

RECHERCHE ORIGINALE

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (RTMS) pour la prise en charge de la douleur neuropathique chronique chez les utilisateurs d'opioïdes : Une approche exploratoire

Romain Padovani^{1*}, Julien Cohen², Alice Padovani³, Caroline Laurent¹, Pierre Huc¹, Julie Wendling¹, Michel Spodenkiewicz^{3,4,5}

¹ Centre de Santé Mentale et de Réhabilitation Psychosociale (CSMRP) - 86 B rue Paul Herman, 97430 Le Tampon, La Réunion

² Département de psychiatrie et addictologie de l'université de Montréal, Québec, Canada

³ Pôle de Santé Mentale, CIC-EC 1410, Université & CHU de La Réunion, Saint-Pierre, 97448, France

⁴ Centre de recherche en Épidémiologie et Santé des Populations (Inserm UMR-1018), équipe MOODS, Villejuif, France

⁵ McGill Group for Suicide Studies, Douglas Mental Health University Institute, Department of Psychiatry, McGill University, Montréal, Québec, Canada

* Correspondance : Romain PADOVANI, Centre de Santé Mentale et de Réhabilitation Psychosociale (CSMRP) - 86 B rue Paul Herman, 97430 Le Tampon, La Réunion, dr.r.padovani@csmrp.re

Résumé: Introduction : La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) est une technique non invasive, reconnue pour son efficacité dans la prise en charge de la douleur neuropathique chronique. La rTMS a montré son potentiel pour réduire le craving lié à une dépendance aux opioïdes et limiter leur consommation. Toutefois, son effet sur la douleur neuropathique chez les consommateurs d'opioïdes reste mal exploré. **Méthode:** Nous avons réalisé une étude observationnelle prospective sur 22 patients atteints de douleur neuropathique chronique, dont 7 consommateurs d'opioïdes. Tous les participants ont bénéficié d'un protocole de rTMS à haute fréquence (10 Hz) ciblant le cortex moteur primaire, administré à raison de 5 séances par semaine sur une période de 3 semaines. L'intensité de stimulation a été réglée à 90 % du seuil moteur (MT). Les scores de douleur (McGill, EVA), d'anxiété (STAI), de dépression (HDRS) et le MT ont été mesurés avant et après l'intervention. Les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide des tests non paramétriques (Mann-Whitney). **Résultats:** Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les utilisateurs et les non-utilisateurs d'opioïdes en termes de variation des scores McGill, EVA, HDRS, STAI et du MT ($p > 0,05$). Les deux groupes ont toutefois présenté une diminution globale des scores de douleur après rTMS. **Discussion :** Bien que les différences significatives n'aient pas été mises en évidence, cette étude soulève des questions importantes sur l'efficacité de la rTMS chez les consommateurs d'opioïdes, et l'implication de mécanismes analgésiques et neurobiologiques spécifiques. **Conclusion:** La rTMS représente une option prometteuse pour la prise en charge de la douleur neuropathique. Toutefois, des études incluant des échantillons plus larges et un design contrôlé sont nécessaires pour approfondir la compréhension de ses interactions avec l'utilisation d'opioïdes.

Mots-clés: Douleur neuropathique chronique, Stimulation magnétique transcrânienne répétitive, Opioïdes, Analgésie, Neurostimulation

Abstract: Introduction: Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive technique recognized for its effectiveness in managing chronic neuropathic pain. rTMS has demonstrated potential in reducing craving associated with opioid dependence and limiting opioid use. However, its effect on neuropathic pain in opioid users remains poorly explored. **Methods:** We conducted a prospective observational study involving 22 patients with chronic neuropathic pain, including 7 opioid users. All participants underwent a high-frequency (10 Hz) rTMS protocol targeting the primary motor cortex,

administered at a frequency of 5 sessions per week over a 3-week period. Stimulation intensity was set at 90% of the motor threshold (MT). Pain scores (McGill, VAS), anxiety (STAI), depression (HDRS), and MT were assessed before and after the intervention. Statistical analyses were performed using non-parametric tests (Mann-Whitney). **Results:** No statistically significant differences were observed between opioid users and non-users regarding changes in McGill, VAS, HDRS, STAI scores, or MT ($p > 0.05$). However, both groups demonstrated an overall reduction in pain scores following rTMS. **Discussion:** Although no significant differences were identified, this study raises important questions about the efficacy of rTMS in opioid users and highlights the potential involvement of specific analgesic and neurobiological mechanisms. **Conclusion:** rTMS represents a promising option for managing neuropathic pain. However, further studies with larger sample sizes and controlled designs are needed to deepen our understanding of its interactions with opioid use.

Key-words: Chronic neuropathic pain, Repetitive transcranial magnetic stimulation, Opioids, Analgesia, Neurostimulation

1. INTRODUCTION

1.1. L'épidémie des opioïdes : une crise mondiale

La consommation d'opioïdes, bien que nécessaire dans certains contextes médicaux, a évolué en une crise de santé publique majeure, particulièrement aux États-Unis. Depuis la fin des années 1990, trois vagues successives ont marqué cette « épidémie des opioïdes » : une première liée à l'augmentation des prescriptions médicales d'opioïdes, entraînant une forte prévalence de dépendances et de surdosages ; une deuxième, marquée par une montée en flèche de la consommation d'héroïne ; et une troisième, dominée par les opioïdes de synthèse tels que le fentanyl. Selon le Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 224 Américains meurent chaque jour d'une surdose liée à la consommation d'opioïdes, qu'ils soient licites ou illicites (1). Cette crise met en lumière l'impact dramatique des prescriptions médicales, qui constituent souvent le point de départ de l'addiction.

En France, bien que le phénomène soit de moindre ampleur, l'augmentation de la consommation d'opioïdes suscite des préoccupations croissantes. Entre 2006 et 2015, la proportion des troubles d'usage rapportés au réseau d'addictovigilance a plus que doublé, les opioïdes tels que le tramadol, la morphine et l'oxycodone étant les plus impliqués (2). Le nombre de décès liés à ces substances a augmenté de manière significative, passant de 1,3 à 3,2 décès pour un million d'habitants entre 2000 et 2015, soit environ 4 décès par semaine (2). Ces données reflètent une problématique de santé publique, bien que moins aiguë en France qu'aux États-Unis, nécessitant des solutions thérapeutiques alternatives.

1.2. La douleur neuropathique chronique et ses limites thérapeutiques

La douleur neuropathique chronique est une affection complexe et invalidante qui touche 7 à 10 % de la population mondiale (3, 4). Elle résulte d'une lésion ou d'un dysfonctionnement du système somato-sensoriel, entraînant des douleurs persistantes ou récurrentes. Les opioïdes sont fréquemment prescrits pour soulager cette douleur, bien que leur efficacité soit limitée dans ce contexte et qu'ils soient associés à des risques significatifs de tolérance, de dépendance et d'effets secondaires graves (5-7). Ces limites ont conduit à explorer des approches non pharmacologiques, telles que la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS). Cette technique non invasive de modulation cérébrale cible le cortex moteur primaire (M1) pour réduire l'intensité de la douleur. La rTMS offre l'avantage de ne pas induire de dépendance, ce qui en fait une alternative prometteuse aux opioïdes dans la gestion de la douleur neuropathique (8).

1.3. La rTMS : une perspective intégrée pour la prise en charge de la douleur et de l'addiction

En plus de ses bénéfices dans le traitement de la douleur neuropathique, des données émergentes suggèrent que la rTMS pourrait également être utile dans la prise en charge de l'addiction aux opioïdes (9). En modulant les réseaux neuronaux impliqués dans la récompense et le contrôle exécutif, elle a montré un potentiel pour réduire le craving et améliorer les fonctions cognitives altérées chez les individus dépendants. Ces effets pourraient être liés à une amélioration de la plasticité cérébrale et à une restauration des circuits neuronaux dysfonctionnels associés à l'addiction. Cependant, peu d'études ont directement exploré l'impact de la rTMS sur la consommation d'opioïdes chez les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques. Cette lacune motive l'objectif de la présente étude : évaluer l'efficacité de la rTMS pour la prise en charge de la douleur neuropathique chronique chez les utilisateurs d'opioïdes, qu'ils soient dépendants ou non. En approfondissant cette thématique, notre travail vise à enrichir les connaissances sur les interactions entre la gestion de la douleur, l'utilisation d'opioïdes, et les approches thérapeutiques non pharmacologiques.

2. MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.1. Critères de sélection des participants

Les participants à l'étude ont été sélectionnés selon des critères précis afin d'assurer l'homogénéité de l'échantillon. Les patients inclus présentaient une douleur neuropathique chronique, confirmée par un diagnostic posé par un spécialiste exerçant dans un centre spécialisé en gestion de la douleur. Ils devaient être âgés de 18 à 65 ans, sans distinction de sexe, et afficher un score initial à l'échelle de McGill supérieur ou égal à 30. Aucun traitement médicamenteux en cours n'était excluant, permettant ainsi une certaine diversité thérapeutique parmi les participants.

En revanche, plusieurs critères d'exclusion ont été appliqués pour garantir la sécurité et la validité des résultats. Les patients ayant déjà reçu un traitement par rTMS ou présentant des contre-indications à cette technique n'étaient pas retenus. Ces contre-indications, selon les recommandations françaises (8), incluaient notamment la présence de dispositifs métalliques intracrâniens, la grossesse, l'épilepsie, ou des comorbidités psychiatriques graves susceptibles d'interférer avec les résultats de l'intervention.

2.2. Design de l'étude

L'étude a été menée sous la forme d'une étude prospective observationnelle suivant une approche en intention de traiter. Tous les patients ont été suivis sur une période de trois semaines correspondant à la durée du protocole de rTMS. Afin d'évaluer l'impact de l'intervention, les scores de douleur, d'anxiété et de dépression ont été collectés à deux moments clés : avant le début du traitement et immédiatement après la dernière séance de rTMS. Cette méthodologie visait à capturer les changements cliniques potentiellement associés à l'intervention.

2.3. Protocole de stimulation rTMS

Les séances de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) ont été administrées en suivant les recommandations cliniques établies pour le traitement de la douleur neuropathique. Le site de stimulation ciblait le cortex moteur primaire, situé dans l'hémisphère controlatéral à la douleur. Pour les patients présentant un syndrome douloureux bilatéral, la stimulation était systématiquement appliquée sur l'hémisphère gauche.

Le protocole reposait sur l'utilisation d'une bobine double cone-coil avec une fréquence de stimulation élevée, fixée à 10 Hz, avec un rythme intensif de 5 séances hebdomadaires sur une période de 3 semaines, soit un total de 15 séances. Chaque séance comprenait 40 trains de 50 impulsions, totalisant 2 000 impulsions par séance, avec des intervalles de 25 secondes entre les trains pour respecter les contraintes de sécurité et d'efficacité. L'intensité de la stimulation était rigoureusement ajustée à 90 % du seuil moteur, défini individuellement pour chaque participant afin d'assurer une personnalisation optimale du traitement.

2.4. Détermination du seuil moteur

Le seuil moteur (MT) a été mesuré par stimulation TMS monopulse. Un système Magstim (*double-cone coil*) a été utilisé. L'activité musculaire de l'abducteur du pouce a été enregistrée via électromyographie (EMG), en plaçant les électrodes sur les doigts des participants. Le MT correspondait à la plus faible intensité de stimulation produisant une réponse EMG supérieure à 50 μ V d'amplitude dans 5 cas sur 10. La recherche du MT s'est effectuée systématiquement du côté ipsilatéral à la stimulation.

2.5. Mesures et variables

La variable principale étudiée était la réduction du score McGill, un indicateur validé de l'efficacité du traitement sur la douleur neuropathique. Ce score permet d'évaluer de manière globale et spécifique les dimensions sensorielles et affectives de la douleur (10).

En complément, plusieurs variables secondaires ont été examinées pour explorer les effets de l'intervention sur d'autres dimensions cliniques. Parmi celles-ci figuraient le score HDRS, qui mesure l'intensité des symptômes dépressifs, et le score STAI, utilisé pour évaluer l'anxiété. La perception subjective de la douleur par les patients a été quantifiée à l'aide de l'échelle visuelle analogique (EVA). Enfin, le seuil moteur, calculé au début et à la fin de l'intervention, a été inclus pour évaluer les modifications potentielles des paramètres neurophysiologiques induites par la rTMS.

2.6. Analyse statistique

L'analyse statistique a suivi une méthodologie adaptée à la nature des données et à la taille de l'échantillon. La normalité des distributions des variables principales a été évaluée à l'aide des tests de Shapiro-Wilk et de Kolmogorov-Smirnov. Ces tests ont permis de déterminer l'utilisation d'approches non paramétriques pour les analyses subséquentes.

La comparaison des scores McGill entre les utilisateurs et les non-utilisateurs d'opioïdes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney, approprié pour des données indépendantes et des échantillons de petite taille. Par ailleurs, les variations des scores McGill avant et après traitement ont été examinées au sein de chaque groupe à l'aide du test de Wilcoxon pour échantillons appariés, afin de capturer les effets intra-groupes de l'intervention.

L'ensemble des analyses statistiques a été effectué à l'aide du logiciel SPSS version 26, avec un seuil de significativité fixé à $p < 0,05$. Ce cadre analytique visait à garantir la robustesse et la fiabilité des résultats obtenus.

2.7. Considérations éthiques

L'étude a été menée conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki et aux directives éthiques en vigueur pour la recherche clinique. Un consentement éclairé a été systématiquement obtenu auprès de chaque participant. Le formulaire de consentement précisait les bénéfices attendus ainsi que les risques fréquents ou graves associés au traitement par rTMS.

3. RÉSULTATS

3.1. Caractéristiques de la population étudiée

L'échantillon de l'étude comprenait 22 participants atteints de douleur neuropathique chronique, âgés de 24 à 65 ans, avec une moyenne d'âge de 46,7 ans ($\pm 12,1$). Le sexe ratio était de 13 femmes pour 9 hommes. Parmi ces patients, 7 consommaient des opioïdes dans le cadre de leur traitement médicamenteux, tandis que les 15 autres n'en utilisaient pas. Les caractéristiques socio-démographiques sont présentées dans le Tableau 1.

Caractéristiques	Non-utilisateurs d'opioïdes (n = 15)	Utilisateurs d'opioïdes (n = 7)	Total (n = 22)
Âge (ans)	44,7 \pm 10,3	50,9 \pm 15,3	46,7 \pm 12,1

Caractéristiques	Non-utilisateurs d'opioïdes (n = 15)	Utilisateurs d'opioïdes (n = 7)	Total (n = 22)
Sexe (H/F)	6/9 (40 % / 60 %)	4/3 (58 % / 42 %)	9/13 (41 % / 59 %)
Score McGill initial	42,1 ± 7,4	40,6 ± 4,1	71,8 ± 14,8
EVA initiale	70,1 ± 28,0	60,3 ± 13,8	68,4 ± 24,5
Utilisation d'opioïdes (%)	0 (0 %)	7 (100 %)	7 (31,8 %)

Tableau 1 : Caractéristiques socio-démographiques

Les scores initiaux de douleur ont été évalués à l'aide des échelles de McGill et EVA, permettant une mesure précise de l'intensité de la douleur ressentie. La moyenne du score McGill initial pour l'ensemble de l'échantillon était de 41,7 (± 6,5). Lorsqu'on distingue les utilisateurs et les non-utilisateurs d'opioïdes, les scores moyens initiaux étaient respectivement de 40,6 (± 4,1) et 42,1 (± 7,4). Les profils détaillés des scores McGill et EVA sont présentés dans la Figure 1.

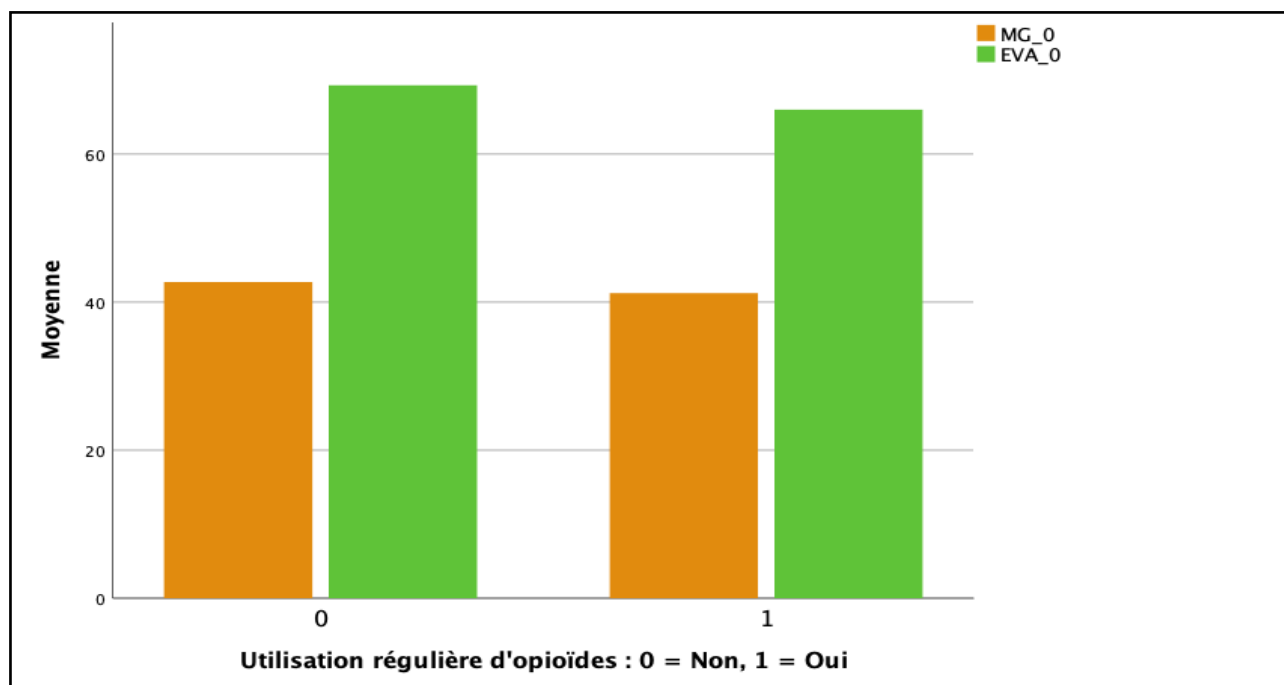


Figure 1 : Scores initiaux McGill (MG_0) et EVA (EVA_0)

Avant de procéder aux analyses principales, les tests de Shapiro-Wilk et de Kolmogorov-Smirnov ont été utilisés pour évaluer la normalité des distributions. Ces analyses préliminaires ont confirmé une distribution normale pour les variables démographiques (âge, sexe) ainsi que pour les scores McGill initiaux, validant ainsi l'utilisation des méthodes statistiques prévues.

3.2. Résultats principaux : variation des scores McGill

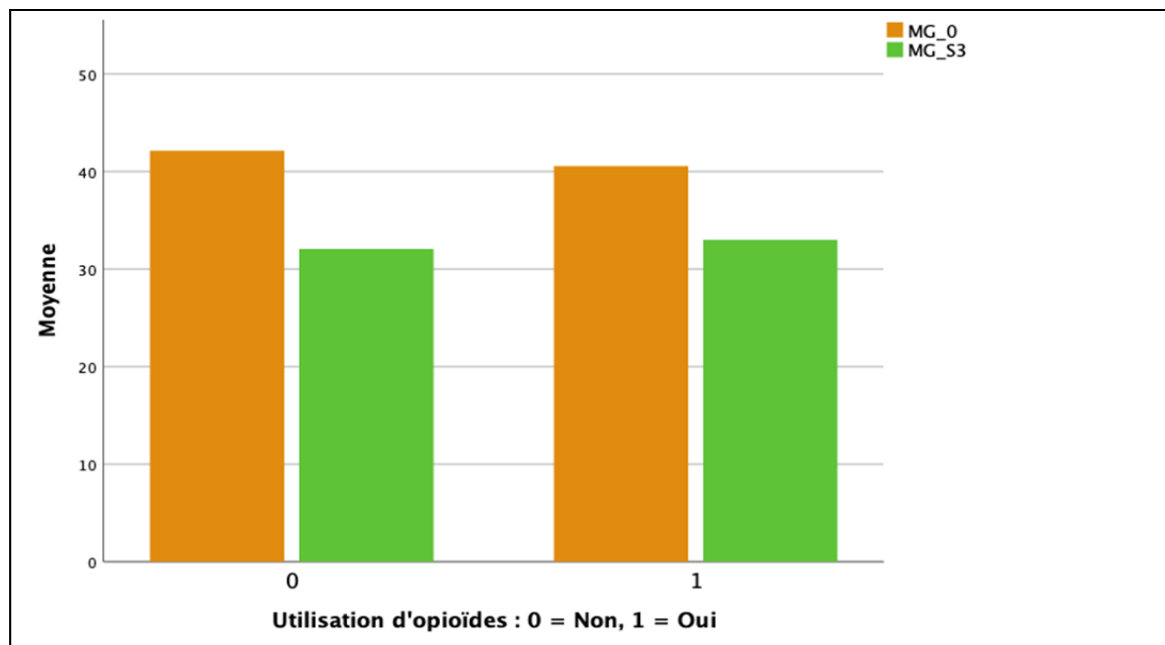


Figure 2 : Scores McGill initiaux (MG_0) et finaux (MG_S3)

L'évolution des scores McGill avant et après le traitement par rTMS est présentée dans la Figure 2, mettant en évidence les changements observés dans les deux groupes de participants, utilisateurs et non-utilisateurs d'opioïdes. La diminution des scores McGill, calculée à l'aide de la variable « Var_MG » (score McGill final – score McGill initial), a été comparée entre ces deux groupes. Cette analyse a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney, et les résultats sont illustrés dans la Figure 3.

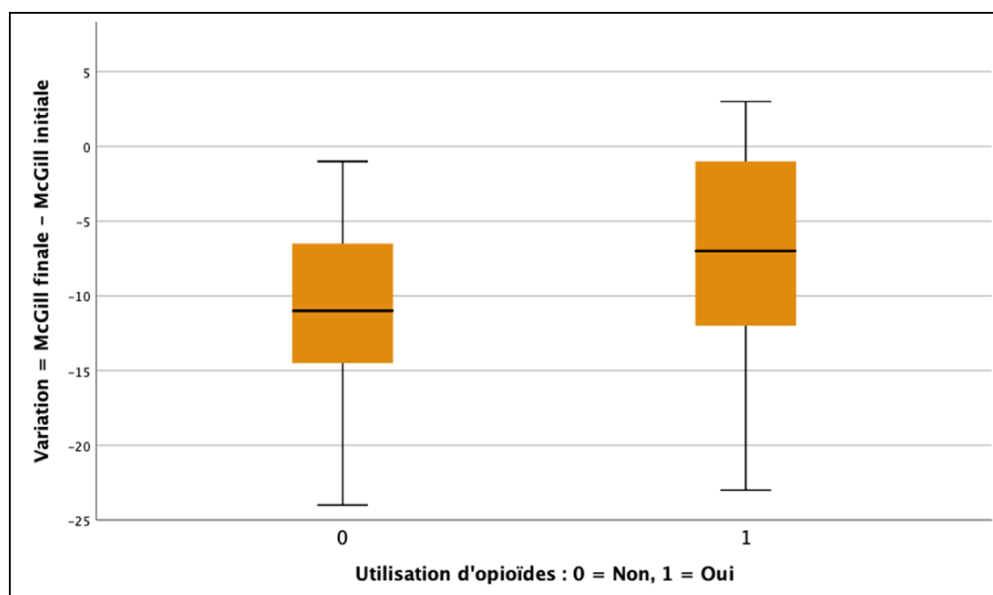


Figure 3 : Variation de l'échelle de McGill en fonction de l'utilisation ou non d'opioïdes

Les rangs moyens calculés étaient de 10,63 pour les non-utilisateurs d'opioïdes et de 13,36 pour les utilisateurs. Les résultats statistiques étaient les suivants : une statistique U de Mann-Whitney de 39,500, une statistique Z de -0,919 et une p-valeur asymptotique bilatérale de 0,358. Ces résultats indiquent qu'aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans la diminution des scores McGill entre les deux groupes ($p > 0,05$).

3.3. Résultats secondaires

Les effets du traitement par rTMS ont été explorés à travers plusieurs échelles cliniques, incluant les scores de dépression (HDRS), d'anxiété (STAI), la douleur perçue (EVA), et le seuil moteur (MT).

Les scores HDRS ont été mesurés avant et après le traitement. Initialement, les utilisateurs d'opioïdes présentaient des scores moyens plus élevés ($18,25 \pm 6,76$) que les non-utilisateurs ($11,89 \pm 6,30$), mais cette différence n'était pas significative ($U = 31,5$, $Z = -0,869$, $p = 0,385$). Après l'intervention, les scores HDRS finaux restaient légèrement plus élevés chez les utilisateurs d'opioïdes ($13,00 \pm 6,16$) par rapport aux non-utilisateurs ($11,11 \pm 7,42$), mais cette différence n'atteignait toujours pas de seuil statistiquement significatif ($U = 26,5$, $Z = -0,789$, $p = 0,444$).

En termes d'amélioration (HDRS final – HDRS initial), les utilisateurs d'opioïdes semblaient bénéficier d'une diminution moyenne plus marquée des symptômes dépressifs ($-4,40 \pm 4,56$) que les non-utilisateurs ($-1,07 \pm 4,14$). Cependant, cette tendance n'était pas significative ($U = 19,5$, $Z = -1,444$, $p = 0,149$).

Les scores STAI, analysés de manière similaire, n'ont révélé aucune différence significative entre les utilisateurs et les non-utilisateurs d'opioïdes. Les scores initiaux (STAI_0) étaient comparables entre les groupes ($U = 40,0$, $Z = -0,390$, $p = 0,697$), tout comme les scores finaux après traitement (STAI_S3 : $U = 38,0$, $Z = -0,546$, $p = 0,585$). Les variations des scores STAI (STAI final – STAI initial) ne montraient pas non plus de différences significatives entre les groupes ($U = 22,5$, $Z = -0,306$, $p = 0,759$).

Les scores de douleur perçue mesurés par l'échelle EVA étaient similaires entre les groupes avant le traitement. Les non-utilisateurs d'opioïdes avaient une moyenne de 70,11 ($\pm 28,03$), contre 60,33 ($\pm 13,80$) pour les utilisateurs, sans différence significative ($U = 33,5$, $Z = -0,139$, $p = 0,889$). Après traitement, les scores EVA avaient diminué dans les deux groupes, avec des moyennes légèrement plus basses chez les non-utilisateurs ($38,22 \pm 14,93$) par rapport aux utilisateurs ($49,33 \pm 25,01$). Cependant, cette différence n'était pas significative ($U = 41,0$, $Z = -0,083$, $p = 0,934$).

Le seuil moteur (MT), mesuré avant et après le traitement, était similaire entre les deux groupes. Les non-utilisateurs d'opioïdes présentaient une moyenne initiale de 59,33 ($\pm 22,43$), contre 56,00 ($\pm 21,63$) pour les utilisateurs, sans différence statistiquement significative ($U = 34,5$, $Z = -0,818$, $p = 0,413$). Après l'intervention, les seuils moteurs finaux restaient comparables : 58,00 ($\pm 18,34$) pour les non-utilisateurs et 49,00 ($\pm 13,08$) pour les utilisateurs, sans différence significative ($U = 17,5$, $Z = -0,588$, $p = 0,557$).

4. DISCUSSION

4.1. Impact de la rTMS sur la douleur neuropathique chez les utilisateurs d'opioïdes : des résultats prometteurs mais non conclusifs

Nos résultats suggèrent que l'utilisation d'opioïdes n'a pas influencé de manière significative la réponse au traitement par rTMS en termes de réduction de la douleur neuropathique. Cela met en lumière l'efficacité potentielle de la rTMS comme traitement indépendant de la consommation d'opioïdes, bien que des investigations supplémentaires soient nécessaires pour confirmer ces observations.

Les analyses secondaires (HDRS, STAI, MT et EVA) n'ont pas mis en évidence de différences statistiquement significatives entre les groupes d'utilisateurs et de non-utilisateurs d'opioïdes pour les scores initiaux, finaux ou leurs variations. Ces analyses n'ont pas permis de conclure à un effet différentiel de la rTMS sur la dépression, sur l'anxiété, sur l'intensité de la douleur ou sur les variations du seuil moteur selon l'utilisation ou non d'opioïdes.

Cette étude, bien que n'apportant pas de réponses définitives, soulève de nouvelles questions sur l'impact de la rTMS dans la prise en charge de la douleur neuropathique chronique chez les utilisateurs d'opioïdes. Elle s'inscrit dans un champ encore peu exploré de la littérature, où se croisent deux problématiques majeures : l'efficacité de la rTMS comme outil analgésique et son potentiel rôle dans la modulation des comportements liés aux opioïdes.

4.2. Limites de l'étude

Cette étude présente plusieurs limites qui doivent être prises en compte dans l'interprétation des résultats. Tout d'abord, la taille de l'échantillon est relativement réduite, avec une répartition inégale entre les groupes d'utilisateurs et de non-utilisateurs d'opioïdes (7 et 15 participants, respectivement). Cela limite la puissance statistique et la capacité à détecter des différences significatives, notamment pour les variables secondaires.

Ensuite, l'étude ne comportait pas de groupe placebo ou contrôle simulé (sham-rTMS), ce qui empêche de distinguer les effets spécifiques de la rTMS de possibles effets placebo. De plus, l'absence d'une évaluation systématique de la consommation réelle d'opioïdes (par exemple, en équivalent morphine quotidien) constitue une limitation importante. Cela aurait permis d'explorer directement l'effet de la rTMS sur la réduction potentielle de l'utilisation d'opioïdes.

Par ailleurs, bien que les scores de douleur aient été mesurés à l'aide d'outils validés (McGill, EVA), les informations sur le type de douleur neuropathique et sa durée d'évolution n'ont pas été recueillies. Ces données auraient pu permettre de mieux caractériser l'échantillon et d'identifier d'éventuels sous-groupes répondant différemment à la rTMS.

De plus, la présence et la sévérité d'éventuelles comorbidités psychiatriques, qui sont fréquentes dans cette population et qui peuvent influencer sur la caractéristique réfractaire de la douleur et la réponse aux traitements antalgiques, n'ont pas été prises en compte, ce qui aurait pu permettre la aussi de mieux caractériser l'échantillon et la réponse de la rTMS (11).

Enfin, l'étude a été menée en intention de traiter et sans suivi à long terme. Ainsi, il est impossible de déterminer si les effets observés (ou leur absence) sont maintenus au-delà de la période de trois semaines. Ces limites soulignent la nécessité d'études supplémentaires, avec des échantillons plus importants, un design contrôlé, et une collecte de données plus complète sur les caractéristiques cliniques et thérapeutiques des participants.

La discussion qui suit s'attache maintenant à mettre en perspective les résultats de cette étude avec les données disponibles, à explorer les mécanismes neurobiologiques impliqués, et à réfléchir à leurs implications pratiques pour la prise en charge des patients.

4.3. La rTMS : un outil potentiel pour diminuer l'utilisation d'opioïdes

Plusieurs études ont suggéré que la rTMS pourrait réduire l'utilisation d'opioïdes, bien que ce champ reste largement inexploré dans le contexte de la douleur neuropathique chronique. Une étude dans le cadre de la douleur post-opératoire a montré que la rTMS pouvait diminuer la consommation d'opioïdes en modulant les circuits cérébraux impliqués dans la perception de la douleur (12), cette dernière a ensuite été répliquée (13). De manière similaire, des recherches sur la dépendance aux opiacés rapportent que la rTMS appliquée au cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) gauche diminue le craving et améliore les fonctions cognitives, en particulier chez les patients dépendants (14).

Ces résultats soulignent donc un double potentiel : en tant qu'outil pour réduire la douleur et, indirectement, pour limiter la consommation d'opioïdes en agissant sur les circuits de récompense et de contrôle exécutif.

Dans le cadre de notre étude, la rTMS n'a pas montré d'effet différentiel entre les utilisateurs et non-utilisateurs d'opioïdes. Il se peut que les limitations méthodologiques (taille d'échantillon, absence de groupe placebo), ou que des différences fondamentales entre les populations étudiées dans la littérature et celle de notre étude l'expliquent. Il est possible aussi que l'efficacité de la rTMS soit comparable chez les utilisateurs d'opioïdes. De plus, cette étude n'a pas évalué l'évolution de l'utilisation d'opioïdes chez les participants du groupe utilisateur. Il est toutefois envisageable que l'intervention ait contribué à une réduction de la consommation d'opioïdes, tout en entraînant une diminution du score à l'échelle de McGill d'une ampleur comparable à celle observée dans le groupe des non-utilisateurs.

4.4. Le mécanisme analgésique "opioïdergique" de la rTMS

Le rôle analgésique de la rTMS est de plus en plus documenté et semble reposer, au moins en partie, sur un mécanisme "opioïdergique". Des études pharmacologiques ont montré que les effets analgésiques de la rTMS sont réduits lorsqu'un antagoniste des récepteurs opioïdes (tels que la naloxone) est administré simultanément (15). Cela suggère que la stimulation cérébrale favorise la libération d'opioïdes endogènes, modulant ainsi la perception de la douleur.

Dans le cadre de la douleur neuropathique chronique, ces mécanismes sont particulièrement pertinents, car ils agissent sur les circuits neuronaux impliqués dans la douleur persistante, notamment au niveau du cortex moteur primaire (M1) (15).

Cette stimulation de libération d'opioïde endogène explique donc l'effet antalgique de la rTMS. Elle constitue également une explication au potentiel effet de réduction d'utilisation d'opioïdes chez les patients traités.

Enfin, il reste à clarifier si cette modulation opioïdergique est altérée ou amplifiée chez les utilisateurs chroniques d'opioïdes, ce qui pourrait également expliquer l'absence de résultats significatifs dans notre étude.

4.5. Mécanismes neurobiologiques : douleur et addiction

Données de physiopathologie : L'exemple de la dépression est à considérer. L'épisode dépressif majeur est caractérisé par une altération de la transmission mono-aminergique à l'origine d'un biais émotionnel négatif « du bas vers le haut » perceptif impliquant le cortex cingulaire antérieur (subgénéral) et l'amygdale, facilitant le développement d'un schéma dysfonctionnel négatif. Ce schéma engendre à son tour un biais émotionnel négatif « du haut vers le bas » expectatif, s'exprimant par un découplage cortico-sous-cortical avec un déficit de contrôle exécutif froid et émotionnel chaud du cortex préfrontal dorsolatéral sur le cortex cingulaire antérieur, perturbant la régulation de l'amygdale, et perpétuant ainsi le schéma négatif (16).

Dans la douleur chronique il existe ce même mécanisme central de découplage entre le cortex préfrontal dorsolatéral (déficit fonctionnel) et le cortex cingulaire antérieur (activé), perpétuant également une boucle émotionnelle négative (17).

Concernant les addictions, l'implication du cortex préfrontal (dorsolatéral, ventrolatéral, ventromédian) est également centrale. Les perturbations du système de la récompense (striatum ventral et noyau accumbens, amygdale, cortex orbitofrontal) sont associées à un défaut de contrôle par les mécanismes cognitifs exécutifs (cortex préfrontal) et de contrôle de la saillance (réseau du mode par défaut ou DMN : cortex pariétal inférieur, cortex cingulaire antérieur dorsal, insula) permettant de le réguler ainsi que de réguler les comportements associés (18).

Quant aux mécanismes neurobiologiques de la rTMS impliqués dans la prise en charge de la douleur et l'addiction, bien que distincts, ils présentent probablement un substrat neurobiologique commun.

Mécanisme analgésique de la rTMS : La rTMS contribue à activer le cortex préfrontal, ce qui entraîne une inhibition fonctionnelle des régions impliquées dans la transmission de la douleur, notamment le cortex

cingulaire antérieur, le thalamus, le mésencéphale et la moelle épinière (17). Cette inhibition réduit l'amplification centrale des signaux nociceptifs, et réduit la transmission descendante de ces derniers.

Mécanisme anti-addiction de la rTMS : Dans le cadre de la dépendance aux opiacés, des études en imagerie fonctionnelle ont montré que la rTMS augmente le couplage fonctionnel entre le cortex préfrontal dorsolatéral gauche et le gyrus parahippocampique gauche (PHG), tout en diminuant le couplage entre le gyrus précentral droit et des régions clés du DMN (19). Ces modifications suggèrent que la rTMS favorise un meilleur contrôle exécutif et une diminution des processus liés à la récompense mal-adaptative.

Pour résumer, les connaissances actuelles suggèrent qu'en fonction des protocoles, la réalisation des soins de rTMS améliore le fonctionnement préfrontal, ce qui renforce le contrôle négatif sur le système limbique (prise en charge des troubles dépressifs, réduction de l'amplification centrale des signaux nociceptifs), favorise la libération d'opioïdes endogènes (effet analgésique) et renforce les mécanismes cognitifs exécutifs et de contrôle de la salience (effet anti-addiction).

Les résultats de notre étude suggèrent par l'effet antalgique comparable chez les utilisateurs d'antalgiques forts que ces différents mécanismes se sont effectivement activés, et ont possiblement permis une diminution de leur utilisation. Ces résultats soulèvent ainsi la question de savoir si ces mécanismes pourraient agir différemment chez les patients utilisant des opioïdes dans un contexte de douleur chronique sans addiction, par opposition à des patients présentant une addiction avérée.

4.6. Implications cliniques pour l'addictologie

Sur le plan clinique, les résultats de cette étude mettent en lumière plusieurs aspects importants pour les professionnels de l'addictologie et de la prise en charge de la douleur. Tout d'abord, la rTMS pourrait représenter une option particulièrement intéressante pour les patients souffrant de douleurs neuropathiques chroniques, notamment ceux présentant un risque accru de consommation d'opioïdes. Cependant, des études supplémentaires sont nécessaires pour affiner les indications et mieux identifier les sous-groupes de patients susceptibles de tirer un bénéfice optimal de cette intervention.

En outre, la rTMS se distingue comme une alternative non pharmacologique attrayante. En tant que solution non invasive, dénuée de risque d'addiction, elle s'inscrit parfaitement dans le contexte de la crise des opioïdes, offrant une approche innovante pour limiter la dépendance aux traitements médicamenteux.

Par ailleurs, les données issues de la recherche fondamentale et clinique suggèrent un effet potentiel de la rTMS sur les comportements addictifs, notamment dans le cadre de la dépendance aux opioïdes. Ces résultats ouvrent la voie à des explorations plus approfondies pour déterminer si la modulation cérébrale induite par la rTMS peut contribuer à réduire le craving ou à restaurer les circuits neuronaux altérés par l'addiction.

Enfin, les mécanismes d'action distincts de la rTMS sur la douleur et l'addiction indiquent qu'elle pourrait être intégrée dans des programmes thérapeutiques multidisciplinaires. Ces approches pourraient combiner la rTMS à des interventions cognitivo-comportementales, une gestion prudente des traitements médicamenteux, et d'autres interventions neurobiologiques, pour proposer une prise en charge complète et synergique des patients.

5. CONCLUSION

Bien que cette étude n'ait pas révélé de différences significatives dans l'efficacité de la rTMS en fonction de l'utilisation ou non d'opioïdes, elle apporte des éléments pour mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques impliqués dans la douleur chronique et les comportements addictifs, ainsi que ceux activés par la rTMS. L'efficacité comparable observée entre les utilisateurs et non-utilisateurs d'opioïdes s'explique probablement par l'effet combiné de la rTMS sur la libération d'opioïdes endogènes et sur les mécanismes centraux de modulation de la douleur.

Par ailleurs, la capacité de la rTMS à influencer directement les fonctions cognitives exécutives et les circuits de contrôle de la saillance ouvre des perspectives intéressantes pour réduire la consommation d'opioïdes, notamment chez les patients à haut risque de dépendance. Ces résultats mettent en lumière l'importance d'une exploration approfondie des mécanismes spécifiques de la rTMS et de ses applications pratiques à l'interface de la gestion de la douleur et de la prévention de l'addiction.

Pour les professionnels de l'addictologie, ces données appellent à envisager l'intégration de la rTMS comme un outil thérapeutique complémentaire dans une approche multidimensionnelle, en particulier pour les populations vulnérables à la dépendance aux opioïdes.

Cette perspective souligne la nécessité d'études supplémentaires pour définir les cadres cliniques optimaux et maximiser les bénéfices de cette intervention prometteuse. Les résultats de cette étude ouvrent donc la voie à des recherches futures plus ambitieuses, incluant des essais contrôlés randomisés avec un groupe placebo et des groupes homogènes en termes de consommation d'opioïdes (mesurée en équivalent morphine par jour). Ces études devront également intégrer un suivi longitudinal détaillé de l'évolution des traitements antalgiques et des paramètres de douleur, tout en excluant les patients présentant des comorbidités psychiatriques ou consommant activement d'autres substances. Pour garantir des résultats robustes, elles pourraient également standardiser les protocoles de rTMS (site de stimulation, fréquence, intensité) et inclure des critères d'inclusion stricts tels qu'une durée minimale de douleur neuropathique et une stabilité du traitement médicamenteux avant l'intervention. Enfin, l'évaluation d'autres variables neurobiologiques et neuropsychologiques, telles que le craving, les fonctions cognitives et l'imagerie fonctionnelle, pourrait offrir un éclairage supplémentaire sur les mécanismes sous-jacents aux effets de la rTMS chez les utilisateurs d'opioïdes.

Contribution des auteurs : Conceptualisation : RP, AP. Recueil des données PH, JW. Écriture de l'article : RP, AP. Relecture et correction de l'article : MS, JC, AP, CL, PH, JW. Supervision de l'étude : MS. Tous les auteurs ont contribué de manière significative à l'article. Tous les auteurs ont lu et accepté de publier cet article.

Sources de financements : Ce travail a été financé par les fonds propres du CSMRP.

Remerciements : Nous tenons à remercier les équipes universitaires du CHU de la Réunion et du CH de Saint-Jérôme pour leurs participation et transmission de connaissance dans la réalisation de ce travail.

Liens et/ou conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt. La loi française définit que toute situation d'interférence entre un intérêt public et des intérêts publics ou privés, de nature à influencer ou paraître influencer l'exercice indépendant, impartial et objectif d'une fonction, constitue un conflit d'intérêt. La notion de lien d'intérêt recouvre quant à elle les liens professionnels et financiers qui unissent une personne physique à une personne morale ou à une autre personne physique dont une activité entre dans le champ du thème abordé dans la présente publication. Elle concerne également les liens institutionnels, familiaux, intellectuels ou moraux.

6. RÉFÉRENCES

1. CDC. Understanding the Opioid Overdose Epidemic. Center For Disease Control And Prevention. 2024; <https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html>.
2. ANSM. État des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques. 2019.
3. Eschalièr A, Mick G, Perrot S, Poulain P, Serrie A, Langley P, et al. Prévalence et caractéristiques de la douleur et des patients douloureux en France: résultats de l'étude épidémiologique National Health and Wellness Survey réalisée auprès de 15 000 personnes adultes. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*. 2013;14(1):4-15
4. Airagnes G, Tripodi D, Le Manac'h AP, editors. *Douleur chronique: la place du psychiatre*. *Annales Médico-psychologiques, revue psychiatrique*; 2014: Elsevier.
5. Nicholas M, Vlaeyen JW, Rief W, Barke A, Aziz Q, Benoliel R, et al. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic primary pain. *Pain*. 2019;160(1):28-37..

6. Treede R-D, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *pain*. 2019;160(1):19-27
7. Nijs J, Lahousse A, Kapreli E, Bilika P, Saraçoğlu İ, Malfliet A, et al. Nociceptive pain criteria or recognition of central sensitization? Pain phenotyping in the past, present and future. *Journal of clinical medicine*. 2021;10(15):3203.
8. Lefaucheur JP, Andre-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*. 2011;41(5-6):221-95.
9. Makani R, Pradhan B, Shah U, Parikh T. Role of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in Treatment of Addiction and Related Disorders: A Systematic Review. *Curr Drug Abuse Rev*. 2017;10(1):31-43.
10. O'Connell NE, Marston L, Spencer S, DeSouza LH, Wand BM. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD008208.
11. Radat F, Margot-Duclot A, Attal N. Psychiatric co-morbidities in patients with chronic peripheral neuropathic pain: a multicentre cohort study. *Eur J Pain*. 2013;17(10):1547-57.
12. Borckardt JJ, Weinstein M, Reeves ST, Kozel FA, Nahas Z, Smith AR, et al. Postoperative left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation reduces patient-controlled analgesia use. *Anesthesiology*. 2006;105(3):557-62.
13. Borckardt JJ, Reeves ST, Weinstein M, Smith AR, Shelley N, Kozel FA, et al. Significant analgesic effects of one session of postoperative left prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation: a replication study. *Brain Stimul*. 2008;1(2):122-7.
14. Liu X, Zhao X, Liu T, Liu Q, Tang L, Zhang H, et al. The effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on cue-induced craving in male patients with heroin use disorder. *EBioMedicine*. 2020;56:102809.
15. Liu Y, Sun J, Wu C, Ren J, He Y, Sun N, et al. Characterizing the opioidergic mechanisms of repetitive transcranial magnetic stimulation-induced analgesia: a randomized controlled trial. *Pain*. 2024;165(9):2035-43.
16. Danon M, Mekaoui L, Gorwood P. Dépression et cognition. *EMC - Neurologie*. 2024;2(Article 17-057-C-10):1-11.
17. Taylor JJ, Borckardt JJ, Canterberry M, Li X, Hanlon CA, Brown TR, et al. Naloxone-reversible modulation of pain circuitry by left prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacology*. 2013;38(7):1189-97.
18. Schreck B, Grall-Bronnec M, Luquiens A. Addictions comportementales : définitions et limites, clinique et classifications, approches thérapeutiques. *EMC - Psychiatrie*. 2024;40(1):1-10.
19. Jin L, Yuan M, Zhang W, Su H, Wang F, Zhu J, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation modulates coupling among large-scale brain networks in heroin-dependent individuals: A randomized resting-state functional magnetic resonance imaging study. *Addict Biol*. 2022;27(2):e13121.