



Dossier SFETD du mois

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive : principes et utilisation à visée antalgique.

(*Xavier Moisset*, Service de Neurologie au CHU de Clermont-Ferrand, UMR-1107, Neuro-Dol, Inserm – Université d’Auvergne; U-987, Physiopathologie et pharmacologie clinique de la douleur, Boulogne-Billancourt).

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (ou rTMS pour *repetitive Transcranial Magnetic Stimulation*) est une technique récente permettant de stimuler le cerveau de manière non invasive, à des fins thérapeutiques. Les premiers essais d’utilisation antalgique de la rTMS remontent à une quinzaine d’années et l’utilisation clinique est à présent entrée dans la pratique de quelques centres spécialisés. Mais comment cette technique a-t-elle été développée, quels sont les résultats déjà obtenus et que manque-t-il pour une utilisation plus large de ce nouvel outil ?

Principes physiques et développement initial de la technique.

Les bases de la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) reposent sur le principe de l’induction électromagnétique décrit par Faraday dès 1831. De façon simple, un champ magnétique changeant rapidement d’orientation produit un courant électrique dans un élément conducteur placé à proximité, cet élément étant un réseau neuronal du cortex cérébral dans le cas qui nous intéresse.

L’objectif de la technique est donc bien, *in fine*, d’effectuer une stimulation électrique de certains neurones corticaux. L’objectif de la TMS est ainsi de permettre la stimulation électrique du cortex de manière non invasive et indolore. En 1985, Barker et ses collaborateurs (Barker *et al.*, 1985) furent les premiers à stimuler de manière simple et « clinique » le cortex cérébral à l’aide d’une bobine produisant un champ magnétique bref et intense à la surface du scalp. Le champ magnétique produit par la bobine est faiblement atténué par les tissus traversés (peau, os, méninges) et produit alors un courant électrique suffisant pour induire une dépolarisation au niveau des axones de neurones corticaux (Kobayashi and Pascual-Leone, 2003; Lefaucheur, 2008, 2009).

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

Utilisation de la Stimulation Magnétique Transcrânienne à visée diagnostique et pronostique

Principes de l'exploration du système moteur

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

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

Notion de seuil moteur

Lorsqu'on applique une TMS en regard du cortex moteur primaire (M1) à une intensité suffisante, un Potentiel Evoqué Moteur (PEM) est enregistrable au niveau des muscles de l'hémicorps controlatéral. Le seuil moteur de repos (RMT pour *Resting Motor Threshold*) correspond à l'intensité minimale nécessaire lors d'une impulsion unique réalisée en regard de M1, pour qu'une réponse motrice soit enregistrable.

Comment stimuler précisément une zone corticale?

Une bobine adaptée pour une stimulation focale

Deux types principaux de bobines sont utilisés pour appliquer les TMS en pratique courante. La stimulation électrique efficace est limitée à une profondeur inférieure à 2 cm (Deng *et al.*, 2013).

Les bobines circulaires sont utilisées au quotidien dans les laboratoires d'explorations fonctionnelles neurologiques. Elles entraînent une stimulation peu focalisée, ce qui permet de stimuler facilement le M1, même en l'absence de neuronavigation. Ces bobines sont utilisables pour la réalisation de PEM.

Le deuxième type de bobine (en forme de 8) permet une stimulation moins étendue. La surface de la zone stimulée est limitée à quelques cm² (voir **figure 1**). Quasiment toutes les études actuelles de rTMS sont réalisées avec ce type de matériel. Le caractère focal de la stimulation nécessite l'utilisation d'un système de repérage de la zone de stimulation afin de permettre des mesures comparables d'une séance à une autre.

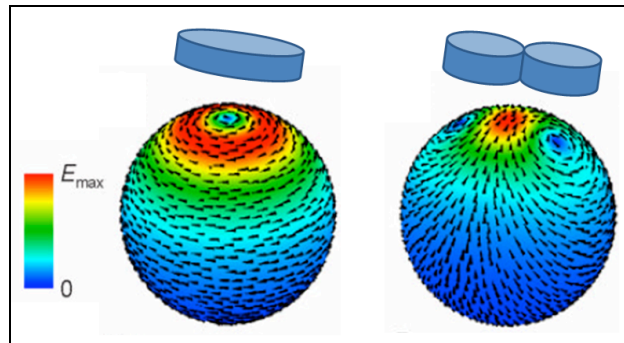


Figure 1: représentation schématique du champ électrique induit par une bobine circulaire (à gauche) ou par une bobine en forme de 8 (à droite) à la surface d'une sphère. Adapté de (Deng *et al.*, 2013).

Neuronavigation

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

Pour améliorer les capacités de localisation spatiale, des systèmes de neuronavigation ont vu le jour (**figure 2**). Un robot peut être asservi à ce système pour un positionnement automatique de la bobine.

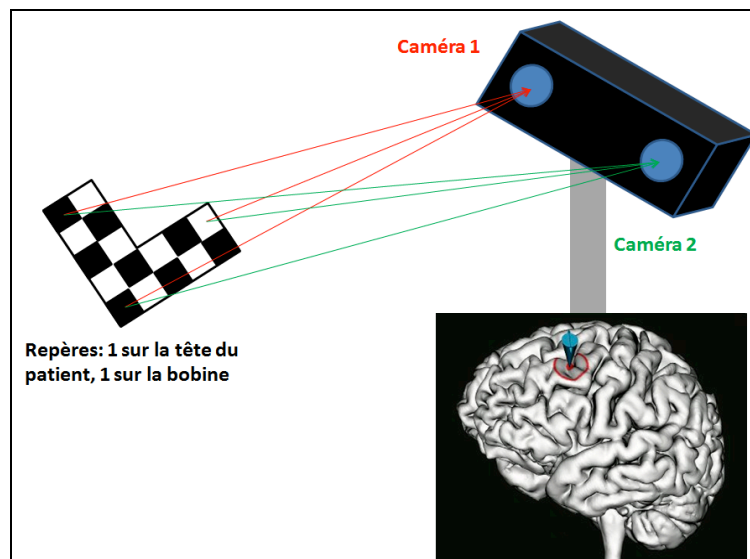


Figure 2 : Principe de fonctionnement de la neuronavigation. Deux caméras visualisent les 2 repères (l'un se trouvant sur la tête du patient, l'autre sur la bobine) et permettent une localisation en 3 dimensions. Un ordinateur effectue alors une superposition virtuelle, en temps réel, qui permet de déterminer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

La Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive (rTMS)

Une stimulation répétée d'une zone corticale va induire une modification de l'excitabilité de cette même zone. Au cours des années 1990, une forme de consensus est apparue, désignant la stimulation basse fréquence (≤ 1 Hz) comme «inhibitrice» et celle à haute fréquence (≥ 5 Hz) comme «facilitatrice» de l'activation pyramidale, avec de surcroît un effet variable en fonction de l'intensité de stimulation et du nombre de chocs délivrés (Lefaucheur, 2008, 2009). L'application directe de cette division selon la fréquence de stimulation de la rTMS n'est toutefois pas entièrement satisfaisante, et il semble que le sens de l'effet soit en réalité plus complexe à appréhender et dépende de nombreux autres paramètres, notamment l'excitabilité préalable de la zone corticale.

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

La rTMS à visée antalgique

Cibles corticales et mécanismes d'action supposés

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

Le mode d'action de la rTMS ciblant M1 semble comparable à celui de la stimulation épidurale implantée, sans être strictement identique. L'action antalgique n'est pas directement liée à l'activation des neurones moteurs pyramidaux de M1, mais implique différentes structures à distance de la zone stimulée, telles que le cortex prémoteur dorsal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex somatosensoriel primaire (S1), le cortex cingulaire antérieur, les noyaux gris centraux et le cervelet (voir **Figure 3**). La rTMS est ainsi susceptible de moduler des aspects sensori-discriminatifs ou émotionnels de la douleur. Plusieurs études ont également mis en évidence l'activation des systèmes opioïdiques lors de la stimulation corticale (de Andrade *et al.*, 2011; Maarrawi *et al.*, 2007, 2013).

La plupart des auteurs ont étudié l'effet antalgique de la stimulation du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse dans des cas de douleurs neuropathiques focales. Cependant, il a aussi été montré qu'une stimulation corticale motrice unilatérale pouvait produire des effets antalgiques diffus, notamment dans des conditions de douleurs non-neuropathiques ou provoquées (Nahmias *et al.*, 2009).

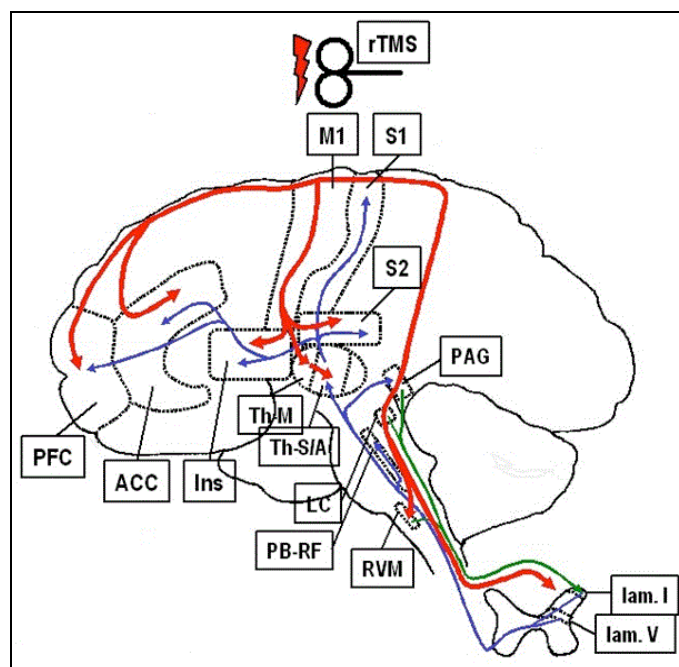


Figure 4 : Structures nerveuses et voies potentiellement impliquées dans l'effet analgésique de la stimulation de M1. En bleu: voies ascendantes de la douleur; En vert: voies descendantes de modulation de la nociception; En rouge: sites potentiels de l'action analgésique après rTMS de M1. *Abbreviations:* ACC, *anterior cingulate cortex*; Ins, *insular cortex*; lam, *lamina*; LC, *locus coeruleus*; M1, *primary motor cortex*; PAG, *periaqueductal grey matter*; PB-RF, *parabrachial nucleus and reticular formation*; PFC, *prefrontal cortex*; rTMS, *repetitive transcranial magnetic stimulation*; RVM, *rostral ventromedial medulla*; S1, *primary sensory cortex*; S2, *secondary sensory cortex*; Th-M, *motor thalamic nuclei* (ventral latéral et ventral antérieure); Th-S/A, *sensory and associative thalamic nuclei* impliqué dans la douleur (ventral postérieur, ventral médial, médial dorsal et intralaminaire). Tiré de (Lefaucheur, 2006).

En ce qui concerne la stimulation du dlPFC, là encore, l'effet analgésique n'est probablement pas lié à une action locale au site de stimulation. Quant à l'implication des systèmes opioïdiques par la stimulation de cette cible, les résultats sont discordants (Taylor *et al.*, 2012; de Andrade *et al.*, 2011). Aussi, il est possible que l'effet analgésique obtenu après stimulation du M1 ou du dlPFC ne soit pas lié à la mise en jeu des mêmes voies de contrôle de la douleur.

Intensité de stimulation :

En pratique, une intensité de stimulation de 80% ou 90% du RMT est la configuration la plus classique pour M1. Dans ces conditions, les séances sont indolores, bien qu'une gêne modérée puisse être ressentie en raison de la contraction des muscles faciaux dans le champ de la stimulation. La rTMS appliquée au niveau du dlPFC est réalisée, selon les équipes, à une intensité située entre 80 et 120% du RMT. Pour les intensités les plus fortes, la stimulation est généralement ressentie comme pénible, voire douloureuse.

La douleur expérimentale

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

Applications aux douleurs cliniques

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

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

Des recommandations pour l'utilisation thérapeutique de la rTMS ont été établies récemment par un groupe d'experts européens (Lefaucheur *et al.*, 2014). En ce qui concerne la prise en charge de la douleur, ces experts concluent que, malgré une hétérogénéité inévitable, le

niveau de preuve est suffisant pour affirmer l'efficacité de la stimulation haute fréquence du cortex moteur controlatéral à la zone douloureuse (grade A).

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

Enfin, les anomalies d'excitabilité corticale sont fréquentes dans le cadre des douleurs chroniques. Trois équipes ont montré un lien entre l'obtention d'un effet antalgique et la restauration d'une excitabilité corticale proche de la normale (Hosomi *et al.*, 2013; Lefaucheur *et al.*, 2006; Mhalla *et al.*, 2011). Cela pourrait constituer une piste pour définir des critères paracliniques prédictifs de réponse.

Contre-indications et précautions d'emploi:

Les contre-indications à l'utilisation de cette technique sont peu nombreuses. La seule contre-indication absolue de la stimulation magnétique est la présence de matériel ferromagnétique ou de dispositifs implantés de neurostimulation en contact étroit avec la bobine (moins de 2 cm) en raison du risque de déplacement ou de dysfonctionnement. Cette contre-indication porte essentiellement sur les implants cochléaires et sur certains matériels implantés au niveau intracrânien tels que les stimulations du cortex moteur ou cérébrale profonde. La TMS corticale peut en revanche tout à fait être envisagée en cas de pacemaker cardiaque, de stimulation du nerf vague ou de stimulation médullaire par exemple, sous réserve de placer un écran d'une épaisseur supérieure à 10 cm pour protéger ces dispositifs d'un dysfonctionnement lié à une stimulation magnétique intempestive (J-P Lefaucheur *et al.*, 2011).

Les femmes enceintes et les enfants représentent des situations spécifiques dans lesquelles les protocoles de rTMS sont déconseillés. Le risque auditif lié au bruit durant la stimulation justifie la mise en place de protections auriculaires. Le seul autre risque à considérer est le risque épileptique, majoré en cas d'antécédent d'épilepsie et d'utilisation de stimulation à haute fréquence (J-P Lefaucheur *et al.*, 2011). En respectant les précautions d'emploi, ce risque est inférieur à 0,5% (O'Connell *et al.*, 2014).

Questions en suspens :

La méthode de ciblage optimale de la stimulation n'est pas encore clairement établie. En effet, la stimulation du cortex moteur a prouvée son efficacité, mais la stimulation préfrontale apparaît également efficace. Ces deux cibles corticales sont pour la première fois en cours de comparaison dans le cadre d'un PHRC national impliquant 4 centres de haut niveau (Boulogne-Billancourt, Créteil, Nantes et Saint-Etienne). Ce protocole a l'avantage d'avoir

une méthodologie parfaite, utilisant une large population de patients, une neuronavigation robotisée pour une précision optimale et un groupe placebo irréprochable. D'autre part, de nouveaux types de bobine autorisent la stimulation de zones cérébrales plus profondes, et en particulier de l'insula (Ciampi de Andrade *et al.*, 2012). Ces nouvelles cibles de stimulation pourraient peut-être produire une efficacité antalgique plus marquée. Il restera à définir si ce sont les mêmes patients qui répondent positivement à la stimulation quelle que soit la zone stimulée.

De même, la fréquence de stimulation optimale n'est sans doute pas encore connue. Les stimulations haute fréquence sont efficaces mais de nouveaux protocoles pourraient permettre de faire des séances plus courtes avec éventuellement un effet antalgique supérieur. En effet, la stimulation Thêta Burst (TBS) a montré son efficacité chez des volontaires sains, pour une stimulation de moins de 2 minutes (Moisset *et al.*, 2015). Reste à savoir si toutes les fréquences de stimulation mettent en jeu les mêmes circuits neuronaux et si elles sont adaptées à tous les patients.

L'efficacité au long cours doit également être explorée de façon plus précise. L'étude la plus longue avec un suivi de patients fibromyalgiques pendant six mois, a montré un effet clinique significatif qui se maintenait dans le temps grâce à la répétition des séances de stimulation (Mhalla *et al.*, 2011). Cette étude utilisait une phase d'induction, avec des séances de stimulation quotidiennes pendant les 5 premiers jours, puis une phase d'entretien avec des séances progressivement espacées jusqu'à 4 semaines. Le PHRC national en cours devrait permettre de confirmer cette efficacité à long terme.

Ensuite, la recherche de critères paracliniques prédictifs de réponse pourrait permettre de mieux cibler les patients qui pourraient tirer un bénéfice de la rTMS. Les études en cours permettront peut-être de confirmer les liens entre anomalie de l'excitabilité corticale et douleur et de définir une probabilité de réponse en fonction du type d'anomalie électrophysiologique corticale de base.

Enfin, il se pose en France le problème de la reconnaissance et de la prise en charge de cet acte par la sécurité sociale. Des données à long terme sur des cohortes consécutives devraient permettre d'aboutir à une reconnaissance de cet acte et à préciser sa place dans l'arsenal thérapeutique.

En conclusion, la rTMS est une technique de neurostimulation sûre, bien tolérée et efficace dans le cadre de la prise en charge des douleurs chroniques. Elle permet, à court terme, de soulager près d'un patient sur deux réfractaire ou intolérant aux traitements pharmacologiques. Les études en cours devraient permettre une meilleure définition de la zone corticale à stimuler, de la fréquence de stimulation et de la périodicité des séances, afin d'obtenir une efficacité plus importante et surtout plus durable.

NB: Je tiens à remercier le Dr Didier Bouhassira pour la relecture attentive de ce document. Une version plus complète a été publiée dans la lettre n°43 de l'Institut UPSA de la Douleur (décembre 2014).

Références :

- Ahdab R, Ayache SS, Brugières P, Goujon C, Lefaucheur J-P. Comparison of 'standard' and 'navigated' procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2010; 40: 27–36.
- De Andrade DC, Mhalla A, Adam F, Texeira MJ, Bouhassira D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* 2011; 152: 320–326.
- André-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician* 2014; 17: 53–62.
- André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2006; 117: 1536–1544.
- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985; 1: 1106–1107.
- Ciampi de Andrade D, Galhardoni R, Pinto LF, Lancelotti R, Rosi J Jr, Marcolin MA, et al. Into the Island: A new technique of non-invasive cortical stimulation of the insula. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2012; 42: 363–368.
- Deng Z-D, Lisanby SH, Peterchev AV. Electric field depth-focality tradeoff in transcranial magnetic stimulation: simulation comparison of 50 coil designs. *Brain Stimulat.* 2013; 6: 1–13.
- Hosomi K, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, Maruo T, et al. Cortical excitability changes after high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for central poststroke pain. *Pain* 2013; 154: 1352–1357.
- Hosomi K, Saitoh Y, Kishima H, Oshino S, Hirata M, Tani N, et al. Electrical stimulation of primary motor cortex within the central sulcus for intractable neuropathic pain. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 993–1001.
- Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* 2003; 2: 145–156.
- Lefaucheur JP. The use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in chronic neuropathic pain. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2006; 36: 117–124.
- Lefaucheur J-P. Principles of therapeutic use of transcranial and epidural cortical stimulation. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 2008; 119: 2179–2184.
- Lefaucheur J-P. Methods of therapeutic cortical stimulation. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* 2009; 39: 1–14.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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