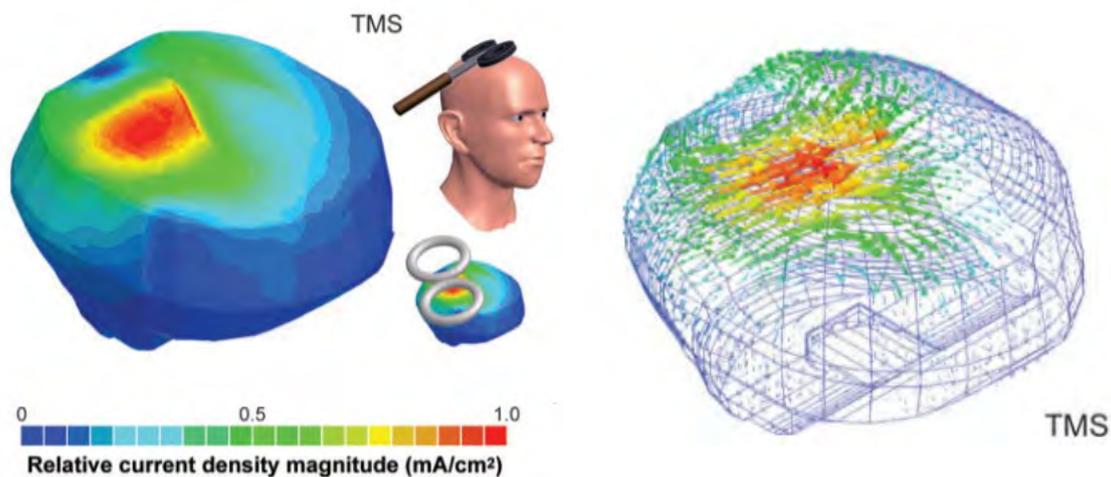


Figure 5 : Représentation des densités de courant au niveau de la surface corticale de la TMS (7).

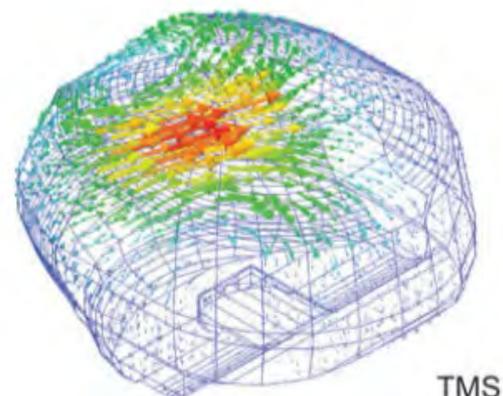


Figure 6 : Représentation vectorielle des densités de courant sur la surface de matière grise (7).

La force et l'orientation du champ électrique induit par la TMS dans le cerveau sont influencées par des paramètres physiques et biologiques (forme d'onde, forme et orientation de la bobine, intensité, fréquence et schéma de stimulation, distribution du courant induit dans le cerveau, excitabilité neuronale) (8).

Il a été montré analytiquement que les densités des courants sont maximales à la surface corticale (9). La TMS ne permet de stimuler que des zones situées dans la superficie du cortex, elle perd en efficacité lorsque la zone cible se situe en profondeur des sillons (5). Ceci est dû à l'atténuation du champ magnétique. Plusieurs facteurs en sont à l'origine et en premier lieu la distance (un champ magnétique s'atténue avec la distance) (5,10). Le champ magnétique dans les tissus (et donc le champ électrique induit) dépend de la conductivité des tissus traversés, chaque tissu traversé possède sa conductivité propre (11). L'intensité est atténuée par l'air et les différents tissus traversés : le liquide cérébro-spinal, les structures anatomiques ou ses altérations, les interphases entre les tissus, les caractéristiques architecturales du cortex (5,12).

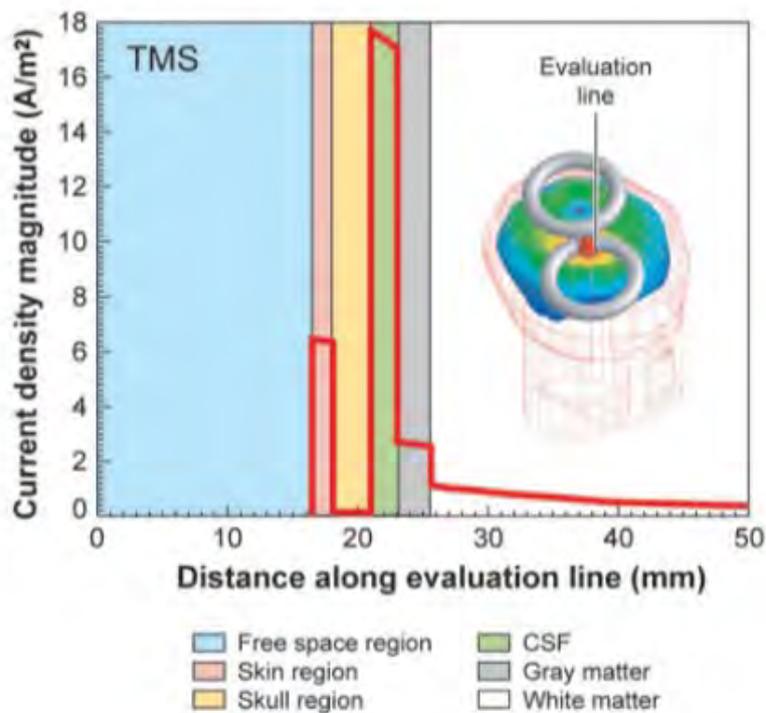


Figure 7 : Magnitude de la densité de courant évaluée le long d'une ligne d'évaluation. À noter que l'amplitude de la densité varie avec la conductivité des tissus (7).

Plus l'intensité du courant appliquée dans la bobine est forte, plus l'intensité du champ magnétique générée est importante, et plus l'intensité du courant induit est grande ce qui étend la zone corticale stimulée (5).

Les champs magnétiques produits par les bobines durent une milliseconde pour les stimulateurs à impulsion unique et un quart de milliseconde pour les stimulateurs rapides. Les stimulateurs répétitifs ont une modification au niveau système de commutation pour permettre de délivrer plusieurs impulsions par seconde (7).

Les appareils développent environ 1,5 à 2,0 Tesla (T) à la surface de la bobine, produisent des courants changeants à des vitesses pouvant atteindre 170 A/ $\mu$ s et induisent des champs électriques dans le cortex à environ 150 V/m. Selon l'intensité de la stimulation, ils sont censés activer les neurones corticaux à une profondeur de 1,5 à 3,0 cm sous le scalp en utilisant des bobines en figure de 8, circulaires ou à double cône (1).

La TMS peut générer soit des impulsions monophasiques soit des impulsions biphasiques. Les impulsions magnétiques monophasiques sont classiquement utilisées pour les protocoles à impulsion unique. Les ondes biphasiques sont quant à elles utilisées pour les protocoles de rTMS (13).

Chaque impulsion provoque un son bref et aigu, comme un cliquetis. Ceci est dû à la contraction du fil conducteur de la bobine causée par le courant électrique passant à grande vitesse lors de chaque impulsion. Le fil conducteur diffuse la chaleur, une fois un seuil de température atteint sur la surface de la bobine (normalement entre 37 et 42°C) le stimulateur s'arrête. Il faut alors soit changer la bobine, soit attendre le refroidissement. Certaines bobines possèdent un système de refroidissement (air ou fluide) pour limiter l'échauffement des bobines (plus une bobine est petite plus elle s'échauffe) (5).

### c) Les bobines de stimulation.

La bobine est constituée de fil de cuivre étroitement enroulé, isolé et logé dans un capot en plastique. Les bobines commercialisées vont de 4 à 9 cm de diamètre avec 10 à 20 tours de fil de cuivre. En général l'inductance (en Henry) des bobines est environ comprise entre 15  $\mu\text{H}$  et 150  $\mu\text{H}$  (7). Le design de la bobine est très important car la forme de la bobine influence la distribution des courants induits et donc de la zone stimulée (14,15). Les premières bobines étaient circulaires avec un diamètre de 90mm. Cette forme circulaire fut adoptée car elle semblait plus efficace. Les formes rectangulaires ou ellipsoïdes n'ont pas montré de bénéfices (11). Les bobines les plus utilisées pour la TMS sont celles en figure de 8 (1).

*Tableau 1 : Caractéristiques physiques des bobines utilisées dans l'étude de Jalinous et al. 1991 (11).*

Bobine (diamètre de la bobine)	Description	Diamètre interne (mm)	Diamètre externe (mm)	Nombre de tours
S (40 mm)	Petit enroulement circulaire	20	62	21
M (70 mm)	Enroulement circulaire moyen	40	94	15
L (90 mm)	Grand enroulement circulaire	66	124	17
D (70 mm)	Double enroulement circulaire	56 (par enroulement)	87 (par enroulement)	9 (par enroulement)

#### **Bobines circulaires.**

De nombreuses études sont réalisées avec des bobines circulaires de différentes tailles. Plus le diamètre est grand, plus la stimulation directe de régions cérébrales sera profonde, mais moins cette stimulation sera focale (1). Les bobines circulaires ont un pouvoir de pénétration élevé, mais ne sont pas très sélectives spatialement ( $> 4\text{--}5\text{ cm}^2$ ). La sélectivité spatiale peut être améliorée si seule la bordure de la bobine est utilisée pour la stimulation ( $1,2\text{--}1,5\text{ cm}^2$ ) (5). Le champ magnétique produit par une bobine circulaire est symétrique par son centre (figures 8 et 9) (11).

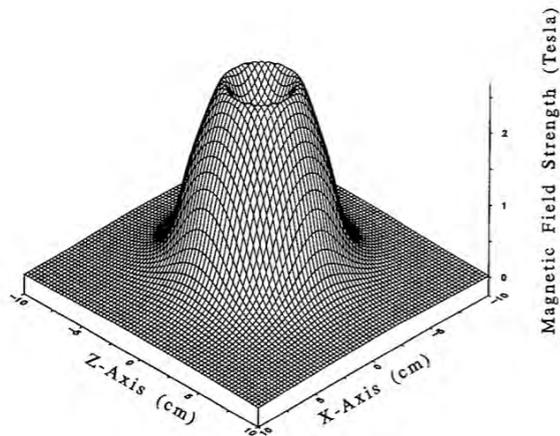


Figure 8 : Représentation en 3D de l'intensité maximale du champ magnétique à la surface d'une bobine M montrant que le champ est symétrique par l'axe central de la bobine (11).

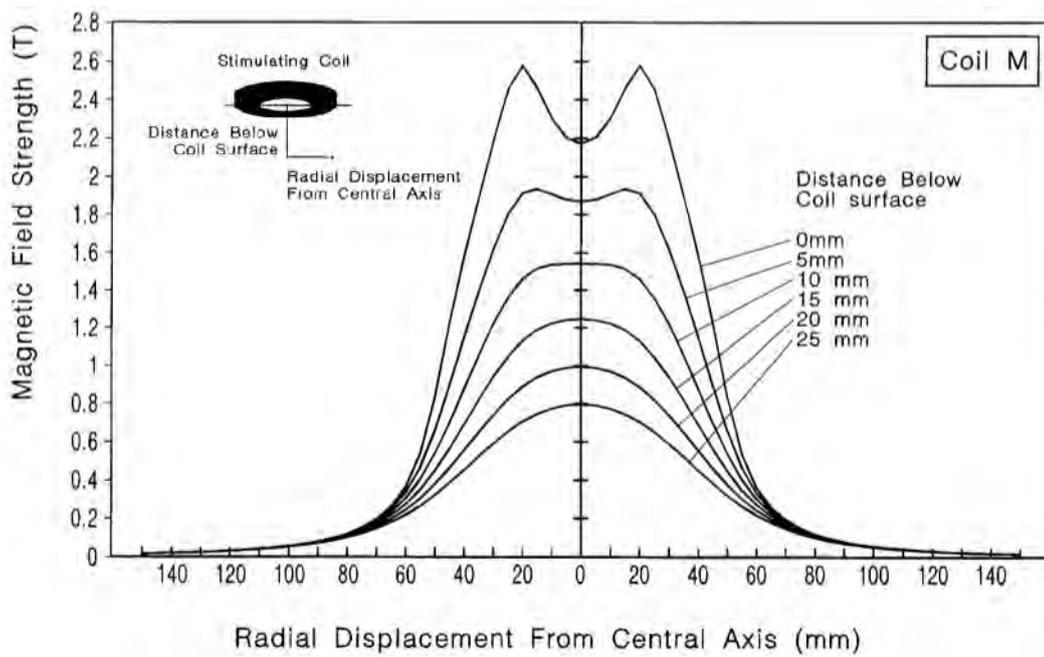


Figure 9 : Profil du champ magnétique à différentes distances en dessous d'une bobine en figure de 8 M (11).

Le champ électrique induit (figure 10) a une distribution spatiale totalement différente. Le champ électrique induit est à 0 sous le centre de la bobine et atteint son maximum sous le diamètre moyen de la bobine. La stimulation électrique est donc plus susceptible de se produire sous le bobinage et non directement sous le centre de la bobine. À noter également que le champ électrique induit diminue rapidement avec la distance de la bobine. La bobine doit donc être placée au plus proche de la zone à stimuler pour en tirer sa puissance maximale (11).

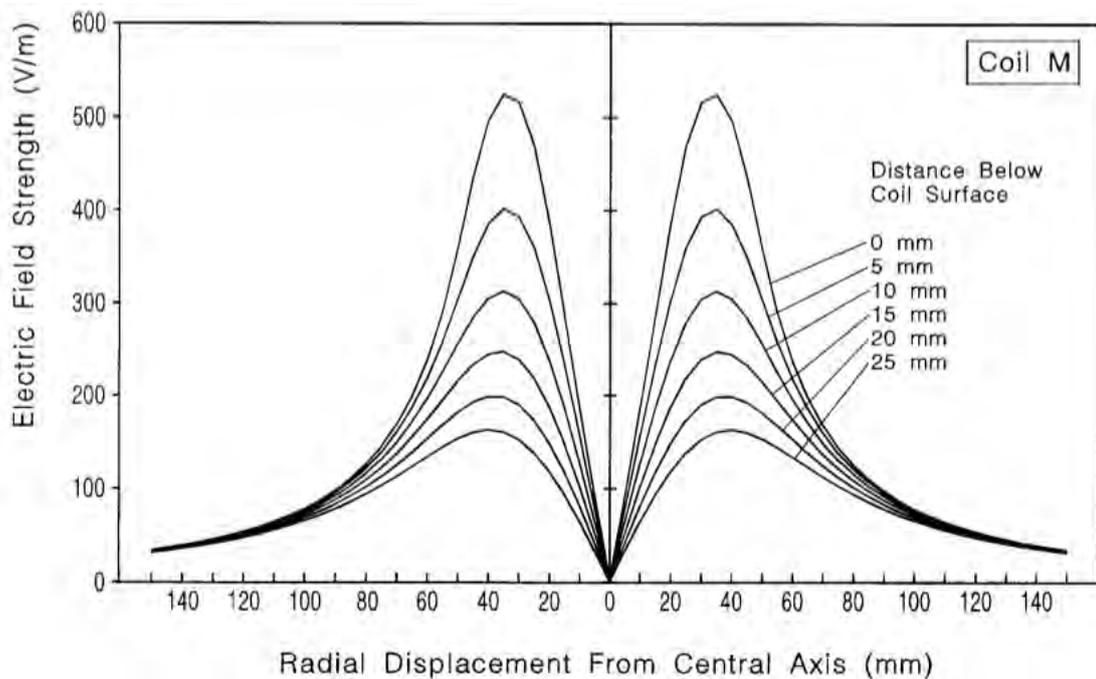


Figure 10 : Profil du champ électrique à différentes distances sous la surface d'une bobine en figure de 8 taille M (11).

Il est faux d'affirmer que la stimulation est d'autant meilleure que la bobine utilisée permet de créer un champ magnétique puissant. La relation puissance du champ magnétique/courant induit est complexe et dépend de plusieurs facteurs, dont entre autre la taille et la géométrie de la bobine, profondeur ainsi que l'anatomie de la zone à stimuler. À 20 mm le maximum du champ magnétique est d'environ 1 T que se soit pour une bobine S, M ou L (figure 11). Cependant les profils des champs magnétiques diffèrent significativement, produisant différents profils de densité de charge induite. Généralement une grande bobine a une meilleure profondeur de pénétration alors qu'une bobine plus petite produit une stimulation plus localisée (11).

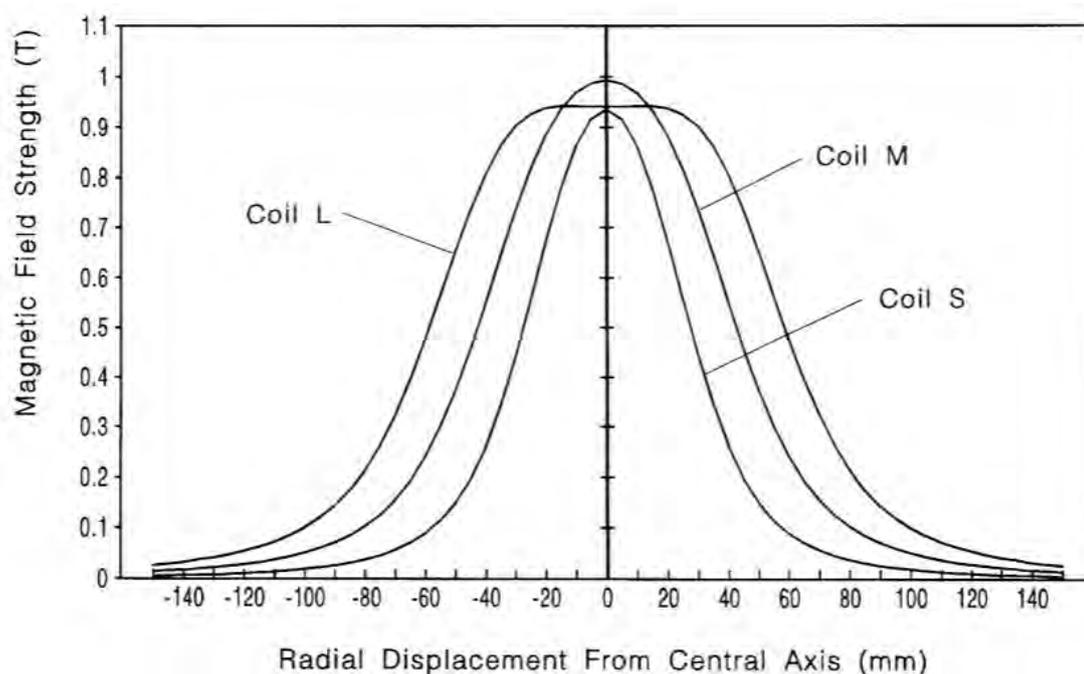


Figure 11 : Profil du champ magnétique pour des bobines circulaires S, M, L 20 mm en dessous de leur surface (11).

Bien qu'aucune étude comparative n'ait été réalisée pour analyser la sécurité des bobines circulaires par rapport aux bobines en figure 8, rien n'indique de grandes différences dans les paramètres de sécurité (1).

### **Bobines en figure de huit ou de papillon.**

Il existe différentes bobines en forme de 8. La plupart sont constituées de deux bobines circulaires en fil de cuivre isolé (diamètre extérieur de chaque enroulement: 70 à 75 mm), qui sont placées côte à côte à plat (16). Les bobines en figure de huit, aussi nommées bobines doubles ou en forme de papillon, permet au courant électrique de s'ajouter au niveau de leur jonction, assurant un champ magnétique plus focal (1,5–2 cm<sup>2</sup>) mais légèrement diminué. Plus une bobine est étroite, plus la stimulation sera sélective spatialement, mais le champ magnétique sera moins pénétrant (5).

Les bobines en figure 8 sont plus sélectives que les bobines circulaires ce qui les rend bobines plus confortables pour le patient. Ces bobines permettent de stimuler le cortex moteur et d'obtenir un mouvement uniquement dans les membres inférieurs sans créer un mouvement dans les mains ou le cou par exemple (11).

La plus grande complexité géométrique des bobines en papillons comparée aux bobines circulaires, induit un champ magnétique au profil plus complexe (figure 12) et électrique (figure 13) (11).

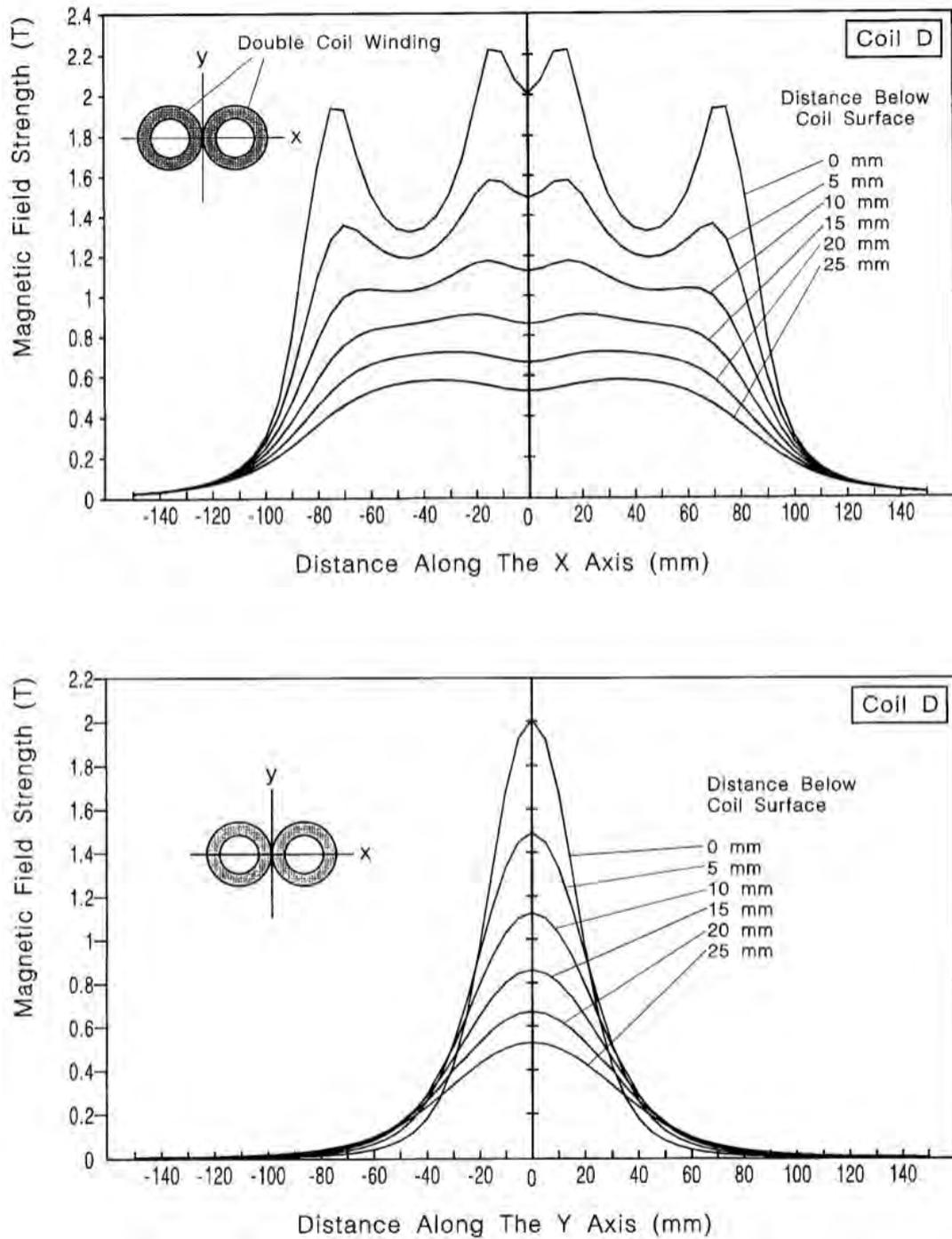


Figure 12 : Profil du champ magnétique sous la surface d'une bobine en figure de 8 D (11).

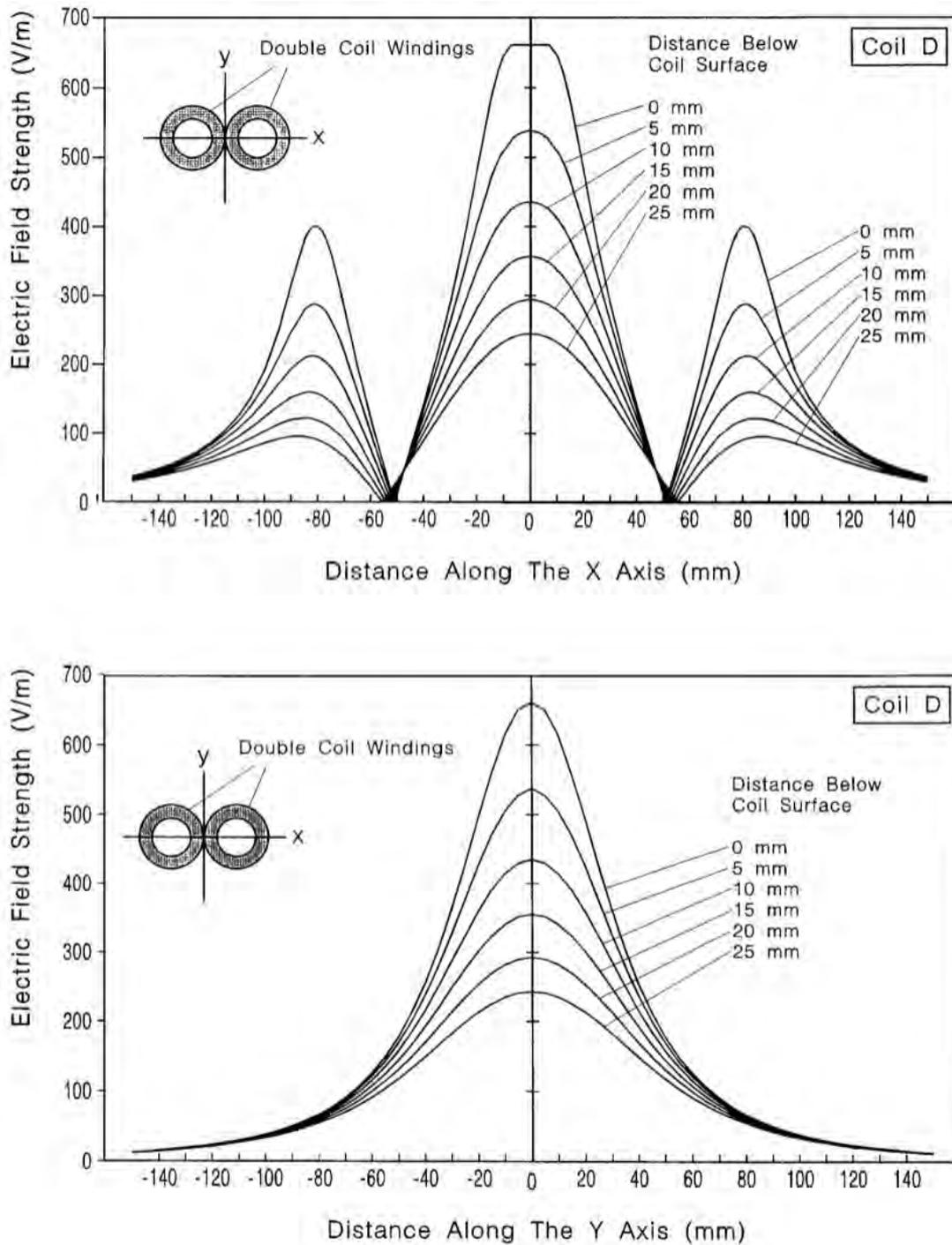


Figure 13 : Profil du champ électrique induit sous la surface d'une bobine en figure de 8 D (11).

L'amplitude des champs magnétique et électrique induits sont au plus haut où les deux bobines se rejoignent. Les fibres nerveuses avec une orientation parallèle au segment central de la bobine en figure de huit sont celles présentant la plus grande probabilité d'être stimulées (1). La probabilité de stimuler uniquement en dessous de l'axe central peut être augmentée en stimulant au niveau du seuil, ce n'est cependant pas une garantie.

L'hypothèse énonçant que les bobines papillon stimulent uniquement en dessous de son centre doit être vu avec précaution. On peut observer sur la figure 13 qu'il existe également des pics périphériques d'approximativement la moitié de l'amplitude du pic central de chaque côté de la bobine. De cette façon des fibres nerveuses situées sous d'autres parties de la bobine, exposées à des courants induits plus faibles peuvent être stimulées (11).

L'angle entre les deux bobines circulaires (ailes) constituant la bobine en figure de 8 influence l'efficacité et sa capacité à être focale. Lorsque l'angle est inférieur à  $180^\circ$ , les ailes sont plus tangentielles au scalp et l'efficacité s'en trouve augmentée. La conception plane (angle de  $180^\circ$ ) est la forme la plus retrouvée pour une localisation fine au-dessus de la tête (1). Lorsque les deux bobines se chevauchent dans la partie centrale, formant ainsi un angle de  $145^\circ$  la bobine génère un champ électrique d'intensité plus élevée à une plus grande profondeur dans le cerveau que des bobines plates (16).

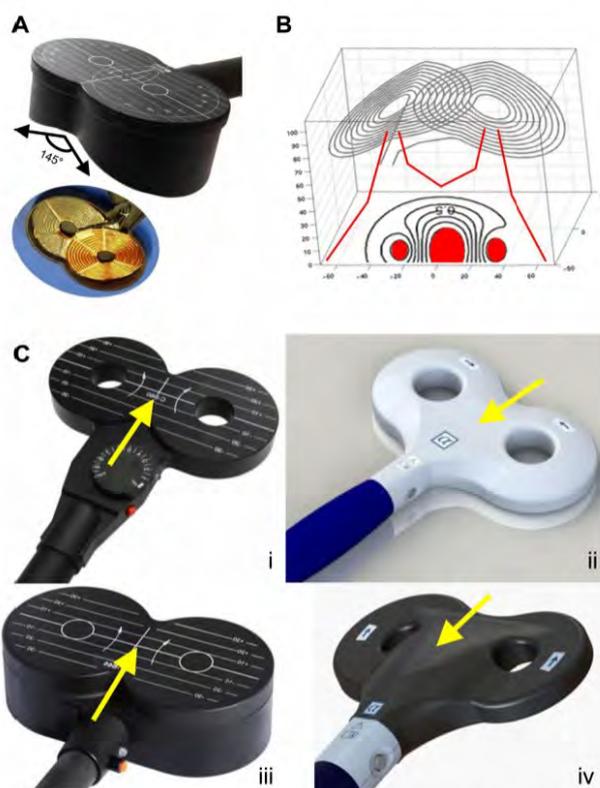


Figure 14 : A : bobine B70 (fabriqué par Magventure®), avec un angle de  $145^\circ$ . B : Design et géométrie des champs électriques et magnétiques de la bobine B70 avec les valeurs maximales en rouge. C : Exemples de bobine plates construites par Magventure® (B60 (i) et B65 (iii)) et Magstim® (D70 alpha uncoated (ii) ou coated (iv)). La direction de décharge du courant est représentée par des flèches sur la bobine (227).

## **II. Effets sur le cerveau**

### **a) Mécanisme d'action**

Comme vu précédemment la TMS repose sur l'application d'un champ magnétique à variation rapide produit par une bobine placée au niveau du scalp, les modifications de ce champ magnétique induisent une modification de l'activité électrique neuronale (4). Cette impulsion magnétique traverse la peau, le crâne et atteint le cortex et induit un champ électrique (17). Le courant induit au niveau du cortex dépolarise des neurones qui génèrent, suivant leur fonction, des effets physiologiques ou comportementaux (5). L'efficacité de la stimulation semble varier en fonction de la direction des courants induits dans le cortex (18).

Il existe de nombreuses techniques de neurostimulation, on peut notamment citer la stimulation du cortex moteur (MCS) ; qui consiste à l'implantation d'électrodes épidurales afin de stimuler le cortex moteur ; dont les voies descendantes générées sont probablement semblables à celles générées par la rTMS pour obtenir son effet antalgique (19).

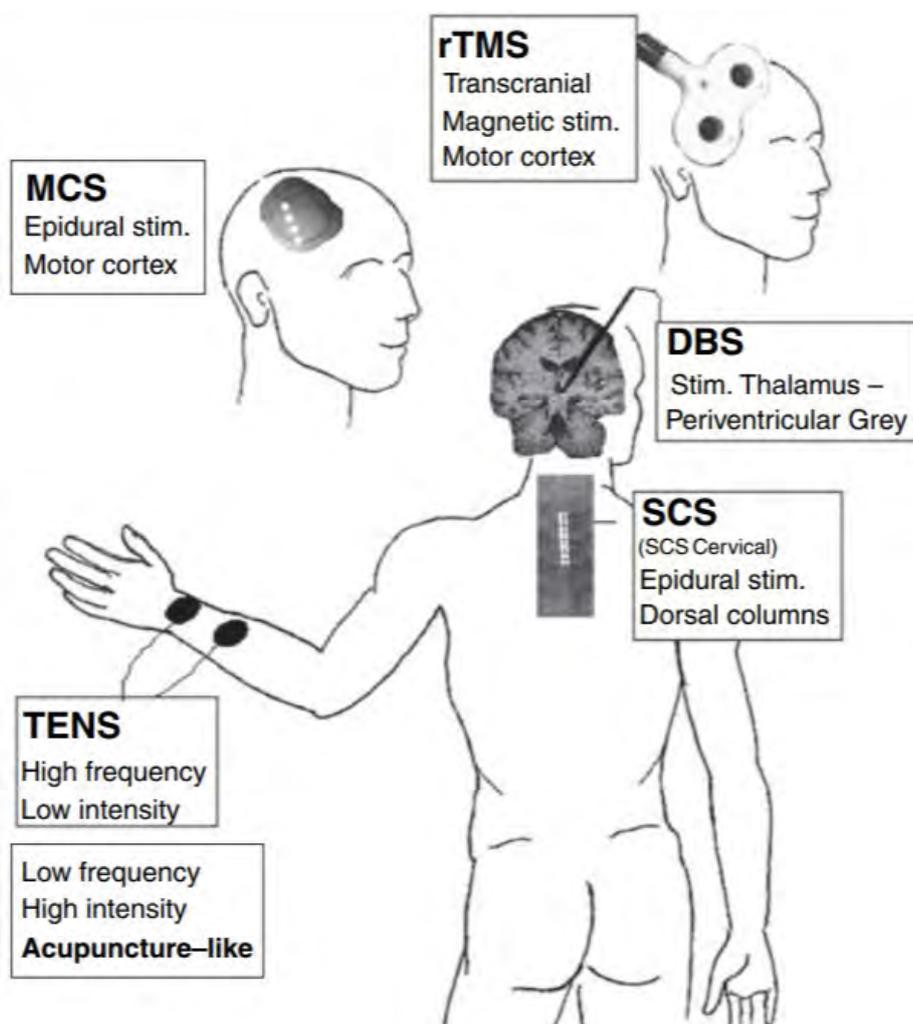


Figure 15 : Représentation schématique de différentes procédures de neurostimulation pour un patient souffrant de douleur au niveau de la main gauche causée par une lésion nerveuse périphérique. (MCS : stimulation du cortex moteur correspond à l'implantation d'électrodes épidurales pour stimuler le cortex moteur ; rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétitive; DBS : stimulation cérébrale profonde correspond à l'implantation dans des structures sous corticales d'électrodes ; SCS : stimulation de la moelle épinière correspond à l'implantation d'électrodes au niveau cervical de la moelle épinière ; TENS : stimulation électrique transcutanée correspond au placement d'électrodes sur la peau) (234).

La stimulation du cortex moteur (MCS) active les axones plutôt que les corps cellulaires des neurones. Des études utilisant la MCS ont démontré que la stimulation anodale active préférentiellement les fibres qui sont perpendiculaires à la surface corticale, ce qui correspond aux axones des cellules pyramidales. Une stimulation anodale du tractus pyramidal génère rapidement des ondes directes (D-waves) descendant vers la moelle épinière. À l'inverse une stimulation cathodique du cortex moteur active préférentiellement

les fibres des interneurons corticaux qui courent parallèles à la surface corticale. Toutefois le tractus pyramidal est indirectement stimulé par la cathode, qui produit des ondes indirectes (I-waves) au niveau de la moelle épinière (20). La nature de l'activation du tractus pyramidal dépend de l'orientation de la bobine en figure de huit utilisée. Lorsque la bobine est placée perpendiculaire à la ligne médiane interhémisphérique (orientation latéro-médiale), la TMS génère des D-waves (similaires à la stimulation électrique par une anode). Inversement quand la bobine est parallèle à la ligne médiane (orientation antéro-postérieure) la TMS génère des I-waves (semblables à la stimulation électrique par une cathode). Cette orientation est celle associée à l'effet antalgique (19,21).

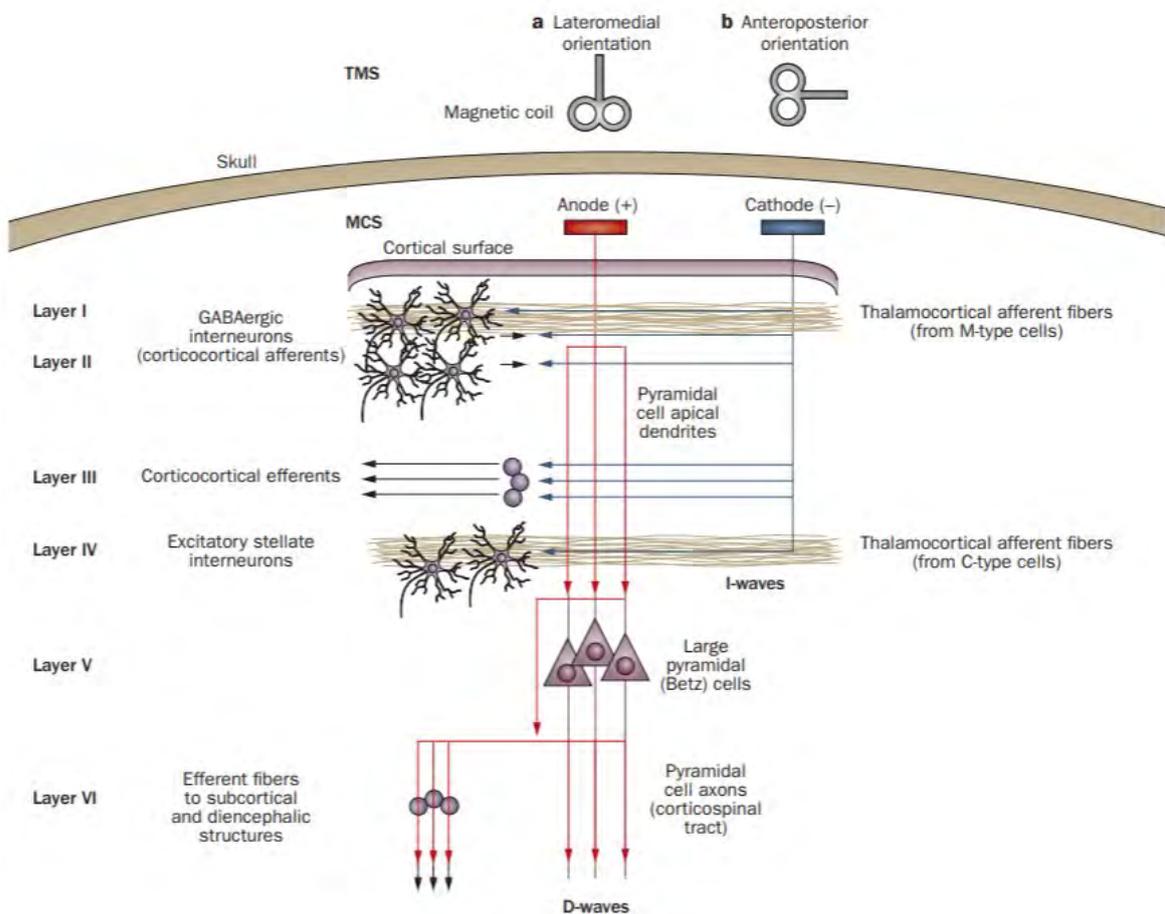


Figure 16 : Mécanisme d'action de la MCS ou de la TMS. a : les fibres perpendiculaires à la surface corticale sont préférentiellement excitées par la stimulation anodale ou par la stimulation TMS focale avec une orientation latéro-médiale de la bobine. Il résulte une stimulation directe (D waves) du tractus cortico-spinal. b : les fibres qui courent parallèles à la surface corticale sont préférentiellement excitées par la cathode ou par la bobine TMS avec une orientation antéro-postérieure de la bobine. De cette stimulation résulte une activation indirecte (I waves) du tractus corticospinal (20).

La TMS entraîne une modification du flux sanguin dans la zone stimulée. Cet effet vasomoteur peut être objectivé grâce à l'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle) (22–24). L'électroencéphalographie (EEG) permettrait de mesurer des potentiels au niveau du scalp consécutif à une impulsion simple (25). Le monitoring EEG pourrait donc permettre d'étudier les effets de la TMS (26).

## b) Influence de la fréquence.

Les fréquences rapides (supérieures à 5 Hz) augmentent l'excitabilité corticale, les fréquences lentes (moins de 1 Hz) engendrent une diminution de l'excitabilité corticale (27). Les neurones moins actifs seraient les plus influencés par la TMS. Ceci semble être expliqué par le fait qu'il est moins probable d'activer des neurones actifs (donc déjà dépolarisés, subissant une période réfractaire) plutôt que des neurones au repos (5).

## c) Effets observés

Une série d'impulsions à intervalle régulier est capable de modifier l'activité neuronale dans des régions focales du cortex et à distance en subcortical (17,27).

### Effets locaux.

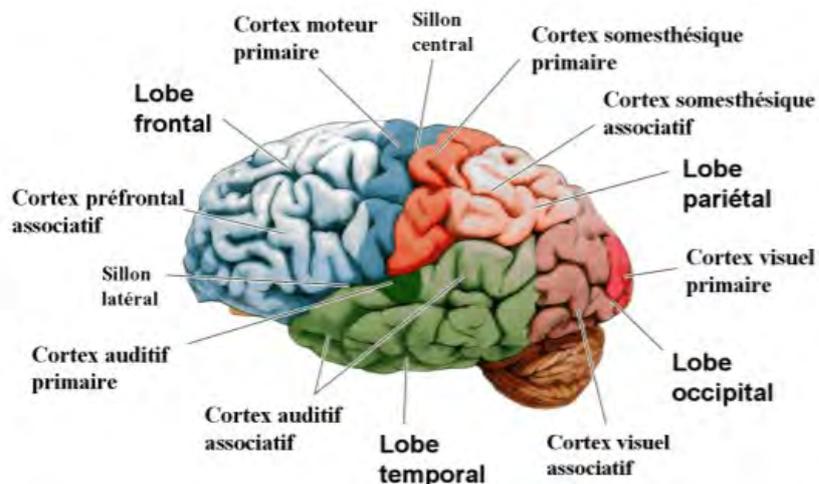
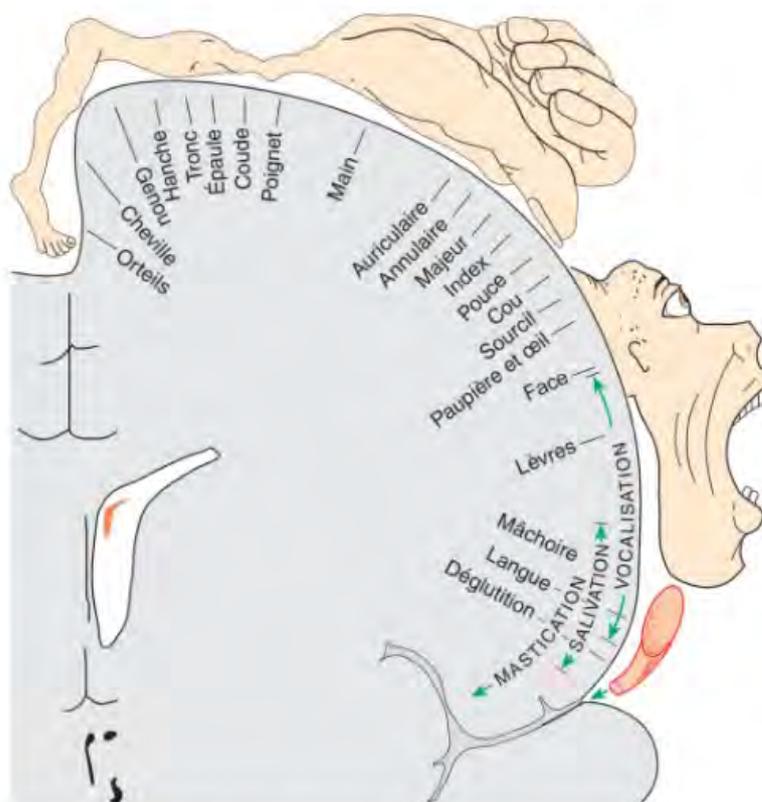


Figure 17 : Aires fonctionnelles du cortex cérébral (235).

Quand la stimulation cible le cortex visuel primaire, elle provoque un effet phosphène (28–33).

Lorsque la TMS cible le cortex moteur primaire, elle active la voie cortico-spinale et entraîne des contractions des muscles correspondant à la somatotopie de la zone du cortex stimulée (3,34–36). L'activation de neurones moteurs consécutive à l'activation des voies cortico-spinales par la TMS permet la création d'un potentiel évoqué moteur enregistré par électromyographie (EMG) avec des électrodes de surface appliquées sur le ventre du muscle (8).



*Figure 18 : Organisation somatotopique du cortex moteur montrant la taille relative des régions représentant différentes parties du corps (236).*

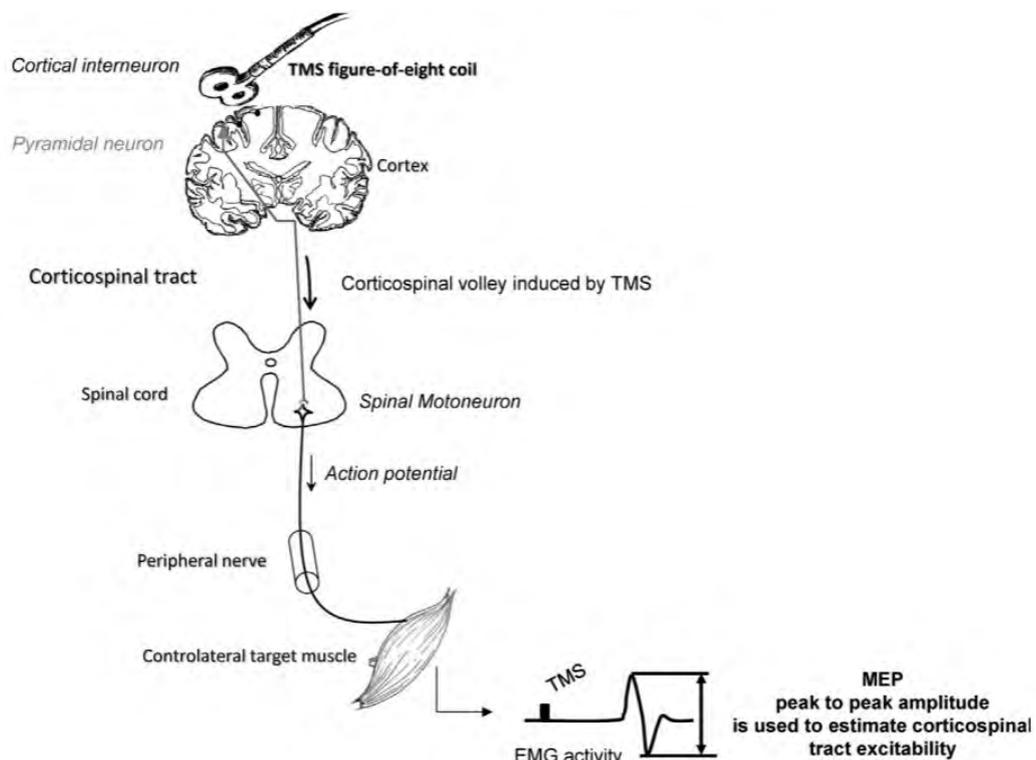


Figure 19 : Schéma simplifié du mécanisme d'action de la TMS sur le cortex moteur. La TMS appliquée au dessus du cortex moteur génère l'activation des voies descendantes dans les axones pyramidaux se projetant sur les motoneurones spinaux. L'activation des motoneurones par la voie cortico-spinale provoque une contraction dans le muscle cible suscitant un potentiel évoqué moteur sur l'EMG. L'amplitude pic à pic est utilisée pour estimer l'excitabilité du tractus cortico-spinal (8).

La stimulation d'aires corticales associatives impliquées dans des fonctions de plus haut niveau d'élaboration cognitive (langage, espace, mémoire, imagerie visuelle, apprentissage, etc) provoque une altération des activités comportementales associées à ces régions (37–41).

En suivant le raisonnement qu'une suppression de l'activité corticale dans une zone corticale spécifique ciblée peut significativement diminuer la performance, une augmentation de l'excitabilité devrait mener à une amélioration comportementale (26). Des études appliquant des stimulations à haute fréquence dans de courts trains ont montré une amélioration du comportement : des trains appliqués sur l'aire de Wernicke (impliquée dans la compréhension du langage oral et écrit) ont entraîné un gain de temps de réponse pour traiter des dessins en noir et blanc (42) et de raisonnement (43). Des résultats similaires ont été observés avec des stimulations à impulsion unique que ce soit pour le cerveau sain (44,45), et pathologique (46).

Les mécanismes neurologiques provoquant ces améliorations comportementales sont au mieux incertains. La TMS pourrait entraîner une facilitation fonctionnelle paradoxale, cette amélioration comportementale serait causée par une perturbation d'une région cérébrale qui en temps normal exerce une inhibition de zones cérébrales à distance (47).

Les effets comportementaux ne dépendent pas uniquement des paramètres de stimulation choisis, ils découlent également de l'interaction entre la perturbation causée au niveau de la zone cible cérébrale, les zones cérébrales à distance et la tâche en cours de réalisation. Une tâche cognitive insignifiante, malgré une perturbation corticale importante, peut n'engendrer aucun trouble du comportement observé. Une stimulation peut produire une perturbation faible de la fonction corticale, mais une tâche cognitive complexe s'en trouverait déficiente. Du fait de la grande capacité du cerveau à compenser les perturbations, il est possible que seules les tâches complexes permettent d'observer une altération du comportement (26).

### **Effets à distance.**

Le cerveau possède un grand nombre d'interconnexions en son sein, chaque zone du cerveau est associée à d'autres par le biais de connections et de projections. De ce fait, des effets de la stimulation peuvent être observés à distance, pas seulement au niveau du site stimulé. L'interprétation de toute modification comportementale importante est complexe, les effets observés peuvent représenter la capacité de compenser les perturbations par d'autres zones du cerveau ou des circuits (26). Des études d'imagerie fonctionnelle soutiennent cette vision, elles ont mis en évidence des modifications d'activité cérébrale dans des zones distantes au site de stimulation (22,24). Ces études pourraient même ne pas refléter la réalité des modifications cérébrales en sous estimant les circuits neuronaux affectés par la TMS (26).

Les projections neuronales issues d'une zone stimulée sont susceptibles d'être activées orthodromiquement, ce qui entraîne une augmentation des demandes métaboliques dans un site à distance où se projettent les neurones, provoquant une augmentation du flux sanguin (22,48). Par conséquent ces changements peuvent être utilisés comme des marqueurs de substitutions de l'effet cortical de la TMS dans une zone où il est impossible de faire des mesures. Similairement le monitoring par électroencéphalographie (EEG), mesurant les modifications d'activité électrique peut être utilisé.

De plus, les projections sont susceptibles d'être activées antidromiquement. Bien que cette activation puisse influencer des sites à distance, ce sera sans changement direct dans l'activité synaptique. Par conséquent il n'y aura ni changement métabolique ni changement de flux sanguin. Cependant les effets différentiels sur les changements de flux sanguin produits par les activations ortho et antidromiques peuvent expliquer pourquoi un plus large réseau de zones n'est pas visualisé (48). Ces modèles de flux sanguin peuvent fournir une description de la connectivité fonctionnelle par opposition à une description anatomique précise du cerveau humain (26).

Lors de la TMS les effets ne sont donc pas cantonnés à la zone stimulée (effets locaux), du fait des interconnexions de différentes régions cérébrales des effets à distance peuvent être identifiés (22,49,50). La nature de la connexion entre les régions cérébrales influe sur les effets à distance (connexion inhibitrice, excitatrice, richesse de la connexion). L'importance de l'effet dans la zone stimulée a également une influence sur l'effet à distance (51,52). Des auteurs ont prouvé qu'un réseau cérébral stimulé peut très rapidement réagir par la plasticité cérébrale pour compenser ses effets (53). Les effets observés de la rTMS sont donc non seulement les perturbations provoquées par cette dernière mais également les compensations mises en place.

## **d) Effet antalgique**

Les mécanismes à l'origine de l'effet antalgique des techniques de neuromodulation n'ont pas encore été totalement élucidés. Ils sont probablement multiples, partiellement dépendants des caractéristiques de la douleur (étiologie, déficits sensoriels ou moteurs, ...) (54). Toutefois cela semble confirmer que le cortex moteur n'est pas uniquement dédié à la genèse et à l'organisation du mouvement (55).

La diminution de douleur est maximale lorsqu'elle est associée à une orientation antéro-postérieure de la bobine, parallèle à la ligne médiane interhémisphérique (20) qui génère principalement des I-waves tardives (19). Ceci suggère que la TMS provoque son effet antalgique en activant des contrôles descendants provenant des interneurons des fibres horizontales intracorticales plutôt que de la stimulation directe du tractus pyramidal. Les axones sont activés préférentiellement quand ils se terminent ou se plient (19).

L'efficacité de la MCS implique probablement divers circuits neuronaux qui sont activés simultanément par diverses fibres dans le gyrus pré-central (cortex moteur primaire). L'activation de ces fibres peut entraîner une activation orthodromique des voies corticofugales, tout comme une activation antidromique des voies thalamo-corticales (20). Les efférences du cortex moteur ne sont pas uniquement dirigées vers la corne antérieure de la moelle épinière, elles établissent des connexions avec des structures sous corticales et certaines structures du tronc cérébral (55). Certaines de ces structures sont impliquées dans l'intégration sensorielle ainsi que la douleur (54). La MCS agit donc probablement à distance du site de stimulation sur différentes structures et voies impliquées dans la modulation de la douleur (20).

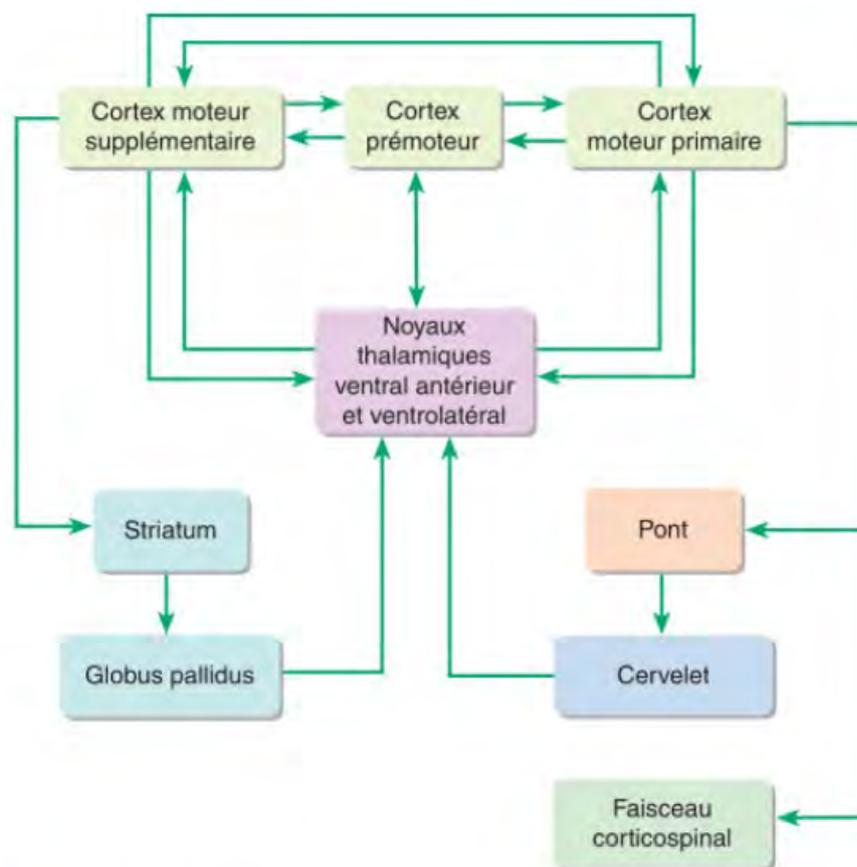
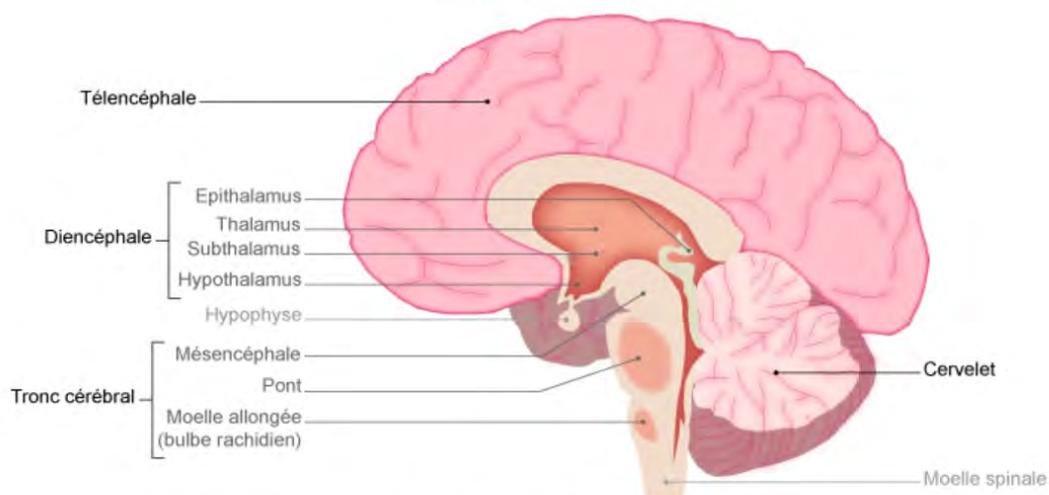


Figure 20 : Schéma des principales connexions des aires motrices du cortex cérébral avec les principales structures sous corticales (236).

## Action sur le thalamus

La rTMS produit un effet direct sur le cortex et indirectement dans le sous-cortex impliqué dans le traitement des sens et de la douleur (56,57). Des preuves obtenues d'IRM fonctionnel (IRMf) montrent que la stimulation rTMS du cortex moteur induit des changements dans les noyaux thalamiques qui sont des relais de la douleur (56). Le thalamus latéral est la région subissant la plus importante augmentation du flux sanguin mais également la première activée par la MCS (58).



*Figure 21 : Anatomie de l'encéphale (237).*

Des études ont montré que la MCS agit en réduisant les douleurs en relation avec une hyperactivité thalamique (59,60). Les connections entre les fibres afférentes des noyaux thalamiques et des cellules pyramidales semblent avoir un rôle important dans le contrôle de la nociception (20). La MCS pourrait réduire l'hyperactivité liée à la douleur au niveau du relais thalamique de la voie de la douleur. Elle pourrait également interférer avec des oscillations anormales thalamo-thalamiques ou thalamo-corticales, via des projections cortico-thalamiques et des connexions entre les noyaux thalamiques (54).

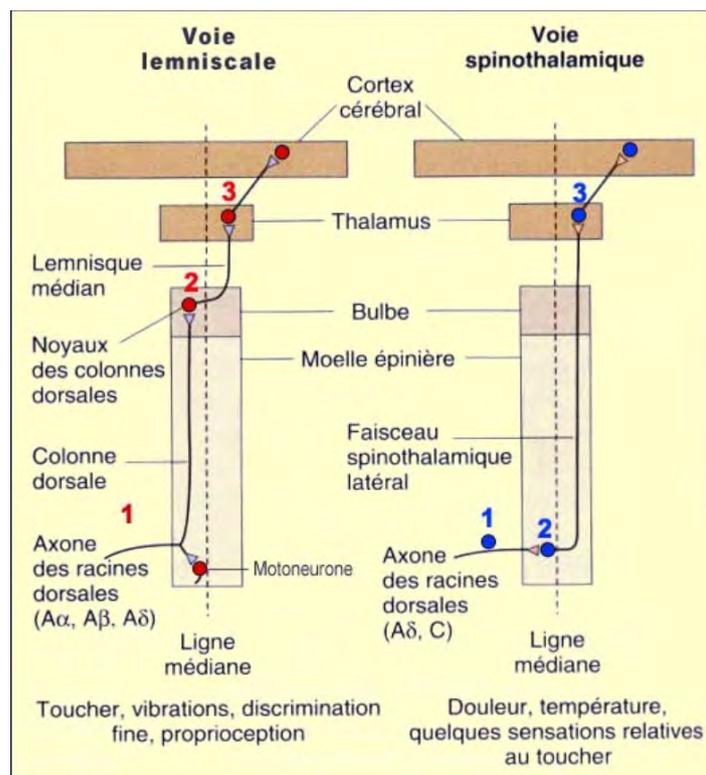


Figure 22 : Schéma des voies lemniscale et spinothalamique (238).

Les effets antalgiques semblent spécifiques aux signaux thermaux-nociceptifs transmis par le tractus spino-thalamique (61). Il est possible que la rTMS influence différemment les fibres nociceptives A- $\delta$  et C (62). La douleur provoquée par la capsaïcine activant les fibres C est modifiée par la rTMS lente (63). La douleur aiguë engendrée par un laser utilise les fibres A-delta et n'est pas modifiée par la rTMS lente (62). Le froid provoque des douleurs empruntant à la fois les fibres A-delta et C, on peut modifier cette douleur avec la rTMS rapide (64).

La rTMS du cortex moteur peut donc moduler la transmission ascendante de la douleur médiée par la voie spino-thalamique en agissant au niveau de son relais : le noyau thalamique. La rTMS à haute fréquence permet de supprimer l'information de douleur transmise par la voie spino-thalamique et relayée dans le noyau thalamique. Inversement la stimulation basse fréquence entraîne la désinhibition de la transmission de la douleur (65).

## Action sur d'autres structures sous corticales

La stimulation du cortex moteur a le pouvoir d'activer des structures dont le rôle de modulation de la douleur que ce soit dans son versant sensori-discriminatif (thalamus, tronc cérébral, neurones convergents de la corne dorsale de la moelle...) ou dans son versant émotionnel et comportemental (le gyrus cingulaire antérieur, la région insulaire, voire même le système limbique) est connu (55). L'effet de la rTMS dépendrait donc de sa capacité à recruter des fibres dans le cortex moteur qui se projettent dans des zones d'intérêt afin de diminuer la douleur (54).

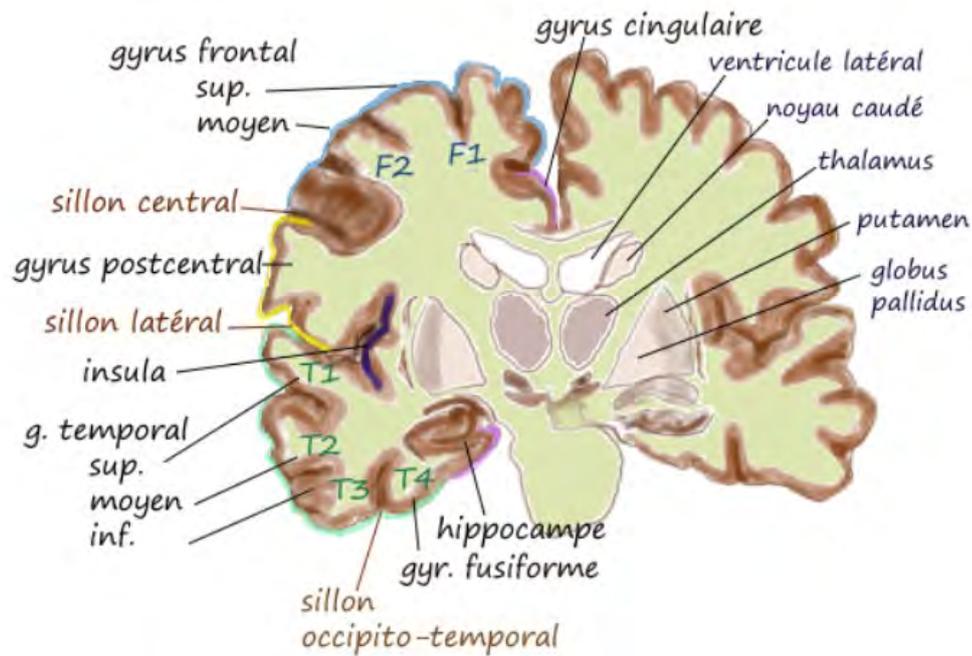


Figure 23 : Schéma d'une coupe coronale du cerveau (239).

## **Action sur l'excitabilité corticale**

Le cortex moteur de patients souffrant de douleurs neuropathiques semble être altéré, désinhibé. Ceci semble refléter des perturbations de la neurotransmission de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) normalement inhibitrice par rapport au glutamate (excitateur) (20). L'inhibition de l'activité du cortex moteur primaire est associée à l'existence d'une oscillation corticale à une fréquence de 20 Hz qui est abolie en présence de douleur chronique ou provoquée (66). En restaurant cette activité oscillatoire la TMS permettrait de restaurer les mécanismes d'inhibition défectueux (67). Dans une série de rTMS à haute fréquence (10 Hz), l'excitabilité du cortex moteur était réduite (l'inhibition du cortex moteur est rétablie probablement grâce à l'augmentation de l'activation synaptique de GABA). La rTMS basse fréquence ne produit pas ces effets. La rTMS du cortex moteur restaure l'inhibition intracorticale pour des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Cette restauration de l'inhibition est associée avec une diminution de la douleur (68).

Diverses études animales ont prouvé que l'altération de l'excitation corticale (y compris la réduction de la transmission inhibitrice du GABA) est un mécanisme important impliqué dans la douleur chronique (69).

## **Action sur le système opiacé endogène**

D'autres mécanismes d'actions potentiels conférant à la rTMS un rôle antalgique ne sont pas à exclure. Il est possible que le mécanisme d'action porte non seulement sur l'inhibition descendante de la transmission de la douleur (voies spinales), mais également sur le système opiacé endogène (65).

Les résultats obtenus dans une étude PET suggère que la MCS peut améliorer la libération d'opioïdes endogènes dans diverses structures cérébrales. Ceci est corrélé à une diminution de la douleur lorsque la libération d'opioïdes endogène est observée dans le cortex cingulaire et la substance grise périaqueducale. Cette étude compare le changement de disponibilité des récepteurs opioïdes avant et après 7mois de MCS par PET (70).

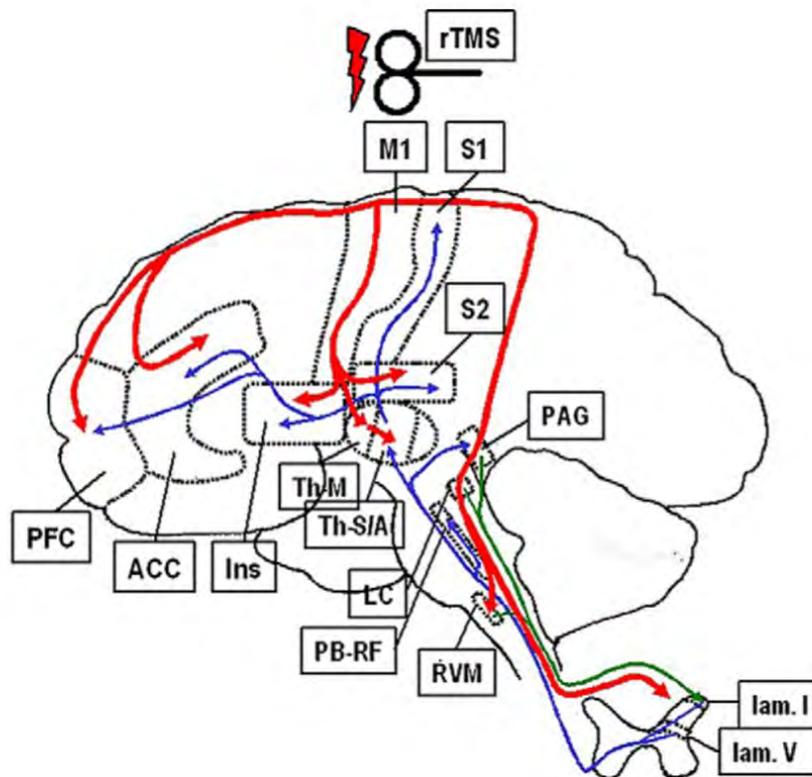


Figure 24 : Structures et voies neuronales potentiellement impliquées dans l'effet analgésique de la stimulation du cortex moteur. Ligne pointillé grise : voies de la douleur ascendante ; ligne pointillée noire : modulation descendante de la nociception ; ligne continue noire : voies et sites potentiels d'action de la rTMS au niveau du cortex moteur sur la nociception. Abréviations : ACC : cortex cingulaire antérieur ; Ins : cortex insulaire ; lam : lamina ; LC : locus coeruleus ; M1 : cortex moteur primaire ; PAG : substance grise périaqueducule ; PB-RF : noyau parabrachial et formation réticulaire ; PFC : cortex préfrontal ; RVM : médulla ventro-médiale rostrale ; S1 : cortex sensoriel primaire ; S2 : cortex sensoriel secondaire ; Th-M : noyaux thalamique moteur (noyaux antéro-ventral et latéro-ventral) ; Th-S/A : noyaux thalamique sensoriel et associatif impliqué dans le processus de la douleur (noyaux postéro-ventral, médio-ventral, dorso-médial et intralaminaire) (54).

## e) Effets à long terme

La rTMS est capable de modifier et de moduler l'activité corticale au-delà de la période de stimulation. Bien que les bases physiologiques des effets persistants de la rTMS n'ont pas encore été clairement identifiées, de nombreux arguments soutiennent l'idée que le mécanisme sous-jacent s'apparente à une potentialisation à long terme (LTP) et à une dépression à long terme (LTD) décrite chez les animaux (8).

Des travaux chez l'animal ont montré que la rTMS à basse fréquence ou la cTBS d'une fibre afférente induit des effets durables de type LTD est nécessaire et suffisante pour induire une dépression durable de l'activité de la synapse, et la rTMS à haute fréquence ou la iTBS vont pouvoir induire des effets inhibiteurs de type LTP (71).

### III. Paramètre de stimulation

Le succès, et la sécurité de la TMS dépend de son paramétrage. Fréquence, intensité, durée, intervalle inter-train sont autant de paramètres à déterminer (26). L'application répétitive de rTMS introduit un autre paramètre qui rend compte de l'exposition cumulative (nombre d'impulsions par séance, de séances par jour, de jours par semaine, de semaines).

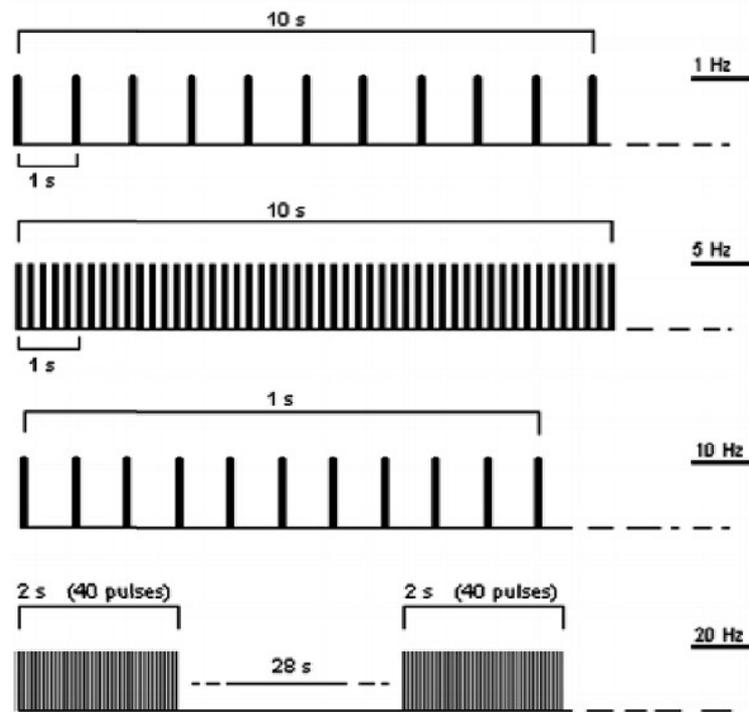


Figure 25 : De bas en haut : 10 sec de rTMS à 1 Hz, à 5 Hz, 1 sec de rTMS à 10 Hz et exemple d'application thérapeutique de rTMS à 20 Hz avec des trains de 2 sec (40 impulsions) et des intervalles inter-trains de 28 sec (1).

## a) Intensité

Le seuil moteur au repos (SMR) est l'intensité minimale requise pour déclencher un potentiel évoqué moteur (PEM) détectable à l'EMG d'au moins 50  $\mu$ V (même s'ils ne sont pas capables de produire un mouvement) dans un muscle de la main au repos avec une probabilité de 50 % lorsqu'on cible la représentation somatotopique de la main du cortex moteur (72).

Ainsi les intensités de stimulation peuvent être normalisées entre les sujets en utilisant des pourcentages du seuil moteur. Avec cette méthode les différences interindividuelles pouvant moduler l'efficacité de la TMS sont prises en compte. Elle fournit également une mesure composite liée à la profondeur de la stimulation et de l'excitabilité cortico-rachidienne.

Le SMR dépend de l'excitabilité des axones cortico-corticaux et de leurs contacts excitateurs avec les neurones cortico-spinaux (8). Ce seuil est modifié par les agents bloquant les canaux sodiques voltage-dépendants qui ont un rôle prépondérant dans la régulation de l'excitabilité des axones (73) et par les agents agissant sur les récepteurs glutamate non-N-méthyl-D-aspartate (non-NMDA) ionotropes (tel que la kétamine), responsables de la transmission synaptique excitatrice rapide dans le cortex (74). Des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs comme le GABA, la dopamine, la noradrénaline, la sérotonine ou l'acétylcholine ne modifient pas le seuil moteur. Le PEM peut-également être déprimé par des agents inactivant les canaux sodiques (par exemple les anesthésiques volatils) (75). Dans ce cas la diminution du PEM peut être la conséquence de la réduction de l'excitabilité des ondes I causées par l'inactivation des canaux sodiques, entraînant une diminution du potentiel d'action qui finalement réduit la transmission synaptique (76). De plus, l'amplitude du PEM varie après l'application de modulateurs inhibiteurs et excitateurs de la transmission. Par exemple, le MEP est déprimé par les modulateurs des récepteurs GABA et augmenté par les agonistes de la dopamine et divers agonistes de la noradrénaline (8). À noter que des changements d'amplitude MEP peuvent se produire sans changement significatif du seuil moteur, ce qui conforte la notion de différence physiologique fondamentale entre les 2 mesures (77).

Le seuil phosphène est l'intensité minimale entraînant un effet phosphène lorsque le cortex visuel est ciblé (78). Ce seuil semble stable dans le temps pour un même individu, il ne semble pas y avoir de corrélation entre seuil moteur et phosphène pour un même individu (79). Ces différences pourraient s'expliquer (du moins en partie) par des différences de distance entre le crâne et le cortex visuel et moteur.

Lorsque la stimulation est réalisée sur des zones non motrices, l'effet n'est pas aussi objectif et quantifiable. De nombreuses études ont donc utilisé le seuil moteur comme marqueur de substitution de l'excitabilité corticale dans sa globalité. Il semble pourtant erroné d'élargir les observations faites au niveau du cortex moteur quant à son excitabilité aux autres zones corticales. Le seuil moteur est donc utilisable uniquement pour évaluer les effets de la TMS sur le cortex moteur, il est impossible de l'utiliser pour toute autres zones corticales. La situation est même plus complexe car même au sein d'une même zone du cerveau, l'intensité de la stimulation nécessaire pour provoquer une perturbation du cortex varie en fonction de la tâche comportementale (26).

Au moins 2 facteurs ont une influence sur la susceptibilité du cerveau à être stimulée : force du champ magnétique (qui diminue avec la distance de façon exponentielle (80–82) et excitabilité corticale (varie d'une zone à l'autre) (26).

## **b) Fréquence de stimulation**

Une revue compréhensive de Fitzgerald et al. 2006 s'est intéressée à l'effet des fréquences de stimulation sur l'excitabilité et l'inhibition du cortex moteur. La conclusion de cette revue est que les faibles fréquences (environ 1 Hz) semblent réduire l'excitabilité corticale, évaluée par une réduction des PEM de façon transitoire. Ces basses fréquences semblent toutefois ne pas avoir d'effets substantiels sur l'inhibition corticale. Les hautes fréquences de stimulation semblent augmenter l'excitabilité corticale (augmentation du PEM) et diminuer l'inhibition intracorticale (ICI) (83).

### **c) Intervalle inter-train**

L'intervalle inter-train est un paramètre important de la TMS, il est nécessaire de suivre les recommandations afin de garantir la sécurité de la stimulation. Cet intervalle correspond au temps entre deux trains de stimulation. Ceci est plus largement abordé dans la partie relative à la sécurité.

### **d) Durée de stimulation.**

L'augmentation de la durée de stimulation dans les études est semblerait-il la cause de plus de perturbations, en vertu de la sommation temporelle des effets de la stimulation. Toutefois des trains d'ondes plus longs à de hautes fréquences augmentent les risques d'entraîner des crises d'épilepsie (84). Par conséquent, la durée des trains rTMS est principalement limitée par les directives de sécurité visant à minimiser le risque d'effets secondaires (85).

### **e) Ciblage**

Un des problèmes les plus importants de la TMS est la localisation anatomique :relier le site de stimulation au niveau du scalp avec la zone cérébrale. Il existe une variation interindividuelle entre la position au niveau du scalp suivant des repères osseux et la localisation de la zone cérébrale, l'utilisation de ces repères osseux entraînera inévitablement des erreurs dans le ciblage de zones cérébrales (86). Définir des paramètres objectifs pour le placement de la bobine serait une solution. Au niveau du cortex moteur primaire ceci est aisément réalisable : contraction musculaire. De même pour le cortex visuel avec l'effet phosphène. Pour les zones corticales où aucune réponse manifeste de la TMS peut être obtenue, le bon placement de la bobine est moins aisé (26).

Une approche possible est de localiser les zones cérébrales en fonction de celles qui ont une position relativement certaine. Exemple : le cortex dorsolatéral préfrontal (DLPFC) peut être défini 5cm en antérieur de la représentation du pouce du cortex moteur primaire

(comme mesuré par l'atlas de Talairach) (87,88). Cette méthode est simple à mettre en œuvre mais ne prend pas en compte les variations interindividuelles de la distance entre le cortex moteur et le DLPFC. Cette méthode standard ne permet pas un positionnement fiable (89).

Une autre approche utilise un système stéréotaxique sans cadre pour fournir des informations « on line » sur l'emplacement de la bobine. Un IRM structural du cerveau est réalisé avant la séance de rTMS puis visualisé sur un écran d'ordinateur. Les capteurs sont fixés à la bobine de stimulation et à la tête du sujet. Ces informations sont envoyées à un ordinateur qui, après une procédure d'étalonnage, affiche la position et l'orientation de la bobine sur l'IRM. La TMS guidée par image permet une visualisation constante du placement de la bobine par rapport au cerveau du sujet. La stéréotaxie sans cadre peut également être utilisée en conjonction avec la neuro-imagerie fonctionnelle, ce qui permet de cibler les sites activés. Ceci permet de réduire l'influence des variations anatomiques interindividuelles et ne suppose plus une correspondance entre marqueurs anatomiques du cortex cérébral et des activations fonctionnelles liées à la tâche (89-91).

Les systèmes de stéréotaxie sans cadre améliorent la fiabilité et la cohérence du positionnement de la bobine (91) bien que la valeur thérapeutique de la navigation soit en cours d'exploration et ait montré des résultats prometteurs pour la dépression (92) et pour la schizophrénie (93). Il reste encore à déterminer quelle précision est nécessaire afin de garantir l'efficacité et minimiser les effets secondaires. Fitzgerald et al. 2009 (92) ont montré une amélioration de l'efficacité de la TMS guidée par IRM dans le cadre de la dépression comparée aux méthodes conventionnelles. Il existe également un compromis entre praticité/disponibilité de la méthode et sa précision. D'autres approches, par exemple, utilisant le système international EEG 10-20, pourraient présenter un compromis dans le contexte clinique pour informer le positionnement de la bobine (1).

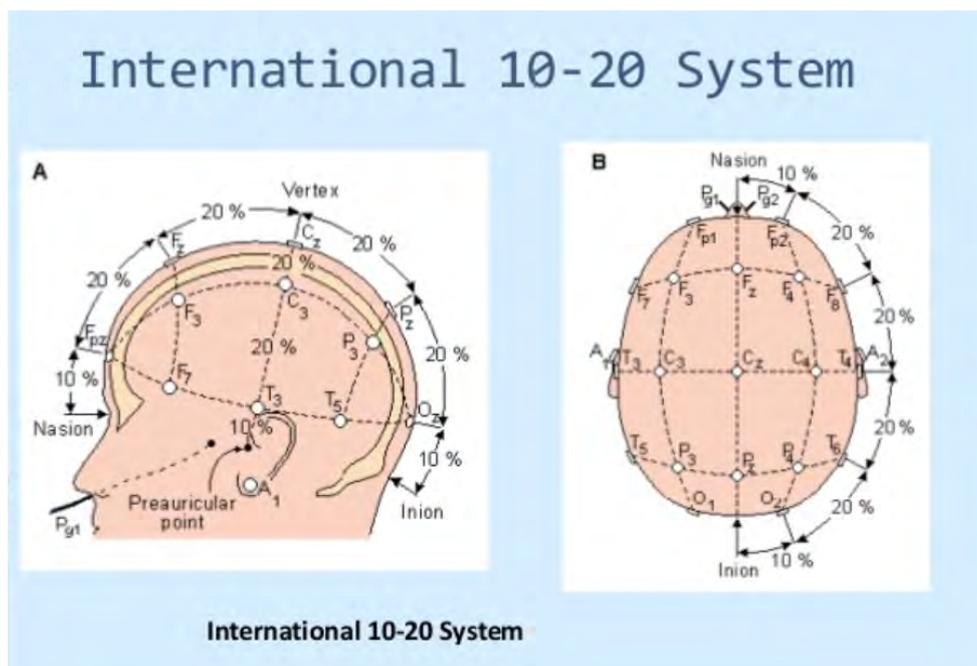


Figure 26 : Système international 10-20 (240).

La TMS stimule une zone cérébrale plus ou moins importante selon les bobines. Inévitablement, la grande précision permise par les systèmes de navigation est submergée par une source d'erreur plus importante, inhérent à la technique (26). Des bobines plus performantes, plus focales sont nécessaires pour obtenir une résolution spatiale et tirer tous les avantages possibles de l'utilisation d'une combinaison de la stéréotaxie sans cadre et de la TMS .

## f) Protocole de TBS

De nouveaux protocoles ont été développés comme la stimulation thêta burst (TBS). La TBS est basée sur le rythme thêta naturel du cerveau se produisant dans l'hippocampe. La TBS consiste en une salve de stimulation à haute fréquence. L'intensité est inférieure au seuil, généralement définie à 80% du seuil moteur (8). La thêta burst stimulation repose sur l'application de salves de 3 impulsions magnétiques à une fréquence de 50 Hz. Chaque salve est délivrée à une fréquence de 5 Hz. La TBS peut être appliquée en continue pendant 40 à 60 secondes, elle produit alors des effets inhibiteurs. On parle de TBS continue (cTBS). On peut également appliquer la TBS de façon intermittente (iTBS) avec des trains de 10 salves pendant 2 secondes suivis d'une pause de 8 secondes le tout pendant 20 à 60 secondes. Dans ce cas la iTBS induit des effets facilitateurs. La TBS présente comme avantage d'être plus courte à réaliser comparé à la rTMS. Ce protocole ne présente pas de risque majeur à condition d'éviter de stimuler avec des trains continus de longue durée et à forte intensité. Elle est généralement bien tolérée par les patients (94).

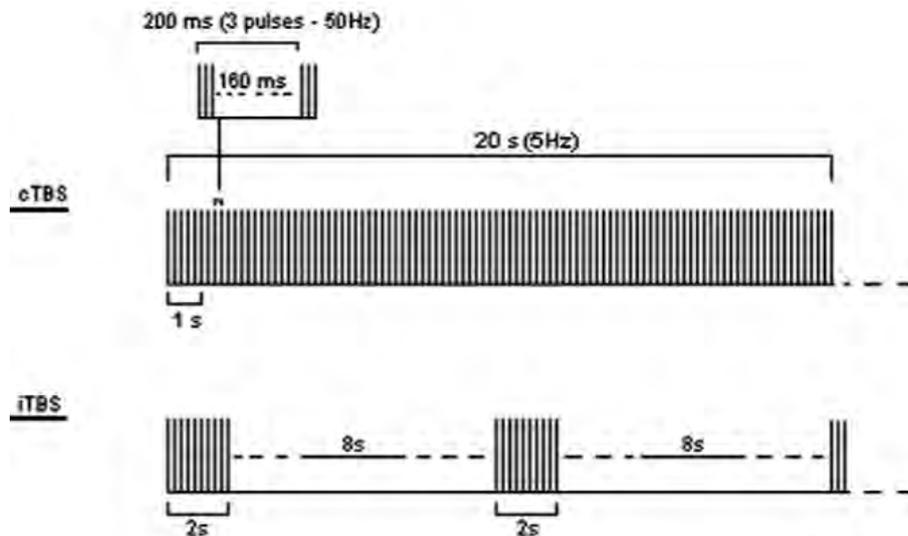


Figure 27 : La TBS repose sur des salves de stimulation à haute fréquence (3 impulsions à 50 Hz) répétées à une fréquence de 5 Hz. Pour les protocoles de iTBS les salves sont délivrées pendant 2 sec répétées toutes les 10sec. Dans les protocoles de cTBS les salves sont répétées pendant 40 sec sans pause (1).

## **IV. Consignes de sécurité**

Un travail de Wassermann et al. 1998 (85) présente les précautions nécessaires à l'utilisation de TMS. Ce travail a été approuvé par la International Society for Transcranial Stimulation et la International Federation for Clinical Neurophysiology ainsi qu'à la Food and Drug Administration. Les conclusions de la conférence de consensus de Sienne publiées par Rossi et al. 2009 (1) présentent les recommandations de règles de sécurité pour la stimulation magnétique transcrânienne mises à jour au vu des nouvelles applications et des nouveaux paramètres de stimulation . Un article publié par Lefaucheur et al. 2011 (95) est le travail d'un groupe d'experts français de TMS qui a adapté ces recommandations pour un public francophone.

Il existe un certain recul sur la stimulation magnétique (des milliers de patients sains ou présentant une pathologie), le nombre d'effets secondaires rapportés est extrêmement faible (95). La crise d'épilepsie est l'effet secondaire le plus grave (85). Un grand nombre des crises sont survenues avec des paramètres de stimulation ne suivant pas les recommandations publiées, il y avait de plus prise concomitante d'un traitement médicamenteux abaissant le seuil épileptique (95).

### **a) Sécurité de la TMS.**

#### **Échauffement, magnétisation liés aux implants intracrâniens.**

L'échauffement des tissus cérébraux au-delà de 43°C peut engendrer des dommages irréversibles (96). Une impulsion de TMS provoque un échauffement des tissus cérébraux très faible, inférieur à 0,1 degré (1). La circulation cérébrale entraîne une importante déperdition de chaleur et donne une importante marge de sécurité en ce qui concerne l'échauffement tissulaire (97).

Les électrodes ou les implants présents dans le champ de la TMS peuvent provoquer des problèmes d'échauffement tissulaires (96). Cet échauffement est causé par les courants de Foucault induits à la surface des électrodes et des implants (98,99). L'échauffement dépend de la forme, de la taille, de l'orientation, de la conductivité et des propriétés des tissus environnants l'électrode ou l'implant mais également du type de bobine, de sa position, et des paramètres de stimulation. L'or et l'argent sont hautement conducteurs et peuvent chauffer fortement (98). L'utilisation d'électrodes en plastique avec une faible conductivité peut réduire cet échauffement. Les entailles radiales des électrodes et les plaques crâniennes peuvent aussi réduire l'échauffement en interrompant le courant de Foucault sur son trajet (1). Le titane étant faiblement conducteur ne paraît pas être une entrave à la rTMS (le titane n'est pas ferromagnétique) (99). Les implants cérébraux tels que les clips pour anévrisme et les électrodes de stimulation peuvent aussi chauffer. Si la TMS est appliquée proche des électrodes ou des implants, il est conseillé de commencer par mesurer l'échauffement ex vivo avec les paramètres spécifiés dans le protocole de la TMS (1).

### **Force et magnétisation.**

Le champ magnétique induit par la bobine crée des forces attractives sur les objets ferromagnétiques et répulsives sur les conducteurs non ferromagnétiques. La TMS peut générer des forces sur certains implants crâniens potentiellement capables de les déplacer. Les forces sur les objets ferromagnétiques tendent à être plus importantes que sur les conducteurs non ferromagnétiques. Les plaques crâniennes en titane sont non ferromagnétiques et faiblement conducteurs, et peuvent avoir des entailles radiales qui réduisent les forces induites (1). Certaines plaques crâniennes en titane peuvent être sûres pour la TMS (99). L'énergie nette transmise aux clips d'anévrisme en acier inoxydable ne risque pas de poser de problème clinique (100). Les implants cochléaires incorporent un aimant sous le cuir chevelu qui pourrait être déplacé ou démagnétisé par l'impulsion de TMS. De même que pour l'échauffement il est conseillé de commencer par mesurer les forces ex vivo avec les paramètres spécifiés dans le protocole. Les bijoux, les lunettes, les montres et tout autre objet magnétique ou conducteur porté doivent être enlevés avant la TMS pour prévenir toute interaction magnétique (1).

## **Tension induite.**

Les impulsions de champ magnétique induites par la bobine peuvent engendrer une importante tension à proximité des fils et appareils électroniques. Les implants cérébraux actifs tels que les systèmes de stimulation cérébrale profonde (DBS), des réseaux d'électrodes épidurales pour la MCS et les implants cochléaires contiennent des électrodes intracrâniennes connectées à des fils sous-cutanés dans le cuir chevelu. La TMS peut induire des tensions dans les fils d'électrode, que l'implant soit allumé ou éteint, ce qui peut entraîner une stimulation inattendue du cerveau. Les impulsions TMS peuvent également endommager les circuits internes des implants électroniques à proximité de la bobine, entraînant ainsi leur dysfonctionnement (1).

## **Sécurité de la TMS chez les patients avec des électrodes implantées.**

Basé sur des études in vivo et ex vivo, la TMS peut être appliquée en toute sécurité chez les patients porteurs de stimulateurs implantés du système nerveux central ou périphérique lorsque la bobine n'est pas à proximité du système générateur d'impulsion interne (IPG). La distance de sécurité qui doit être respectée entre la bobine et le stimulateur implanté n'est pas définie par manque d'information. Si une bobine de TMS est déchargée proche des fils implantés reliant les électrodes (de DBS, MCS) à l'IPG, des tensions et des courants potentiellement importants pourraient être induits entre les conducteurs d'électrode et de l'IPG, ce qui pourrait provoquer une stimulation des neurones et ainsi présenter un problème sécurité. D'autres études de sécurité sont nécessaires pour évaluer l'ampleur des tensions et courants induits dans les systèmes de stimulation implantés. Il faut également déterminer si la forme de bobine, son angulation, etc., a un impact sur l'IPG. Toutefois l'utilisation de la TMS chez des sujets avec des stimulateurs implantés doit être justifiée scientifiquement et médicalement. La TMS doit suivre scrupuleusement le protocole et les paramètres pré-établis, avec une surveillance appropriée par le comité d'examen institutionnel ou le comité d'éthique. Enfin, la TMS chez les sujets porteurs d'implants cochléaires ne doit pas être réalisée en raison de multiples interactions potentiellement dangereuses entre l'impulsion TMS et l'implant (1).

## **b) Spécificités liées à une pathologie sous-jacente ou aux traitements médicamenteux concomitants.**

### **Influence de la maladie.**

L'effet de la rTMS est dépendant de l'état d'activation du cortex ciblé. Il est pertinent de s'intéresser à l'effet de la maladie sur le niveau basal d'activation du cortex ciblé (1). En effet la maladie peut avoir un impact sur la rTMS en modifiant les niveaux d'excitabilité corticale (95). Par exemple la dépression modifie l'activation fonctionnelle du cortex préfrontal dorso-latéral (1). Une étude a montré que le niveau métabolique basal du cortex préfrontal dorso-latéral gauche est prédictif de la réponse thérapeutique de cette région (101). Les maladies qui modifient la neurochimie sous-tendant l'acquisition de la plasticité (par exemple, une fonction glutamatergique altérée dans la schizophrénie) peuvent altérer la réponse à la rTMS. La modification de l'état basal d'excitabilité corticale peut avoir une influence sur l'efficacité mais également sur les effets secondaires. Par exemple : augmentation du risque d'épilepsie chez les patients avec des lésions cérébrovasculaires) (1). Si on se réfère au modèle de « Bienenstock-Cooper-Munro », plus le niveau basal d'activité post synaptique est faible plus la stimulation sera efficace à potentialiser la transmission synaptique (102). Au contraire plus le niveau basal d'activité post synaptique est élevé, plus la transmission synaptique sera efficace à déprimer. La plasticité serait à l'origine de certaines discordances entre les effets obtenus pour les patients par rapport à des sujets sains (103). La rTMS à haute fréquence du cortex moteur renforce l'inhibition intracorticale qui est réduite à l'état basal chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques (68), alors que ce type de stimulation renforce plutôt les sorties facilitatrices corticospinales chez le sujet sain. Des réponses paradoxales ont été observées sur des patients schizophrènes par exemple (104). Il est donc erroné d'appliquer une vision dichotomique obtenue chez des sujets sains aux patients atteints de pathologies où les hautes fréquences sont excitatrices et les basses fréquences inhibitrices (1).

Le pré-conditionnement (par médicament ou stimulation corticale) de l'activité cérébrale est envisageable pour obtenir la réponse désirée, c'est une stratégie d'amorçage. Le risque d'effets secondaires en lien avec la maladie (virage maniaque de patients bipolaires, crises comitiales ou troubles dysautonomiques en cas d'AVC...), ou avec certaines comorbidités (atrophies corticales, hydrocéphalie, démence...) est possible (95).

## Influence des traitements médicamenteux concomitants.

La prise ou l'arrêt de certains médicaments actifs au niveau du système nerveux central (SNC) peut abaisser le seuil d'épilepsie. Le risque réel d'apparition de crises épileptiques peut dépendre d'autres facteurs, encore peu explorés, tels que la dose de médicament, la vitesse d'évolution de la dose et les interactions avec d'autres médicaments. La majorité des crises induites par la rTMS rapportées sont survenues chez des patients prenant des médicaments avec un potentiel d'abaissement du seuil épileptogène. Des médicaments antidépresseurs et des neuroleptiques augmentent le risque d'épilepsie, tandis que les anticonvulsivants le diminuent. Les patients peuvent prendre une combinaison d'agents ayant des effets synergiques ou opposés sur le risque de crise (1). La fatigue extrême et la privation de sommeil abaissent significativement le seuil épileptogène (95).

Risque épileptogène important	Risque épileptogène modéré
Imipramine, amitriptyline, doxépine, nortriptyline, maprotiline, chlorpromazine, clozapine, foscarnet, ganciclovir, ritonavir, théophylline, phencyclidine, kétamine, gamma- hydroxybutyrate, amphétamines, cocaïne, ecstasy, alcool	Miansérine, fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, réboxétine, venlafaxine, duloxétine, bupropion, mirtazapine, fluphénazine, pimozide, halopéridol, olanzapine, quétiapine, aripiprazole, ziprasidone, rispéridone, chloroquine, méfloquine, imipenème, pénicilline, ampicilline, céphalosporines, métronidazole, isoniazide, lévofloxacine, cyclosporine, chlorambucil, vincristine, méthotrexate, cytarabine, BCNU, lithium, anticholinergiques, antihistaminiques, sympathomimétiques
Ou sevrage de : benzodiazépines, méprobamate, barbituriques, alcool	

Figure 28: Tableau 2 :  
Médicaments abaissant le seuil épileptique (115).

### **c) Dépendance à l'état d'activation.**

Des études montrent que l'efficacité de la TMS dépend grandement de l'état d'activation neuronal des zones ciblées au moment de la stimulation (105). Théoriquement plusieurs variables peuvent contribuer (seule ou en combinaison) à changer le niveau d'activité neuronal avant TMS et ainsi modifier les effets mais également les risques de la TMS : cycle menstruel (106,107), âge (108,109), humeur, anxiété, privation de sommeil, abus de substances, finesse des couches du crâne ou atrophie cérébrale (1). Le niveau basal d'activité neuronal peut également être modifié par des procédures de pré-conditionnement (110–112).

### **d) TMS et grossesse.**

Le fœtus est à une distance suffisamment grande pour exclure le risque que la TMS corticale l'atteigne directement du fait de l'atténuation avec la distance du champ magnétique (1). Des études ont montré qu'aucun effet secondaire n'a été observé chez des enfants dont la mère a reçu un traitement de la dépression par rTMS (113,114). La stimulation magnétique rachidienne lombaire est formellement déconseillée (95). Le ratio bénéfice risque doit être évalué au cas par cas avant d'utiliser la TMS (1).

### **e) Marges de sécurité des paramètres de stimulation.**

La rTMS est caractérisée par de nombreux paramètres : intensité, fréquence, durée du train, intervalle inter-trains, nombre de trains et d'impulsions, nombre de séances, nombre de semaines pour la séquence initiale et éventuellement fréquence des séances d'entretien. Certaines limites de sécurité sont conseillées afin de prévenir le risque de survenue d'effets indésirables (exemple : crise comitiale). À noter que des limites ont été fixées à partir de sujets sains et non sur des sujets avec des comorbidités (95).

## **Types de champ.**

Les stimulateurs utilisés en rTMS génèrent typiquement un champ biphasique, alors que ceux utilisés pour les impulsions uniques génèrent typiquement un champ monophasique. Cela donne à penser que des consignes de sécurité spécifiques devraient être établies pour la stimulation monophasique (cette stimulation est très limitée en intensité et en durée à cause de l'échauffement du matériel) (95).

## **Intensité de stimulation.**

Des réponses motrices cliniques peuvent se substituer à la mesure de PEM pour déterminer le SMR. Il est préférable de ne pas utiliser cette méthode visuelle car l'intensité minimale requise pour activer le cortex s'en trouve surestimée (les risques d'obtenir des effets indésirables sont donc augmentés). Toutefois rien n'est prouvé, et cette méthode est bien plus simple à mettre en œuvre (l'enregistrement du PEM nécessite de réaliser un EMG). Il est compliqué de savoir quelle dose est effectivement délivrée au niveau du cortex : il faudrait faire le calcul individualisé de la densité de courant induit (cette valeur est difficile à obtenir de façon fiable). Des estimations de densité de courant sont parfois données par certains systèmes de navigations (ils sont basés sur la modélisation du crâne et du cerveau et du type, la position, orientation de la bobine). Cette estimation de densité de courant induit est insuffisante pour déterminer les niveaux de sécurité (95).

## **Fréquence de stimulation et durée des trains et des intervalles inter-trains.**

Le Tableau 3 fixe les limites de la durée maximale des trains de stimulation autorisées en fonction de la fréquence de stimulation pour des intensités de stimulation allant de 90 à 130 % du SMR. Il n'existe pas de données en revanche pour des intensités supérieures à 130 % du SMR (115).

Un point important de la sécurité de la rTMS est l'intervalle inter-trains. Il est conseillé de suivre les recommandations pour avoir de bonnes marges de sécurité (95).

L'utilisation de paramètres en dehors de ces limites est envisageable si un effet spécifique, thérapeutique ou autre est recherché, mais a priori pas chez des sujets sains. Il est probable que ces limites puissent être dépassées en toute sécurité pour des patients recevant des médicaments anticonvulsivants. Le seuil d'induction de post-décharge est plus bas pour le cortex moteur que pour d'autres régions corticales (d'après les données de stimulations électriques) il est donc raisonnable de penser que ces paramètres sont également sûrs pour des applications de rTMS sur des aires corticales en dehors du cortex moteur. Toutefois, les relations exactes entre l'excitabilité du cortex moteur et celle de régions non-motrices restent encore à déterminer (95).

Fréquence (Hz)	Intensité de stimulation (% du SMR)				
	90 %	100 %	110 %	120 %	130 %
1	> 1800*	> 1800	> 1800	> 360	> 50
5	> 10	> 10	> 10	> 10	> 10
10	> 5	> 5	> 5	4,2	2,9
20	2,05	2,05	1,6	1,0	0,55
25	1,28	1,28	0,84	0,4	0,24

Tableau 2 : Durée maximale de sécurité (en seconde) des impulsions uniques de rTMS. Les chiffres précédés de « > » correspondent à la plus longue durée testée sans effet secondaire (115).

Partie A	Intensité de stimulation (% du SMR)			
	100	105	110	120
Intervalle intertrain (millisecondes) (%)				
5000	Sûr	Sûr	Sûr	Données insuffisantes
1000	Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)
250	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (sur le plan théorique, car post-décharge EMG non observée)	Dangereux (post-décharge EMG après 2 trains)	Dangereux (post-décharge EMG après 3 trains)
Partie B				
Fréquence (Hz) (%)	100	110	120	130
	Durée du train (nombre de chocs)			
1	> 270 (> 270)	> 270 (> 270)	> 180 (> 180)	50 (50)
5	10 (50)	10 (50)	10 (50)	10 (50)
10	5 (50)	5 (50)	3,2 (32)	2,2 (22)
20	1,5 (30)	1,2 (24)	0,8 (16)	0,4 (8)
25	1,0 (25)	0,7 (17)	0,3 (7)	0,2 (5)

Tableau 3 : Recommandations de sécurité des intervalles inter-trains et de la durée maximale des trains de rTMS à chaque intensité de stimulation ne devant pas être dépassées. Ces données ont été obtenues pour le cortex moteur et restent encore à valider pour des applications à d'autres zones corticales (115).

## **f) Exposition des patients aux champs magnétiques.**

Une seule séance de TMS ou rTMS ne présente pas de risque significatif d'exposition aux champs magnétiques car la durée d'exposition est trop courte (1).

Il n'est pas clair si la TMS haute intensité a les mêmes effets à long terme qu'une exposition professionnelle continue de faible intensité. De même si les effets d'une exposition à long terme à la rTMS puissent être modifiés par la prise simultanée de médicaments. Des études sont nécessaires (116). A noter que l'exposition chronique aux champs électromagnétiques semble sans danger à des niveaux encore supérieurs à ceux possibles avec le TMS (117,118).

## **g) Exposition des opérateurs aux champs magnétiques.**

Les niveaux d'exposition professionnelle aux champs magnétiques ont été proposés par the International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP, 2003) et par une directive du parlement européen (directive 2004/40/EC). Cette directive donne des valeurs limites d'exposition ainsi que des valeurs d'action (magnitude du champ magnétique, directement mesurable). Les effets à long terme sont quant à eux exclus du cadre de la directive (1).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la distance minimale avec la bobine en fonction de la bobine, des paramètres et de la durée de la rTMS. Les risques potentiels de l'exposition à long terme doivent encore être étudiés (1).

## **V. Contre-indications et précautions**

Les contre-indications à la pratique de la TMS ont été énoncées lors de la conférence de consensus de Sienna en 2009 (1).

### **a) Contre-indication absolue**

La présence de matériel métallique en contact étroit avec la bobine (tels que les implants cochléaires, générateurs d'impulsions internes ou des pompes à médicament) est la seule contre-indication absolue à la TMS. Dans de tels cas il y a un risque de provoquer un dysfonctionnement de ces matériels implantés (1).

Les implants cochléaires sont constitués d'une antenne en boucle, un aimant permanent, une puce électronique implantée sous le cuir chevelu et une électrode implantée dans la cochlée. Il n'y a pas de données sur la sécurité sur la TMS appliquée aux sujets avec des implants cochléaires, mais des considérations basiques de physique prètent à penser que c'est probablement dangereux. La TMS peut induire une haute tension dans l'antenne en boucle, peut déplacer ou démagnétiser l'aimant, causer un dysfonctionnement ou un dommage dans la puce électronique. De plus les implants cochléaires ne sont pas compatibles avec l'IRM. La TMS ne doit donc pas être réalisée chez des patients porteurs d'implants cochléaires (sauf si une évaluation détaillée de la sécurité prouve qu'il n'y a pas d'effets indésirables.) (1).

## **b) Conditions de risque accru ou incertain d'induire une crise d'épilepsie**

### **Liées au protocole de stimulation**

Les protocoles présentant des risques accrus ou incertains d'induire une crise comitiale sont les nouveaux paradigmes, le pré-conditionnement, l'application sur plus d'une région du scalp, les protocoles prolongés ainsi que les protocoles de rTMS à haute fréquence conventionnels avec des paramètres de stimulation dépassant les limites de sécurité connus (1).

### **Liées à la maladie du patient ou à la condition du patient**

Les antécédents d'épilepsie (ou patients traités), les lésions vasculaires, traumatiques, tumorales, infectieuses ou métaboliques cérébrales (même sans antécédents de crise d'épilepsie et sans prise d'anticonvulsivants), la prise de médicaments qui diminuent le seuil épileptogène (sans prise concomitante de médicaments anticonvulsivants qui protègent potentiellement contre la survenue d'une crise d'épilepsie), la privation de sommeil, la prise d'alcool (1).

## **c) Conditions de risque accru ou incertain d'induire d'autres effets indésirables.**

Certaines conditions pourraient soit augmenter le risque d'effet indésirable, soit être incertaines, on retrouve les patients avec des électrodes cérébrales implantées, une grossesse, une maladie cardiaque sévère ou récente (1).

## **d) Pas de risque**

Lorsque aucune contre-indication ou condition de risque accru ou incertain n'est présente et que les paramètres de stimulation respectent les limites de sécurité, la rTMS ne présente pas de risque (1).

## **e) Questionnaire pour identifier les contre-indications et condition à risque chez les candidats à la rTMS (1)**

1. Souffrez-vous d'épilepsie ou avez-vous déjà eu une convulsion ou une crise?
2. Avez-vous déjà eu un évanouissement ou une syncope? Si oui, veuillez décrire à quelle(s) occasion(s)
3. Avez-vous déjà eu un traumatisme crânien grave (suivi d'une perte de conscience)?
4. Avez-vous des problèmes d'audition ou des bourdonnements d'oreilles?
5. Êtes-vous enceinte ou avez-vous des chances de l'être?
6. Avez-vous du métal dans le cerveau ou le crâne (sauf le titane)? (par exemple, éclats, fragments, clips, etc.)
7. Avez-vous des implants cochléaires?
8. Avez-vous un neurostimulateur implanté? (par exemple : DBS, VNS)
9. Avez-vous un stimulateur cardiaque ou des lignes intracardiaques ou du métal dans votre corps?
10. Avez-vous un dispositif de perfusion de médicaments?
11. Prenez-vous des médicaments? (Veuillez énumérer)
12. Avez-vous déjà subi une intervention chirurgicale à la moelle épinière?<sup>2</sup>
13. Avez-vous des dérivations vertébrales ou ventriculaires?
14. Avez-vous déjà subi de la TMS dans le passé?
15. Avez-vous déjà subi une IRM dans le passé?

## **VI. Effets secondaires**

Comme vu plus haut, la TMS est une technique sûre lorsqu'elle suit les recommandations concernant les paramètres, entraînant un faible nombre d'effets secondaires, dont la crise comitiale est le plus grave (95). La TMS a la réputation d'être une technique indolore et non invasive, elle entraîne néanmoins des sensations sensorielles à commencer par le cliquetis du stimulateur, activation de muscles cervico-faciaux (26).

Tableau 4 : Effets secondaires potentiels de la TMS, tiré de Rossi et al. 2009 (1), consensus atteint pour ce tableau.

Effet secondaire	TMS impulsion unique	TMS impulsions par paire	rTMS basse fréquence	rTMS haute fréquence	TBS
Crise d'épilepsie	Rare	Non rapporté	Rare (généralement effet protecteur)	Possible	Possible
Induction d'hypomanie aiguë transitoire	Non	Non	Rare	Possible après stimulation du cortex préfrontal	Non rapporté
Syncope	Possible comme épiphénomène (i.e., non relié à l'effet cérébral direct)				Possible
Maux de tête, douleur locale, douleur cervicales, douleur dentaire, paresthésies transitoires	Possible	Probablement possible mais non rapporté/adressé	Fréquent	Fréquent	Possible
Changements auditifs transitoires	Possible	Probablement possible mais non rapporté	Possible	Possible	Non rapporté
Changements cognitifs /neurophysiologiques transitoires	Non rapporté	Non rapporté	Globalement négligeable	Globalement négligeable	Altération transitoire de la mémoire de travail
Brûlure par les électrodes du scalp	Non	Non	Non rapporté	Occasionnellement rapporté	Non rapporté mais possible
Courants induits dans les circuits électriques	Théoriquement possible, mais décrit comme un mal fonctionnement uniquement si la rTMS est délivrée à proximité d'un dispositif électrique (notamment pacemaker, stimulateur cérébraux, implants cochléaires)				
Changements structure cérébrale	Non rapporté	Non rapporté	Inconsistant	Inconsistant	Non rapporté
Histotoxicité	Non	Non	Inconsistant	Inconsistant	Non rapporté
Autres effets biologiques transitoires	Non rapporté	Non rapporté	Non rapporté	Changement des niveaux de lactate sanguin et de TSH	Non rapporté

## **VII. Indication**

La TMS est utilisée principalement pour trois raisons. Tout d'abord comme outil d'exploration pour comprendre la connectivité entre les régions du cerveau, sonder les interactions cérébrales et évaluer la plasticité neuronale. Également en tant qu'outil diagnostique pour estimer la connectivité fonctionnelle entre ou à travers les hémisphères cérébraux après des lésions cérébrales; identifier des biomarqueurs. Enfin comme outil thérapeutique (119);

Un groupe d'experts français a réalisé une analyse exhaustive de la littérature concernant la TMS. Dans un texte de consensus Lefaucheur et al. 2011 (115) reprend les conclusions de ce groupe d'experts où différents niveaux de recommandations sont attribués pour chacune des indications en fonction de la qualité des études et leur nombre.

- recommandation de niveau A : « définitivement efficace ou inefficace »
- recommandation de niveau B : « probablement efficace ou inefficace »
- recommandation de niveau C : « possible efficacité ou inefficacité »
- pas de recommandation

### **a) Douleurs.**

Les douleurs concernées sont les douleurs neuropathiques (provoquées par une lésion ou une maladie du système somato-sensoriel qu'il soit périphérique ou central), non neuropathiques (causées par un excès de nociception secondaire à une inflammation ou une lésion tissulaire, ou psychogène), ou sans cause prouvée (115).

## **Douleurs neuropathiques**

Les douleurs neuropathiques représentent un problème majeur de santé publique par sa prévalence (environ 6-7 % de la population générale est atteinte) (120,121). De plus les thérapeutiques présentent une efficacité limitée : seul 30 à 40 % des patients déclarent une diminution satisfaisante (plus de 50%) des douleurs grâce aux traitements pharmacologiques (122).

Tsubokawa et al. 1991 (59) a proposé la stimulation épидurale du cortex moteur (MCS) pour le traitement de douleurs neuropathiques résistantes au traitement pharmacologique. La rTMS haute fréquence sur M1 pourrait prédire les résultats de la MCS (123–126) et a été proposée pour sélectionner les patients répondeurs à la MCS (54)

La stimulation à haute fréquence de M1 controlatéral au côté douloureux est indiquée pour diminuer les douleurs neuropathiques avec un niveau A de preuve. L'efficacité d'une séance unique de rTMS persiste quelques jours et peut être augmentée et prolongée en répétant les séances (115).

La place de la rTMS dans l'arsenal thérapeutique doit encore être définie, si elle doit être utilisée comme traitement à long terme des douleurs neuropathiques par des séances multiples de rTMS ou si elle est une méthode de sélection des candidats pour la MCS (permettrait de confirmer l'indication mais pas d'exclure les patients à l'implantation) (115).

## **Douleurs non neuropathiques**

Un niveau C de recommandation est indiqué pour le traitement par rTMS à haute fréquence de M1 pour les SDRC (syndrome douloureux régional complexe) de type I (il n'y a pas d'études pour la SDRC de type II) (115).

L'antalgie de la stimulation de M1 à haute fréquence dans le cadre de fibromyalgies n'a pas été assez étudiée pour qu'elle ait un niveau de recommandation. De même aucune

conclusion ne peut être faite pour la stimulation haute fréquence de DLPFC pour diminuer les douleurs causées par fibromyalgie par manque d'étude (115).

La FDA approuve l'utilisation d'impulsions uniques de TMS en prévention et en traitement de migraines et le National Institute for For Health and Clinical Excellence (NICE) au Royaume-Uni supporte l'utilisation de la TMS en prévention et traitement de la migraine. Aucune recommandation ne peut être faite pour aucun protocole de rTMS dans le cadre de migraines par manque d'études satisfaisantes (115).

Aucune recommandation ne peut être faite dans le cadre de douleurs viscérales tant que de nouvelles études plus importantes contrôlées par placebo n'auront pas été réalisées (115).

## **b) Troubles moteurs.**

### **Stimulation du cortex dans la maladie de Parkinson.**

Niveau B de recommandation est fait pour la stimulation de la représentation de la main de M1 par rTMS basse ou haute fréquence pour la maladie de Parkinson. De même un niveau B est donné à la stimulation à haute fréquence de plusieurs site de M1 à haute fréquence. Au vu des études cet effet serait modeste, se pose la question de la pertinence clinique en tant que traitement. Cette option thérapeutique doit donc encore être améliorée. Un niveau B de la stimulation à haute fréquence de l'aire motrice supplémentaire pour un effet antiparkinsonien. Un niveau C de recommandation est accordé à la rTMS haute fréquence du DLPFC gauche pour le traitement de symptômes dépressifs associés à la maladie de Parkinson. Aucune recommandation ne peut être faite pour le contrôle des dyskinésies (pas de résultats répliquables, pas de larges études avec contrôle utilisant les mêmes cibles et les mêmes paramètres de stimulation). La recherche du protocole le plus efficace est encore en cours (115).

## **Stimulation basse fréquence du cortex moteur ou prémoteur pour la dystonie.**

Aucune recommandation ne peut être faite pour l'utilisation de la rTMS basse fréquence du DPMC (cortex prémoteur dorsal) pour la dystonie, même focale. Le cortex somato-sensoriel primaire a également été proposé, mais aucune recommandation ne peut être faite du fait du manque d'études (115).

## **Stimulation cérébelleuse lors de tremblements essentiels**

Niveau C pour l'utilisation de la rTMS basse fréquence du cervelet lors de tremblements essentiels (115).

## **Stimulation de la région motrice supplémentaire dans le syndrome de Tourette**

Aucune recommandation ne peut être faite pour la stimulation basse fréquence de la SMA (aire motrice supplémentaire) pour cette indication (115).

### **c) AVC.**

L'utilisation de la rTMS comme thérapeutique ou comme stratégie de récupération neurologique pour récupération d'un AVC date des années 2000. La stimulation corticale dans le cadre des accidents vasculaires cérébraux vise soit à corriger la plasticité cérébrale inadaptée induite par l'accident cérébrovasculaire, soit à améliorer la plasticité cérébrale adaptative au cours de la rééducation. Cet objectif peut être atteint en modifiant localement l'excitabilité corticale ou en modifiant la connectivité dans les réseaux neuronaux. La valeur thérapeutique potentielle et les mécanismes d'action de la stimulation sont dépendants de la taille et de la localisation de la lésion, ainsi que du temps écoulé entre le début de l'AVC et le traitement. Les recommandations peuvent donc dépendre si la rTMS a été appliquée ou non pendant la période de récupération aiguë, post-aiguë (subaiguë) ou chronique. La phase aiguë est généralement définie comme étant la période entre la première et la troisième semaine après un accident vasculaire cérébral. Le stade post-aigu (subaigu) est défini comme la période de temps qui suit immédiatement la sortie de l'unité de soins de courte durée jusqu'à la phase chronique, qui commence généralement six mois après le début de l'AVC. Le stade chronique est caractérisé par un ralentissement marqué du taux de récupération fonctionnelle naturel (115).

Trois types de troubles post-AVC semblent bénéficier le plus des techniques de stimulation corticale: déficit moteur, aphasie, et l'héminégligence (négligence spatiale unilatérale). Les essais thérapeutiques dans ces trois conditions visaient généralement à augmenter directement l'excitabilité de l'hémisphère ipsilésionnel ou à diminuer l'excitabilité de l'hémisphère contralésionnel, ce qui entraînait une réduction de son influence inhibitrice sur l'hémisphère lésé (115).

L'utilisation de la rTMS basse fréquence pour réduire l'hyperactivité de l'hémisphère contralésionnel doit être appréhendée avec précaution, en effet cette hyperactivité pourrait être adaptative et promouvoir la récupération d'AVC (127–129). Les effets prolongés de la rTMS dans le rétablissement d'AVC au long terme doivent également être évalués (au niveau clinique et quotidien). Ainsi, malgré la pertinence conceptuelle et l'efficacité possible ou probable de la rTMS dans les accidents vasculaires cérébraux, des

stratégies pour l'utilisation de la rTMS dans la pratique quotidienne ne peuvent pas encore être proposées (115).

Il convient de noter que l'application d'une stimulation augmentant l'excitabilité sur le site de la blessure dans la phase aiguë de l'AVC soulève des problèmes de sécurité, notamment le risque de convulsions. Cette préoccupation en matière de sécurité a également été évoquée chez les patients victimes d'un AVC chronique (130). Le risque pourrait être le même pour la stimulation contralésionnelle, car elle entraîne une augmentation indirecte (via les interactions interhémisphériques) de l'excitabilité dans l'hémisphère lésé. Toutefois, il n'y a pas de preuves mettant en évidence des problèmes de sécurité (y compris le déclenchement des crises convulsives) pour la stimulation contralésionnelle ou ipsilésionnelle chez les patients avec un antécédent d'AVC (115).

## **AVC moteur**

Un niveau B de recommandation est attribué à la rTMS basse fréquence du cortex moteur contralésionnel dans la phase chronique du rétablissement d'un AVC. La rTMS à haute fréquence ipsilésionnelle présente un niveau B de recommandation dans la phase aiguë ou post-aiguë de rétablissement. Les études n'ont pas montré laquelle de ces deux options thérapeutiques est la plus efficace (115).

## **Aphasie**

Efficacité possible (niveau C) de la rTMS basse fréquence sur le IFG (gyrus frontal inférieur) droit chez des patients avec différents types d'aphasies non sélectionnées dans la phase post-aiguë. Il semble plus approprié de considérer la rTMS avec des formes spécifiques d'aphasie (115).

Aucune recommandation est faite pour la rTMS basse fréquence pour le gyrus frontal inférieur droit (contralésionnel) chez des patients avec des aphasies non fluentes de Broca. Aucune recommandation ne peut être faite pour les protocoles de iTBS ou de rTMS

à haute fréquence ciblant des cibles corticales en ipsilésionnel chez des patients avec une aphasie non fluente de Broca (115).

Aucune recommandation pour la rTMS basse fréquence du gyrus temporal supérieur pour l'aphasie fluente de Wernicke (115).

### **Héminégligence ou négligence hémispatale.**

Aucune recommandation ne peut être faite pour l'utilisation de paradigmes conventionnels de rTMS (haute ou basse fréquence) pour le traitement d'héminégligence visuelle consécutive à un AVC (115).

Un niveau C de recommandation peut être fait pour la cTBS du cortex pariétal postérieur de l'hémisphère gauche contralésionnel dans le traitement d'héminégligence post AVC au stade post-aigu (115).

### **d) Sclérose latérale amyotrophique.**

La rTMS pourrait réduire l'excitabilité du cortex moteur et, par conséquent, il serait possible d'antagoniser l'excitotoxicité d'une transmission accrue du glutamate dans le système corticospinal moteur. Il a de plus été démontré que la rTMS module les niveaux plasmatiques du facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), puissant facteur de survie des motoneurones, chez l'homme (131–133). Un effet neuroprotecteur de la rTMS est également suggéré par une étude expérimentale qui démontre dans un modèle d'ischémie cérébrale transitoire chez les gerbilles que la rTMS haute fréquence administrée 2 à 5 jours avant que l'occlusion de l'artère carotide commune ait un effet protecteur contre la mort neuronale retardée des neurones de l'hippocampe (134). Toutefois aucune recommandation ne peut être faite pour la rTMS dans le cadre de la SLA. d'autres études sont nécessaires (115).

## **e) Sclérose multiple**

Aucune recommandation n'est possible pour cette indication, par absence d'études contrôlés reproductibles (115).

## **f) Épilepsie.**

Environ 20 % des patients atteints d'épilepsie généralisée primaire et jusqu'à 60 % des patients atteints d'épilepsie focale ne répondent pas correctement aux médicaments antiépileptiques et développent une épilepsie résistante aux médicaments (135). Étant donné que la rTMS module l'excitabilité corticale, qui est prépondérante dans la survenue de convulsions, le potentiel thérapeutique de cette technique a rapidement suscité son application dans le domaine de l'épilepsie (115).

La rTMS pour l'épilepsie n'a pu dégager qu'un niveau C de recommandation (du moins pour la rTMS basse fréquence des foyers épilepsie). Aucune autre recommandation ne peut être faite (115).

La classification thérapeutique et clinique de l'épilepsie pourrait avoir une influence sur les effets de la rTMS. Les effets thérapeutiques les plus importants ont été rapportés pour l'épilepsie FCD (dysplasie corticale focale) et néocorticale, ceci est dû à la localisation superficielle des foyers épileptiques sur la convexité hémisphérique (foyers fronto-centraux), donc aisément accessibles à la rTMS (136). Cependant dans la plupart des études le type d'épilepsie n'a pas été pris en compte, ce qui limite la valeur des études (115).

La sévérité de l'épilepsie pharmaco-résistante associée à la polythérapie antiépileptique est un autre facteur de confusion potentiel qui interfère probablement avec les changements moléculaires et synaptiques subtils qui sous-tendent la réponse à la rTMS (137). Malheureusement, le positionnement rTMS en tant que technique «palliative» de deuxième intention, comme alternative à la chirurgie pour l'épilepsie partielle inopérable, rend inévitable le recrutement de cas réfractaires pour les essais de rTMS (115).

Les fréquences de stimulations utilisées pour entraîner une réduction de survenue des crises varie de 0,3 à 1 Hz(138–145). L'utilisation de fréquences au-delà de 1 Hz n'est pas recommandée, à cause de l'augmentation du risque d'induction d'une crise (1,85).

Des études ont montré que l'utilisation de la rTMS chez des patients atteints d'épilepsie est sûre. Bae et al. 2007 (146) rapporte l'absence d'effets indésirables dans 83 % des cas. Pour les 17 % restants, l'effet indésirable le plus fréquent était des maux de têtes transitoires répondant aux analgésiques simples. Le deuxième effet indésirable retrouvé le plus souvent est un sentiment d'inconfort (ou de faiblesse). L'effet indésirable le plus redouté est la survenue d'une crise d'épilepsie. Sa survenue est rare (risque brut de 1,4 %) (146).

### **g) Troubles de la conscience.**

Une nouvelle application clinique de la rTMS s'intéresse aux troubles chroniques de la conscience, terme couramment utilisé dans la littérature pour indiquer un état végétatif (VS) ou un état de conscience minimale. Il n'y a cependant aucune preuve d'un effet thérapeutique de la rTMS pour un état végétatif, du moins avec les bobines conventionnelles et les paramètres de sécurité actuels. Aucun niveau de recommandation ne peut être fait pour cette indication (115).

### **h) Maladie d'Alzheimer.**

Aucune recommandation ne peut être faite pour cette indication par manque d'études contrôlées par placebo (avec des protocoles de stimulation et méthode d'évaluation semblables) rapportées par des groupes indépendants (115).

## **i) Acouphènes.**

Les acouphènes sont généralement la conséquence d'une lésion ou d'une maladie cochléaire aiguë ou chronique et ses corrélats neuronaux reflètent les modifications centrales induites par la désafférentation auditive (plasticité neuronale avec hypersynchronie ou hyperactivité des zones auditives et non auditives corticales et sous corticales) (147,148). L'hypothèse de la désafférentation des acouphènes est corroborée par plusieurs études expérimentales chez l'animal (149,150) et par l'imagerie fonctionnelle du cerveau humain (151). Ce dysfonctionnement du système nerveux central est la cible de la neuromodulation en utilisant la rTMS ou une stimulation corticale chronique avec des électrodes implantées chirurgicalement. La plupart des études utilisent la rTMS basse fréquence appliquée unilatéralement aux zones corticales temporales ou temporo-pariétales avec pour objectif inhiber un supposé cortex auditif hyperactif latéralisé (115).

La rTMS basse fréquence appliquée au cortex auditif est créditée d'un niveau B de recommandation en séances répétées. De nombreuses incertitudes demeurent quant à la pertinence actuelle de la rTMS pour traiter les acouphènes (surtout à long terme). La diminution des acouphènes est le plus souvent incomplète après la rTMS avec des variations importantes d'un individu à l'autre (il est rare d'avoir une disparition complète des acouphènes) (152,153). Pour plusieurs études cet effet dépend de la dose (154,155). Des études semblent mettre en évidence des facteurs prédictifs de la réussite de la rTMS : acouphène de courte durée (moins de 2 ans) (156,157), une audition normale (158). Cependant ceci n'a pas été confirmé lors d'analyse d'échantillons plus volumineux(159).

De plus en plus de données suggèrent que l'efficacité de la rTMS comme traitement des acouphènes peut être améliorée en stimulant les zones du cortex frontal ou préfrontal en plus de la TPC (cortex temporo-pariétal) (160–165).

## **j) Psychiatrie.**

### **Dépression.**

La dépression est un trouble mental courant, dont la prévalence annuelle est estimée entre 5 et 15 %. Tous les patients ne sont pas répondeurs aux traitements pharmacologiques classiques (166,167). Au moins 10 % des patients atteints de dépression majeure chronique sont non répondeurs à plusieurs traitements pharmacologiques (168). La rTMS semble le plus efficace lorsque elle est appliquée au stade aiguë chez des individus relativement jeunes (moins de 65 ans), présentant un niveau limité de résistance au traitement ou avec une réponse partielle au traitement (169). La rTMS est une option thérapeutique pour « the American Psychiatric Association » (APA), « the Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments » (CANMAT), et « the World Federation of Societies of Biological Psychiatry » (WFSBP). La FDA a validé « la rTMS comme indication dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs résistant à au moins un médicament antidépresseur » en octobre 2008 (115).

Les dépressions unipolaires et bipolaires représentent deux entités bien distinctes au vue de leur mécanismes physiopathologiques et de leur prise en charge. Dans la majorité des études évaluant l'effet de la rTMS sur la dépression ces deux entités sont mélangées sans différences (115).

Deux principales voies de recherches, basées sur l'asymétrie frontale d'activité corticale dans la dépression ont été développées. Tout d'abord la stimulation basse fréquence sur le DLPFC droit (semblerait il hyperactif dans la dépression). La stimulation haute fréquence sur le DLPFC gauche (semblerait-il hypoactif dans la dépression). Mais également la combinaison des deux approches (170–172). Actuellement il semblerait que la stimulation à haute fréquence sur plusieurs séances soit la plus utilisée (115).

Il a été prouvé que l'efficacité thérapeutique était significativement plus importante lorsque plus de 10 séances et plus de 1000 impulsions par séances sont réalisées (au moins pour la stimulation haute fréquence du DLPFC gauche), que l'intensité était supérieure à

100 % du seuil moteur de repos (173). Une méta-analyse a mis en évidence une implication similaire des paramètres de stimulation de la rTMS basse fréquence sur le DLPFC droit, montrant des taux de réponse plus élevés lorsque plus de 1200 impulsions étaient délivrées par séance (174).

Un niveau de recommandation A est associé à la rTMS basse fréquence et haute fréquence des DLPFC respectivement droit et gauche. Ceci s'applique aussi au traitement d'épisodes de dépression unipolaire d'intensité modérée non répondant à au moins une classe d'antidépresseur. Un niveau B de recommandation est associé à une efficacité additive de la rTMS quand elle est associée aux antidépresseurs. Un effet de potentialisation de la TMS sur les antidépresseurs est associé à un niveau C de recommandation. Possiblement pas de différence entre la stimulation du DLPFC droit ou gauche et pas d'intérêt de la stimulation bilatérale (115).

## **Troubles anxieux.**

Les troubles anxieux (par exemple le trouble de stress post-traumatique (PTSD), les troubles de panique (PaD)) sont souvent pris en charge par des antidépresseurs ou par psychothérapie (comprend les thérapies comportementales et cognitives qui ont montré leur efficacité). Ces traitements ne sont pas suffisants pour contrôler les symptômes chez certains patients (115).

Le trouble de stress post-traumatique présente un niveau C de recommandation pour l'utilisation de la rTMS haute fréquence appliquée sur le DLPFC droit (115).

Le niveau de preuve des études est insuffisant pour proposer des recommandations pour les troubles de panique et d'anxiété généralisée (115)

## **Troubles compulsifs obsessionnels.**

Aucune recommandation ne peut être faite pour aucun protocole de rTMS en traitement de troubles compulsifs obsessionnels, les critères d'inclusion et les paramètres de stimulation sont trop hétérogènes, ainsi qu'au vu du faible nombre de patients inclus (115).

## **Schizophrénie.**

### ***Hallucinations auditives***

Les zones cérébrales impliquées dans la perception de la parole pendant des hallucinations auditives (cortex auditif primaire et les aires associées du langage dans l'hémisphère gauche) montrent une hyperactivité pathologique, comme montré par neuro-imagerie (175,176).

Un niveau A de recommandation est associé à la stimulation basse fréquence par rTMS du TPC (cortex temporo-pariétal) gauche pour traiter les hallucinations auditives. Au regard de la pratique clinique, la rTMS basse fréquence du TPC gauche peut être proposée comme thérapie d'adjonction aux traitements pharmacologiques fonctionnels pour des phénomènes hallucinatoires persistants. Ce traitement s'applique particulièrement aux droitiers stabilisés qui continuent d'avoir des hallucinations. A noter également que l'effet de la rTMS basse fréquence peut être inférieure à 1 mois, malgré le fait qu'au moins 10 séances par semaine sont généralement réalisées (177). Lorsque la rechute survient après le traitement réussi de la rTMS, une nouvelle série de séances de rTMS peut être indiquée. Aucune recommandation ne peut être faite en ce qui concerne la maintenance possible pour éviter les rechutes, les données publiées sont très rares à ce sujet (115).

## ***Symptômes négatifs***

Il a été proposé que les symptômes cliniques peuvent être améliorés en restaurant ou du moins en diminuant l'activité du cortex frontal par rTMS haute fréquence sur le DLPFC. Cette stimulation pourrait améliorer les symptômes avec une augmentation de libération de dopamine dans le striatum ventral (178). Un niveau B de recommandation entoure la rTMS haute fréquence du DLPFC gauche. L'efficacité de la rTMS peut être due à un effet sur la composante dépressive de ces symptômes, car la rTMS haute fréquence de la DLPFC gauche est capable de produire des effets antidépresseurs dans différentes conditions. Enfin, la durée de l'effet était rarement décrite et aucune étude n'avait évalué les effets à long terme de la rTMS ou du traitement d'entretien. Aucune autre recommandation ne peut être faite pour les autres protocoles de stimulation (115).

### **k) Abus de substances, addictions.**

Il est difficile de prendre en charge ces troubles, il existe un fort taux de rechute, même en suivant un traitement de détoxification, pharmacologique et psychologique (179,180). L'utilisation de la rTMS en traitement de la toxicomanie et de l'état de manque repose sur la stimulation du DLPFC, qui joue un rôle majeur dans les mécanismes de contrôle inhibiteurs et les mécanismes de récompense descendants. Le DLPFC est dysfonctionnel dans ces troubles (181,182).

Un niveau C de recommandation peut être établi pour l'efficacité de la rTMS haute fréquence sur le DLPFC gauche pour réduire la consommation de cigarettes (115).

Pour l'alcool et le désir insatiable de nourriture aucune recommandation ne peut être faite par manque de données (115).

## I) Trouble de la conversion motrice

La gestion des symptômes neurologiques fonctionnels est difficile dans la pratique clinique, des résultats encourageants ont été observés grâce à la rTMS. Cependant, des données contrôlées sont nécessaires avant d'envisager l'utilisation de la rTMS dans ce domaine. Il reste à démontrer que la rTMS peut avoir un impact réel sur les mécanismes neuronaux de ce trouble et un bénéfice thérapeutique à long terme, en plus d'induire un effet placebo non spécifique et des modifications immédiates liées au mouvement produit dans un membre parétique (115).

## m) résumé des niveaux de recommandation

<i>Douleur neuropathique</i>	Effet antalgique de la stimulation haute fréquence et absence d'effet de la stimulation basse fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau A)
<i>Douleur non neuropathique</i>	
Fibromyalgie	Effet antalgique probable ou possible de la rTMS motrice/préfrontale gauche à haute fréquence (niveau B/C)
Migraine	Pas de recommandation
SDRC type I	Effet antalgique possible de la rTMS à haute fréquence de M1 controlatéral à la douleur (niveau C)
Douleur viscérale chronique	Pas de recommandation
<i>Mouvements anormaux</i>	
Dystonie focale	Effet anti-dystonique possible de la rTMS à basse fréquence du cortex prémoteur (niveau C)
Maladie de Parkinson	Effet antidépresseur possible de la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence dans la maladie de Parkinson (niveau C) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à haute fréquence sur l'AMS (niveau B) Effet antiparkinsonien probable de la rTMS à basse ou haute fréquence sur M1 de la main ou à haute fréquence sur plusieurs sites de M1 (niveau B) Probablement pas d'effet antiparkinsonien de la TBS (niveau B)
<i>Tics (Syndrome de Gilles de la Tourette)</i>	Pas de recommandation
Tremblement essentiel	Effet possible de la rTMS du cervelet à basse fréquence sur le tremblement essentiel (niveau C)
<i>Pathologies neurovasculaires</i>	
AVC moteur	Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique, et de la rTMS à haute fréquence du cortex moteur lésé dans l'AVC moteur (post-)aigu ou chronique (niveau B)
Aphasie de Broca	Effet possible de la rTMS à basse fréquence du gyrus frontal inférieur gauche dans l'aphasie de Broca post-AVC (niveau C)
Négligence hémispatale	Pas de recommandation
<i>Epilepsie</i>	Effet antiépileptique possible de la rTMS à basse fréquence (cible à déterminer) (niveau C)
<i>Acouphènes</i>	Effet possible de la rTMS (cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les acouphènes en séance unique (niveau C) Effet probable de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal (côté?) sur les acouphènes en séances répétées (niveau B)
<i>Pathologies psychiatriques</i>	
Troubles anxieux	Effet possible de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral (côté de la cible et fréquence de stimulation à déterminer) sur les états de stress post-traumatiques (niveau C) Possiblement pas d'effet de la rTMS du cortex préfrontal dorsolatéral à basse fréquence sur les troubles obsessionnels compulsifs (niveau C)
Épisode dépressif majeur	Effet antidépresseur certain de la rTMS à haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et à basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit (niveau A). Possiblement pas de différence entre les stimulations droites ou gauches et pas d'intérêt d'une stimulation bilatérale (niveau C)
Schizophrénie	Effet certain de la rTMS à basse fréquence du cortex temporo-pariétal gauche sur les hallucinations auditives (niveau A) Pas de recommandation sur les symptômes négatifs de la schizophrénie

Figure 29 : Résumé des recommandations concernant l'efficacité de la rTMS (115)

## **n) Indications potentielles proposées par Herrero Babiloni et al. 2018 (119)**

### **TMS et apnée obstructive du sommeil.**

L'apnée obstructive du sommeil (SAOS) est un trouble respiratoire du sommeil défini selon l'American Academy of Sleep Medicine comme une gêne à la ventilation normale pendant le sommeil. La prévalence du SAOS varie entre 7,0% et 49,7% chez les hommes et entre 3,0% et 23,4% chez les femmes (183,184).

La TMS a permis d'apprendre sur la physiopathologie du SAOS, mettant en évidence des irrégularités dans l'excitabilité corticale : principalement une augmentation du SMR et de la CSP (période de silence cortical: une pause dans l'activité EMG lors d'un mouvement produite par la TMS ; bien que la première partie de la période de silence soit dûe en partie à la réfractarité de la moelle épinière, la dernière partie est entièrement dûe à l'inhibition corticale qui est semble-t-il médiée par les récepteurs GABA-B). Une diminution de la plasticité neuronale et des altérations du système cholinergique :SAI réduite (inhibition afférente de courte latence) ont également été observées. La SAI mesure l'activité cholinergique centrale ainsi que l'excitabilité et l'intégrité du système sensorimoteur (119).

A été émise l'hypothèse que la TMS pourrait être utilisée comme technique de stimulation des muscles dilatateurs des voies respiratoires supérieures (muscles sous-mentaux) chez les patients atteints de SAOS afin d'améliorer le flux inspiratoire maximal pendant le sommeil sans réveiller le patient (185). Lors de cette étude cinq à dix impulsions de TMS uniques et non consécutives ont été appliquées à la fin de l'expiration et au début de l'inspiration chez 14 patients présentant un SAOS modéré à grave. Différentes intensités ont été utilisées allant du seuil moteur sous-mental à la plus faible intensité associée systématiquement à l'éveil. La stimulation cible la zone antéro-latérale du cortex moteur primaire non dominant (0–6 cm antérieur et 6–10 cm latéral par rapport au sommet) au cours du mouvement oculaire non rapide (stade 2 du sommeil) et des cycles respiratoires isolés. L'étude rapporte que la stimulation augmente le débit inspiratoire

maximal et le volume inspiratoire des cycles respiratoires à débit limité. Ils ont conclu que la TMS permet aux muscles sous-mentaux d'être recrutés pendant le sommeil, augmentant les inspirations sans éveiller les sujets atteints de SAOS. Ces résultats ont également été confirmés dans une étude menée par le même groupe d'investigateurs pour des cycles respiratoires consécutifs utilisant le même protocole de stimulation, confirmant la pertinence de la TMS appliquée sur la représentation corticale des muscles sous-mentaux en tant qu'option de traitement alternatif potentiel pour SAOS (186).

Le même groupe a également exploré l'utilisation de paradigmes de rTMS pour le recrutement de muscles sous-mentaux chez les patients atteints de SAOS, afin d'obtenir des résultats plus durables. Trois paradigmes de stimulation ont été appliqués : 5 Hz pendant 0,8 seconde; 25 Hz pendant 0,2 seconde; et 25 Hz pendant 0,4 seconde sur la même région corticale que celle décrite dans leurs études antérieures. Les résultats n'ont montré aucune différence entre les mesures de référence et les mesures post-rTMS, ce qui suggère que ces protocoles de rTMS ne fournissent aucune amélioration du débit d'air des respirations à débit limité (187).

En conclusion bien qu'un protocole de TMS soit apparu comme une alternative thérapeutique possible pour certains patients atteints de SAOS, les premières études sur la rTMS ont montré des données contradictoires. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la TMS dans le cadre de SAOS (119).

## **TMS et bruxisme nocturne**

Classiquement la prise en charge du bruxisme nocturne repose sur l'utilisation de gouttières. Le mécanisme d'action exact n'est pas bien compris, mais il semble que leur utilisation est efficace pour gérer les conséquences du bruxisme nocturne (188). Une autre approche repose sur l'utilisation de la pharmacothérapie (clonazépam et la clonidine) (189–192). La toxine botulique injectée par voie intramusculaire est un autre médicament qui a gagné en popularité ces dernières années, les études font toutefois état de résultats mitigés (188). Parmi les autres médicaments qui ont été utilisés avec moins de succès figurent le propranolol, l'amitriptyline, le pramipexole, la bromocriptine, la gabapentine, le tryptophane et la lévodopa (188,193).

L'utilisation de la TMS pour cette indication est limitée. Seules 3 études connues des auteurs l'ont étudié : deux en tant qu'outil d'exploration et un pour le traiter (119).

Des impulsions uniques de TMS et par paires ont été réalisées afin d'étudier l'excitabilité du cortex moteur à l'éveil chez les participants présentant un bruxisme nocturne dans 2 études (194,195). Les PEM dans les muscles masséters et le cycle de récupération du réflexe inhibiteur du masséter (MIR), qui est composé des périodes silencieuses précoces (SP1) et des périodes silencieuses tardives (SP2), ont été analysés et comparés aux témoins dans les deux études. Aucune différence dans les PEM et les SP n'a pu être mise en évidence en ce qui concerne les groupes avec la TMS à impulsion unique. En revanche, avec le TMS à double impulsion, la récupération de SP2 était plus faible chez les patients atteints de bruxisme nocturne dans les 2 études, ce qui suggère une excitabilité corticale accrue.

Dans une étude pilote (196), 12 sujets souffrants de bruxisme nocturne ont suivi un protocole de rTMS (1 séance par jour, pendant 5 jours consécutifs soit 5 séances de 20 min à une fréquence de 1 Hz et 80 % de l'intensité du seuil moteur actif sur la représentation des deux masséters du cortex somatosensoriel, les sujets sont éveillés et au repos). L'activité des masséters (enregistré par EMG) ainsi que les douleurs engendrées par l'activité musculaire (mesuré par échelle d'évaluation numérique) ont été évaluées au début, pendant et 5 jours après le traitement. Les résultats ont montré une diminution significative de l'activité des masséters et de la douleur au cours du traitement et lors du suivi. Ceci suggère que 5 séances de rTMS à 1 Hz pourraient être une option pour traiter le bruxisme nocturne. Cette étude présente cependant un faible niveau de preuve (absence de groupe contrôle, conception ouverte) (119).

L'utilisation de la TMS dans le cadre de bruxisme nocturne semble altérer l'excitabilité corticale, il y a cependant trop peu d'études pour lui donner une place dans la prise en charge (119).

## **VIII. Efficacité de la rTMS dans le cadre des douleurs oro-faciales chroniques**

Une revue systématique de Herrero Babiloni et al. 2018 (197) a étudié l'efficacité de la TMS et de la tDCS (stimulation transcrânienne à courant direct) dans la réduction de l'intensité de la douleur clinique dans les douleurs oro-faciales (OFP) chroniques. Le terme de douleur oro-faciale chronique englobe différents troubles douloureux non rémittents situés au niveau de la face et/ou dans la bouche (198). Ces douleurs ont une prévalence de 22% aux USA (soit 39 millions) (199). Lorsque les douleurs persistent plus de 6 mois, on parle de douleurs chroniques. Ces dernières sont souvent associées à une détresse physiologique, invalidité, et diminution de la qualité de vie (200,201). Les traitements ne sont pas toujours efficaces, certaines douleurs sont réfractaires aux traitements conventionnels (197).



*Figure 30: Dispositif de stimulation électrique transcrânienne par courant direct (233).*

Le nerf trijumeau possède un certain nombre de structures distinctes et de spécialisations associées qui ne sont pas retrouvées dans les nerfs spinaux. Avec notamment l'innervation de tous les sens spaciaux, un pourcentage plus élevé de fibres C que de fibres A-  $\delta$  dans certains tissus (la pulpe dentaire), une coalescence élevée entre les racines sensorielles et motrices (202–204). Les différences anatomiques et fonctionnelles du nerf trijumeau rendent les troubles OFP moins comparables aux autres troubles des nerfs spinaux (197).

La rTMS a été utilisée davantage dans les douleurs neuropathiques, les états pathologiques présentant des caractéristiques neuropathiques et non clairement définies, les douleurs faciales atypiques. Seulement quatre études sur la rTMS ont été spécifiquement conçues pour les OFP (205–208). Toutes les études tDCS ont été exclusivement conçues pour les troubles OFP, explorant le rôle du tDCS dans le traitement de neuropathie du trijumeau ou TMD (troubles temporo-mandibulaires). Les 11 études de TMS regroupent 162 patients, les 3 de tDCS regroupent 66 patients (197).

## a) Caractéristiques des études

Tableau 5: Caractéristiques des études évaluées dans la revue systématique

Étude	Pays	Design	OFP	Critère d'inclusion	Critère d'exclusion
<i>Études utilisant la TMS</i>					
Andre-Obadia et al. 2018 (209)	France	Crossover	Neuropathie du trijumeau	Douleur neuropathique pharmaco-résistante depuis au moins 1 an, avec une médication stable pendant le mois précédant.	Épilepsie, addiction, migraine, matériel ferromagnétique intracrânien ou stimulateur implanté (intracérébral ou non)
Ayache et al. 2016 (210)	France	Crossover	Neuropathie du trijumeau après une chirurgie, douleur faciale atypique après une chirurgie dentaire	Douleur neuropathique unilatérale réfractaire chronique, médication stable	Pas de contre indication à la stimulation magnétique, incluant l'absence d'antécédent d'épilepsie et les implants ferromagnétiques
Borckardt et al. 2009 (211)	USA	Crossover	Neuropathie du trijumeau, douleur faciale atypique	Douleur neuropathique chronique depuis au moins 1 an	Antécédents familiaux d'épilepsie, épilepsie, matériel implanté, antécédents de tumeurs ou d'anormalités du cerveau, métal implanté dans la tête le cou ou la poitrine, médicaments diminuant le seuil épileptogène
Fricova et al. 2013 (205)	République Tchèque	Parallèle	Neuropathie du trijumeau après une chirurgie dentaire ou neuronale, douleur faciale atypique	Patients de 18 à 65 ans avec des douleurs faciales pharmaco-résistantes depuis au moins 6 mois et une médication stable	Lésions cérébrales importantes, pathologies importantes, épilepsie, implants métalliques dans le corps
Hosomi et al. 2013 (212)	Japon	Crossover	Douleur neuropathique du trijumeau	Patients d'au moins 20 ans avec des douleurs neuropathiques (critère IASP) depuis au moins 6 mois, médication stable	Incapacité à remplir le questionnaire, démence, aphasie, pathologie psychiatrique majeure, idées suicidaires, grossesse, contre indications à la TMS
Khedr et al. 2005 (213)	Egypte	Parallèle	Neuropathie du trijumeau	Diagnostic de neuropathie du trijumeau avec le critère IASP	Matériel métallique intracrânien, pacemaker ou autre matériel, ischémie du myocarde extensive et épilepsie

Kohutova et al. 2017 (206)	République Tchèque	Parallèle	Douleur oro-faciale chronique	Patients âgés de 18 à 65 ans avec des douleurs faciales pharmaco-résistantes depuis au moins 6 mois avec une médication stable	Lésions cérébrales importantes, pathologies importantes, épilepsie, implants métalliques dans le corps
Lefaucheur et al. 2001 (214)	France	Crossover	Neuropathie du trijumeau après chirurgie	Douleur neuropathique pharmaco-résistante unilatérale chronique	Antécédent d'épilepsie
Lefaucheur et al. 2004 (215)	France	Crossover	Lésion du nerf trijumeau (échec de la chirurgie)	Douleur neuropathique pharmaco-résistante unilatérale chronique	Antécédent d'épilepsie
Lindholm et al. 2015 (207)	Finlande	Crossover	Douleur neuropathique du trijumeau, douleur faciale atypique, BMS	Douleur neuropathique quotidienne chronique (ICDH 2013), avec 4/10 d'intensité douloureuse, médication stable	Antécédent d'épilepsie, pacemaker, AVC majeur, autres contre indications à la TMS
Umezaki et al. 2016 (208)	USA	Parallèle	BMS	Sensation quotidienne de brûlure bilatérale profonde de la muqueuse orale depuis au moins 4-6 mois, d'intensité constante/croissante pendant la journée, pas de détérioration mais amélioration possible en mangeant/buvant, pas d'interférence avec le sommeil et aspect normal, médication stable	Inflammation ou maladie auto-immune évidente, état psychiatrique primaire actuel, antécédent d'abus de substance, antécédent d'épilepsie, chirurgie cérébrale, hypertension intracrânienne, pacemaker ou autre implant métallique, changement de médication 4 semaines avant ou pendant l'essai thérapeutique
<i>Études utilisant la tDCS</i>					
Donnell et al. 2015 (216)	USA	Parallèle	Troubles temporo-mandibulaires	Patients âgés de 18 à 65 ans avec des TMD chroniques quotidiens (RDC), non contrôlé avec un traitement conventionnel depuis 1 an, intensité de la douleur 3/10 deux semaines avant l'étude et médication stable	Douleur non principalement due à la TMS myofasciale, antécédent de troubles neurologiques (épilepsie, dépression majeure, AVC, neuropathie ou douleur neuropathique)
Hagenacker et al. 2014 (217)	Allemagne	Crossover	Neuropathie du trijumeau	Neuropathie du trijumeau classique avec ou sans douleur persistante concomitante (ICDH) les 6 mois précédants avec une médication stable	Autres troubles douloureux et autres troubles du système nerveux
Oliveira et al. 2015 (218)	Brésil	Parallèle	Troubles temporo-mandibulaires	Patients avec des douleurs myofasciales ou avec une limitation de l'ouverture buccale (RDC), une intensité de la douleur de 4/10 durant les 6 derniers mois	Thérapie physique dans le mois passé, rhumatisme ou maladie cardiovasculaire, implant métallique dans le cerveau ou le crâne

## b) Paramètres et résultats principaux

Tableau 6: Méthodologie et résultats principaux des études incluses dans la revue systématique utilisant la TMS

Étude	Taille échantillon	Age année (moyenne±e cart type)	Femme	Intensité de la douleur 0-10 (moyenne ± écart type)	Type	Zone cible	Fréquence, intensité	Impulsion/ séance, Nombre de séances	Effets indésirables	Résultats principaux
Andre-Obadia et al. 2018 (209)	12	Non disponible <sup>b</sup>	9 (75%)	7,05 ±0,54	rTMS	Représentation de M1 de la main ou la face	20 Hz, 90 % SMR	1600/séance, 1 séance	Non disponible	Réduction significative de la douleur lors de la représentation de M1 de la main mais lors de la stimulation de la représentation de la face
Ayache et al. 2016 (210)	16	50,6 ±11,3	11 (69%)	Non disponible <sup>b</sup>	rTMS	Représentation de M1 de la main ou la face	10 Hz, 90 % SMR	3000/séance, 3 séances	Aucun	Pas de réduction significative de la douleur
Borckardt et al. 2009(211)	3	47,7 ±13,1	2 (67%)	Non disponible <sup>b</sup>	rTMS	Cortex préfrontal gauche	10 Hz, 100 %SMR	4000/séance, 3 séances	Non disponible	Réduction significative de la douleur lors du contrôle de l'humeur, sommeil et niveaux d'activité
Fricova et al. 2013 (205)	13 actif 10 placebo	Non disponible <sup>b</sup>	Non disponible <sup>b</sup>	5,6 <sup>a</sup> actif 5,7 <sup>a</sup> placebo	rTMS	Représentation somatotopique de M1 de la zone oro-faciale affectée	20 Hz, 95 % SMR	720/séance, 5 séances	Non disponible	Réduction significative de la douleur et des seuils mécaniques à la fin du traitement maintenu 2 semaines
Hosomi et al. 2013 (212)	6	Non disponible <sup>b</sup>	Non disponible <sup>b</sup>	Non disponible <sup>b</sup>	rTMS	Représentation de M1 de la face	5 Hz, 90 % SMR	500/séance, 10 séances	Non disponible	Réduction significative immédiate de la douleur effets cumulatifs non disponibles pour la face
Khedr et al. 2005 (213)	14 actif 14 placebo	Non disponible <sup>b</sup>	Non disponible <sup>b</sup>	7,9 <sup>a</sup> actif 7,7 <sup>a</sup> placebo	rTMS	Représentation de M1 de la main	20 Hz, 80 % SMR	1000/séance, 5 séances	Aucun	Réduction significative de la douleur immédiatement après le traitement maintenu pendant 2 semaines après
Kohutova et al. 2017 (206)	10 actif 9 placebo	55,5 ±12,7 59,3 ±14,9	6 (60%) 6 (67%)	5,9 ±1,6 actif 6,0 ±1,2 factice	iTBS	Représentation somatotopique de M1 de la zone oro-faciale affectée	50 Hz, 90 % SMR	600/séance, 1 séance	Légers maux de tête	Réduction modeste significative de la douleur après le traitement mais pas 2 semaines après

Lefaucheur et al. 2001 (214)	7	57,2	Non disponible <sup>b</sup>	5,9 actif <sup>a</sup> 6,0 factice <sup>a</sup>	rTMS Représentation de M1 du masséter	10 Hz, 80 % SMR	Non disponible, Aucun 1 séance	Réduction significative de la douleur après le traitement maintenu 8 jours après
Lefaucheur et al. 2004 (215)	12	Non disponible	Non disponible	Non disponible <sup>b</sup>	rTMS Représentation de M1 de la main	10 Hz, 80 % SMR	Non disponible, Aucun 1 séance	Réduction significative de la douleur après le traitement
Lindholm et al. 2015 (207)	16	59,5 ±9,3	14 (88%)	5,4 actif <sup>a</sup> 5,4 factice <sup>a</sup>	rTMS a) Représentation controlatérale de S1/M1 de la face si symptômes unilatéraux et S1/M1 droit si bilatéraux, b) S2/M2 côté droit	10 Hz, 90 % SMR	1000/séance, 1 séance	Aucun Réduction significative de la douleur et diminution du score BPI après simulation de S2/M2
Umezaki et al. 2016 (208)	12 actif 8 placebo	63,4 ±10,8 64,4 ±8,4	11 (92%) 7 (88%)	6,8 actif <sup>a</sup> 7,2 factice <sup>a</sup>	rTMS Cortex préfrontal gauche	10 Hz, 110 % SMR	3000/séance, 10 séances	Légers maux de tête Réduction significative de la douleur immédiatement après le traitement, maintenu 60 jours après le début du traitement. Pas de réduction des scores psychosocial.

<sup>a</sup> : intensité de la douleur obtenu par estimation visuelle de graphiques ; <sup>b</sup> : pour le sous groupe de la face

Tableau 7: Méthodologie et résultats principaux des études incluses dans la revue systématique utilisant la tDCS

Étude	Taille de l'échantillon	Age année (moyenne ±écart type)	femme	Intensité de la douleur (moyenne ± écart type) (0-10)	Aire ciblée	Intensité, nombre de séances	Durée	Effets indésirables	Résultats principaux
Donnell et al. 2015 (216)	12 actifs 12 placebo	34,8 ±13,7 35,6 ±15,7	12 (100 %) 12 (100 %)	3,4 ±1,5 3,7 ±1,4	2 anodes au niveau de M1 (représentation de la face), 2 cathodes antérieures (FC3+FC5)	2mA, 5 séances	20 min	Légers maux de tête, picotements, somnolence	Amélioration significative de la douleur et de l'ouverture buccale, maintenu 4 semaines après
Hagenacker et al 2014 (217)		58,7 ±6,0	5 (50%)	6,7 ±1,3 7,2 ±1,2	Anode au niveau de M1, cathode sous-orbitaire	1 mA, 14 séances	20 min	Légères démangeaisons et picotements	Amélioration significative de la douleur, pas la fréquence. Cela a fonctionné pour les cas purement paroxystiques mais pas ceux avec des douleurs persistantes.
Oliveira et al 2015 (218)	16 actifs 16 placebo	23,8 ±7,3 25,5 ±6,3	15 (94%) 14 (88%)	5,5 ±1,4 6,3 ±1,2	Anode au niveau de M1, cathode sous-orbitaire	2mA, 5 séances	20 min	Aucun	Les 2 groupes ont eu une amélioration significative même si aucune différence n'a été observée entre les 2 groupes

BPI : questionnaire concis sur la douleur, S2 cortex somato-sensoriel secondaire, M2 : cortex moteur secondaire

## c) Résumés des études

### **Andre-Obadia et al. 2018 (209)**

L' étude évalue l'éventuelle influence de la somatotopie sur l'effet de la rTMS dans un échantillon de patients présentant des douleurs neuropathiques. Cet essai randomisé en simple aveugle contrôlé par placebo chez des patients atteints de douleurs neuropathiques chroniques des membres supérieurs ou de la face compare la diminution de la douleur lorsque la rTMS est réalisée au niveau de la zone corticale correspondant à la somatotopie de la zone douloureuse (main ou face) ou en dehors de celle ci. 35 patients ont été inclus, 32 ont terminé le protocole :12 présentaient des douleurs neuropathiques pharmaco-résistantes au niveau de la face et 20 au niveau des membres supérieurs. Trois séances de rTMS sont réalisées pour chaque patient (2 actives et une factice). Chaque séance (active ou factice) comprend 20 trains de 80 stimulations à une fréquence de 20 Hz et 90 % d'intensité du seuil moteur avec un intervalle inter-train de 84 sec pour une durée 26 min.

Les résultats de cette étude ne sont pas en faveur d'un effet somatotopique du site de stimulation sur la diminution de la douleur. Aucune association significative n'a été mise en évidence entre le site cortical ciblé et le pourcentage de patients montrant une diminution significative de la douleur. Des preuves indirectes d'une supériorité de la rTMS sur la zone motrice de la main ont été obtenues. Le pourcentage de soulagement de la douleur après la rTMS lorsque la zone cible était la représentation de la main était significativement plus élevé que celui après la stimulation de la zone du visage. Seule la rTMS ciblant la zone de la main différait du placebo en nombre de patients ayant eu une amélioration. Cette étude est en faveur d'une plus grande efficacité de la stimulation de la représentation de la main pour les douleurs faciales ainsi que des membres supérieurs.

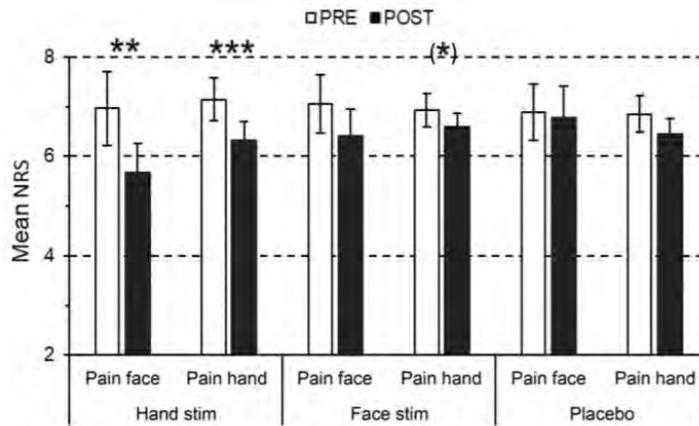


Figure 31 : Effets de la rTMS sur les scores NRS dans les 3 conditions de stimulation. La stimulation de l'aire de la face induit une légère diminution de la douleur pour les membres supérieurs, mais la différence reste non significative après correction (\*) \*\*\*  $p < 0,001$  ; \*\*  $p < 0,01$ .

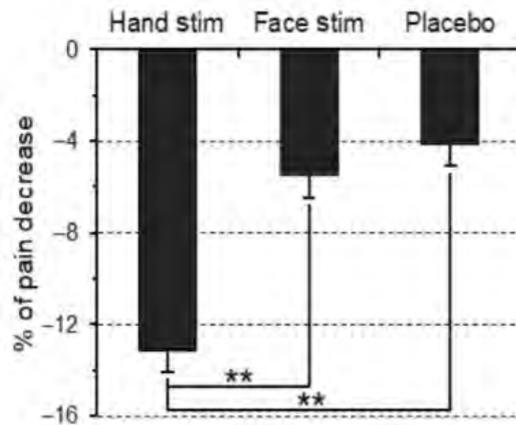


Figure 32 : Effets de la rTMS sur la diminution de la douleur (en pourcent). À noter que la diminution de la douleur obtenue après la stimulation de la zone de la face ne diffère pas significativement du placebo. \*\*  $p \leq 0,005$

Analgesic effect	Hand stimulation		Face stimulation		Placebo	
Clinically significant	7	16	2	8	3	6
Mild	9		6		3	
Nonsignificant		16		24		26

Figure 33: distribution du nombre de patients en considérant le degré de l'effet antalgique et le type de stimulation.

**Ayache et al. 2016 (210)**

L'objectif est d'évaluer l'apport de la navigation en rTMS. L'effet d'une stimulation factice sans navigation sur le cortex moteur M1 controlatéral au côté douloureux au niveau du point de stimulation moteur de la main, la stimulation sans navigation avec même cible, la stimulation avec navigation de la zone de représentation anatomique de la zone douloureuse ont été évaluées. 66 patients ont été inclus, avec différentes douleurs neuropathiques (périphériques ou centrales). Les douleurs concernaient la face (unilatérales ou franchement asymétriques) pour 16 patients. Pour 7 patients l'origine des douleurs faciales étaient une chirurgie dentaire, névralgie du trijumeau avec lésion nerveuse secondaire à un traitement chirurgical antérieur pour 9 patients. Chaque séance dure 15 min, 30 trains de 10 sec sont réalisés (soit 3000 pulsations,) avec un intervalle inter-trains de 20 sec à une fréquence de 10 Hz et une intensité de 90 % du seuil moteur de repos.

Cette étude permet de confirmer qu'une séance unique de rTMS haute fréquence délivrée au niveau de M1 produit un effet antalgique significatif statistiquement de courte durée chez des patients ayant des douleurs neuropathiques chroniques comparé à une stimulation factice. L'effet antalgique est obtenu lorsque la stimulation est guidée par navigation ou lorsqu'on cible le point de stimulation moteur de la main. Cependant la réduction de la douleur au 2 et 3<sup>ème</sup> jour après la rTMS était similaire pour les deux procédures. Seul la navigation produisait une antalgie significative pour la semaine entière suivant la séance. Ceci serait donc en faveur de la navigation. La non efficacité de la rTMS sur les patients avec des douleurs faciales peut s'expliquer par un manque de puissance statistique (échantillon trop petit) ou un biais dans le recrutement d'un nombre significatif de patients de non répondeurs. Les résultats ont également montré que la rTMS est efficace uniquement chez des patients répondeurs sélectionnés.

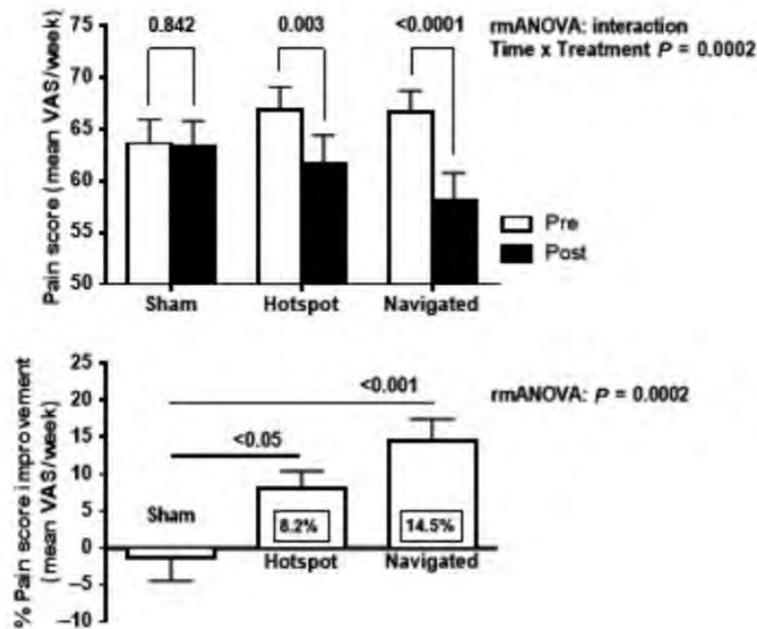


Figure 34: Valeur moyenne des scores de douleur (graphique du haut), et pourcentage de réduction des scores douloureux (graphique du bas) enregistré pour la semaine avant et la semaine après chaque séance de stimulation (factice, ciblage du hotspot et de la procédure de navigation).

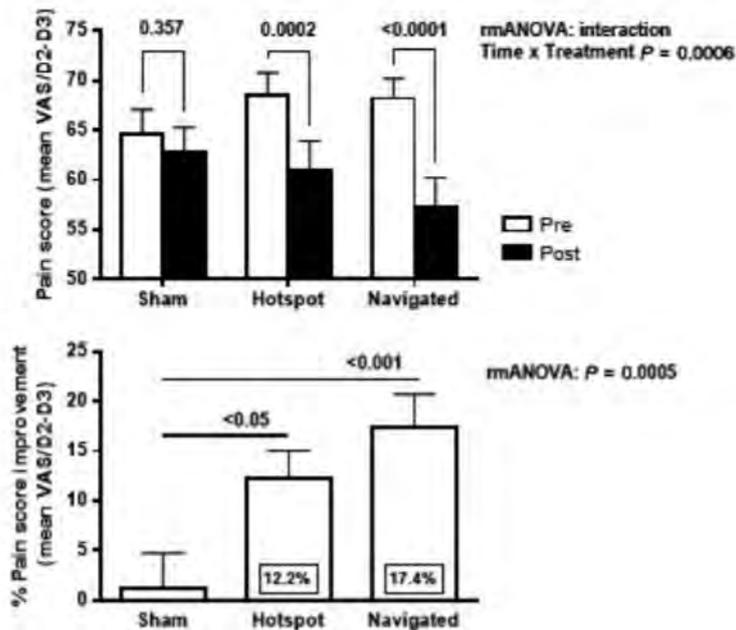


Figure 35: Valeur moyenne des scores de douleur (graphique du haut), et pourcentage de réduction des scores douloureux (graphique du bas) enregistré pour les jours 2 et 3 après chaque séance de stimulation (factice, ciblage du hotspot et de la procédure de navigation).

**Borckardt et al. 2009 (211)**

L'étude évalue les effets de la rTMS sur la douleur, l'humeur, le fonctionnement et les seuils de douleur chez quatre patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Cet essai pilote a été réalisé suivant un design crossover en simple aveugle contrôlé par placebo. Chaque participant a reçu trois séances réelles et trois séances placebo de rTMS au niveau du cortex préfrontal gauche à une fréquence de 10 Hz, une intensité de 100% du seuil moteur au repos, 10 secondes allumées, 20 secondes éteintes pendant 20 minutes (4000 impulsions) pour chacune des séances TMS.

L'analyse des séries chronologiques au niveau de chaque patient a montré que la TMS active était associée à une diminution significative de la douleur quotidienne moyenne chez 3 des 4 participants. Ces effets étaient indépendants des changements d'humeur pour deux des participants. Au niveau du groupe, une diminution de 19% de la douleur quotidienne en moyenne, de la douleur maximale et minimale a été observée tout en contrôlant les changements d'humeur, de niveau d'activité et de sommeil. La TMS réelle était associée à une réduction de 14% des scores NPS (échelle de douleur neuropathique), une réduction de 43% des scores CES-D (centre étude épidémiologique-dépression) et une réduction de 44% des scores BDI (inventaire de dépression de Beck). Celles-ci étaient toutes plus importantes que les réductions associées à la TMS factice (4%, 10% et 19%, respectivement). La TMS placebo était associée à une amélioration de 12% des scores de fonctionnalité BPI (questionnaire concis sur la douleur), tandis que la TMS réelle n'était associée qu'à une amélioration de 6%. Les effets de la TMS active étaient significativement plus importants que la stimulation factice. La TMS active était associée à des augmentations des seuils de douleur thermique et mécanique, contrairement à la stimulation factice. La TMS factice n'a pas provoqué de changement significatif des seuils thermiques ou mécaniques.

**Fricova et al. 2013 (205)**

Pour cette étude 23 patients souffrant de douleurs oro-faciales chroniques (névralgie du trijumeau, douleur oro-faciales atypiques, névralgie post-herpétique, douleur d'origine dentaire) pharmaco-résistantes ont été inclus. 17 des 23 patients inclus présentent une névralgie du trijumeau secondaire (dont 11 liées à une chirurgie dentaire, les 6 autres ont une névralgie secondaire suite à une chirurgie ou neurochirurgie de la tête). Un groupe a reçu cinq séances en continu pendant les jours ouvrables (jours 1-5). L'application individuelle de rTMS comprenait un train de 20 impulsions répétées 36 fois (720 impulsions/séance) avec une fréquence de 20 Hz, un intervalle inter-train de 1,9 s, ciblant la zone contralatérale du cortex moteur correspondant à la zone somatotopique de la région douloureuse et en utilisant une intensité de 95% du seuil moteur à des intervalles de 2 semaines après le traitement par rTMS (jour 21). Le second groupe a reçu une stimulation placebo. Dans tous les cas, l'évaluateur était en aveugle du type de stimulation réalisée.

Cette étude a confirmé que la rTMS à une fréquence de 20 Hz est efficace dans le traitement des douleurs oro-faciales chroniques. L'évaluation subjective des scores d'EVA intra et intergroupes, par rapport au groupe témoin, a montré des effets immédiats et différés dans les mesures ultérieures. La stimulation active est plus efficace que la stimulation factice. Dans tous les cas il y a la diminution de l'effet après la troisième stimulation qui dure jusqu'à 14 jours. La stimulation pendant 5 jours a un effet antalgique très fort. Cet effet n'est stabilisé qu'après 14 jours de stimulation à 20 Hz.

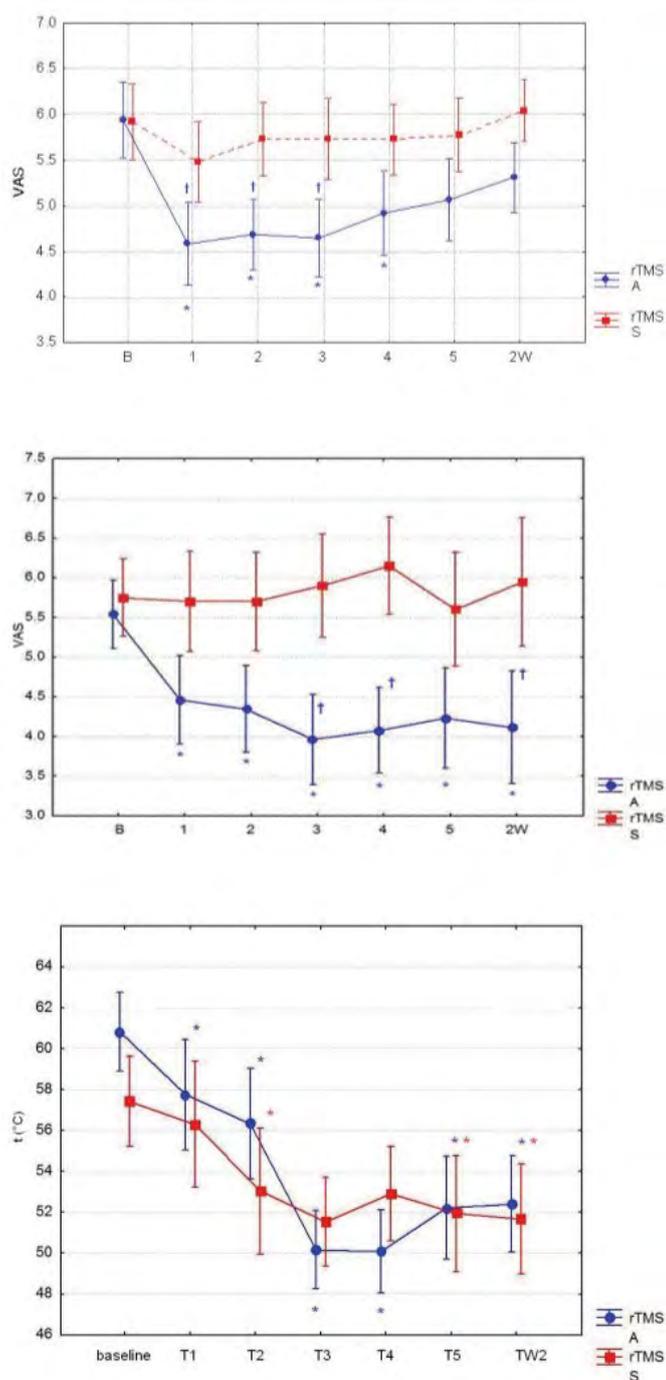


Figure 36: De haut en bas effet clinique de la rTMS (10 Hz, 20 Hz) sur la douleur (mesuré par une échelle visuelle analogique), influence de la rTMS à 20Hz sur le seuil thermique. rTMS A : rTMS active ; rTMS S : rTMS simulée ; B : niveau de base pré rTMS de la douleur ; 2W : niveau de douleur à deux semaines.

### **Hosomi et al. 2013 (212)**

Cette étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée par placebo en crossover inclut des patients présentant des douleurs neuropathiques depuis au moins 6 mois résistantes aux traitements. La rTMS est appliquée pendant 10 jours consécutifs (hors week-end), avec une période de suivi d'au moins 17 jours. La bobine est positionnée au niveau de M1 correspondant à la région douloureuse (visage, main ou pied). Une séance de rTMS était paramétrée avec 10 trains à 90% d'intensité du seuil moteur au repos (un train comprend 50 impulsions à 5 Hz; intervalle inter-train de 50 s).

À court terme, la rTMS active a montré plus de réductions sur l'EVA que la stimulation factice. La diminution moyenne sur l'EVA avec 10 séances de rTMS réelle et simulée étaient de 6,51% contre 2,44% juste après la stimulation, et 3,38% contre 0,66 % 60 minutes après la stimulation. L'effet positif a été observé chez 12 des 61 patients (19,7%) ayant reçu la stimulation réelle et factice. Cette étude montre l'effet positif à court terme de la rTMS sur les douleurs neuropathiques sans aucun effet indésirable important. Cette étude n'a également pas montré d'effets cumulatifs, suggérant que la stimulation doit être répétée quotidiennement pour une diminution de la douleur continue. Le taux de réduction en prenant en compte l'effet placebo et l'efficacité est relativement faible. Ceci est possiblement dû à la part prépondérante de CPSP (douleur centrale post AVC) (81%) et de participants plus vieux dans cette étude.

### **Khedr et al. 2005 (213)**

Pour cette étude 5 séances quotidiennes consécutives de rTMS sont réalisées au niveau du cortex moteur. 48 patients présentant des douleurs unilatérales chroniques résistantes aux traitements sont inclus (24 patients avec une névralgie du trijumeau TGN, et 24 avec un syndromes douloureux post AVC (PSP). 14 patients de chaque groupe ont reçu 10 min de rTMS au niveau de la zone du cortex moteur correspondant à la main (20 Hz, 10 trains de 10 secondes à une intensité de 80 % du seuil moteur). Ceci à raison d'une séance par jour pendant 5 jours consécutifs. Les autres patients ont reçu une stimulation factice.

Il n'y a pas de différence significative entre les scores VAS et LANSS (évaluation Leeds des signes et symptômes neuropathiques) entre les groupes rTMS active et placebo avant stimulation. Les scores des patients du groupe rTMS active ont diminués plus au cours du traitement que ceux du groupe rTMS placebo. Il n'y a pas de changements dans les scores LANSS après la rTMS placebo dans le groupe PSP, malgré une légère diminution des scores VAS après les quatrième et cinquième séances et après les deux semaines de suivi. Les scores LANSS et VAS ont diminué dans le groupe TGN après les quatrième et cinquième séances et au suivi de deux semaines. L'étude a mis en évidence une baisse significative des douleurs lors de toutes les évaluations (après la première, quatrième et cinquième séance puis quinze jours après la dernière stimulation). La diminution est de 45 % à la 5eme séance, et de 40 % à quinze jours. En revanche, les scores de douleur dans le groupe ayant reçu la stimulation placebo n'ont respectivement diminué que de 5% et 2%. Cette étude met en évidence un effet antalgique de la rTMS chez des patients atteints de TGN et de PSP et ceci au moins 2 semaines après la rTMS. Un petit effet placebo a été constaté après la quatrième séance de traitement dans les deux groupes de patients, en particulier dans les scores VAS. Les effets se sont accumulés assez lentement, légers juste après la séance du premier jour, mais assez évidents après la quatrième séance, et bien plus importants que l'effet placebo.

Subgroup	After the fifth session			Two weeks after the last session		
	Poor	Satisfactory	Good	Poor	Satisfactory	Good
TGN real	3 (21.4)	4 (28.6)	7 (50)	7 (50)	4 (28.6)	3 (21.4)
TGN sham	8 (80)	2 (20)	0 (0)	8 (80)	2 (20)	0 (0)
PSP real	4 (28.6)	8 (57.2)	2 (14.3)	6 (42.9)	6 (42.9)	2 (14.3)
PSP sham	9 (90)	1 (10)	0 (0)	9 (90)	1 (10)	0 (0)

Figure 37 : Effets individuels sur le score LANSS de la rTMS immédiatement après la dernière séance et après deux semaines en %.

Subgroup	After the fifth session			Two weeks after the last session		
	Poor	Satisfactory	Good	Poor	Satisfactory	Good
TGN real	4 (28.6)	7 (50)	3 (21.4)	6 (42.9)	5 (35.7)	3 (21.4)
TGN sham	6 (60)	4 (40)	0 (0)	8 (80)	2 (20)	0 (0)
PSP real	3 (21.4)	10 (71.4)	1 (7.2)	5 (35.7)	7 (50)	2 (14.3)
PSP sham	9 (90)	1(10)	0 (0)	10 (100)	0 (0)	0 (0)

Figure 38 : Effets individuels sur la EVA de la rTMS immédiatement après la dernière séance et après deux semaines en %.

**Kohutova et al. 2017 (206)**

L'étude est réalisée en double aveugle, contrôlée par placebo, groupes parallèles, randomisée avec 19 patients présentant des douleurs oro-faciales chroniques inclus. Une séance unique de iTBS active ou factice (placebo) est réalisée ciblant le cortex moteur controlatéral au côté douloureux au niveau des zones somatotopiques correspondantes à la localisation de la douleur. Le protocole de iTBS active comprend 3 impulsions à une fréquence de 50 Hz 5 fois par seconde, appliqué pendant 2 secondes, avec un intervalle inter-train de 8 secondes, répété 20 fois (soit 600 impulsions par séance). L'application de la TBS est repérée par localisation fonctionnelle, utilisant une intensité au-delà du seuil avec un contrôle visuel de la réponse motrice. L'intensité utilisée est de 90 % du SMR.

Cette étude met en évidence l'efficacité de la iTBS pour traiter des douleurs oro-faciales chroniques en comparaison à une stimulation placebo. La iTBS montre une amélioration significative de l'EVA après stimulation mais pas après les 2 semaines de suivis en comparaison à la stimulation placebo. Cette étude montre une diminution transitoire et modeste de la douleur.

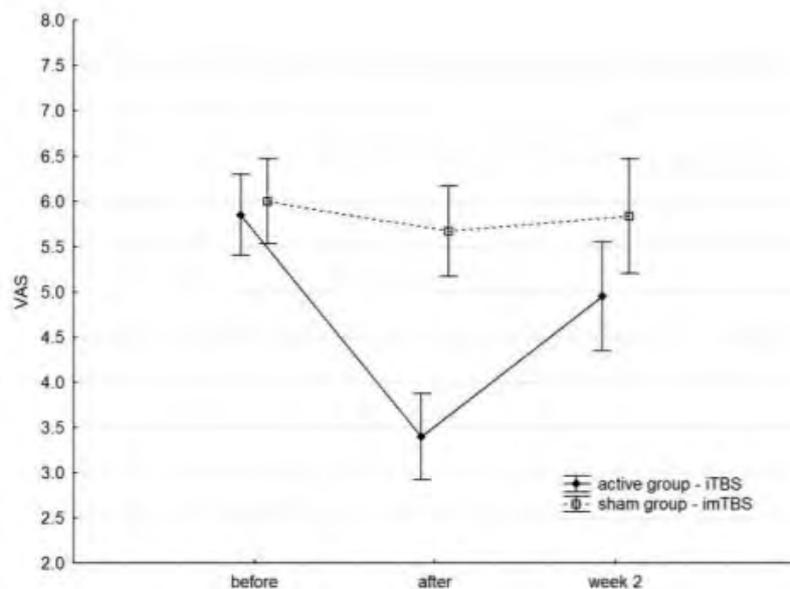


Figure 39: Effets immédiats et différés de la TBS sur la modification du score VAS.

**Lefaucheur et al. 2004 (215)**

Dans cette étude ont été réalisés des séances uniques de rTMS sur le cortex moteur (zone correspondant à la main du côté douloureux) dans une série de 60 patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques unilatérales pharmaco-résistantes. 3 groupes de patients sont établis en fonction de la localisation de la douleur. Le premier groupe rassemble les douleurs faciales (12 patients avec des lésions du nerf trijumeau et 2 patients avec un AVC du tronc cérébral). Le deuxième groupe rassemble des douleurs des membres supérieurs (12 patients avec des lésions du plexus brachial, 8 avec un AVC du thalamus et 7 avec un AVC du tronc cérébral). Le troisième groupe rassemble les patients avec des douleurs des membres inférieurs (12 patients avec une lésion de la corde spinale, 4 avec un AVC du thalamus et 3 avec un AVC du tronc cérébral). Deux séances de rTMS sont réalisées, une réelle et une factice. Une série de 20 trains d'une durée de 5 secondes (intervalle inter-train de 55 secondes) avec une fréquence de stimulation de 10 Hz et 80% de l'intensité du seuil moteur au repos est réalisée. Le même protocole est accompli en utilisant une bobine factice.

Le pourcentage de réduction de la douleur était significativement plus élevé après une rTMS réelle que factice (22,9% contre 27,8%). La douleur est diminuée par rTMS chez 65% des patients (supérieur à 30% pour 26,7% des patients (bon résultat) et moins de 30% de réduction pour 38,3% des patients), tandis que la douleur n'est pas modifiée ou augmente dans 35% des cas. Les meilleurs résultats ont été obtenus chez les patients avec des lésions du nerf trijumeau (bons résultats individuels chez 58,3% de ces patients). Les résultats observés sont meilleurs en cas de douleur faciale qu'en cas de douleur des membres. La condition la plus favorable à l'efficacité de la rTMS était une lésion du nerf trijumeau, une douleur faciale et l'absence de perte sensorielle sévère dans la zone douloureuse. Cependant, il était difficile de délimiter l'influence respective de ces trois variables qualitatives et dépendantes sur le résultat final de la procédure rTMS.

**Lefaucheur et al. 2001 (214)**

La rTMS est appliquée pour contrôler des douleurs neuropathiques pharmaco-résistantes. 14 patients ont été inclus ; pour 7 patients la douleur était due à un AVC thalamique (infarctus ou hémorragie) ou à une neuropathie du trijumeau (avec antécédents de chirurgie dans le territoire trijumeau ou thermocoagulation du ganglion trijumeau) pour 7 autres patients. Deux différentes séances de rTMS sont réalisées. La rTMS est appliquée sur la zone du cortex moteur correspondant à la zone douloureuse. Deux protocoles sont réalisés pour chaque patient : une série de 20 trains de 5 sec de durée (intervalle inter-train de 55 sec) à une fréquence de 10 Hz et à 80% de l'intensité du seuil de repos du moteur à l'aide d'une bobine TMS «réelle» et une stimulation factice avec les mêmes paramètres.

Une diminution significative sur l'EVA est observée des jours 1 à 8 après le rTMS active en comparaison à la rTMS factice. Des jours 9 à 12 la différence entre les 2 séances est plus significative. Au niveau individuel, une réduction du score quotidien sur l'EVA de plus de 30%, a été observée chez quatre des sept patients des deux sous-groupes après la séance de rTMS. Quatre patients atteints de névralgies du trijumeau (respectivement du 4e au 12e jour, du jour 2 à 9, du jour 2 à 7 et des jours 1 à 3) ont décrit une diminution d'au moins 50 %. Cette étude montre que les effets antalgiques de la rTMS pouvaient durer 1 semaine. Aucune conclusion définitive ne peut cependant être faite en considérant séparément les deux types de pathologies évaluées dans cette étude et le faible nombre de patients inclus dans ces 2 sous groupes. Les scores de douleur les plus faibles ont été observés entre 2 et 4 jours après la séance, puis le score sur l'EVA a augmenté progressivement pour atteindre des valeurs «factices». Même si elle a duré 1 semaine, la durée du soulagement de la douleur induite par une séance rTMS était trop courte pour une application thérapeutique. Des séances répétées de rTMS peuvent prolonger le contrôle de la douleur et doivent être planifiées.

**Lindholm et al. 2015 (207)**

Le design de cette étude est en crossover randomisée en simple aveugle contrôlée par placebo. 20 patients présentant des douleurs neuropathiques chroniques ont été recrutés. Chaque patient a reçu 2 traitements de rTMS active et 1 traitement placebo. La stimulation factice est réalisée entre les 2 stimulations actives. La stimulation a été réalisée au niveau du cortex S1/M1 controlatéral représentant la zone du visage lorsque les symptômes étaient unilatéraux et au niveau de S1/M1 droit en cas de symptômes bilatéraux. La stimulation de S2 a toujours été réalisée du côté droit. La zone de S1 a été incluse dans la zone cible de stimulation S1/M1 car dans une étude précédente elle a montré qu'elle pouvait être efficace chez des sujets sains avec un certain génotype DRD2. La rTMS est paramétrée à une fréquence de 10 Hz, en train de 50 impulsions (10 sec de stimulation). 1000 impulsions sont réalisées par séance. Une pause de 15 min est réalisée au milieu de la séance pour refroidir la bobine. L'intensité de stimulation est de 90 % du seuil moteur au repos.

La rTMS à haute fréquence de S2 droit, sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques oro-faciales chroniques, a montré un effet analgésique supérieur par rapport à la stimulation du cortex sensorimoteur S1/M1 ou à une stimulation fictive. Des améliorations significatives ont été observées dans l'intensité de la douleur et son interférence avec la vie. Aucun changement significatif de l'humeur n'a été observé indiquant que les effets analgésiques n'étaient pas liés ou secondaires à des changements d'humeur. Les effets de la rTMS sur les scores NRS d'intensité de la douleur étaient pour la majorité des patients de courte durée, disparaissant dans la semaine après la stimulation. Des effets plus durables ont été observés dans de multiples aspects de la douleur et son interférence sur la vie. Cela pourrait dépendre de la modification de l'attitude des patients envers la douleur. Cependant, aucun changement significatif n'a été observé dans la qualité de vie des patients en fonction de la santé. Un léger effet placebo a été observé dans cette étude. La stimulation de S1/M1 était inefficace voire hyperalgésique chez certains patients. La stimulation de S1/M1 a induit des effets très variables, de l'analgésie à l'hyperalgésie, rendant l'efficacité au niveau du groupe non significative. Cette variabilité n'a cependant pas pu être démontrée comme dépendant du génotype DRD2 des patients. En revanche, la stimulation de S2 a induit des effets analgésiques plus uniformes quel que soit le côté

douloureux. Dans cette étude, il y avait une grande variation dans la réponse au traitement entre les individus, qui ne dépendait pas du diagnostic spécifique de la douleur faciale, du diagnostic psychiatrique ou du génotype lié au système dopaminergique. Le génotype homozygote DRD2 TT était surreprésenté (50%) dans le groupe non sélectionné de patients souffrant de douleurs neuropathiques, ce qui peut avoir rendu les résultats des analyses d'association génétique non significatifs dans ce petit échantillon avec une puissance statistique limitée.

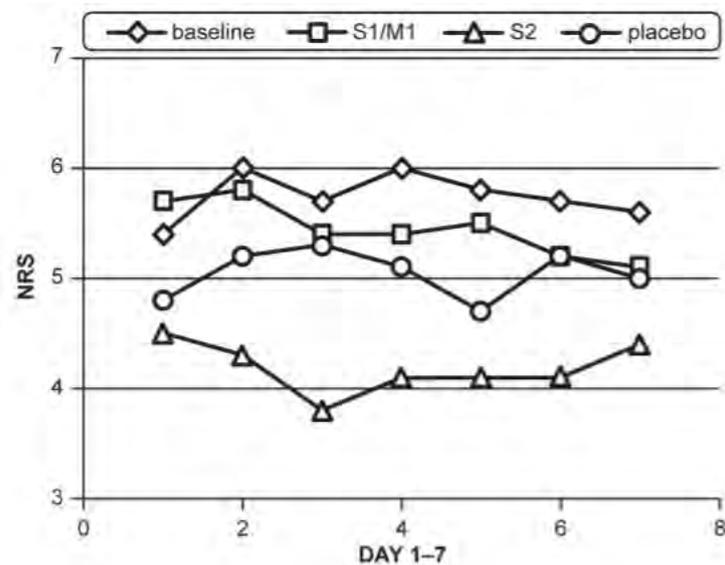


Figure 40: Intensité douloureuse moyenne (score NRS) suivi pendant 7 jours consécutifs avant et après 3 séances débutant le soir de la première séance. Intensité de la douleur le 3ème jour après le stimulation était significativement plus basse après la stimulation de S2 que de S1/M1 ( $p = 0,0071$ ) ou factice ( $p = 0,0187$ ).

**Umezaki et al. 2016 (208)**

Cette étude évalue l'effet antalgique produit par 10 jours de rTMS quotidienne ciblant le cortex préfrontal gauche dans le cadre du BMS en comparaison aux patients qui ont reçu 10 jours de stimulation factice. 30 patients ont été recrutés, 26 patients ont été diagnostiqués souffrant d'un BMS. 12 patients du groupe réel et 8 patients du groupe factice ont terminé le protocole des 10 séances TMS. Pendant la stimulation active et placebo, la bobine a été positionnée sur le DLPFC gauche. La même fréquence de stimulation a été utilisée pour tous les sujets actifs : 10 séances à une fréquence de 10 Hz en trains de 5 sec, niveaux d'intensité de puissance 110% de RMT, intervalle inter-train de 10 s pendant 15 minutes (pour un total de 30 000 impulsions).

Les résultats ont montré une diminution de la douleur immédiatement après 1 semaine de traitement et les effets ont duré 2 mois après le traitement dans le groupe stimulation réelle, alors qu'elle n'a pas été modifiée dans le groupe factice. Bien que la douleur BMS ait été temporairement aggravée 1 mois après le traitement, elle a finalement diminué de 67% sur l'EVA par rapport à la valeur de référence 2 mois après le traitement dans le groupe de stimulation réelle. Une tendance similaire a également été observée dans l'amélioration de la déficience fonctionnelle. Une constatation intrigante est l'aggravation de la douleur BMS au jour 30 dans le groupe réel. Une explication simple possible est que l'effet analgésique de la rTMS s'est terminé avant le jour 30. Cependant, cette raison n'explique pas l'amélioration au jour 60. Cette étude a également mis en évidence une réduction au jour 60 pour le groupe réel. Les patients de ce groupe ont ressenti une amélioration non seulement pendant la période de traitement mais aussi pendant la période de suivi. Cette tendance a également été observée avec le score de déficience fonctionnelle BPI. Cela suggère que l'amélioration pendant la période de suivi peut être causée par une interaction entre la douleur et l'activité fonctionnelle. Une amélioration de 67% des scores de l'EVA et de 75% des taux de réponse ont été mis en évidence, suggérant que l'efficacité de la rTMS administrée sur le DLPFC gauche était similaire au traitement avec d'autres médicaments.

## d) Risques de biais et limites des études.

Tableau 8: Risques de biais évalués par l'outil de risques de biais Cochrane pour les essais contrôlés randomisés

Étude	Génération de la séquence de randomisation (biais de sélection)	Dissimulation d'affectation (biais de sélection)	Déclaration sélective des résultats (biais de notification)	Mise en aveugle des participants et du personnel (biais de performance)	Mise en aveugle de l'évaluation des résultats (biais de détection)	Résultats incomplets (biais d'attrition)	Autres biais	Qualité globale
<i>Études utilisant la TMS</i>								
Andre-Obadia et al. 2018	Peu clair	Élevé	Faible	Faible	Élevé	Faible	Peu clair	Mauvaise
Ayache et al. 2016	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Élevé	Faible	Élevé	Mauvaise
Borckardt et al. 2009	Peu clair	Élevé	Faible	Faible	Élevé	Faible	Faible	Mauvaise
Ericova et al. 2013	Peu clair	Peu clair	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé	Mauvaise
Hosomi et al. 2013	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé	Acceptable
Khedr et al. 2005	Élevé	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Peu clair	Mauvaise
Kohutova et al. 2017	Faible	Peu clair	Faible	Faible	Faible	Faible	Peu clair	Mauvaise
Lefaucheur et al. 2001	Peu clair	Élevé	Faible	Élevé	Élevé	Faible	Peu clair	Mauvaise

Lefaucheur et al. 2004	Peu clair	Élevé	Faible	Faible	Élevé	Faible	Peu clair	Mauvaise
Lindholm et al. 2015	Peu clair	Élevé	Faible	Faible	Élevé	Faible	Peu clair	Mauvaise
<i>Études utilisant la tDCS</i>								
Umezaki et al. 2016	Faible	Peu clair	Faible	Faible	Élevé	Faible	Élevé	Mauvaise
Donnell et al. 2015	Faible	Peu clair	Faible	Faible	Élevé	Faible	Peu clair	Mauvaise
Hagenacker et al. 2014	Peu clair	Élevé	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé	Mauvaise
Oliveira et al. 2015	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Faible	Élevé	Acceptable

---

Le manque de description et de clarté de la randomisation, l'absence de méthode de dissimulation (ou sa non description), l'absence de mise en aveugle pour l'évaluation des résultats sont autant sources de biais. Cette revue évalue la prise médicaments anticonvulsivants ou GABAergique comme source possible de biais dans la catégorie autre source de biais (197). La prise d'une médication stable est autorisée dans la majorité des études (205,206,208–210,212,217,218). Certains traitements pharmacologiques pour prise en charge des OFP chroniques, en particulier ceux avec des caractéristiques neuropathiques, comprennent des anticonvulsivants (bloqueur des canaux sodiques et calciques) et des agonistes de GABA entre autres (219). Une étude a contrôlé l'influence possible des médicaments sur les stimulations actives/factices dans leurs analyses (210), une seule étude a exclu les participants prenant ce type de médicaments (211). Même s'ils ne sont pas cliniquement représentatifs, l'étude des effets de la rTMS et du tDCS en l'absence de ces médicaments peut conduire à des résultats différents. Une autre voie intéressante serait d'étudier les effets de ces techniques de neurostimulation sur la réduction possible de la prise de médicaments contre la douleur (197).

Une hétérogénéité considérable a été observée entre les études. Tout d'abord, la revue avait pour objectif d'être aussi inclusive que possible en ce qui concerne les troubles OFP, des troubles avec des mécanismes physiopathologiques et des étiologies différentes ont été étudiés, rendant la comparaison des résultats de ces études peu aisée. De plus : certaines études utilisaient un critère d'inclusion «flexible» incluant des troubles avec différentes caractéristiques de douleur (205,207,210,211); d'autres ne donnaient pas de diagnostics spécifiques (206); d'autres n'étaient pas spécifiquement ciblés rendant l'extraction et l'interprétation des données complexes (209,210,212,214,215). Deuxièmement, les résultats varient grandement d'une étude à l'autre. L'intensité de la douleur est rapportée de différentes façons, y compris des moyennes ou des données individuelles d'échelle visuelle analogique (EVA) ou d'échelle d'évaluation numérique (NRS), ou différentes formules permettant de calculer les pourcentages de réduction (comprenant ou pas la réduction due à la stimulation factice) (212). Troisièmement, les protocoles factices de rTMS, primordiaux pour évaluer l'amélioration de la douleur dans une conception contrôlée, varient également considérablement entre les études incluses. Ces limitations et le faible nombre d'études tDCS ont empêché les auteurs de cette revue systématique d'envisager la réalisation d'une méta-analyse (197).

La qualité des études est perfectible, les critères d'inclusion des différents OFP rendent les résultats de cette revue plus larges (moins spécifiques). L'exclusion des maux de tête comme les migraines ou les céphalalgies autonomes du trijumeau (TACs) peut être vue comme une limitation. Cependant, étant donné que l'inclusion des maux de tête dans les classifications des OFP reste controversée (220), que des examens systématiques et des méta-analyses ont déjà été réalisées dans les cas de la TMS/tDCS et de la migraine (221,222); et que les TAC sont des désordres très rares (223), les auteurs ont décidé de ne pas inclure les maux de tête dans leur examen. La revue n'évalue pas la qualité des protocoles factices.

## **e) Résumé de la revue systématique**

Les études incluses dans cette revue permettent de dire que la TMS est une technique sûre et efficace pour diminuer l'intensité des douleurs en comparaison à une stimulation factice dans le cadre de douleurs oro-faciales chroniques. La diminution était effective pour au moins 8 jours et au plus 60 jours. Il apparaît que plus il y a de séances et d'impulsions par séances, plus les effets sont durables. Il n'existe pas de consensus actuellement concernant la méthodologie ou le protocole idéal à suivre pour traiter les douleurs chroniques (197).

Une incertitude demeure quant à la zone de M1 à stimuler: la représentation somatotopique du visage ou celle de la main (qui a montré qu'elle diminuait la douleur dans d'autres zones que la main dans les douleurs neuropathiques non diffus) (57,224). Cette revue systématique semble en faveur de la représentation de la main de M1 comme cible de la rTMS pour le traitement des OFP. La stimulation de la représentation somatotopique de la face a généré des résultats moins cohérents (3 études sur 6 ne montrent pas d'améliorations) comparé à la représentation de la main (qui diminue de façon significative les douleurs dans la majorité des cas) dans le cadre des OFP. Des arguments ont été proposés pour expliquer ces résultats contradictoires. Tout d'abord des difficultés pour déterminer le hotspot et seuil moteur de repos pour les muscles de la face en comparaison à ceux de la main. Ensuite la connectivité plus importante de la représentation somatotopique de la main de M1 avec d'autres structures cérébrales

(notamment liées à la modulation de la douleur endogène) comparé à la représentation de la face. Enfin la couche de liquide céphalo-rachidien plus épaisse dans la région proximale de la représentation du visage de M1 entraînant une diminution de la puissance (197).

Cette revue montre aussi que la stimulation du cortex préfrontal gauche (LPFC) entraîne une diminution significative de l'intensité de la douleur dans le cadre de troubles tels que le syndrome de la chair blanche ou les douleurs neuropathiques. Les auteurs proposent une hypothèse selon laquelle les effets analgésiques obtenus pourraient être causés par la proximité de cette zone avec des zones anatomiques jouant un rôle important dans la perception de la douleur, appelée matrice de la douleur. Par conséquent, les zones LPFC et S2/M2 pourraient être considérées comme des zones cibles alternatives à M1 pour la recherche de la rTMS dans le traitement de OFP chronique (207).

Les preuves quant à l'utilisation possible d'un protocole de iTBS dans le cadre OFP sont très limitées, une seule étude utilisant ce protocole dans OFP montrant des effets modestes et transitoires (206).

La rTMS est une technique sûre étant donné que seul des effets indésirables légers et transitoires ont été rapportés et dans une minorité d'études. Seules deux études ont rapporté des maux de têtes légers, et cinq n'ont rapporté aucun effet indésirable. Il n'y a pas d'informations pour les quatre autres études (197).

Les données consacrées à la tDCS dans le traitement des OFP étaient plus limitées avec seulement trois études incluses dans cette revue. Ceci limite l'interprétation des résultats. Deux études ont évalué l'utilisation de la tDCS chez les patients atteints de TMD, tandis que l'autre l'a exploré dans le cadre de neuropathie du trijumeau. Chez les patients présentant des neuropathies du trijumeau, la tDCS a réduit l'intensité de la douleur dans le sous-groupe purement paroxystique et non chez les patients avec une douleur de fond diffuse concomitante (217). Les études qui s'intéressent aux TMD ont montré une diminution des douleurs (217,219). Les effets indésirables n'ont été retrouvés que dans 2 études, ces derniers étaient minimes. Les effets indésirables signalés sont des maux de tête légers, des picotements et une somnolence. De plus ces effets ont également été retrouvés dans les groupes placebo (197).

Il a été émis l'hypothèse que la rTMS peut être plus efficace pour gérer la douleur avec des caractéristiques neuropathiques située dans les membres supérieurs et le visage, tandis que le tDCS semble être plus efficace pour traiter les douleurs musculo-squelettiques et de manière mineure, la douleur neuropathique située dans le membre inférieur en lien à des lésions de la moelle épinière (67,225,226). Ceci est peut être la raison pour laquelle les études de rTMS incluses ont été effectuées principalement dans les troubles OFP avec des caractéristiques neuropathiques, tandis que les TMD n'ont été étudiés qu'avec le tDCS (197).

Bien que la TMS apparait comme une alternative prometteuse et sûre pour diminuer la douleur dans différents OFP chroniques, les preuves sont encore assez limitées, en particulier en ce qui concerne la tDCS. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier les paramètres optimaux de stimulation dans le but de promouvoir l'efficacité immédiate et à long terme du TMS/tDCS pour le traitement des OFP chroniques. De plus la standardisation des résultats rapportés, l'homogénéité des échantillons et la réduction des biais sont nécessaires pour améliorer la qualité des études et l'analyse de leurs résultats (197).

## **IX. Un algorithme pratique pour l'utilisation de la rTMS dans le cadre de douleurs chroniques**

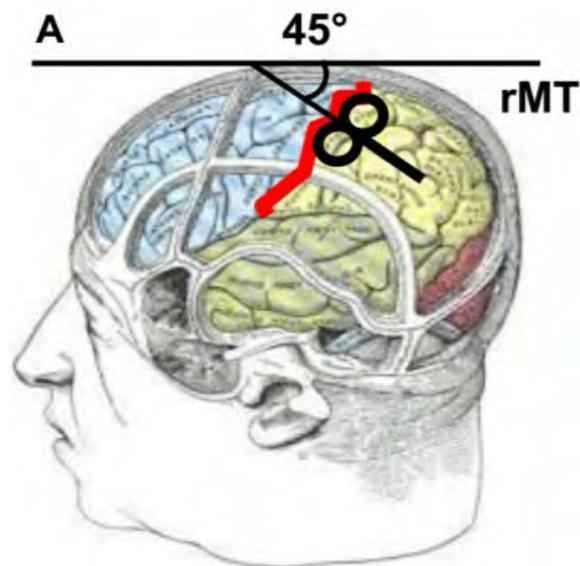
Il n'existe pas de consensus concernant les paramètres de stimulation à utiliser et le protocole à appliquer pour traiter les douleurs. En 2019 Lefaucheur et Nguyen ont proposé un algorithme pratique d'utilisation de la rTMS pour traiter les patients avec une douleur chronique, neuropathique ou pas dans la pratique clinique quotidienne (227).

### **a) Paramètre de stimulation du cortex moteur.**

La stimulation doit être réalisée au moyen d'une bobine en figure de 8 générant un champ magnétique biphasique (227).

Le ciblage de M1 peut être défini par deux méthodes différentes : recherche de hotspots moteur ou navigation guidée. Peu d'études ont utilisé le ciblage de M1 au moyen de repères crâniens (site C3/C4 selon le système international d'électroencéphalographie (EEG) 10-20), cette méthode n'est donc pas recommandée (227).

La méthode de ciblage la plus courante est «guidée par la fonction», c'est le hotspot moteur, qui correspond au site du scalp où la stimulation entraîne les plus grands potentiels évoqués moteurs (MEP) dans le territoire musculaire ciblé. Pour déterminer l'emplacement du point chaud moteur, la bobine doit être placée à plat sur le cuir chevelu, à 45 ° de la ligne médiane interhémisphérique, c'est-à-dire perpendiculairement au sillon central. Cette orientation de la bobine permet de maximiser l'activation du tractus cortico-spinal au sein de M1. Le seuil moteur de repos peut être déterminé au niveau de ce site et avec cette orientation de la bobine (227).



*Figure 41 : Positionnement de la bobine, orientée à 45° de la ligne médiane inter-hémisphérique, c'est à dire perpendiculaire au sulcus central (ligne rouge) (227).*

Une autre option au ciblage de M1 est la neuro-navigation guidée par image intégrant les données d'IRM de chaque individu traité par rTMS (228). M1 se situe au niveau du bord antérieur du sillon central et peut être divisé en 3 régions anatomo-fonctionnelles le long de l'axe médio-latéral: un segment médial, faisant face au gyrus frontal supérieur (F1) et correspondant au membre inférieur; un segment central, faisant face au gyrus frontal moyen (F2), correspondant au membre supérieur, incluant également le pommeau manuel; un segment latéral faisant face au gyrus frontal inférieur (F3) et correspondant au visage (227).

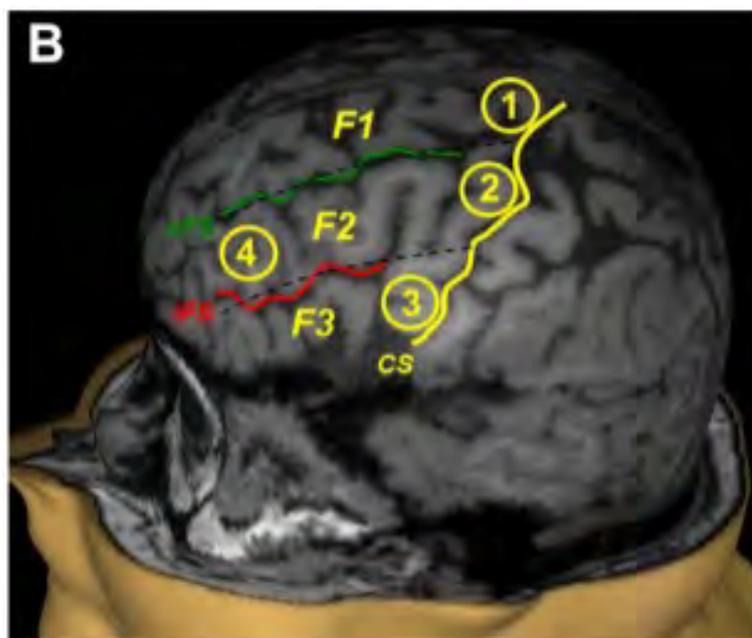
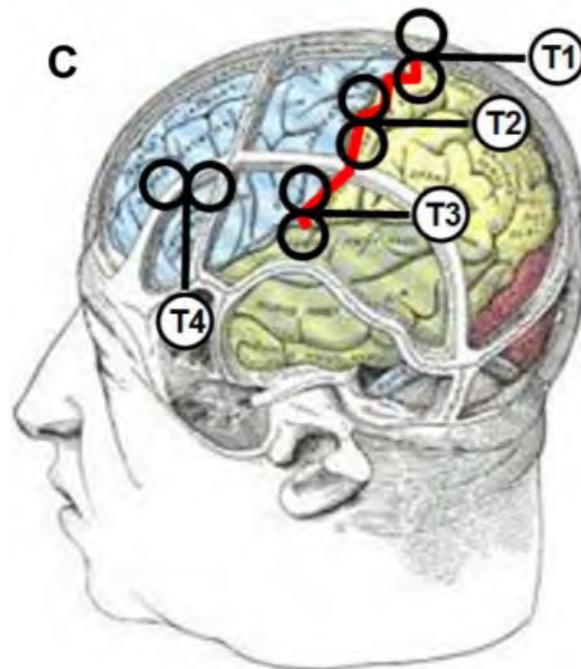


Figure 42 : Localisation des cibles de la navigation basée sur sur une reconstruction en 3D du cerveau. F1 F2 F3 correspondent respectivement aux gyri frontal supérieur moyen et inférieur, séparés par le sulcus frontal supérieur (sFS) et le sulcus frontal inférieur (iFS). Le sFS et le iFS sont projetés (lignes en pointillés) au niveau du sulcus central (CS) pour diviser le cortex moteur primaire en 3 segments : 1 médial (cercle 1) en face de F1 pour la représentation des membres inférieurs, un segment central (cercle 2) en face de F2 pour la représentation des membres supérieurs et un segment latéral (cercle 3) en face de F3 pour la représentation de la face. Le cortex préfrontal dorsolatéral (cercle 4) se situe plus antérieurement que F2 (227).

La neuronavigation tient compte des variabilités anatomiques interindividuelles, ce qui constitue un progrès par rapport à la procédure «guidée par la fonction». Cependant, il reste à déterminer s'il existe une supériorité d'une méthode sur l'autre pour traiter les douleurs par rTMS. Il reste également à déterminer si ce résultat peut être influencé en ciblant soit la représentation corticale motrice de la région douloureuse en cas de douleur focale, soit le hotspot moteur de la main ou le bouton rotatif, quel que soit le lieu de la douleur (227).

Peu importe la zone ciblée de M1, l'orientation de la bobine 8 doit être parallèle à la ligne médiane interhémisphérique, une orientation latéro-médiale de la bobine entraîne une diminution des effets analgésiques (21). Avec une orientation parallèle à la ligne médiane de la bobine, le courant électrique délivré au cerveau peut «entrer» dans le gyrus précentral avec une direction antéro-postérieure ou postéro-postérieure selon le positionnement de la poignée de la bobine devant ou derrière la tête (227).



*Figure 43: Orientation de la bobine pour une application thérapeutique : parallèle à la ligne médiane interhémisphérique pour stimuler le cortex moteur primaire (T1 à T3 cible respectivement les représentations des membres inférieurs, supérieurs et la face) mais doit avoir une représentation plus latéro-médiale pour stimuler le cortex préfrontal dorsolatéral (T4) (227).*

Avec une impulsion magnétique biphasique, la direction du courant la plus efficace pour moduler l'activité de M1 correspond à la deuxième phase du stimulus. Il est donc important de savoir que la direction du courant dans une bobine en forme de 8 varie selon les fabricants. Par exemple, lorsque la poignée de la bobine est orientée vers l'arrière (c'est-à-dire que la bobine en forme de 8 est positionnée derrière la tête), la seconde phase d'une impulsion biphasique stimule préférentiellement M1 de manière antéropostérieure avec les bobines Magstim®, mais postéro-inférieur avec les bobines MagPro®/MagVenture®. Dans la mesure où l'activation antéropostérieure de M1 est optimale pour le traitement de la douleur par rTMS, une bobine Magstim® doit être manipulée de derrière la tête, tandis qu'une bobine MagPro®/MagVenture® en forme de 8 doit être manipulée en face de visage (Figure 44) (227).

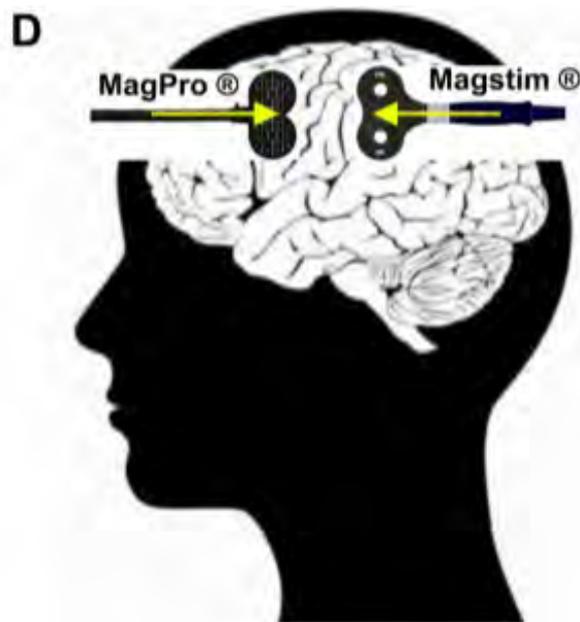


Figure 44 : Représentation schématique de l'orientation de la bobine pour une activation préférentielle de M1 en fonction du modèle (227).

L'intensité de la stimulation doit être réglée entre 80 et 90% du SMR et la fréquence du stimulus doit être de 10 Hz, (de meilleurs résultats ont été rapportés à cette fréquence) (229). La rTMS à haute fréquence peut théoriquement être comprise entre 5 et 20 Hz. Les autres réglages de stimulation sont les suivants : 30 trains d'une durée de 10 secondes à 10 Hz (100 impulsions par train), un intervalle inter-train de 20 secondes, soit au total 3000 impulsions pour une séance d'une durée de 15 minutes. Une durée de séance de rTMS à haute fréquence supérieure à 10 minutes, peu importe le nombre d'impulsions réalisées par séance, s'est révélée être un facteur prédictif de résultats favorables pour le traitement de la douleur par la rTMS (230). Ces paramètres restent dans les limites de sécurité pour l'utilisation de la rTMS en pratique clinique (1).

## **b) Procédure.**

Pour débiter un traitement de rTMS à haute fréquence, une option est de cibler la représentation corticale motrice somatotopique de la région douloureuse. Ceci peut être réalisé sans système de navigation en déterminant le hotspot moteur d'un muscle situé dans la région douloureuse. Dans les cas où il n'y a pas de MEP enregistrable, un système de navigation est obligatoire pour cibler la représentation motrice anatomique ou fonctionnelle de la région douloureuse (227).

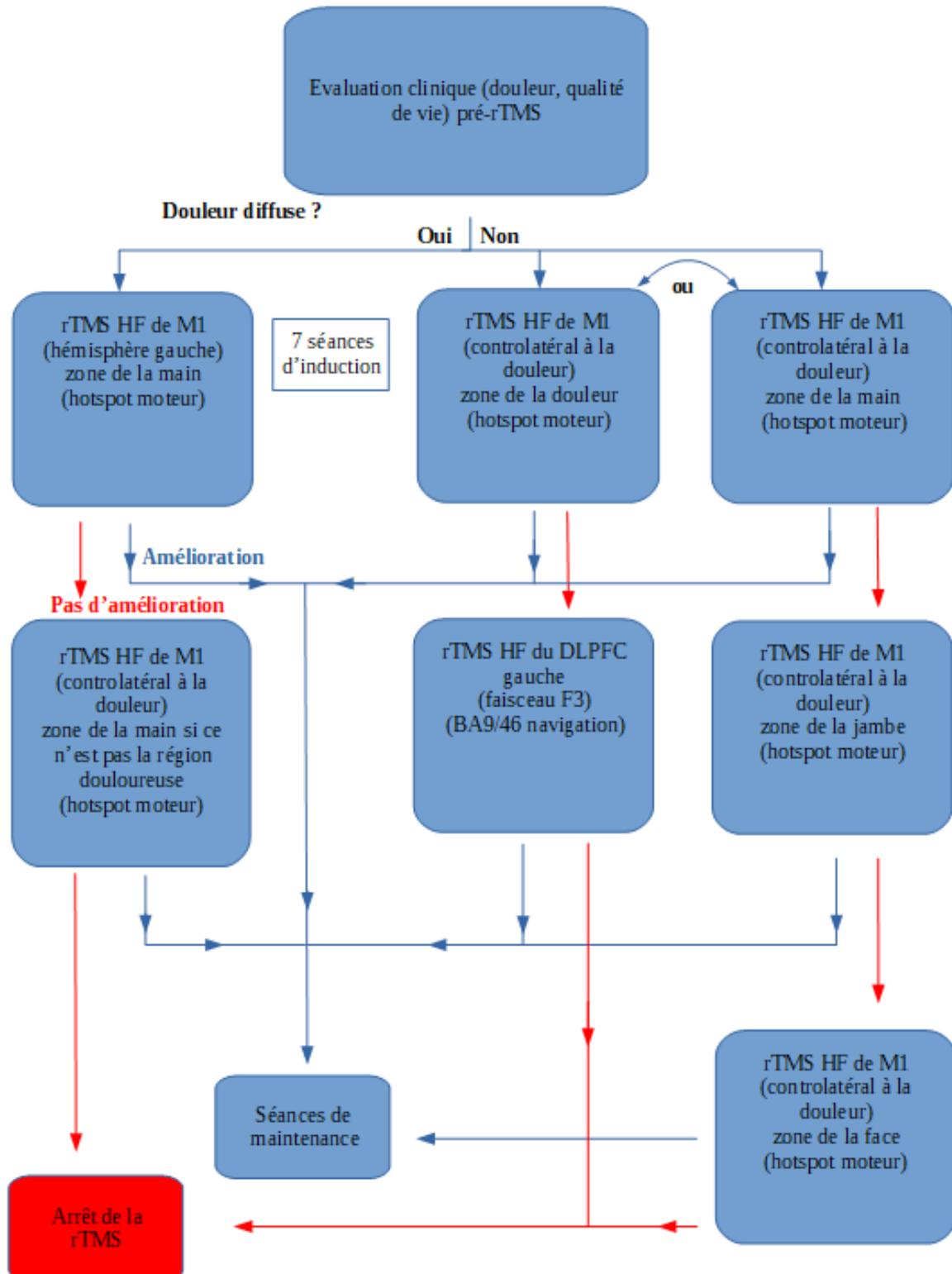
Il est concevable de commencer un traitement rTMS haute fréquence en ciblant la représentation de la main de M1 chez tous les patients et ce peu importe la localisation ou l'origine de la douleur (227). En effet, cette région est aisément localisée et de plus, il n'existe aucune preuve convaincante d'un effet somatotopique de l'analgésie induite par la rTMS (57,209). Le traitement par rTMS peut donc débiter dans tous les cas par le ciblage de la région de la main dans M1, soit controlatérale au côté douloureux en cas de douleur latéralisée, soit dans l'hémisphère gauche en cas de douleur diffuse. Cette représentation de la main de M1 correspond au hotspot moteur de la main (en l'absence d'un système de navigation) ou au bouton rotatif (défini sur l'IRM morphologique avec un système de navigation) (227).

Une phase d'induction doit être réalisée, 3 à 5 séances par semaine pendant 2 semaines. Après ces deux semaines (6-7 séances) l'effet antalgique doit être évalué et comparé aux données pré rTMS (NRS ou VAS). La réponse à la rTMS doit être définie comme une réduction de la douleur de plus de 2 points ou de 30% selon le critère de «traitement cliniquement significatif» de l'initiative sur la méthode, la mesure et l'évaluation de la douleur dans les essais cliniques (IMMPACT). Si le patient est non répondeur à ces séances initiales une cible alternative doit être recherchée. La stimulation doit cibler une zone plus médiale ou plus latérale de la zone corticale motrice, c'est-à-dire correspondant respectivement à la représentation du membre inférieur ou du visage. De même, l'efficacité de la rTMS à haute fréquence devra être évaluée après 6 ou 7 séances. Si le patient ne répond toujours pas, il faut essayer une nouvelle cible, la dernière, le cortex préfrontal dorsolatéral gauche (DLPFC) (227).

La stimulation du DLPFC gauche doit être effectuée avec les mêmes paramètres que pour la stimulation M1, hormis pour l'intensité de la stimulation (100 à 110% de la SMR au lieu de 80 à 90%) et de l'orientation de la bobine (orientation latéro-médiale au lieu de antéropostérieur) (227).

Lorsque la réponse à la stimulation est significative, on rentre dans la phase de maintenance. Cette dernière peut être standardisée à 2 séances pour la 3ème semaine, 1 séance pour les semaines 4 et 6 puis une séance mensuelle. La fréquence de séances de rTMS de maintenance peut être individualisée suivant la durée de l'effet produit par le traitement (227). Il est connu que l'effet antalgique est maximal après la stimulation et dure plusieurs jours après une seule séance de rTMS à haute fréquence sur M1 (124,214). La douleur peut être contrôlée de manière significative à long terme chez certains patients, même lorsque les séances de rTMS sont largement espacées dans le temps en raison de séquelles prolongées (123).

c) Algorithme pratique d'utilisation de la rTMS pour traiter les patients avec une douleur dans la pratique clinique quotidienne (227).



## **X. Coût de la TMS.**

Etcheverrigaray et al. 2015 (231) se sont intéressés aux coûts de rTMS comme traitement de la dépression dans leur structure hospitalière du CHU de Nantes. Il n'existe actuellement aucune indication de la rTMS reconnue et validée par les autorités de santé françaises, bien que son efficacité soit reconnue. Néanmoins la rTMS est utilisée en France comme un dispositif médical en psychiatrie à des fins de recherche et en pratique courante. Il n'existe donc aucune valorisation économique de cette activité en psychiatrie. Leur article a pour but « de présenter les résultats d'une étude préliminaire d'analyse de coût de production de la rTMS en traitement de la dépression en milieu hospitalier, en condition réelle et pragmatique », dans l'optique d'une tarification dans le cadre de la dépression.

### **d) Coûts**

#### **Coût de matériels.**

Le prix d'achat est de 100 000€ TTC pour le CHU de Nantes. La maintenance est de 7000 € tous les 2 ans environ (changement de la bobine). Le service de psychiatrie réalise environ 700 séances de rTMS par an. Pour information, les tarifs d'un appareil de rTMS vont de 70 000 à 120 000 € TTC environ, selon les différents éléments achetés.

En considérant un taux d'utilisation de 100 % de la machine, il a été retenu un changement plus fréquent des bobines (21 000€ sur deux ans de maintenance) (231).

#### **Coûts de personnel.**

La première séance dure environ 45 min, les suivantes environ 30 min. Une surveillance clinique est réalisée pendant environ 30 min suivant la rTMS (varie en fonction des paramètres de stimulation). Au total le patient reste dans le milieu médicalisé 1h15 la première séance et 45 min les séances suivantes. Il convient d'intégrer un temps paramédical et médical à ces durées (231).

## Coûts des structures.

Ces frais représentent les frais relatifs à la logistique générale et à la structure de l'établissement de santé : système d'information (information, réseau, logiciels, assistante...); accueil et gestion des patients (gestion administrative, facturation...); service hôtelier, entretien et maintenance, structure immobilière (nettoyage, services techniques, maintenance, amortissement des bâtiments...); services administratifs, structure financière (direction, services économiques, emprunts...); gestion du personnel (pôle personnel et relation sociales, direction des affaires médicales...). Au total les frais de structures sont estimés à 23, 11 € par séance (231).

<b>Coût de matériel (€)</b>	
Appareil de rTMS	100 000 €
Maintenance (tous les 2 ans)	7000 €
Amortissement (années)	5
Total coût matériel/séance	33,57 €
<b>Coûts de personnel (€)</b>	
IDE/heure	32 €
PH/heure	54 €
Assistant/heure	41 €
Interne/heure	22 €
Moyenne médical/heure	39 €
Total coût moyen de personnel par séance	72,18 €
Total coût moyen de personnel pour la 1 <sup>re</sup> séance (1h15) :	88,75 €
Total coût moyen de personnel pour les séances 2 à 15	71 €
<b>Coûts de structure (€)</b>	
Système d'information par an	4816 €
Système d'information par séance	6,88 €
Accueil gestion des malades/malade	11,62 €
Accueil gestion des malades/séance	0,77 €
Service hôtelier, maintenance, structure... (pour 10m <sup>2</sup> /an)	3580 €
Service hôtelier, maintenance, structure... /séance	5,11 €
Service administratif... /par € de charge	0,086 €
Charge	105,75 €
Service administratif... /séance	9,09 €
Gestion du personnel/ETP	1108 €
Gestion du personnel/séance	1,24 €
Total coût de structure/séance	23,11 €
Coût 1 <sup>re</sup> séance = 1 h 15	145,43 €
Coût unitaire des séances suivantes (2 à 15) = 1 h	127,68 €
Coût total d'une cure (15 séances : 1 <sup>re</sup> séance plus séances 2 à 15)	1 932,94 €

rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée ; IDE : infirmier diplômé d'état ; PH : praticien hospitalier ; ETP : équivalent temps plein.

Tableau 9 : Détails des différents coûts liés à une cure de rTMS en euros (231).

	Coût unitaire de la 1 <sup>re</sup> séance TMS (durée 1 h 15)	Coût unitaire des séances suivantes (durée 1 h)	Coût total des séances 2 à 15	Coût total d'une cure TMS
Matériel TMS (€)	33,57	33,57	469,98	503,55
Personnels				
IDE (€)	40	32	448	488
Médecin (€)	48,75	39	546	594,75
Charges de structure (€)	23,11	23,11	323,54	346,65
Total (€)	145,43	127,68	1787,51	1932,94

rTMS : stimulation magnétique transcrânienne répétée ; IDE : infirmier diplômé d'état.

Tableau 10 : Vision synthétique des coûts d'une cure de rTMS en euros (231).

Variable considérée	CHU de Nantes	Min	Max
Prix du DM (€)	100 000	70 000	120 000
Amortissement année	5	3	7
Taux d'utilisation	17,5 % (soit 700 séances ou 360 h)	17,5 % (soit 700 séances ou 360 h)	100 % (4000 séances ou 2066 h ≈ 1 an utilisation temps plein à 40 h/semaine)
Coût de personnel (€) (moyen/séances)	72,18	72,18	87,43 (cas où une infirmière et un PH sont en charge de la rTMS lors de chaque séance)

DM : dispositif médical.

Tableau 11 : Variables de l'analyse de sensibilité (231).

Le taux d'utilisation de la machine est un facteur prépondérant du coût de production de la rTMS . Ce coût s'étend de 1932,94 € à 1361,85€ (231).

## e) Discussion.

Cet article évalue le coût moyen du traitement par rTMS de la dépression (15 séances) en milieu hospitalier à 1932,94 € (231). Une étude anglo-saxonne estimait le coût d'une thérapie de rTMS à 1798 €, cependant cette étude ne prenait pas en compte des coups de structure (232). Des études complémentaires devront être réalisées pour déterminer l'efficacité de la rTMS dans la prise en charge des dépressions.

## **XI. Conclusion**

La rTMS a fait preuve d'efficacité ainsi que de sécurité lors de son utilisation. Toutefois il n'est pas possible de généraliser son efficacité à toutes les douleurs oro-faciales compte tenu de la disparité de leurs causes et de leurs caractéristiques. Les protocoles actuels permettent de prendre en charge les douleurs neuropathiques chroniques de façon efficace. Le cortex moteur primaire et plus précisément la représentation somatotopique de la main a démontré son efficacité pour diminuer ces douleurs lorsqu'elle est ciblée. Cette zone présente de plus l'avantage d'être facile à localiser de façon reproductible comparé à d'autres aires. Cependant l'arrivée de la navigation rend toutes les aires corticales faciles à localiser avec reproductibilité, remettant en cause le ciblage de la représentation somatotopique de la main du cortex moteur. Malgré les études déjà réalisées, il n'existe pas de consensus concernant la zone à cibler ni de protocole avec la plus grande efficacité thérapeutique.

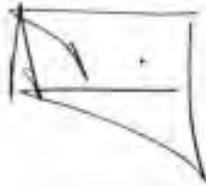
L'efficacité de la rTMS pour prendre en charge les TMD n'a pas été étudiée. Des études sont donc nécessaires pour savoir si cette technique est une option thérapeutique pour la prise en charge des douleurs causées par les TMD. Toutefois les résultats obtenus par la tDCS, même s'il existe peu d'études, peuvent susciter un intérêt compte tenu d'une certaine similitude de ces deux techniques. La rTMS semble dans ces conditions être une voie intéressante à explorer pour la prise en charge des TMD .

La rTMS est également un outil précieux d'exploration, permettant de mieux comprendre les liens entre les différentes aires cérébrales ainsi que les mécanismes physiopathologiques. De cette façon et avec l'apport de l'imagerie fonctionnelle les douleurs chroniques apparaissent comme une pathologie à part entière, avec des mécanismes physiopathologiques à explorer (défaut d'inhibition corticale, hyperactivité thalamique,...) et non comme la persistance d'un symptôme malgré sa prise en charge, le plus souvent médicamenteuse (qui a montré ses limites). La rTMS ouvre une voie porteuse d'espoir en se positionnant comme traitement étiologique et non symptomatique des douleurs chroniques.

Il est admis que les effets indésirables consécutifs à la consommation de médicaments représentent un problème de santé publique majeur. Le risque d'abus, de détournement, de mésusage et de dépendance aux substances pharmacologiques sont des dangers à ne pas négliger. Dans ce contexte, toute technique permettant d'éviter et/ou de diminuer la consommation de médicaments représente un intérêt de santé publique.

Pour conclure la rTMS est une technique d'avenir, permettant d'envisager des progrès pour le traitement de nombreuses pathologies, notamment pour les douleurs chroniques pour lesquelles l'efficacité thérapeutique est déjà prouvée. De plus, associée à la neuro-imagerie, elle permet de fournir des modèles physiopathologiques.

Le directeur de Thèse



Le président du jury  
Pr F. Vaysse



## **Bibliographie**

1. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* déc 2009;120(12):2008-39.
2. Thompson SP. A Physiological Effect of an Alternating Magnetic Field. *Proc R Soc B Biol Sci.* 21 juill 1910;82(557):396-8.
3. Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. NON-INVASIVE MAGNETIC STIMULATION OF HUMAN MOTOR CORTEX. *The Lancet.* mai 1985;325(8437):1106-7.
4. Moirand R, Brunelin J, Poulet E. Apport de l'imagerie dans le traitement des pathologies psychiatriques par stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS). *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mars 2015;173(3):263-6.
5. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris).* avr 2011;167(4):291-316.
6. Pascual-Leone A, Bartres-Faz D, Keenan JP. Transcranial magnetic stimulation: studying the brain-behaviour relationship by induction of « virtual lesions ». *Philos Trans R Soc B Biol Sci.* 29 juill 1999;354(1387):1229-38.
7. Wagner T, Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Noninvasive Human Brain Stimulation. *Annu Rev Biomed Eng.* 15 août 2007;9(1):527-65.
8. Klomjai W, Katz R, Lackmy-Vallée A. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med.* sept 2015;58(4):208-13.
9. Heller L, van Hulsteyn DB. Brain stimulation using electromagnetic sources: theoretical aspects. *Biophys J.* juill 1992;63(1):129-38.
10. Hess CW, Mills KR, Murray NM. Responses in small hand muscles from magnetic stimulation of the human brain. *J Physiol.* juill 1987;388:397-419.
11. Jalinous R. Technical and Practical Aspects of Magnetic Nerve Stimulation: *J Clin Neurophysiol.* janv 1991;8(1):10-25.
12. Rothwell JC. Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods.* juin 1997;74(2):113-22.
13. Sommer M, Alfaro A, Rummel M, Speck S, Lang N, Tings T, et al. Half sine, monophasic and biphasic transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* avr 2006;117(4):838-44.

14. Cohen LG, Roth BJ, Nilsson J, Dang N, Panizza M, Bandinelli S, et al. Effects of coil design on delivery of focal magnetic stimulation. Technical considerations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* avr 1990;75(4):350-7.
15. Cohen D, Cuffin BN. Developing a More Focal Magnetic Stimulator. Part I: Some Basic Principles. *J Clin Neurophysiol.* janv 1991;8(1):102-11.
16. Thielscher A, Kammer T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol.* 1 juill 2004;115(7):1697-708.
17. Pascual-Leone A, Tormos JM, Keenan J, Tarazona F, Cañete C, Catalá MD. Study and modulation of human cortical excitability with transcranial magnetic stimulation. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc.* juill 1998;15(4):333-43.
18. Kammer T, Beck S, Thielscher A, Laubis-Herrmann U, Topka H. Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol.* 1 févr 2001;112(2):250-8.
19. Lefaucheur J-P, Holsheimer J, Goujon C, Keravel Y, Nguyen J-P. Descending volleys generated by efficacious epidural motor cortex stimulation in patients with chronic neuropathic pain. *Exp Neurol.* juin 2010;223(2):609-14.
20. Nguyen J-P, Nizard J, Keravel Y, Lefaucheur J-P. Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain. *Nat Rev Neurol.* déc 2011;7(12):699-709.
21. André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology.* 9 sept 2008;71(11):833-40.
22. Paus T, Jech R, Thompson CJ, Comeau R, Peters T, Evans AC. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1 mai 1997;17(9):3178-84.
23. Paus, T. (2002). Combination of transcranial magnetic stimulation with brain imaging. - Recherche Google [Internet]. [cité 24 oct 2019]. Disponible sur: [https://www.google.com/search?xsrf=ACYBGNRXWKju3\\_w5zJGv-ITav2C9Vbwj7g%3A1571928957621&ei=fbuxXaHNJcCL1fAPuYuUwA0&q=Paus%2C+T.+%282002%29.+Combination+of+transcranial+magnetic+stimulation+with+brain+imaging.+&oq=Paus%2C+T.+%282002%29.+Combination+of+transcranial+magnetic+stimulation+with+brain+imaging.+&gs\\_l=psy-ab.3..35i39.23981.30409..31568...0.0..0.132.1232.0j11.....0....1..gws-wiz.h8deOhMvfX8&ved=0ahUKEwjh\\_4XZk7XIAhXARRUIHbkFBdgQ4dUDCA&uact=5](https://www.google.com/search?xsrf=ACYBGNRXWKju3_w5zJGv-ITav2C9Vbwj7g%3A1571928957621&ei=fbuxXaHNJcCL1fAPuYuUwA0&q=Paus%2C+T.+%282002%29.+Combination+of+transcranial+magnetic+stimulation+with+brain+imaging.+&oq=Paus%2C+T.+%282002%29.+Combination+of+transcranial+magnetic+stimulation+with+brain+imaging.+&gs_l=psy-ab.3..35i39.23981.30409..31568...0.0..0.132.1232.0j11.....0....1..gws-wiz.h8deOhMvfX8&ved=0ahUKEwjh_4XZk7XIAhXARRUIHbkFBdgQ4dUDCA&uact=5)
24. Bohning D, Shastri A, McConnell K, Nahas Z, Lorberbaum J, Roberts D, et al. A combined TMS/fMRI study of intensity-dependent TMS over motor cortex. *Biol Psychiatry.* févr 1999;45(4):385-94.

25. Paus T, Sipila PK, Strafella AP. Synchronization of neuronal activity in the human primary motor cortex by transcranial magnetic stimulation: an EEG study. *J Neurophysiol.* oct 2001;86(4):1983-90.
26. Robertson EM, Théoret H, Pascual-Leone A. Studies in Cognition: The Problems Solved and Created by Transcranial Magnetic Stimulation. *J Cogn Neurosci.* oct 2003;15(7):948-60.
27. Wassermann EM, Lisanby SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* août 2001;112(8):1367-77.
28. Amassian VE, Cracco RQ, Maccabee PJ, Cracco JB, Rudell A, Eberle L. Suppression of visual perception by magnetic coil stimulation of human occipital cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* déc 1989;74(6):458-62.
29. Kammer T. Phosphenes and transient scotomas induced by magnetic stimulation of the occipital lobe: their topographic relationship. *Neuropsychologia.* févr 1999;37(2):191-8.
30. Fernandez E, Alfaro A, Tormos JM, Climent R, Martínez M, Vilanova H, et al. Mapping of the human visual cortex using image-guided transcranial magnetic stimulation. *Brain Res Brain Res Protoc.* oct 2002;10(2):115-24.
31. Kammer T, Puls K, Strasburger H, Hill NJ, Wichmann FA. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. I. The psychophysics of visual suppression. *Exp Brain Res.* janv 2005;160(1):118-28.
32. Kammer T, Puls K, Erb M, Grodd W. Transcranial magnetic stimulation in the visual system. II. Characterization of induced phosphenes and scotomas. *Exp Brain Res.* janv 2005;160(1):129-40.
33. Elkin-Frankston S, Fried PJ, Pascual-Leone A, Rushmore RJ, Valero-Cabr A. A novel approach for documenting phosphenes induced by transcranial magnetic stimulation. *J Vis Exp JoVE.* 1 avr 2010;(38).
34. Amassian VE, Cracco RQ. Human cerebral cortical responses to contralateral transcranial stimulation. *Neurosurgery.* janv 1987;20(1):148-55.
35. Amassian VE, Stewart M, Quirk GJ, Rosenthal JL. Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery.* janv 1987;20(1):74-93.
36. Amassian VE, Quirk GJ, Stewart M. A comparison of corticospinal activation by magnetic coil and electrical stimulation of monkey motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* oct 1990;77(5):390-401.
37. Pascual-Leone A, Gates JR, Dhuna A. Induction of speech arrest and counting errors with rapid-rate transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* mai 1991;41(5):697-702.

38. Coslett HB, Monsul N. Reading with the right hemisphere: evidence from transcranial magnetic stimulation. *Brain Lang.* févr 1994;46(2):198-211.
39. Pascual-Leone A, Gomez-Tortosa E, Grafman J, Alway D, Nichelli P, Hallett M. Induction of visual extinction by rapid-rate transcranial magnetic stimulation of parietal lobe. *Neurology.* mars 1994;44(3 Pt 1):494-8.
40. Ganis G, Keenan JP, Kosslyn SM, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex affects mental rotation. *Cereb Cortex N Y N* 1991. févr 2000;10(2):175-80.
41. Mottaghy FM, Krause BJ, Kemna LJ, Töpper R, Tellmann L, Beu M, et al. Modulation of the neuronal circuitry subserving working memory in healthy human subjects by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett.* févr 2000;280(3):167-70.
42. Mottaghy FM, Hungs M, Brüggmann M, Sparing R, Boroojerdi B, Foltys H, et al. Facilitation of picture naming after repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology.* 10 nov 1999;53(8):1806-12.
43. Boroojerdi B, Phipps M, Kopylev L, Wharton CM, Cohen LG, Grafman J. Enhancing analogic reasoning with rTMS over the left prefrontal cortex. *Neurology.* 27 févr 2001;56(4):526-8.
44. Grosbras M-H, Paus T. Transcranial magnetic stimulation of the human frontal eye field: effects on visual perception and attention. *J Cogn Neurosci.* 1 oct 2002;14(7):1109-20.
45. Töpper R, Mottaghy FM, Brüggmann M, Noth J, Huber W. Facilitation of picture naming by focal transcranial magnetic stimulation of Wernicke's area. *Exp Brain Res.* 1 août 1998;121(4):371-8.
46. Oliveri M, Rossini PM, Traversa R, Cicinelli P, Filippi MM, Pasqualetti P, et al. Left frontal transcranial magnetic stimulation reduces contralesional extinction in patients with unilateral right brain damage. *Brain J Neurol.* sept 1999;122 ( Pt 9):1731-9.
47. Kapur N. Paradoxical functional facilitation in brain-behaviour research. A critical review. *Brain J Neurol.* oct 1996;119 ( Pt 5):1775-90.
48. Wong M, Moss RL. Modulation of single-unit activity in the rat medial amygdala by neurotransmitters, estrogen priming, and synaptic inputs from the hypothalamus and midbrain. *Synap N Y N.* févr 1992;10(2):94-102.
49. Chouinard PA, Van Der Werf YD, Leonard G, Paus T. Modulating neural networks with transcranial magnetic stimulation applied over the dorsal premotor and primary motor cortices. *J Neurophysiol.* août 2003;90(2):1071-83.
50. Meunier S, Russmann H, Simonetta-Moreau M, Hallett M. Changes in spinal excitability after PAS. *J Neurophysiol.* avr 2007;97(4):3131-5.
51. Valero-Cabré A, Payne BR, Pascual-Leone A. Opposite impact on 14C-2-deoxyglucose brain metabolism following patterns of high and low frequency

- repetitive transcranial magnetic stimulation in the posterior parietal cortex. *Exp Brain Res*. févr 2007;176(4):603-15.
52. Valero-Cabre A, Pascual-Leone A. Impact of TMS on the primary motor cortex and associated spinal systems. *IEEE Eng Med Biol Mag*. janv 2005;24(1):29-35.
  53. Pascual-Leone A, Amedi A, Fregni F, Merabet LB. The plastic human brain cortex. *Annu Rev Neurosci*. 2005;28:377-401.
  54. Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. mai 2006;36(3):117-24.
  55. Blond S, Buisset N, Touzet G, Reyns N, Martins R. Techniques de neurostimulation et douleurs réfractaires. *Ann Réadapt Médecine Phys*. juill 2008;51(6):432-40.
  56. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci*. avr 2004;19(7):1950-62.
  57. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Menard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology*. 12 déc 2006;67(11):1998-2004.
  58. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain*. nov 1999;83(2):259-73.
  59. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1991;52:137-9.
  60. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg*. mars 1993;78(3):393-401.
  61. Lefaucheur J-P, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen J-P. Motor cortex rTMS in chronic neuropathic pain: pain relief is associated with thermal sensory perception improvement. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 2008;79(9):1044-9.
  62. Tamura Y, Hoshiyama M, Inui K, Nakata H, Qiu Y, Ugawa Y, et al. Facilitation of A[delta]-fiber-mediated acute pain by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Neurology*. 22 juin 2004;62(12):2176-81.
  63. Tamura Y, Okabe S, Ohnishi T, N Saito D, Arai N, Mochio S, et al. Effects of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation on acute pain induced by capsaicin. *Pain*. janv 2004;107(1-2):107-15.
  64. Johnson S, Summers J, Pridmore S. Changes to somatosensory detection and pain thresholds following high frequency repetitive TMS of the motor cortex in individuals suffering from chronic pain. *Pain*. juill 2006;123(1-2):187-92.

65. Leo RJ, Latif T. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Experimentally Induced and Chronic Neuropathic Pain: A Review. *J Pain*. juin 2007;8(6):453-9.
66. Raij TT, Forss N, Stancák A, Hari R. Modulation of motor-cortex oscillatory activity by painful Delta- and C-fiber stimuli. *NeuroImage*. oct 2004;23(2):569-73.
67. Lefaucheur J-P, Antal A, Ahdab R, Ciampi de Andrade D, Fregni F, Khedr EM, et al. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS) to relieve pain. *Brain Stimulat*. oct 2008;1(4):337-44.
68. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*. 14 nov 2006;67(9):1568-74.
69. Richardson DE, Akil H. Long term results of periventricular gray self-stimulation. *Neurosurgery*. oct 1977;1(2):199-202.
70. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, et al. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology*. 28 août 2007;69(9):827-34.
71. Buonomano DV, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci*. 1998;21:149-86.
72. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. août 1994;91(2):79-92.
73. Hodgkin AL, Huxley AF. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol*. 1952;117(4):500-44.
74. Douglas R, Martin K. Neocortex. In: *The synaptic organization of the brain*, 4th ed. New York, NY, US: Oxford University Press; 1998. p. 459-509.
75. Schmid UD, Boll J, Liechti S, Schmid J, Hess CW. Influence of Some Anesthetic Agents on Muscle Responses to Transcranial Magnetic Cortex Stimulation A Pilot Study in Humans. *Neurosurgery*. 1 janv 1992;30(1):85-92.
76. Ziemann U, Lönnecker S, Steinhoff BJ, Paulus W. Effects of antiepileptic drugs on motor cortex excitability in humans: A transcranial magnetic stimulation study. *Ann Neurol*. 1996;40(3):367-78.
77. Ziemann U. TMS and drugs. *Clin Neurophysiol*. 1 août 2004;115(8):1717-29.
78. Marg E, Rudiak D. Phosphenes induced by magnetic stimulation over the occipital brain: description and probable site of stimulation. *Am Acad Optom*. mai 1994;71(5):301-011.
79. Stewart LM, Walsh V, Rothwell JC. Motor and phosphene thresholds: a transcranial magnetic stimulation correlation study. *Neuropsychologia*. janv 2001;39(4):415-9.

80. Bohning DE, Pecheny AP, Epstein CM, Speer AM, Vincent DJ, Dannels W, et al. Mapping transcranial magnetic stimulation (TMS) fields in vivo with MRI: NeuroReport. juill 1997;8(11):2535-8.
81. Kozel FA, Nahas Z, deBrux C, Molloy M, Lorberbaum JP, Bohning D, et al. How Coil–Cortex Distance Relates to Age, Motor Threshold, and Antidepressant Response to Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. août 2000;12(3):376-84.
82. McConnell KA, Nahas Z, Shastri A, Lorberbaum JP, Kozel FA, Bohning DE, et al. The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. Biol Psychiatry. mars 2001;49(5):454-9.
83. Fitzgerald P, Fountain S, Daskalakis Z. A comprehensive review of the effects of rTMS on motor cortical excitability and inhibition. Clin Neurophysiol. déc 2006;117(12):2584-96.
84. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain. 1994;117(4):847-58.
85. Wassermann EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation: report and suggested guidelines from the International Workshop on the Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5–7, 1996. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect. janv 1998;108(1):1-16.
86. Meyer B-U, Britton TC, Kloten H, Steinmetz H, Benecke R. Coil placement in magnetic brain stimulation related to skull and brain anatomy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol Potentials Sect. févr 1991;81(1):38-46.
87. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. The Lancet. juill 1996;348(9022):233-7.
88. Pascual-Leone A, Wassermann EricM, Grafman J, Hallett M. The role of the dorsolateral prefrontal cortex in implicit procedural learning. Exp Brain Res [Internet]. janv 1996 [cité 10 nov 2019];107(3). Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/BF00230427>
89. Herwig U, Padberg F, Unger J, Spitzer M, Schönfeldt-Lecuona C. Transcranial magnetic stimulation in therapy studies: examination of the reliability of “standard” coil positioning by neuronavigation. Biol Psychiatry. juill 2001;50(1):58-61.
90. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. Neuropsychologia. nov 1998;37(2):219-24.
91. Gugino LD, Rafael Romero J, Aglio L, Titone D, Ramirez M, Pascual-Leone A, et al. Transcranial magnetic stimulation coregistered with MRI: a comparison of a guided versus blind stimulation technique and its effect on evoked compound muscle action potentials. Clin Neurophysiol. oct 2001;112(10):1781-92.

92. Fitzgerald PB, Hoy K, McCQueen S, Maller J, Herring S, Segrave R, et al. A Randomized Trial of rTMS Targeted with MRI Based Neuro-Navigation in Treatment-Resistant Depression. *Neuropsychopharmacology*, 34(5), 1255–1262 | 10.1038/npp.2008.233. *Neuropsychopharmacology*. 2009;34(5):1255-62.
93. Hoffman RE, Hampson M, Wu K, Anderson AW, Gore JC, Buchanan RJ, et al. Probing the Pathophysiology of Auditory/Verbal Hallucinations by Combining Functional Magnetic Resonance Imaging and Transcranial Magnetic Stimulation. *Cereb Cortex*. 1 nov 2007;17(11):2733-43.
94. Simonetta-Moreau M. Non-invasive brain stimulation (NIBS) and motor recovery after stroke. *Ann Phys Rehabil Med*. nov 2014;57(8):530-42.
95. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Garcia-Larrea L. Règles de sécurité concernant la pratique de la stimulation magnétique transcrânienne en clinique et en recherche. Texte de consensus. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. août 2011;S0987705311000633.
96. Matsumi N, Matsumoto K, Mishima N, Moriyama E, Furuta T, Nishimoto A, et al. Thermal damage threshold of brain tissue--histological study of heated normal monkey brains. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. avr 1994;34(4):209-15.
97. Brix G, Seebass M, Hellwig G, Griebel J. Estimation of heat transfer and temperature rise in partial-body regions during MR procedures: an analytical approach with respect to safety considerations. *Magn Reson Imaging*. janv 2002;20(1):65-76.
98. Roth BJ, Pascual-Leone A, Cohen LG, Hallett M. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. avr 1992;85(2):116-23.
99. Rotenberg A, Harrington MG, Birnbaum DS, Madsen JR, Glass IES, Jensen FE, et al. Minimal heating of titanium skull plates during 1Hz repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. nov 2007;118(11):2536-8.
100. Barker AT. An introduction to the basic principles of magnetic nerve stimulation. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. janv 1991;8(1):26-37.
101. Kimbrell TA, Little JT, Dunn RT, Frye MA, Greenberg BD, Wassermann EM, et al. Frequency dependence of antidepressant response to left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) as a function of baseline cerebral glucose metabolism. *Biol Psychiatry*. 15 déc 1999;46(12):1603-13.
102. Bienenstock EL, Cooper LN, Munro PW. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. janv 1982;2(1):32-48.
103. Abraham WC, Tate WP. Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol*. juill 1997;52(4):303-23.

104. Fitzgerald PB, Brown TL, Marston NAU, Oxley T, De Castella A, Daskalakis ZJ, et al. Reduced plastic brain responses in schizophrenia: a transcranial magnetic stimulation study. *Schizophr Res.* 1 nov 2004;71(1):17-26.
105. Silvanto J, Pascual-Leone A. State-Dependency of Transcranial Magnetic Stimulation. *Brain Topogr.* sept 2008;21(1):1-10.
106. Smith MJ, Keel JC, Greenberg BD, Adams LF, Schmidt PJ, Rubinow DA, et al. Menstrual cycle effects on cortical excitability. *Neurology.* 1 déc 1999;53(9):2069-2069.
107. Inghilleri M, Conte A, Currà A, Frasca V, Lorenzano C, Berardelli A. Ovarian hormones and cortical excitability. An rTMS study in humans. *Clin Neurophysiol.* mai 2004;115(5):1063-8.
108. Rossini PM, Desiato MT, Caramia MD. Age-related changes of motor evoked potentials in healthy humans: Non-invasive evaluation of central and peripheral motor tracts excitability and conductivity. *Brain Res.* oct 1992;593(1):14-9.
109. Rossini PM, Rossi S, Babiloni C, Polich J. Clinical neurophysiology of aging brain: From normal aging to neurodegeneration. *Prog Neurobiol.* déc 2007;83(6):375-400.
110. Iyer MB, Schleper N, Wassermann EM. Priming stimulation enhances the depressant effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 26 nov 2003;23(34):10867-72.
111. Siebner HR, Lang N, Rizzo V, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 31 mars 2004;24(13):3379-85.
112. Lang N, Siebner HR, Ernst D, Nitsche MA, Paulus W, Lemon RN, et al. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. *Biol Psychiatry.* nov 2004;56(9):634-9.
113. Nahas Z, Bohning DE, Molloy MA, Oustz JA, Risch SC, George MS. Safety and feasibility of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of anxious depression in pregnancy: a case report. *J Clin Psychiatry.* janv 1999;60(1):50-2.
114. Klirova M, Novak T, Kopecek M, Mohr P, Strunzova V. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in major depressive episode during pregnancy. *Neuro Endocrinol Lett.* févr 2008;29(1):69-70.
115. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 1 déc 2011;41(5):221-95.
116. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* févr 2008;11(1):131-47.

117. Gandhi OP. Electromagnetic fields: human safety issues. *Annu Rev Biomed Eng.* 2002;4:211-34.
118. Martens L. Different basic dosimetric quantities for the characterization of exposure to low-frequency electric and magnetic fields and the implication for practical exposure conditions and guidelines. *Health Phys.* juin 2007;92(6):515-20.
119. Herrero Babiloni A, De Beaumont L, Lavigne GJ. Transcranial Magnetic Stimulation. *Sleep Med Clin.* déc 2018;13(4):571-82.
120. Torrance N, Smith BH, Bennett MI, Lee AJ. The epidemiology of chronic pain of predominantly neuropathic origin. Results from a general population survey. *J Pain Off J Am Pain Soc.* avr 2006;7(4):281-9.
121. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain.* juin 2008;136(3):380-7.
122. Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *Eur J Neurol.* nov 2006;13(11):1153-69.
123. Lefaucheur J-P, 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 Clin Neurophysiol.* avr 2004;34(2):91-5.
124. André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* juill 2006;117(7):1536-44.
125. André-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician.* févr 2014;17(1):53-62.
126. Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, et al. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* mai 2008;119(5):993-1001.
127. Johansen-Berg H, Rushworth MFS, Bogdanovic MD, Kischka U, Wimalaratna S, Matthews PM. The role of ipsilateral premotor cortex in hand movement after stroke. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 29 oct 2002;99(22):14518-23.
128. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain J Neurol.* mars 2006;129(Pt 3):791-808.

129. Lotze M, Markert J, Sauseng P, Hoppe J, Plewnia C, Gerloff C. The role of multiple contralesional motor areas for complex hand movements after internal capsular lesion. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 31 mai 2006;26(22):6096-102.
130. Lomarev MP, Kim DY, Richardson SP, Voller B, Hallett M. Safety study of high-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with chronic stroke. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. sept 2007;118(9):2072-5.
131. Angelucci F, Oliviero A, Pilato F, Saturno E, Dileone M, Versace V, et al. Transcranial magnetic stimulation and BDNF plasma levels in amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroreport*. mars 2004;15(4):717-20.
132. Yukimasa T, Yoshimura R, Tamagawa A, Uozumi T, Shinkai K, Ueda N, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves refractory depression by influencing catecholamine and brain-derived neurotrophic factors. *Pharmacopsychiatry*. mars 2006;39(2):52-9.
133. Zanardini R, Gazzoli A, Ventriglia M, Perez J, Bignotti S, Rossini PM, et al. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation on serum brain derived neurotrophic factor in drug resistant depressed patients. *J Affect Disord*. mars 2006;91(1):83-6.
134. Fujiki M, Kobayashi H, Abe T, Kamida T. Repetitive transcranial magnetic stimulation for protection against delayed neuronal death induced by transient ischemia. *J Neurosurg*. déc 2003;99(6):1063-9.
135. Pati S, Alexopoulos AV. Pharmacoresistant epilepsy: from pathogenesis to current and emerging therapies. *Cleve Clin J Med*. juill 2010;77(7):457-67.
136. Hsu W-Y, Cheng C-H, Lin M-W, Shih Y-H, Liao K-K, Lin Y-Y. Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy Res*. 1 oct 2011;96(3):231-40.
137. Cantello R, Rossi S, Varrasi C, Ulivelli M, Civardi C, Bartalini S, et al. Slow Repetitive TMS for Drug-resistant Epilepsy: Clinical and EEG Findings of a Placebo-controlled Trial. *Epilepsia*. 2007;48(2):366-74.
138. Daniele O, Brighina F, Piazza A, Giglia G, Scalia S, Fierro B. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with cortical dysplasia - a preliminary study. *J Neurol*. juin 2003;250(6):761-2.
139. Fregni F, Otachi PTM, Valle AD, Boggio PS, Thut G, Rigonatti SP, et al. A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol*. 2006;60(4):447-55.
140. Tergau F, Naumann U, Paulus W, Steinhoff BJ. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improves intractable epilepsy. *The Lancet*. 26 juin 1999;353(9171):2209.
141. Tergau F, Neumann D, Rosenow F, Nitsche MA, Paulus W, Steinhoff B. Chapter 41 Can epilepsies be improved by repetitive transcranial magnetic stimulation? - interim analysis of a controlled study. In: Paulus W, Tergau F, Nitsche MA, Rothwell JG, Ziemann U, Hallett M, éditeurs. *Supplements to Clinical Neurophysiology* [Internet].

- Elsevier; 2003 [cité 16 nov 2019]. p. 400-5. (Transcranial Magnetic Stimulation and Transcranial Direct Current Stimulation; vol. 56). Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567424X09702442>
142. Fregni F, Thome-Souza S, Bermanpohl F, Marcolin MA, Herzog A, Pascual-Leone A, et al. Antiepileptic Effects of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Cortical Malformations: An EEG and Clinical Study. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2005;83(2-3):57-62.
  143. Kinoshita M, Ikeda A, Begum T, Yamamoto J, Hitomi T, Shibasaki H. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for seizure suppression in patients with extratemporal lobe epilepsy—A pilot study. *Seizure.* 1 sept 2005;14(6):387-92.
  144. Santiago-Rodríguez E, Cárdenas-Morales L, Harmony T, Fernández-Bouzas A, Porrás-Kattz E, Hernández A. Repetitive transcranial magnetic stimulation decreases the number of seizures in patients with focal neocortical epilepsy. *Seizure.* 1 déc 2008;17(8):677-83.
  145. Sun W, Mao W, Meng X, Wang D, Qiao L, Tao W, et al. Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia.* oct 2012;53(10):1782-9.
  146. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 1 juin 2007;10(4):521-8.
  147. Eggermont JJ. Pathophysiology of tinnitus. *Prog Brain Res.* 2007;166:19-35.
  148. Ridder DD, Elgoyhen AB, Romo R, Langguth B. Phantom percepts: Tinnitus and pain as persisting aversive memory networks. *Proc Natl Acad Sci.* 17 mai 2011;108(20):8075-80.
  149. Noreña AJ, Eggermont JJ. Enriched Acoustic Environment after Noise Trauma Reduces Hearing Loss and Prevents Cortical Map Reorganization. *J Neurosci.* 19 janv 2005;25(3):699-705.
  150. Eggermont JJ. Tinnitus: neurobiological substrates. *Drug Discov Today.* 1 oct 2005;10(19):1283-90.
  151. Lanting CP, Kleine ED, Bartels H, Dijk PV. Functional imaging of unilateral tinnitus using fMRI. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 1 janv 2008;128(4):415-21.
  152. Londero A, Langguth B, De Ridder D, Bonfils P, Lefaucheur J-P. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): a new therapeutic approach in subjective tinnitus? *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 1 mai 2006;36(3):145-55.
  153. Burger J, Frank E, Kreuzer P, Kleinjung T, Vielsmeier V, Landgrebe M, et al. Transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: 4-year follow-up in treatment responders—a retrospective analysis. *Brain Stimulat.* 1 oct 2011;4(4):222-7.

154. Plewnia C, Reimold M, Najib A, Brehm B, Reischl G, Plontke SK, et al. Dose-dependent attenuation of auditory phantom perception (tinnitus) by PET-guided repetitive transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp.* 2007;28(3):238-46.
155. Rossi S, Capua AD, Ulivelli M, Bartalini S, Falzarano V, Filippone G, et al. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic tinnitus: a randomised, crossover, double blind, placebo controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 août 2007;78(8):857-63.
156. Kleinjung T, Steffens T, Sand P, Murthum T, Hajak G, Strutz J, et al. Which tinnitus patients benefit from transcranial magnetic stimulation? *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 oct 2007;137(4):589-95.
157. Khedr EM, Rothwell JC, Ahmed MA, El-Atar A. Effect of daily repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of tinnitus: comparison of different stimulus frequencies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1 févr 2008;79(2):212-5.
158. Marcondes RA, Sanchez TG, Kii MA, Ono CR, Buchpiguel CA, Langguth B, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation improve tinnitus in normal hearing patients: a double-blind controlled, clinical and neuroimaging outcome study. *Eur J Neurol.* 2010;17(1):38-44.
159. Frank G, Kleinjung T, Landgrebe M, Vielsmeier V, Steffenhagen C, Burger J, et al. Left temporal low-frequency rTMS for the treatment of tinnitus: clinical predictors of treatment outcome – a retrospective study. *Eur J Neurol.* 2010;17(7):951-6.
160. Kleinjung T, Eichhammer P, Landgrebe M, Sand P, Hajak G, Steffens T, et al. Combined temporal and prefrontal transcranial magnetic stimulation for tinnitus treatment: A pilot study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1 avr 2008;138(4):497-501.
161. Kreuzer PM, Landgrebe M, Schecklmann M, Poepl TB, Vielsmeier V, Hajak G, et al. Can Temporal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation be Enhanced by Targeting Affective Components of Tinnitus with Frontal rTMS? A Randomized Controlled Pilot Trial. *Front Syst Neurosci.* 2011;5:88.
162. De Ridder D, Song J-J, Vanneste S. Frontal Cortex TMS for Tinnitus. *Brain Stimulat.* 1 mai 2013;6(3):355-62.
163. Lehner A, Schecklmann M, Poepl TB, Kreuzer PM, Vielsmeier V, Rupprecht R, et al. Multisite rTMS for the Treatment of Chronic Tinnitus: Stimulation of the Cortical Tinnitus Network—A Pilot Study. *Brain Topogr.* 1 juill 2013;26(3):501-10.
164. Lehner A, Schecklmann M, Kreuzer PM, Poepl TB, Rupprecht R, Langguth B. Comparing single-site with multisite rTMS for the treatment of chronic tinnitus – clinical effects and neuroscientific insights: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 23 août 2013;14(1):269.
165. Langguth B, Landgrebe M, Frank E, Schecklmann M, Sand PG, Vielsmeier V, et al. Efficacy of different protocols of transcranial magnetic stimulation for the treatment of tinnitus: Pooled analysis of two randomized controlled studies. *World J Biol Psychiatry.* 1 mai 2014;15(4):276-85.

166. Fava M. The role of the serotonergic and noradrenergic neurotransmitter systems in the treatment of psychological and physical symptoms of depression. *J Clin Psychiatry*. 2003;64 Suppl 13:26-9.
167. Nemeroff CB. The burden of severe depression: A review of diagnostic challenges and treatment alternatives. *J Psychiatr Res*. 1 avr 2007;41(3):189-206.
168. Berlim MT, Turecki G. Definition, Assessment, and Staging of Treatment—Resistant Refractory Major Depression: A Review of Current Concepts and Methods. *Can J Psychiatry*. 1 janv 2007;52(1):46-54.
169. George MS, Post RM. Daily Left Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Acute Treatment of Medication-Resistant Depression. *Am J Psychiatry*. 1 avr 2011;168(4):356-64.
170. Klein E, Kreinin I, Chistyakov A, Koren D, Mecz L, Marmur S, et al. Therapeutic efficacy of right prefrontal slow repetitive transcranial magnetic stimulation in major depression: a double-blind controlled study. *Arch Gen Psychiatry*. avr 1999;56(4):315-20.
171. George MS, Nahas Z, Molloy M, Speer AM, Oliver NC, Li X-B, et al. A controlled trial of daily left prefrontal cortex TMS for treating depression. *Biol Psychiatry*. 15 nov 2000;48(10):962-70.
172. Speer AM, Kimbrell TA, Wassermann EM, D. Repella J, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry*. 15 déc 2000;48(12):1133-41.
173. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry*. mai 2003;160(5):835-45.
174. Berlim MT, Van den Eynde F, Jeff Daskalakis Z. Clinically Meaningful Efficacy and Acceptability of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Treating Primary Major Depression: A Meta-Analysis of Randomized, Double-Blind and Sham-Controlled Trials. *Neuropsychopharmacology*. mars 2013;38(4):543-51.
175. Silbersweig DA, Stern E, Frith C, Cahill C, Holmes A, Grootenok S, et al. A functional neuroanatomy of hallucinations in schizophrenia. *Nature*. 9 nov 1995;378(6553):176-9.
176. Shergill SS, Brammer MJ, Williams SC, Murray RM, McGuire PK. Mapping auditory hallucinations in schizophrenia using functional magnetic resonance imaging. *Arch Gen Psychiatry*. nov 2000;57(11):1033-8.
177. Slotema CW, Aleman A, Daskalakis ZJ, Sommer IE. Meta-analysis of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of auditory verbal hallucinations: Update and effects after one month. *Schizophr Res*. 1 déc 2012;142(1):40-5.
178. Paus T. Imaging the brain before, during, and after transcranial magnetic stimulation. *Neuropsychologia*. févr 1999;37(2):219-24.

179. Fant RV, Buchhalter AR, Buchman AC, Henningfield JE. Pharmacotherapy for Tobacco Dependence. In: Henningfield JE, London ED, Pogun S, éditeurs. *Nicotine Psychopharmacology* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer; 2009 [cité 21 nov 2019]. p. 487-510. (Handbook of Experimental Pharmacology). Disponible sur: [https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5\\_17](https://doi.org/10.1007/978-3-540-69248-5_17)
180. Heinz A, Beck A, Grüsser SM, Grace AA, Wrase J. Identifying the neural circuitry of alcohol craving and relapse vulnerability. *Addict Biol.* 2009;14(1):108-18.
181. Goldstein RZ, Volkow ND. Drug addiction and its underlying neurobiological basis: neuroimaging evidence for the involvement of the frontal cortex. *Am J Psychiatry.* oct 2002;159(10):1642-52.
182. Wilson SJ, Sayette MA, Fiez JA. Prefrontal responses to drug cues: a neurocognitive analysis. *Nat Neurosci.* mars 2004;7(3):211-4.
183. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 1 avr 2015;3(4):310-8.
184. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 15 févr 2008;5(2):136-43.
185. Melo-Silva CA, Borel J-C, Gakwaya S, Sériès F. Acute upper airway muscle and inspiratory flow responses to transcranial magnetic stimulation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol.* 2013;98(4):946-56.
186. Melo-Silva CA, Gakwaya S, Rousseau E, Sériès F. Consecutive transcranial magnetic stimulation twitches reduce flow limitation during sleep in apnoeic patients. *Exp Physiol.* 2013;98(9):1366-75.
187. Rousseau E, Melo-Silva CA, Gakwaya S, Sériès F. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation of upper airway muscles during sleep in obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol.* 29 sept 2016;121(5):1217-25.
188. Manfredini D, Ahlberg J, Winocur E, Lobbezoo F. Management of sleep bruxism in adults: a qualitative systematic literature review. *J Oral Rehabil.* nov 2015;42(11):862-74.
189. Saletu A, Parapatics S, Anderer P, Matejka M, Saletu B. Controlled clinical, polysomnographic and psychometric studies on differences between sleep bruxers and controls and acute effects of clonazepam as compared with placebo. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 1 mars 2010;260(2):163-74.
190. Carra MC, Macaluso GM, Rompré PH, Huynh N, Parrino L, Terzano MG, et al. Clonidine Has a Paradoxical Effect on Cyclic Arousal and Sleep Bruxism during NREM Sleep. *Sleep.* 1 déc 2010;33(12):1711-6.
191. Huynh N, Lavigne GJ, Lanfranchi PA, Montplaisir JY, de Champlain J. The Effect of 2 Sympatholytic Medications—Propranolol and Clonidine—On Sleep Bruxism: Experimental Randomized Controlled Studies. *Sleep.* 1 mars 2006;29(3):307-16.

192. Sakai T, Kato T, Yoshizawa S, Suganuma T, Takaba M, Ono Y, et al. Effect of clonazepam and clonidine on primary sleep bruxism: a double-blind, crossover, placebo-controlled trial. *J Sleep Res.* 2017;26(1):73-83.
193. Lobbezoo F, Zaag JVD, Selms MKAV, Hamburger HL, Naeije M. Principles for the management of bruxism\*. *J Oral Rehabil.* 2008;35(7):509-23.
194. Gastaldo E, Quatralo R, Graziani A, Eleopra R, Tugnoli V, Tola MR, et al. The excitability of the trigeminal motor system in sleep bruxism: a transcranial magnetic stimulation and brainstem reflex study. *J Orofac Pain.* 2006;20(2):145-55.
195. Huang H, Song Y-H, Wang J-J, Guo Q, Liu W-C. Excitability of the central masticatory pathways in patients with sleep bruxism. *Neurosci Lett.* 13 janv 2014;558:82-6.
196. Zhou W-N, Fu H-Y, Du Y-F, Sun J-H, Zhang J-L, Wang C, et al. Short-term effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on sleep bruxism - a pilot study. *Int J Oral Sci.* 30 mars 2016;8(1):61-5.
197. Herrero Babiloni A, Guay S, Nixdorf DR, de Beaumont L, Lavigne G. Non-invasive brain stimulation in chronic orofacial pain: a systematic review. *J Pain Res.* 1 août 2018;11:1445-57.
198. Benoliel R, Sharav Y. Chronic orofacial pain. *Curr Pain Headache Rep.* févr 2010;14(1):33-40.
199. Lipton JA, Ship JA, Larach-Robinson D. Estimated prevalence and distribution of reported orofacial pain in the United States. *J Am Dent Assoc.* oct 1993;124(10):115-21.
200. St R, J W. The effects of temporomandibular joint disorders on patients' quality of life. *Community Dent Health.* 1 sept 1989;6(3):257-70.
201. Shueb SS, Nixdorf DR, John MT, Alonso BF, Durham J. What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? *J Dent.* oct 2015;43(10):1203-10.
202. Sessle BJ. Neural mechanisms and pathways in craniofacial pain. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* nov 1999;26 Suppl 3:S7-11.
203. Sessle BJ. Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *Int Rev Neurobiol.* 2011;97:179-206.
204. Bereiter DA, Hirata H, Hu JW. Trigeminal subnucleus caudalis: beyond homologies with the spinal dorsal horn. *Pain.* 1 déc 2000;88(3):221-4.
205. Fricová J, Klírová M, Masopust V, Novák T, Vérebová K, Rokyta R. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of chronic orofacial pain. *Physiol Res.* 2013;62 Suppl 1:S125-134.
206. Kohútová B, Fricová J, Klírová M, Novák T, Rokyta R. Theta burst stimulation in the treatment of chronic orofacial pain: a randomized controlled trial. *Physiol Res.* 20 déc 2017;66(6):1041-7.

207. Lindholm P, Lamusuo S, Taiminen T, Pesonen U, Lahti A, Virtanen A, et al. Right secondary somatosensory cortex-a promising novel target for the treatment of drug-resistant neuropathic orofacial pain with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Pain*. juill 2015;156(7):1276-83.
208. Umezaki Y, Badran BW, DeVries WH, Moss J, Gonzales T, George MS. The Efficacy of Daily Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for Burning Mouth Syndrome (BMS): A Randomized Controlled Single-blind Study. *Brain Stimulat*. avr 2016;9(2):234-42.
209. Andre-Obadia N, Magnin M, Simon E, Garcia-Larrea L. Somatotopic effects of rTMS in neuropathic pain? A comparison between stimulation over hand and face motor areas. *Eur J Pain*. avr 2018;22(4):707-15.
210. Ayache SS, Ahdab R, Chalah MA, Farhat WH, Mylius V, Goujon C, et al. Analgesic effects of navigated motor cortex rTMS in patients with chronic neuropathic pain. *Eur J Pain*. oct 2016;20(9):1413-22.
211. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, et al. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med Malden Mass*. août 2009;10(5):840-9.
212. Hosomi K, Shimokawa T, Ikoma K, Nakamura Y, Sugiyama K, Ugawa Y, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation of primary motor cortex for neuropathic pain: A randomized, multicenter, double-blind, crossover, sham-controlled trial: *Pain*. juill 2013;154(7):1065-72.
213. Khedr EM. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 juin 2005;76(6):833-8.
214. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. août 2001;31(4):247-52.
215. Lefaucheur J-P, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1 avr 2004;75(4):612-6.
216. Donnell A, D Nascimento T, Lawrence M, Gupta V, Zieba T, Truong DQ, et al. High-Definition and Non-invasive Brain Modulation of Pain and Motor Dysfunction in Chronic TMD. *Brain Stimulat*. déc 2015;8(6):1085-92.
217. Hagenacker T, Bude V, Naegel S, Holle D, Katsarava Z, Diener H-C, et al. Patient-conducted anodal transcranial direct current stimulation of the motor cortex alleviates pain in trigeminal neuralgia. *J Headache Pain*. 25 nov 2014;15:78.
218. Oliveira LB, Lopes TS, Soares C, Maluf R, Goes BT, Sá KN, et al. Transcranial direct current stimulation and exercises for treatment of chronic temporomandibular disorders: a blind randomised-controlled trial. *J Oral Rehabil*. oct 2015;42(10):723-32.

219. Romero-Reyes M, Uyanik JM. Orofacial pain management: current perspectives. *J Pain Res.* 2014;7:99-115.
220. Klasser GD, Manfredini D, Goulet J-P, De Laat A. Oro-facial pain and temporomandibular disorders classification systems: A critical appraisal and future directions. *J Oral Rehabil.* mars 2018;45(3):258-68.
221. Shirahige L, Melo L, Nogueira F, Rocha S, Monte-Silva K. Efficacy of Noninvasive Brain Stimulation on Pain Control in Migraine Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Headache.* nov 2016;56(10):1565-96.
222. Lan L, Zhang X, Li X, Rong X, Peng Y. The efficacy of transcranial magnetic stimulation on migraine: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Headache Pain.* 22 août 2017;18(1):86.
223. Balasubramaniam R, Klasser GD, Delcanho R. Trigeminal autonomic cephalalgias: a review and implications for dentistry. *J Am Dent Assoc* 1939. déc 2008;139(12):1616-24.
224. Jetté F, Côté I, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair.* sept 2013;27(7):636-43.
225. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol.* nov 2014;125(11):2150-206.
226. Lefaucheur J-P, Antal A, Ayache SS, Benninger DH, Brunelin J, Cogiamanian F, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of transcranial direct current stimulation (tDCS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* janv 2017;128(1):56-92.
227. Lefaucheur J-P, Nguyen J-P. A practical algorithm for using rTMS to treat patients with chronic pain. *Neurophysiol Clin.* sept 2019;49(4):301-7.
228. Lefaucheur J-P. Why image-guided navigation becomes essential in the practice of transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* 1 mars 2010;40(1):1-5.
229. Saitoh Y, Hirayama A, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain due to spinal cord or peripheral lesion by high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *J Neurosurg.* sept 2007;107(3):555-9.
230. Hodaj H, Alibeu J-P, Payen J-F, Lefaucheur J-P. Treatment of Chronic Facial Pain Including Cluster Headache by Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Motor Cortex With Maintenance Sessions: A Naturalistic Study. *Brain Stimulat.* juill 2015;8(4):801-7.
231. Etcheverrigaray F, Bulteau S, Machon LO, Riche VP, Mauduit N, Tricot R, et al. Coût de production hospitalier de la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS)

dans le traitement de la dépression. Rev DÉpidémiologie Santé Publique. août 2015;63(4):268-74.

232. Knapp M, Romeo R, Mogg A, Eranti S, Pluck G, Purvis R, et al. Cost-effectiveness of transcranial magnetic stimulation vs. electroconvulsive therapy for severe depression: A multi-centre randomised controlled trial. *J Affect Disord.* 1 août 2008;109(3):273-85.
233. Lebossé C. Stimulation magnétique transcrânienne robotisée guidée par imagerie médicale. Université Louis Pasteur - Strasbourg I; 2008.
234. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur J-P, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* sept 2007;14(9):952-70.
235. Image : Pourquoi n'avons-nous pas un cerveau vert ? [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur:  
[https://www.google.com/imgres?imgurl=https://img.lemde.fr/2008/05/15/139/0/1354/677/696/348/60/0/ill\\_1045310\\_c.jpg&imgrefurl=https://www.lemonde.fr/technologies/article/2009/05/20/pourquoi-n-avons-nous-pas-le-cerveau-vert\\_1195925\\_651865.html&h=348&w=696&tbnid=TZpiAgWEzgvIFM&q=structure+du+cerveau+humain&tbnh=159&tbnw=318&usq=AI4\\_-kSFsrcdt4vpY7k3rZ8F-mTRMQQCKw&vet=1&docid=UL-HcwLsFUjBaM](https://www.google.com/imgres?imgurl=https://img.lemde.fr/2008/05/15/139/0/1354/677/696/348/60/0/ill_1045310_c.jpg&imgrefurl=https://www.lemonde.fr/technologies/article/2009/05/20/pourquoi-n-avons-nous-pas-le-cerveau-vert_1195925_651865.html&h=348&w=696&tbnid=TZpiAgWEzgvIFM&q=structure+du+cerveau+humain&tbnh=159&tbnw=318&usq=AI4_-kSFsrcdt4vpY7k3rZ8F-mTRMQQCKw&vet=1&docid=UL-HcwLsFUjBaM)
236. Pocock G, Richards CD, Richards DA. *Physiologie humaine et physiopathologie: Les fondements de la médecine.* Elsevier Health Sciences; 2019. 990 p.
237. encephale.png (700×400) [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur:  
<https://www.soins-infirmiers.com/files/img/articles/anatomie-biologie/encephale.png>
238. Bear MF, Connors BW, Paradiso MA. *Neuroscience: exploring the brain.* Baltimore, Md.: Lippincott Williams & Wilkins; 2001.
239. Pancrat. Coupe coronale du cerveau [Internet]. [cité 14 avr 2020]. Disponible sur:  
[https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronal\\_insula.png?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Coronal_insula.png?uselang=fr)
240. Vajarala Ashikh. Electroencephalogram(EEG) [Internet]. Science présenté à; 01:53:04 UTC [cité 14 avr 2020]. Disponible sur:  
<https://www.slideshare.net/ashikh/electroencephalogram EEG>

---

**INTÉRÊT DE LA NEUROSTIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE  
DANS LA PRISE EN CHARGE DES DOULEURS ORO-FACIALES  
CHRONIQUES**

---

**RÉSUMÉ :** La rTMS est une technique de neurostimulation non invasive dont la sécurité et l'efficacité dans la prise en charge de la dépression, de douleurs neuropathiques et de certains symptômes de la schizophrénie sont avérées. Les indications potentielles de cette technique sont nombreuses et représentent une voie prometteuse de recherche. Cette thèse explore l'état actuel des connaissances concernant le fonctionnement de la bobine, le mécanisme d'action antalgique, les consignes de sécurité, les contre-indications et l'efficacité pour prendre en charge les douleurs orofaciales chroniques.

---

**TITLE :** Interest of transcranial magnetic stimulation in chronic orofacial pain.

---

**SUMMARY :** rTMS is a non invasive neurostimulation technique whose safety and efficiency is approved in order to treat depression, neuropathic pain, some schizophrenic symptoms. Many potentials indications exist and deserve more studies in the future. This thesis explore current knowledge concerning coil working, antalgic mechanisms, safety concerns, contraindications, chronic orofacial pain care efficacy.

---

**DISCIPLINE ADMINISTRATIVE :** Chirurgie dentaire

---

**MOTS CLÉS :** TMS, rTMS, stimulation magnétique transcrânienne, douleur orofaciale chronique, désordres temporaux-mandibulaire ; TMD

---

**INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :** Université Toulouse III-  
Paul Sabatier Faculté de chirurgie dentaire 3 chemin des Maraîchers 31062 Toulouse  
Cedex

---

**DIRECTEUR DE THÈSE :** Dr Antonin Hennequin