

UNIVERSITÉ DE LIMOGES
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2012

Thèse N°...

**ÉTUDE DE FAISABILITÉ D'UN TRAITEMENT PAR rTMS
DANS LA FIBROMYALGIE,
À PROPOS DE 20 PATIENTS**

THÈSE

Pour l'obtention du

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le : 24 octobre 2012

Par

Jean-Christophe DUMONT

Né le 22 avril 1983 à Limoges (Haute-Vienne)

Directeur de Thèse

Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Membres du jury :

- Monsieur le Professeur R. TREVES Président
- Monsieur le Professeur P. BERTIN Juge
- Monsieur le Professeur D. VALLEIX Juge
- Monsieur le Professeur J-P. CLEMENT Juge
- Madame le Professeur P. VERGNE-SALLE Juge
- Monsieur le Docteur D. MALAUZAT Membre invité

Faculté de Médecine

DOYEN DE LA FACULTE : Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

ASSESEURS :
Monsieur le Professeur Marc LASKAR
Monsieur le Professeur Jean-Jacques MOREAU
Monsieur le Professeur Pierre-Marie PREUX

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

**CS=Chef de Service*

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (CS)	OPHTALMOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (CS)	GYNECOLOGIE
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (CS)	O.R.L.
BONNAUD François	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE
COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe (CS)	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry (CS)	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (CS)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DUMAS Jean-Philippe (CS)
ESSIG Marie
FAUCHAIS Anne-Laure
FEISS Pierre
FEUILLARD Jean (CS)
FOURCADE Laurent (CS)
FUNALOT Benoît
GAINANT Alain (CS)
GUIGONIS Vincent
JACCARD Arnaud
JAUBERTEAU-MARCHAND Marie-Odile
LABROUSSE François (CS)
LACROIX Philippe
LASKAR Marc (CS)

LIENHARDT-ROUSSIE Anne
LOUSTAUD-RATTI Véronique
MABIT Christian (CS)
MAGY Laurent
MARQUET Pierre
MATHONNET Muriel
MAUBON Antoine (CS)
MELLONI Boris (CS)
MERLE Louis (CS)
MONTEIL Jacques (CS)
MOREAU Jean-Jacques (CS)
MOULIES Dominique
MOUNAYER Charbel
NATHAN-DENIZOT Nathalie (CS)
PARAF François
PLOU Marie-Cécile (CS)
PREUX Pierre-Marie

ROBERT Pierre-Yves
SALLE Jean-Yves (CS)
SAUTEREAU Denis (CS)
STURTZ Franck (CS)
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre

TREVES Richard
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)
VALLAT Jean-Michel
VALLEIX Denis
VERGNENEGRE Alain (CS)

VERGNE-SALLE Pascale
VIDAL Elisabeth (CS)
VIGNON Philippe
VIROT Patrice (CS)
WEINBRECK Pierre (CS)
YARDIN Catherine (CS)

UROLOGIE
MEDECINE INTERNE
MEDECINE INTERNE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HEMATOLOGIE
CHIRURGIE INFANTILE
BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
CHIRURGIE DIGESTIVE
PEDIATRIE
HEMATOLOGIE
IMMUNOLOGIE
ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
MEDECINE VASCULAIRE
CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE
PEDIATRIE
HEPATOLOGIE
ANATOMIE
NEUROLOGIE
PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
CHIRURGIE DIGESTIVE
RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
PNEUMOLOGIE
PHARMACOLOGIE CLINIQUE
BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
NEUROCHIRURGIE
CHIRURGIE INFANTILE
RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION
OPHTALMOLOGIE
MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES
METABOLIQUES
RHUMATOLOGIE
CANCEROLOGIE
NEUROLOGIE
ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE
ET PREVENTION
THERAPEUTIQUE
MEDECINE INTERNE
REANIMATION
CARDIOLOGIE
MALADIES INFECTIEUSES
CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
ANTONINI Marie-Thérèse (CS)	PHYSIOLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
FUZIER Régis	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LE GUYADER Alexandre	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MOUNIER Marcelle	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
QUELVEN-BERTIN Isabelle	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
TERRO Faraj	BIOLOGIE CELLULAIRE
VINCENT François	PHYSIOLOGIE

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
----------------	----------------

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie	ANGLAIS
----------------	---------

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS

BUCHON Daniel	MEDECINE GENERALE
BUISSON Jean-Gabriel	MEDECINE GENERALE

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES A MI-TEMPS

DUMOITIER Nathalie	MEDECINE GENERALE
MENARD Dominique	MEDECINE GENERALE
PREVOST Martine	MEDECINE GENERALE

REMERCIEMENTS

A mon Président de Thèse

**Monsieur le Professeur Richard TREVES
PROFESSEUR DE RHUMATOLOGIE
MEDECIN DES HOPITAUX**

Vous me faites un très grand honneur de présider mon jury de thèse et de juger mon travail.

Au cours de mes stages d'externat puis d'internat, vous m'avez accueilli avec cordialité, et j'ai eu le privilège d'apprécier la richesse et la perspicacité de votre approche clinique. Vos nombreuses connaissances médicales et non médicales ont été pour moi sources d'enrichissement.

Votre soutien, votre confiance et votre écoute respectueuse ont été pour moi de précieux atouts.

Permettez moi de vous témoigner ici toute ma gratitude et de vous assurer de mon plus grand respect, et de ma profonde estime.

*"Et pour cet art de connaître les hommes
[...], je vous dirai, mon fils, qu'il se peut
apprendre, mais qu'il ne se peut enseigner. "*

*« Il est sans comparaison plus facile
de faire ce que l'on est, que d'imiter ce que
l'on n'est pas. »*

Louis XIV

A mes juges,

**Monsieur le Professeur Philippe BERTIN
PROFESSEUR DES UNIVERSITES
DOCTEUR EN SCIENCES
RHUMATOLOGUE DES HOPITAUX
PROFESSEUR DE THERAPEUTIQUE
CHEF DE SERVICE**

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury et de juger cette thèse. J'ai pu apprécier votre enseignement théorique et clinique tout au long de mes études médicales, votre rigueur clinique ainsi que vos qualités humaines qui sont pour moi un exemple. Je vous remercie pour votre soutien, la pertinence de vos conseils et votre patience envers moi. Veuillez trouver ici l'expression de toute notre gratitude et de notre grande considération.

*« Considère celui qui te fait voir tes défauts
comme s'il te montrait un trésor. Attache toi
au sage qui réproche tes fautes. En vérité c'est
un bien et non un mal de fréquenter un tel
homme »*

Bouddha

**Monsieur le Professeur Jean-Pierre CLEMENT
PROFESSEUR DES UNIVERSITES, PSYCHIATRIE ADULTE
PSYCHIATRE DES HOPITAUX
CHEF DE SERVICE**

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury de thèse.

Je vous remercie d'avoir bien voulu accorder un intérêt à ce travail et d'avoir accepté de le juger.

Vous m'avez très cordialement accueilli dans votre discipline lors d'un stage hors filière qui m'aura permis d'entrevoir le monde de la psychiatrie tout en découvrant une autre approche de la personne.

Recevez ici le témoignage de ma gratitude et de ma profonde considération.

*« Croire à la médecine serait une suprême folie,
si n'y pas croire n'en était pas une plus grande,
car de cet amoncellement d'erreurs se sont
dégagées à la longue quelques vérités. »*

Marcel Proust

**Monsieur le Professeur et Doyen Denis VALLEIX
PROFESSEUR DES UNIVERSITES D'ANATOMIE ET DE CHIRURGIE
GENERALE
CHIRURGIEN DES HOPITAUX
DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
CHEF DE SERVICE**

Je vous suis reconnaissant de l'honneur que vous me faites en acceptant de siéger à mon jury de thèse.

Bien qu'appartenant à des spécialités relativement éloignées, vous avez eu la gentillesse d'accepter de juger mon travail.

Tout au long de nos études médicales, j'ai pu apprécier la qualité de votre enseignement théorique et votre pratique clinique toute imprégnée d'humanité.

Même si vous faites preuve d'une fallacieuse sympathie pour les gens « qui habitent de l'autre côté de la Manche », votre humour peut être *so british* mais votre classe est Française.

Recevez ici le témoignage de mon profond respect de mon admiration et de toute ma reconnaissance.

« Ce n'est pas parce que les choses sont difficiles que nous n'osons pas, mais parce que nous n'osons pas qu'elles sont difficiles »

Sénèque

**Monsieur le Docteur Dominique MALAUZAT
PSYCHIATRIE D'ADULTE
PRATICIEN HOSPITALIER
CHEF DE PÔLE**

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury et de juger ce travail de thèse.

Je suis sensible à l'intérêt que vous avez porté à cette thèse et à votre accompagnement tout au long de sa réalisation.

Qu'il me soit permis de vous exprimer ici toute ma gratitude et mon plus profond respect.

*« Le travail de la pensée ressemble au forage
d'un puits ; l'eau est trouble d'abord puis se
clarifie »*

Proverbe Chinois

**Madame le Professeur Pascale VERGNE-SALLE
PROFESSEUR DES UNIVERSITES - THERAPEUTIQUE
PRATICIEN HOSPITALIER**

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail de thèse.
Votre rigueur scientifique et votre expérience sont pour moi sources
d'estime et d'enseignement.
Qu'il me soit permis de vous exprimer ici toute ma gratitude et mon
profond respect.

« La rigueur vient toujours à bout de l'obstacle »

Léonard de Vinci

A toute l'équipe du Département Recherche Développement du CH Esquirol, et en particulier Murielle Girard, Michèle Bouchareychas, Sylvie Quinque, Patrice Balestrat, et le Docteur Cristina Ciobanu, pour votre aide précieuse, votre disponibilité, votre professionnalisme et votre gentillesse tout au long de ce projet, et sans qui cela n'aurait pas été possible.

A Monsieur le Docteur Grégoire Lambert de Cursay, pour m'avoir accueilli durant mon premier stage d'interne à Brive, pour le partage de votre expérience, votre rigueur clinique ainsi que pour la formation que vous m'avez apporté. A Madame Georgette Aymard qui fut une cadre infirmière exceptionnelle qui m'a apporté son soutien et sa bienveillance durant ce premier semestre.

Aux médecins du CHU Dupuytren, de l'hôpital Jean Rebeyrol ainsi que du CH Esquirol auprès de qui j'ai eu le plaisir de me former pendant mon internat :

A Monsieur le Professeur Jean-Yves Salle, Madame le Docteur Marguerite Munoz, Madame le Docteur Christine Bonnet, Madame le Docteur Carine Dufauret-Lombard, Madame le docteur Marie-Jeanne Tricard, Madame le Professeur Elisabeth Vidal, Madame le Professeur Véronique Lousteau-Ratti, Monsieur le Docteur Eric Liozon, Monsieur le Docteur Sylvain Palat, Monsieur le Docteur Emile-Roger Lombertie, Madame le Docteur Nathalie Salomé, Monsieur le Docteur Guillaume Verger.

Aux équipes paramédicales que j'ai pu côtoyer durant tous ces semestres d'internat, et qui ont dû supporter mon « léger » retard habituel.

Aux délégués médicaux, qui m'ont accompagné durant toute la durée de mon internat.

A toutes les patientes qui ont bien voulu participer à cette étude.

A celles qui ont relu ce travail, tout ou partie, pour y effectuer un certain nombre de corrections !! Merci à Maman, Mirvat ainsi qu'au Pr P. Vergne-Salle, Pr R. Trèves et Mme M. Girard ainsi que M Bouchareychas pour son aide précieuse de mise en pages.

Dédicaces

A mes parents, pour l'affection que vous me donnez et qui m'est indispensable, et notamment à toi Maman, pour ta présence à mes côtés durant toutes ces années d'études, pour les sacrifices auxquels tu n'as jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien-être, pour tes encouragements et ton soutien dans les moments difficiles et ta présence dans les moments heureux. Merci pour tout ce que tu m'as donné et appris. J'espère avoir répondu aux espoirs que tu as fondé en moi.

A Mirvoutsa, pour le soutien que tu m'as apporté au quotidien durant toute la réalisation de ce travail, pour m'avoir encouragé et m'avoir redonné confiance quand il le fallait, et pour avoir supporté ma mauvaise humeur notamment ces derniers mois, qu'il me soit permis par ce travail de t'exprimer mon amour le plus sincère.

A mes deux sœurs, Anne-Catherine et Céline, pour votre affection et votre soutien de tous les jours.

A ma grand-mère Micheline, pour ta présence et tes encouragements.

A Monsieur et Madame Hamdan, pour leur gentillesse et leurs encouragements.

A toute ma famille.

A la mémoire de mes grands-parents disparus.

A mes amis, en particulier Smith & Cécile, Pierrot & Fanny, Charly et Bénédicte, Magno, Jo et You, vous avez eu chacun une place toute particulière durant ces 4 années d'internat et même avant, à tous ces bons moments passés et à venir.

A tous mes collègues internes que j'ai pu croiser durant mes 4 années d'internat, notamment les internes d'Esquirol avec qui j'ai pu passer de bons moments, et à ceux croisés sur un terrain de foot.

A Bastos et Misty Kitty pour la ronronthérapie qu'ils me faisaient durant ces heures passées à l'ordinateur.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION

II. GENERALITES SUR LA FIBROMYALGIE

- a. Quelques mots d'Histoire
- b. Rappels sur les voies de la douleur
- c. Rappels physiopathologiques
- d. Données épidémiologiques
- e. Apport de la neuro-imagerie
- f. Rappels des traitements actuels

III. QU'EST-CE QUE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETEE (rTMS) ?

- a. Historique
- b. Principe d'action et méthodes
- c. Mécanismes d'action
- d. Règles de sécurité et contre-indications
- e. Indications

IV. POURQUOI LA rTMS EN RHUMATOLOGIE

- a. Fibromyalgie et troubles psychiatriques
- b. rTMS et dépression
- c. rTMS et douleur chronique

V. OBJECTIFS

VI. MATERIEL, PATIENTS ET METHODES

- a. Evaluation du recrutement
- b. Critères d'inclusion et d'exclusion
- c. Déroulement et objectifs d'évaluation
- d. Bilan initial
- e. Caractéristiques de stimulation des protocoles de traitement et suivi
- f. Analyses statistiques

VII. RESULTATS

- a. Résultats à J0
- b. Résultats à J21 et J35
- c. Résultats à J90

VIII. DISCUSSION

IX. CONCLUSION

ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE

Liste des abréviations :

ACR : American College of Rheumatologie

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

BDNF : Brain-Derived Neurotrophic Factor

BDI : Beck Depression Inventory

CGI : Clinical Global Impression

CPFDL: Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral

DSM IV : Diagnostic and Statistical Manual of mental disorder, 4^{ème} version

ECT: Electro-Convulsivo-Thérapie

EDM: Episode Dépressif Majeur

EULAR: the EUROpean League Against Rheumatism

EVA: Echelle Visuelle Analogique

FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PCS: Pain Catastrophisme Scale

PTSD: Post-Traumatic Stress Disorder

PMSI: Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information

rCBF : regional Cerebral Blood Flow

SPECT : Single-Photon Emission Photon Tomography

THADA: Trouble d'Hyperactivité Avec Déficit de l'Attention

« Quand j'étais petit, ma mère m'a dit que le bonheur était la clé de la vie. A l'école quand on m'a demandé d'écrire ce que je voulais être plus tard, j'ai répondu « heureux ». Ils m'ont dit que je n'avais pas compris la question, je leur ai répondu qu'ils n'avaient pas compris la vie. »

John Lennon

I. INTRODUCTION

*« ce que nous appelons le hasard n'est et ne peut
être que la cause ignorée d'un effet connu »
Voltaire*

Mythe ou réalité, la fibromyalgie ne laisse pas indifférent. Parfois sous-estimée voire déniée, elle n'en reste pas moins un enjeu actuel de santé publique avec des implications socio-économiques considérables. Souvent considérée comme une pathologie *borderline* entre pathologies psychiatriques et somatiques, le syndrome fibromyalgique a connu à travers les âges des noms variables, de la neurasthénie à l'acronyme SPID (*Syndrome Poly-algique Idiopathique diffus*). C'est en 1976 qu'apparait le terme de fibromyalgie, faisant l'unanimité au sein des sociétés savantes. La physiopathologie de la fibromyalgie n'est pas complètement élucidée à l'heure actuelle, mais les données récentes sont en faveur d'un dysfonctionnement global des processus centraux de la neuro-modulation de la douleur. La fibromyalgie est un syndrome douloureux chronique caractérisé par des douleurs musculo-squelettiques diffuses associées à la présence de points douloureux reproduits à la pression. Il s'y associe classiquement la coexistence d'une fatigue importante et de troubles du sommeil. Une autre difficulté engendrée par la fibromyalgie réside dans les

possibilités thérapeutiques actuelles. En effet de nombreux médicaments sont usités habituellement, des antalgiques « purs » aux antidépresseurs en passant par les antiépileptiques. Néanmoins la prise en charge de la fibromyalgie n'en demeure pas moins une entreprise ardue voire insurmontable et démoralisante tant pour le clinicien que pour le patient, raison donnée soit à une efficacité modeste de ces traitements, soit à une mauvaise tolérance. L'hypothèse d'une anomalie de neuro-modulation d'origine centrale faisant intervenir notamment les voies sérotoninergiques et dopaminergiques, lesquelles sont également impliquées dans la dépression a entraîné un intérêt croissant pour un traitement non médicamenteux ayant fait ses preuves dans la prise en charge de l'état dépressif : la stimulation magnétique transcrânienne répétée ou rTMS. Ainsi des travaux récents ont montré son efficacité dans la douleur chronique, que ce soit la douleur neuropathique ou plus particulièrement le syndrome fibromyalgique. Il s'agit d'une technique non médicamenteuse, non invasive, et bien tolérée visant à rétablir une sorte de « modulation » de la douleur de manière à rendre celle-ci plus tolérable.

II. GENERALITES SUR LA FIBROMIALGIE

*« La plus grande gloire n'est pas de ne jamais tomber mais de se relever après chaque chute »
Confucius*

a) Quelques mots d'Histoire

Le Scepticisme est probablement une des premières réactions qui ressort dans les discussions autour de la fibromyalgie. Tour à tour maladie articulaire, musculaire, neuro-psychiatrique, voir imaginaire ou « de civilisation », les errements nosographiques reflètent bien la complexité de ce syndrome douloureux chronique qui fait tant parler de lui depuis quelques décennies.

Mais ce syndrome douloureux est-il si récent que cela ?

Il est bien évidemment impossible de cerner avec précision son époque d'apparition; toutefois certaines descriptions datant de l'antiquité pourraient y faire penser. C'est le cas de certains papyrus égyptiens datant de 1850 avant JC, à savoir les papyrus *Ramesseum* et *Ebers* où sont retrouvées des descriptions entièrement consacrées aux traitements des troubles rhumatismaux. Une affection parmi ceux-ci nécessiterait en effet un remède permettant « d'assouplir les muscles », « d'assouplir toute raideur ». Il y est précisé l'utilisation de remèdes à base de corps gras et de graisse animale. Dans le papyrus de *Kahoun*, 9 observations gynécologiques s'accompagnent de douleur du cou, de la hanche, des mâchoires, des poignets ou des membres. On y retrouve également une entité douloureuse désignée sous le nom de « phénomène inout de la chair douloureuse, dans les extrémités de ses

deux bras où la douleur tiraille sans cesse ». Ce «phénomène inouï de la chair douloureuse » pourrait-il évoquer la première description de la fibromyalgie ?

Job dans l'Ancien Testament décrit également des douleurs intolérables: « la nuit ronge les os de mon corps, mes nerfs ne jouissent d'aucun repos » (Job 30 :17). Certains se sont ainsi demandé si elles ne doivent pas être rattachées à la fibromyalgie.

Plus tard, dans la droite ligne de l'école d'Hippocrate (lequel avait utilisé pour la première fois le terme de « *rheuma* » qui littéralement signifie « *fluide* » en référence aux théories humorales de la maladie), *Théophraste* (372-287 av JC), médecin grec d'Aristote, publie son ouvrage « *Les caractères* », dans lequel il décrit une entité clinique qu'il désigne sous le nom d'« *endolorissement général* », se manifestant par des douleurs électivement localisées aux muscles, aux tendons et aux ligaments, auquel il attribue également le nom de « *lassitude* ».

Plusieurs siècles après, en 1592, *Guillaume de Baillou* est le premier à décrire le rhumatisme musculaire quand il évoque les manifestations douloureuses musculaires dans ses travaux consacrés au « *rheuma* », terme qu'il utilise pour l'appellation des maladies articulaires (1).

Au XVIII^e siècle, il est fait la différence entre les rhumatismes articulaires d'une part et les rhumatismes musculaires d'autre part. Ce dernier terme correspond aux tableaux cliniques se manifestant par la survenue de douleur et de raideur au niveau des muscles et des tissus mous.

En 1801, *Xavier Bichat*, dans son ouvrage intitulé « *anatomie générale appliquée à la physiologie et à la médecine* », évoque le concept selon lequel le « *rhumatisme musculaire* » serait la conséquence d'un désordre des tissus de jonction ou du tissu

fibreux. Il s'agit probablement de la naissance de l'hypothèse musculaire concernant la physiopathologie de la fibromyalgie.

En 1815, le britannique *William Balfour* décrit la présence de points douloureux siégeant au niveau des tissus mous chez des patients atteints de rhumatisme (2). Quelques années après, il définira le rhumatisme musculaire comme « une douleur d'un genre particulier, habituellement sous-tendu par une action inflammatoire affectant les éléments fibreux et blancs appartenant aux muscles et aux articulations comme les tendons, les aponévroses, les ligaments, les membranes synoviales ». Il en est de même en 1841 quand *François Louis Isidore Valleix* évoque la fréquence de points de sensibilité douloureuse localisés chez des patients ayant une douleur somatique (3).

Parallèlement à l'hypothèse musculaire de la fibromyalgie, se développe une autre orientation physiopathologique, plus sur le versant psychiatrique. Une nouvelle entité clinique est ainsi décrite pour la première fois par l'américain *Georges Miller Beard* en 1869, c'est la neurasthénie (4). C'est l'avènement des liens entre douleurs et atteintes psychologiques. La fibromyalgie sera d'ailleurs considérée par de nombreux médecins comme une entité proche (5), voire comme une résurgence (6) de la neurasthénie. C'est le début des liens étroits que la fibromyalgie établira avec la psychiatrie.

En 1904, *Sir William Gowers* émet l'idée selon laquelle le « rhumatisme musculaire » résulte d'une inflammation des tissus fibreux des muscles donnant un état douloureux musculo-squelettique diffus chronique qu'il dénomme « *fibrositis* » (7).

En 1934, *Michael Good* montre l'existence de « points myalgiques » dont la pression provoque une douleur locale et souvent irradiée, et ceci sur une étude de près de 1000 personnes (8).

En 1943, une nouvelle entité nosographique apparaît. Elle est l'œuvre d'*Edward Boland* qui introduit le terme de « rhumatisme psychogénique » (9) concernant la symptomatologie douloureuse de soldats, devant l'absence de signes cliniques probants, d'anomalies biologiques et radiographiques. Cela donnera lieu, environ un demi siècle plus tard à un tableau assez proche connu sous le nom de « syndrome de la guerre du Golf ». On y voit bien là le rôle des traumatismes physiques et surtout psychiques dans la fibromyalgie.

De 1904 à 1976, plusieurs dénominations seront utilisées pour décrire probablement des entités très proches. On trouve ainsi les noms de « *nodular fibromyositis* » décrit par *Telling* (10), puis de « *myogélose* » par *Schade* (11), de « *myofascitis* » par *F.Albee* (12), de « *myofibrositis* » par *G.Murray* (13), de « *neurofibrositis* » par *Clayton* (14). D'autres termes seront également utilisés, comme « *myodysneurie* », « *tendomyopathie généralisée* », ou encore « *myofibrositis interstitielle* ».

C'est en 1976 que *P.K.Hench* introduit le terme de **fibromyalgie** (15) utilisé de nos jours, en remplacement de la dénomination de *fibrositis*, étant donné l'absence de support inflammatoire à cette maladie. Ce terme sera repris un an après, en 1977, par deux médecins canadiens *Smythe* et *Modofsky* dans leur travail princeps sur la fibromyalgie (16).

Quelques années après, en 1981, *Yunus* établit les premiers critères diagnostiques (17) de la fibromyalgie associant, à la présence de points douloureux à la pression, des critères mineurs comme la présence d'une asthénie, une lassitude, un état anormal d'anxiété, un sommeil de mauvaise qualité mais également une sensation d'engourdissement ou de gonflement, des symptômes de colopathie fonctionnelle etc...

C'est en 1990 que l'*American College of Rheumatology* établit les critères diagnostiques encore utilisés de nos jours (18). En effet, 3 ans auparavant, l'Association médicale américaine avait reconnu la fibromyalgie comme une « vraie » maladie, et source majeure d'handicap. Ces critères ACR de la fibromyalgie sont issus d'une étude multicentrique à laquelle ont participé 293 patients (seulement pourrait-on dire) souffrant de fibromyalgie et 265 témoins, provenant de 16 centres des États-Unis. Ces critères permettent d'identifier les patients fibromyalgiques avec une sensibilité de 88,4%, une spécificité de 81,1% et une précision de 84,9%. Très rapidement ces critères ont soulevé des critiques, mais ce n'est qu'en 2010 que de nouveaux critères ont été proposés, même s'ils ne sont pas encore utilisés en pratique clinique quotidienne. Ces nouveaux critères associent d'une part un score d'extension de la douleur et d'autre part un score de sévérité des symptômes, lequel évalue notamment de manière semi-quantitative la fatigue, la qualité du sommeil, les troubles cognitifs ainsi que la sévérité des symptômes somatiques (cf Annexes).

b) Rappels sur les voies de la douleur

Le message douloureux passe par une voie réflexe partant du récepteur sensoriel en périphérie vers la moelle. Le message est ensuite transmis à la fois vers un motoneurone et vers le tronc cérébral où il fait relais jusqu'au thalamus et au cortex. Le thalamus est le siège de réactions biologiques (via la sécrétion des neurotransmetteurs comme par exemple la sérotonine, la noradrénaline et les neurotransmetteurs opioïdes endogènes) participant au traitement des informations émotionnelles, motrices et cognitives.

Chez les patients douloureux chroniques comme les patients fibromyalgiques, certaines zones du cerveau ayant un rôle dans l'élaboration des cognitions et des affects ont une activité particulièrement importante : le cortex cingulaire antérieur (cognitions, affects et réponses motrices à la douleur), le cortex préfrontal (stratégies d'évitement, distraction de l'attention, inhibitions motrices), l'amygdale (signification émotionnelle et activation de l'hyper-vigilance), le *locus coeruleus* (réponse de fuite ou de combat).

A l'état normal, l'organisme est envahi de messages douloureux en permanence. Il existe donc un système de régulation pour faire la part des choses entre les informations de danger et les informations bénignes, ainsi que pour tempérer une douleur trop importante. Chez les patients fibromyalgiques il y a une diminution des neuromédiateurs qui interviennent dans l'inhibition de la douleur (sérotonine) et une augmentation de ceux qui transmettent cette sensation douloureuse (substance P) (19). Or le système sérotoninergique (axe hypothalamo-hypophysaire) est de particulière importance dans le contrôle des messages douloureux mais aussi dans la régulation de l'humeur, et dans la qualité du sommeil. Les attitudes mentales prévalentes (par exemples les pensées négatives ou positives) influencent la gêne que procure un stimulus douloureux commun, avec une modification du flux sanguin dans le gyrus cingulaire antérieur. Les données physiologiques sur l'activité préfrontale montrent l'importance de l'interaction entre douleur et cognitions, tant sur le plan des perceptions que sur celui des significations et des stratégies de *coping* (littéralement « faire avec ») mises en place dans ces situations de douleur (20).

c) Rappels physiopathologiques

*« Heureux qui peut savoir l'origine des choses »
Virgile*

Tout comme la véracité du syndrome fibromyalgique, sa physiopathologie a été, et demeure toujours un sujet de controverse. C'est ainsi qu'à l'heure actuelle il n'existe encore aucun consensus sur l'explication physiopathologique de ce syndrome douloureux chronique. Cette difficulté est possiblement due au fait qu'il ne s'agit pas d'une pathologie d'organe et donc que la source même de la douleur est difficile à préciser.

Historiquement, la première orientation physiopathologique a été l'hypothèse musculaire, dans la droite ligne de la pensée du XIX^{ème} où il n'était pas encore question de fibromyalgie mais de rhumatisme musculaire. En 1986 *Bengtsson et al.* avaient mis en évidence des modifications mineures plus fréquentes chez les personnes souffrant de fibromyalgie (21). Il était en effet rapporté d'une part des modifications des pressions tissulaires d'oxygène, d'autre part une diminution de l'ATP, de l'ADP et de la phosphocréatine ainsi qu'une augmentation de l'AMP et de la créatine dans le muscle trapèze des patients fibromyalgiques. Néanmoins ces résultats seraient plutôt imputables au déconditionnement musculaire et ne permettent pas de considérer la fibromyalgie comme une pathologie primitivement musculaire. En outre, Yunus, dans une étude de microscopie électronique portant sur des biopsies musculaires réalisées chez 21 patients fibromyalgiques, n'avait pas pu mettre en évidence d'anomalies musculaires inflammatoires, ni d'atteintes spécifiques (22).

L'absence de lésions organiques visibles, l'absence d'état inflammatoire clinique ou biologique, la (relative) bonne réponse aux antidépresseurs, sont autant d'éléments ayant sous-tendu l'hypothèse d'une origine psychogène dans la

fibromyalgie. La réalité est sans doute plus complexe. Par exemple l'effet antalgique des médicaments antidépresseurs est obtenu pour des doses moins élevées et avec un effet plus rapide et distinct de l'effet antidépresseur proprement dit.

Il est vrai que de nombreux travaux ont montré que les critères en faveur d'un syndrome anxieux et dépressif étaient plus fréquents dans la fibromyalgie que chez les témoins. Néanmoins, ces troubles psychiques ne sont ni stéréotypés, ni constants. Il est important de noter que les enquêtes familiales ont montré une incidence plus élevée d'épisodes dépressifs majeurs dans les familles de patients fibromyalgiques, ceci en faveur d'un probable terrain génétique prédisposé. Dépression et douleur chronique sont deux entités souvent associées, voire confondues, du fait de leurs interactions et renforcement mutuel. Ceci est probablement d'autant plus vrai s'il n'existe pas de substratum organique à leur explication. Il est cependant reconnu qu'il existe une sur-morbidité psychiatrique chez les personnes souffrant de fibromyalgie. Les années 1980-1990 ont vu l'émergence de la théorie du stress dans la fibromyalgie. Ce rôle du facteur stress avait par ailleurs déjà été mis en lumière lorsqu' *Edward Boland*, en 1943, avait établi une relation entre une entité qu'il avait appelé « rhumatisme psychogène » et le stress psychologique auquel étaient soumis les militaires (9). *Dailey et al.* en 1990, ont démontré que les personnes souffrant de fibromyalgie avaient des scores significativement plus élevés sur la mesure du stress au quotidien que les personnes atteintes de polyarthrites rhumatoïdes ainsi que les personnes du groupe contrôle (23). Néanmoins, des liens pourraient exister entre fibromyalgie et stress post-traumatique, tant il est retrouvé de manière plus fréquente chez les patients fibromyalgiques des événements traumatiques précoces, comparativement à la population générale. Ces événements ne diffèrent cependant pas de ceux retrouvés dans les états dépressifs et anxieux. Il s'agit particulièrement de traumatismes physiques et psychiques importants comme les agressions, les abus sexuels, les catastrophes naturelles ou les guerres.

Plus qu'une *origine* psychogène, il est plus judicieux de parler de *comorbidité* psychiatrique dans la fibromyalgie où douleur et dépression n'interviendraient non pas dans une relation de cause à effet mais coexisteraient sous la dépendance de facteurs psychologiques communs dans un *continuum* douleur-dépression.

Enfin le sentiment de catastrophisme est une réponse cognitive et affective à la douleur, avec ruminations, désespoir et impuissance, fréquemment retrouvé chez les patients fibromyalgiques. Il induit une amplification de l'intensité douloureuse, de la détresse émotionnelle et des conduites d'évitement.

Un autre axe de recherche a été l'exploration des dysfonctions du système neuroendocrinien, et notamment de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. En effet diverses anomalies hormonales ont été rapportées au cours de la fibromyalgie (24), mais celles-ci sont inconstantes et ne permettent pas de retenir une hypothèse physiopathologique précise. Il est par ailleurs difficile de dire si ces anomalies sont la cause ou la conséquence des symptômes observés. Il a ainsi été retrouvé chez les patients fibromyalgiques une diminution du taux d'IGF-1, ce qui traduit un déficit en hormone de croissance (GH), comparativement au groupe témoin (25). L'hormone de croissance est normalement synthétisée au cours des phases 3 et 4 du sommeil, lesquelles sont justement perturbées au cours de la fibromyalgie, si bien que cette diminution des taux d'IGF-1 apparaîtrait plus comme une conséquence de la maladie qu'un événement causal. En revanche, le déficit en hormone de croissance pourrait rendre compte de la réparation incomplète des microtraumatismes musculaires (26), et représente ainsi un maillon endocrinien entre la perturbation du sommeil objectivé dans la fibromyalgie et ses autres manifestations cliniques, en particulier musculaires. D'autre part le déficit en hormone de croissance pourrait expliquer d'autres symptômes de la fibromyalgie, comme la fatigue et la faible tolérance à l'exercice. Un essai thérapeutique par injection d'hormone de croissance s'était même révélé intéressant (27) mais non faisable en pratique clinique du fait d'un coût matériel important.

Actuellement la théorie faisant le plus consensus est celle d'une **dysfonction d'origine centrale de la neuromodulation**. Il existerait ainsi une sensibilisation centrale responsable de l'hyperalgésie, de l'allodynie et de la diminution du seuil de perception de la douleur. Ces anomalies seraient imputées à une exacerbation du phénomène de désensibilisation (*windup*) du deuxième neurone (28). Les récepteurs NMDA (N-Methyl-D-Aspartate) sont impliqués à ce niveau, et l'effet favorable de la kétamine, (antagoniste des récepteurs NMDA), sur la douleur des patients fibromyalgiques apporte un argument à ce mécanisme. Il serait aussi retrouvé une dysfonction des contrôles inhibiteurs descendants chez les patients fibromyalgiques par rapports aux groupes témoins (29). Par ailleurs il a été retrouvé une augmentation des taux de substance P et du NGF (Nerve Growth Factor) dans le LCR (30,31). La substance P joue un rôle dans les mécanismes nociceptifs et interviendrait dans les phénomènes de sensibilisation médullaire. Le NGF interviendrait dans la transmission douloureuse en modifiant l'expression de la substance P. Tous deux pourraient être impliqués dans le processus de neuroplasticité.

Il existerait également un dysfonctionnement du métabolisme d'un autre neuromédiateur, la corticolibérine (CRH). Il s'agit en effet d'un neuropeptide du stress ayant une action sur l'axe hypothalamo-hypophysaire, sur le contrôle supra-médullaire de la douleur, sur le contrôle de l'horloge biologique etc... La perturbation du métabolisme de la corticolibérine ne serait néanmoins que le corolaire de la chronicité d'autres affections (soit physiques soit psychiques) antérieures à la fibromyalgie.

La sérotonine est un autre neurotransmetteur ayant un rôle dans la modulation de l'information douloureuse par une action antinociceptive. Cette action se fait dans la corne postérieure de la moelle épinière et à l'étage supra-spinal. Elle intervient également dans la régulation du sommeil, et un dysfonctionnement de son métabolisme

peut aussi être évoqué pour expliquer la dépression et les céphalées. En effet plusieurs travaux ont démontré une diminution des taux sériques de sérotonine et de son métabolite dans le LCR, le 5 HIAA (5-hydroxyl-Indol-Acetic-Acid) des patients fibromyalgiques par rapports aux témoins (32,33). L'efficacité (certes modeste) des antidépresseurs, et notamment les traitements sérotoninergiques va dans ce sens, l'effet antalgique de ces traitements étant indépendant de leur effet antidépresseur et d'ailleurs obtenu avec des posologies moindres.

d) Données épidémiologiques

La fibromyalgie est la pathologie douloureuse chronique diffuse la plus fréquente. Sa prévalence mondiale serait de 2% avec néanmoins quelques variations selon les pays; elle serait en effet plus faible dans les pays sous développés (34). Une étude portant sur la population Nord-Américaine estimait la prévalence de la fibromyalgie à 3,4% pour les sujets féminins et 0,6% pour les sujets masculins(35). En France, elle toucherait 2 à 4 % de la population adulte. Cependant, une étude réalisée en 2006 retrouvait des prévalences moindres puisque dans la population générale française, la prévalence de la fibromyalgie a été estimée entre 1,4 et 2,2% en utilisant la version française validée du questionnaire *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ)* (36). D'autre part, s'il semble acquis qu'il existe une surreprésentation féminine, les données disponibles sont contradictoires allant de 8/1 (37,38) à un peu plus de 2/1 dans une étude utilisant également le LFESSQ dans 5 pays Européens (France, Allemagne, Italie, Portugal et Espagne) (39).

e) Apport de la neuro-imagerie

La prise en charge thérapeutique est une autre problématique du syndrome fibromyalgique. En effet, le traitement d'une pathologie s'appuie sur les connaissances physiopathologiques que l'on a de cette maladie et, dans le cas de la fibromyalgie, celles-ci sont comme nous l'avons vu précédemment, encore assez floues; si bien que certains remettent en question l'existence-même de cette pathologie.

« Il disait que je n'étais pas malade, donc que je n'avais rien. Tels sont les médecins qui jugent de la réalité des choses en fonction de leur propre connaissance, qui est incertaine ». JJ Rousseau.

Jusqu'à présent, la fibromyalgie était une pathologie qui ne se « voyait pas » en imagerie médicale. Les progrès considérables qui ont eu lieu ces dernières années, notamment de l'IRM fonctionnelle et du PET-scan ont néanmoins remis en cause ce fait.

Les études récentes de neuro-imagerie montrent l'existence d'un dysfonctionnement global des processus centraux de la douleur, et viennent renforcer l'hypothèse de la sensibilisation centrale. Des études en tomographie par émission mono-photonique (SPECT) ont en effet mis en évidence des aires d'hypo-perfusion sous-corticales, impliquant notamment le thalamus et le noyau caudé (40), le thalamus, le *tegmentum pontique* et le noyau lenticulaire (41).

Il a également été décrit des anomalies corticales significatives, notamment une augmentation de la perfusion du cortex somatosensoriel et une hypoperfusion de plusieurs aires du cortex frontal, du cortex cingulaire, mais également de l'amygdale et du gyrus parahippocampique (42).

D'autres études réalisées au moyen de l'IRM fonctionnelle ont montré chez les patients fibromyalgiques soumis à une stimulation douloureuse, un hyposignal des cortex somato-sensoriel primaire et secondaire, de l'insula et du cortex cingulaire antérieur, ceci comparativement à des sujets témoins (43). Une autre étude réalisée en IRM fonctionnelle chez des patients fibromyalgiques a montré qu'une activation de l'insula antérieure et de l'amygdale différenciait les patients ayant ou non une dépression majeure (44).

D'autre part la dramatisation de la douleur, ou sentiment de catastrophisme, très important dans la fibromyalgie, est associé à une activation plus importante de différentes régions du cerveau qui interviennent dans l'anticipation de la douleur (cortex frontal, cervelet), dans l'attention portée à la douleur (cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal, cortex dorsolatéral), dans les aspects émotionnels de la douleur (amygdale) et dans le contrôle moteur (45). Cela ouvre la porte à la recherche et au développement de techniques pouvant stimuler ces zones cérébrales afin de leur rendre un fonctionnement normal.

f) Rappel des traitements actuels

*« Celui qui combat peut perdre, mais celui qui
ne combat pas a déjà perdu »
Bertolt Brecht*

Une des problématiques de la fibromyalgie réside également dans les possibilités thérapeutiques qui sont, à l'heure actuelle, proposées aux patients fibromyalgiques. Il n'existe malheureusement pas actuellement de médicaments « miracles » de ce syndrome, de médicaments répondant à une logique « cause-conséquence », du fait de l'absence de cause encore clairement démontrée.

L'usage des antalgiques est bien sûr préconisé, en particulier le tramadol qui, au surplus d'une activité opioïde faible, est doué d'une activité noradrénergique. Le paracétamol est habituellement inefficace et l'usage des opioïdes fort est à proscrire dans cette indication, comme le rapportent les recommandations de l'EULAR de 2006 (46).

Les dysfonctionnements du système neuro-endocrinien, et en particulier des voies sérotoninergiques a conduit à la réalisation de nombreux essais thérapeutiques validés. Ainsi, de nombreux anti-dépresseurs ont montré une certaine efficacité dans la fibromyalgie. Citons ainsi le minalcipran, la venlafaxine, la duloxétine, lesquels seraient les plus efficaces dans la fibromyalgie, mais également la fluoxétine et la mirtazapine. D'autres substances ont également une interaction avec les voies sérotoninergiques, comme le tramadol, largement prescrit, mais également des médicaments de la classe des sétrons comme le tropisétron, ondansétron, ou dolasétron qui agissent sur les récepteurs 5-HT₃.

La voie des médicaments inhibiteurs des récepteurs du N-méthyl-D-aspartame (NMDA) a également été explorée, c'est le cas de la kétamine, même si sa place n'est pas encore clairement définie. Un médicament anti-NMDA, qui serait plus facile d'utilisation, le dextromorphan (commercialisé en France comme anti-tussif) semblerait être efficace à la posologie de 90 mg/j (47).

Une autre classe thérapeutique est fréquemment utilisée, la classe des anti-épileptiques, dont le chef de file dans la fibromyalgie est la prégabaline, et à un degré moindre la gabapentine.

D'autres médicaments peuvent être utilisés comme l'amitriptyline, antidépresseur tricyclique, ou encore le pramipexole, agoniste dopaminergique.

Cependant la prise en charge de la fibromyalgie ne se résume pas à l'approche pharmacologique stricte. De nombreux traitements non médicamenteux sont intéressants même s'ils souffrent de l'absence d'études de bonne méthodologie pour la plupart, mais ne doivent pas être pour autant négligés. On peut ainsi évoquer en premier lieu la kinésithérapie avec principalement le reconditionnement à l'effort avec les étirements, les exercices de type aérobie, la balnéothérapie (bains en eau chaude avec ou sans exercices). Les thérapies cognitivo-comportementales ont également montré leur efficacité en terme de douleur, de fonction, de fatigue et d'humeur. *Van Koulil et al.* ont publié en 2007 une méta-analyse de 30 études randomisées contrôlées associant TCC et exercices. Les résultats montraient une efficacité de cette association, néanmoins modeste et prédominant chez les patients ne souffrant pas de douleurs trop anciennes et à haut niveau de stress (48). La relaxation et l'acupuncture peuvent également être proposées dans la fibromyalgie.

Enfin depuis quelques années, et grâce aux progrès réalisés dans la physiopathologie de la fibromyalgie et notamment sur le rôle du système nerveux central, une nouvelle approche thérapeutique suscite un intérêt croissant, la stimulation magnétique transcrânienne répétée.

A noter qu'en 2006, l'EULAR a publié des recommandations (46) pour la prise en charge de la fibromyalgie. Celles-ci ont été formulées à partir d'une analyse exhaustive de la littérature avant 2006, à partir de 145 études considérées comme analysables. Elles donnent ainsi le niveau de preuve de différents traitements et insistent sur l'efficacité des traitements non médicamenteux.

Recommandations de l'EULAR de 2006 pour la prise en charge du syndrome de fibromyalgie (FMS) (46)

Recommandation 1

L'abord de la fibromyalgie nécessite une évaluation globale de la douleur, de la fonction et du contexte psychosocial. La fibromyalgie doit être considérée comme un état complexe et hétérogène où un processus douloureux anormal s'associe à d'autres présentations cliniques (niveau de preuve IV — force D).

Recommandation 2

Le traitement optimal nécessite une approche multidisciplinaire associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux adaptés à l'intensité de la douleur, à la fonction et à d'autres présentations cliniques telles la dépression, la fatigue et les troubles du sommeil, en collaboration avec le patient (niveau de preuve IV — force D).

Recommandation 3

Les bains en eau chaude avec ou sans exercices sont efficaces dans la fibromyalgie (niveau de preuve IIa — force B).

Recommandation 4

Des programmes d'exercices individualisés incluant des exercices aérobies et de renforcement peuvent être bénéfiques pour certains patients souffrant de fibromyalgie (niveau de preuve IIb — force C).

Recommandation 5

Les thérapies cognitives et comportementales peuvent être bénéfiques pour certains patients souffrant de fibromyalgie (niveau de preuve IV — force D).

Recommandation 6

D'autres thérapies telles la relaxation, la rééducation, la physiothérapie et le soutien psychologique peuvent être proposées selon les besoins individuels des patients (niveau de preuve IIb – force C).

Recommandation 7

Le tramadol est recommandé dans la prise en charge de la douleur de la fibromyalgie. Les antalgiques tels le paracétamol et les opioïdes faibles peuvent aussi être utilisés dans le traitement de la fibromyalgie. Les corticostéroïdes et les opioïdes forts ne sont pas recommandés (niveau de preuve Ib – force A).

Recommandation 8

Les antidépresseurs amitriptyline, fluoxétine, duloxétine, milnacipran, moclobémide, pirlindole diminuent la douleur et améliorent souvent la fonction. Ils sont donc recommandés dans le traitement de la fibromyalgie (niveau de preuve Ib – force A).

Recommandation 9

Le tropisétron, le pramipexole et la prégabaline diminuent la douleur et sont recommandés dans le traitement de la fibromyalgie (niveau de preuve Ib – force A).

III. QU'EST-CE QUE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETEE (rTMS) ?

« Ce qui est passé a fui, ce que tu espère est absent,
mais le présent est à toi »
Sagesse Arabe

a) Historique

Influencé par un des courants de la médecine du XVIII^{ème} qu'est la médecine magnétique, un médecin allemand, *Franz Anton Mesmer* publie sa thèse de doctorat *de l'influence des planètes sur le corps humain*. En 1773 il entreprend son premier traitement sur la base de l'existence d'un fluide universel et en utilisant des plaques aimantées. En 1779 il publie *Mémoires sur la découverte du magnétisme animal* dont les thèses principales sont les suivantes:

-Un fluide subtil emplit l'univers, servant d'intermédiaire entre l'homme, la terre et les corps célestes, et entre les hommes eux-mêmes.

-La maladie résulte d'une mauvaise répartition de ce fluide dans le corps humain et la guérison revient à restaurer cet équilibre perdu.

-Grâce à des techniques, ce fluide est susceptible d'être canalisé, emmagasiné et transmis à d'autres personnes, provoquant des « crises » chez les malades pour les guérir.

Un siècle plus tard, un physicien français né à La Borie en Haute Vienne, *Arsène d'Arsonval*, connu pour la mise au point du premier téléphone et du galvanomètre, mais également pour ses découvertes dans le domaine de l'électricité médicale, préconisa

l'emploi thérapeutique des courants à haute fréquence (darsonvalisation). Il rapporte l'apparition de phosphènes quand il place sa tête entre deux bobines électriques alimentées par un courant alternatif de 110 volts à 30 ampères, pensant à une stimulation de la rétine.

En 1985 *Baxter et al.* mirent au point à Londres le premier appareil permettant une stimulation corticale par stimulation magnétique transcrânienne, afin de générer des potentiels évoqués moteurs de façon non douloureuse. Dans la bobine de stimulation placée au dessus du scalp circule un courant électrique qui produit un champ magnétique perpendiculaire, lequel n'est pas atténué par le passage à travers la boîte crânienne et qui induit lui même un courant électrique au niveau du cortex superficiel. Par la suite, grâce à l'amélioration du système de refroidissement, il était possible de réaliser des stimulations répétées (rTMS) permettant de moduler l'excitabilité neuronale, soit vers une facilitation soit vers une inhibition de leur fonction (49). C'est ainsi qu'est née la stimulation corticale non invasive.

b) Principe d'action et méthodes

Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne repose sur la **loi d'induction électromagnétique** décrite par Faraday en 1831, qui stipule que tout courant électrique alternatif passant dans une bobine de cuivre génère un champ magnétique qui, au contact d'un élément conducteur placé à proximité, peut à son tour induire un courant électrique.

Pour créer le champ magnétique, les appareils de stimulation utilisent des bobines en cuivre. L'étendue de la zone stimulée dépend principalement du type de bobine utilisée et de l'intensité de stimulation. Il existe plusieurs types de bobine

(photo1). La bobine circulaire génère un courant électrique induit plutôt diffus. La bobine « en forme de huit » est composée de deux bobines circulaires interposées dont l'intersection produit un courant électrique induit plus important. La bobine « double cône » se compose de deux bobines circulaires connectées à angle obtus. Le courant induit est capable de stimuler des régions cérébrales plus profondes que la bobine en forme de huit. De meilleurs compromis entre profondeur et focalisation semblent pouvoir être acquis avec des nouveaux types de bobines permettant une plus petite décroissance du champ magnétique en fonction de la distance (« H-coil », C-core-coil », « circular crown coil » entre autres) (50,51,52). Néanmoins le développement de ces nouvelles bobines reste expérimental et leurs possibles effets indésirables n'ont été que pas ou peu étudiés.



Photo 1 - De gauche à droite : bobine circulaire, bobine en forme de 8, bobine double cône

Durant la séance, le patient doit être installé de façon confortable dans un fauteuil type fauteuil de dentiste (photo2) avec un système permettant de maintenir sa tête au mieux pendant la séance, pour éviter tout mouvement et ainsi la perte des repères anatomiques de positionnement de la bobine. Celle-ci est maintenue sur la zone de stimulation à l'aide d'un bras articulé.

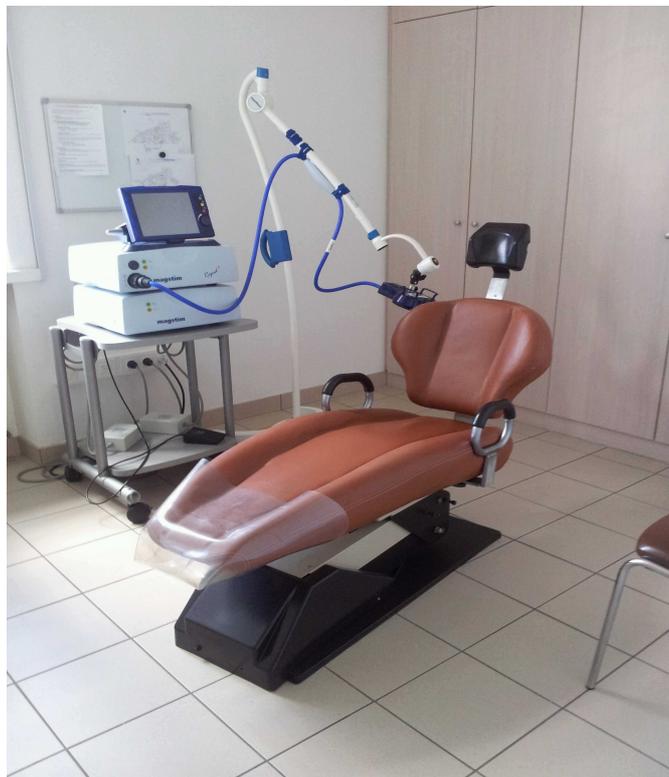


Photo 2 - Appareil et fauteuil de rTMS du CHS Esquirol

Il faut ensuite déterminer la cible. La majorité des données actuelles sur les effets des rTMS a été obtenue par stimulation de la zone M1 (aire 4 de Brodmann, ou cortex moteur primaire) (figure 1 et 2) ou le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) (figure 1 et 2) gauche ou droit selon l'intensité utilisée. En effet au niveau électrophysiologique, les études montrent une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit (53,54). La rTMS basse fréquence était considérée comme inhibitrice et la rTMS haute fréquence comme excitatrice. D'autres zones de stimulation peuvent être utilisées comme par exemple le cortex temporo-pariétal dans les acouphènes ou les hallucinations auditives. Pour le traitement de la fibromyalgie, mais également des douleurs neuropathiques, la zone cible de stimulation est la zone M1, et à un degré moindre le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL).

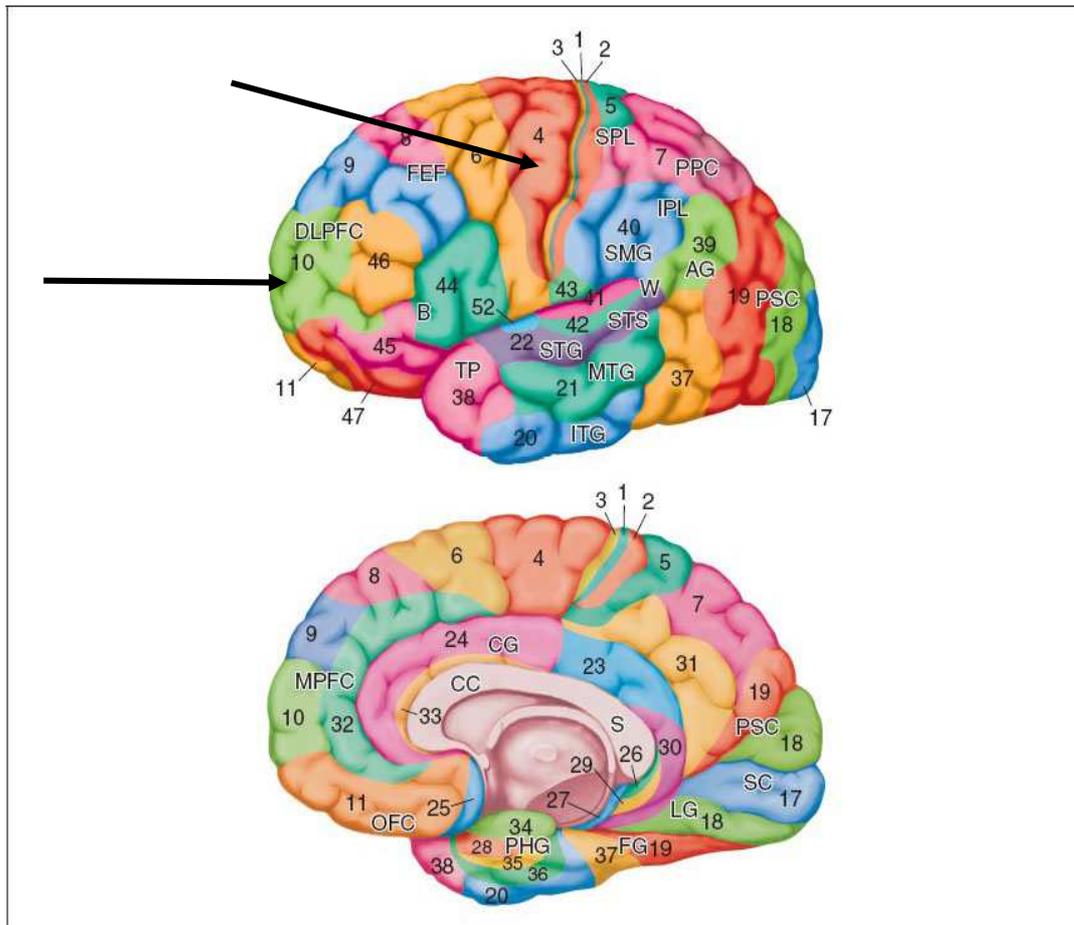


Figure 1 - Vue latérale (en haut) et médiale (en bas) d'un hémisphère cérébral. Les nombres renvoient à la classification architectonique de Brodmann. L'aire 4 renvoie au cortex moteur primaire, DLPFC au cortex préfrontal dorsolatéral. Les 2 flèches montrent la zone M1 et le DLPFC. «Cahier couleur », in *Traité de neuropsychologie clinique*, De Boeck Université, 2008, p. i-xviii.

Jusqu'à présent, le repérage de la zone cible se faisait de manière empirique utilisant des techniques neurophysiologiques ou visuelles. Par exemple, pour repérer la zone M1, on recherche le meilleur site cortical de stimulation pour déclencher des potentiels évoqués moteurs, ou des contractions dans le court abducteur du pouce. Puis, si l'on voulait cibler le CPFDL, on déplaçait horizontalement la bobine de 5 cm en avant de cette zone, ce qui ne prenait pas en compte les variations interindividuelles.

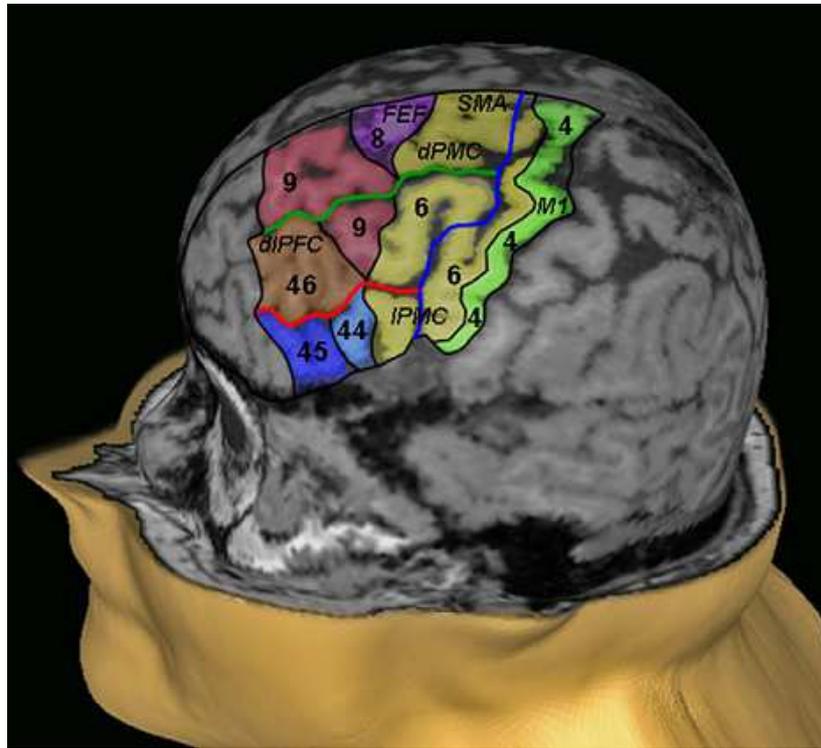


Figure 2 - Location of cortical areas. The Brodmann areas (BAs) 4, 6, 8, 9, 44, 45 and 46 are represented in one illustrative patient on a lateral view of a three-dimensional brain reconstruction made by the navigation system. **The primary motor cortex (M1) corresponds to BA 4**, the premotor cortex (PMC) to BA 6, the frontal eye fields (FEF) to BA 8 and **the dorsolateral prefrontal cortex (dIPFC) to BAs 9 and 46**. The mediolateral blue line is the precentral sulcus and was placed within BA 6 rather than separating BA 4 from BA 6. The rostrocaudal green and red lines are the superior and inferior frontal sulci, respectively. The middle frontal gyrus, located between these two sulci is mainly occupied by the dIPFC and PMC. Regarding the PMC, one may distinguish a “dorsal” part (dPMC), medial to the superior frontal sulcus and a “lateral” (or “ventral”) part, lateral to the inferior frontal sulcus (IPMC). The most medial part corresponds to the supplementary motor area (SMA).

D'après R. Ahdab et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2010) 40, 27—36

Une autre option plus récente consiste à utiliser la neuronavigation pour le ciblage (figure 3 et 4). Elle nécessite la réalisation au préalable d'une IRM cérébrale dite de neuronavigation. Les images d'IRM sont ensuite intégrées à l'appareil de neurostimulation. Ceci permet d'une part un repérage stéréotaxique des zones corticales cibles mais également la visualisation en temps réel de la surface corticale stimulée. Il est possible également de surveiller d'éventuels décalages de la bobine au cours des séances.

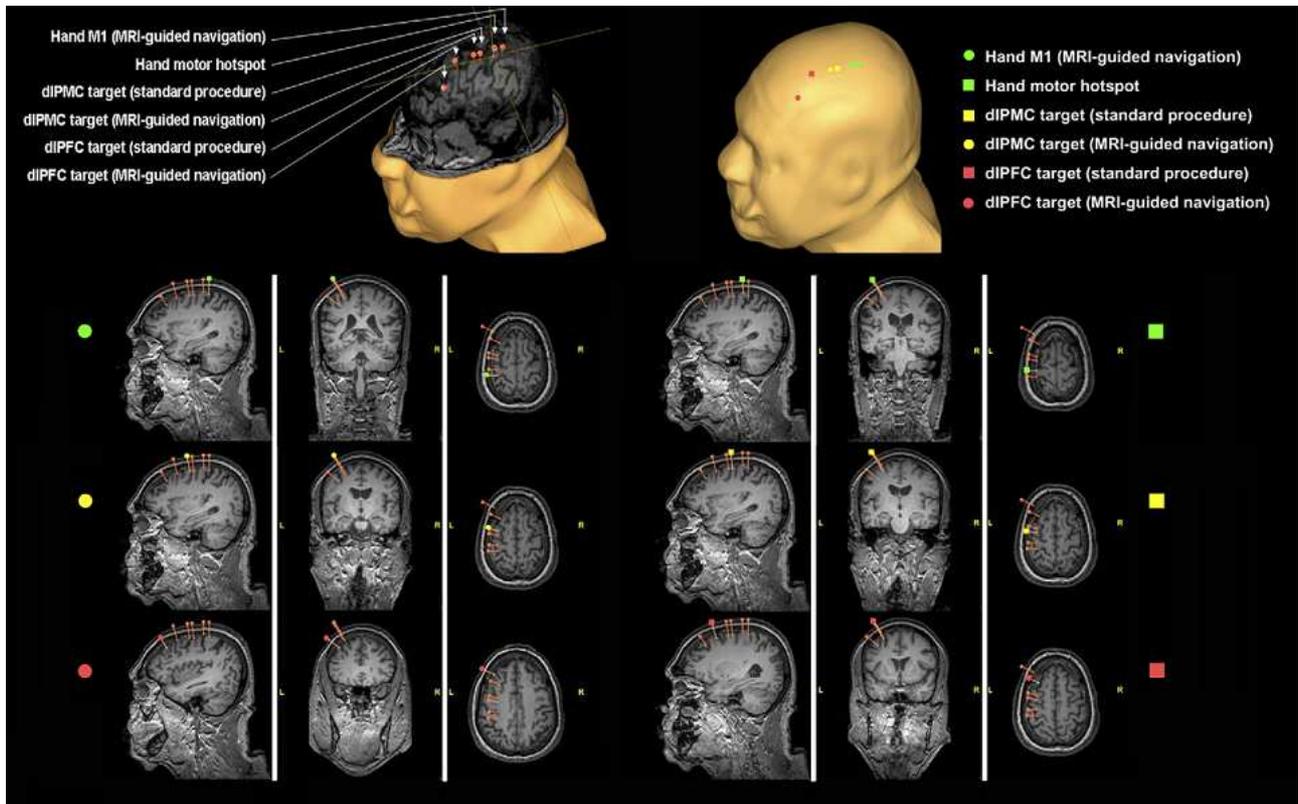


Figure 3 - Location of the targets. The locations of the six investigated cortical targets are presented in one illustrative case. The targets were as follows: the hand area of the primary motor cortex (hand M1), the dorsolateral premotor cortex (dIPMC), and the dorsolateral prefrontal cortex (dIPFC) determined on a three-dimensional (3D) reconstruction of the brain (upper left view) based on magnetic resonance imaging (MRI) data integrated into a navigation system; the “hand motor hotspot” corresponding to the stimulation site evoking maximal motor responses in the contralateral hand; the dIPMC and dIPFC locations as being located 2—3 and 5 cm, respectively, anterior to the “hand motor hotspot”, according to the “standard” procedure of targeting. The upper right view presents the projections on the scalp assigned to each cortical target by the navigation system. The lower views present the locations of the targets on sagittal, coronal, and axial MRI slices. The views are centered on the three plans for each cortical target identified by a color code.

D’après R. Ahdab et al. Comparison of “standard” and “navigated” procedures of TMS coil positioning over motor, premotor and prefrontal targets in patients with chronic pain and depression. Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2010) 40, 27—36

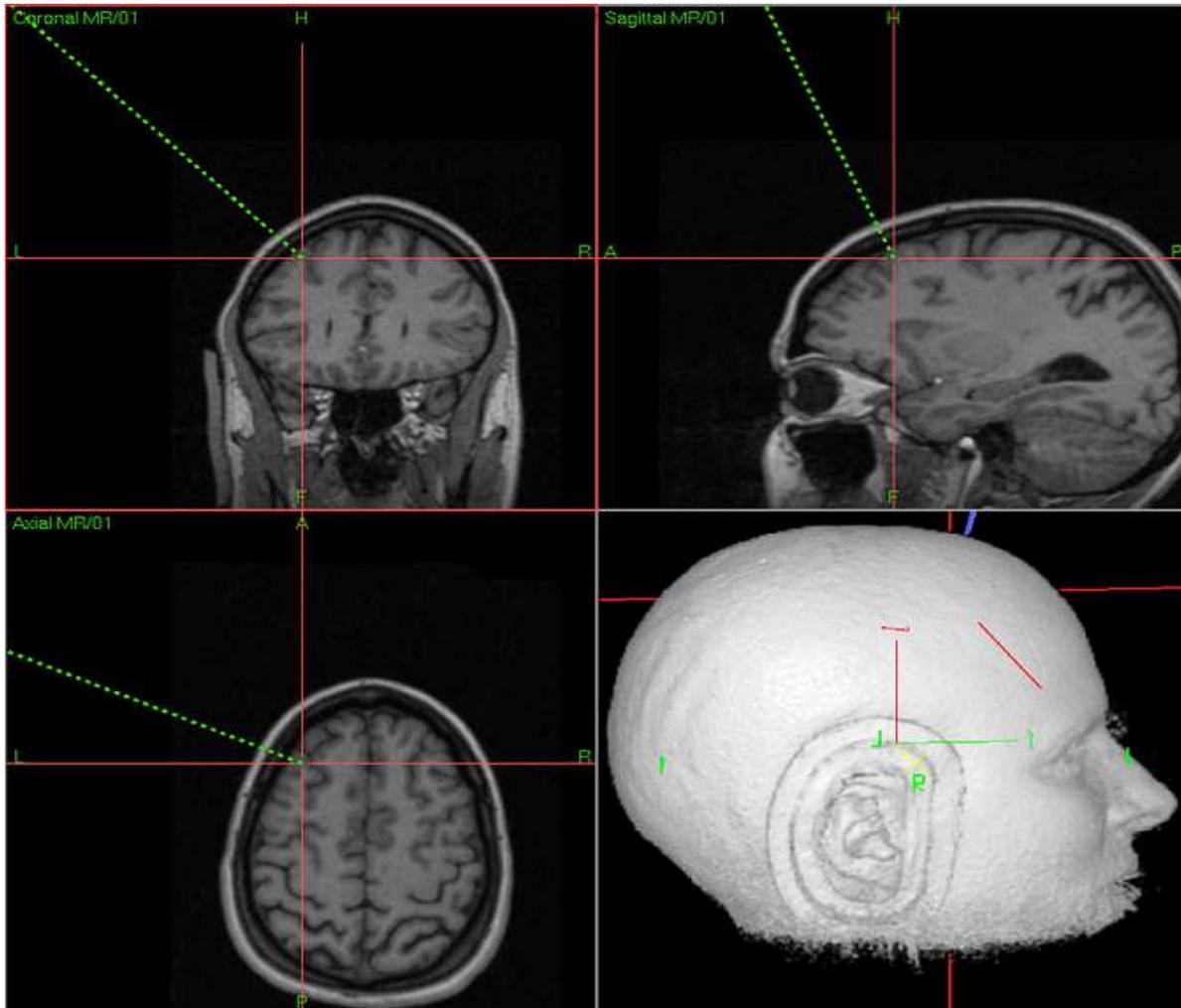


Figure 4 - Screen shot from the neuronavigator obtained while performing neuronavigated frameless stereotaxic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). It shows a real-time visualization during rTMS in the three axes (axial, coronal, sagittal). The right inferior image is a 3D-surface rendered MRI of the subject's head, which is created by the navigator from the MRI data set. The dotted line represents a perpendicular line through the center of the figure-eight coil, where the peak of the magnetic field is estimated. The stimulation focus is located in this case above the left dorsolateral prefrontal cortex.

D'après C. Schönfeldt-Lecuona et al. The value of neuronavigated rTMS for the treatment of depression Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology (2010) 40, 37–43

L'utilisation thérapeutique de la stimulation magnétique transcrânienne implique des stimulations cadencées à une fréquence donnée. On parle alors de *repetitive transcranial magnetic stimulations* ou rTMS. La fréquence de stimulation est donc un paramètre important et correspond au nombre de stimuli délivrés par seconde. Par convention on parle de « basses fréquences » pour les fréquences inférieures ou égales à 1 Hz. Cette rTMS basse fréquence aurait un effet inhibiteur sur le fonctionnement cortical. A contrario on parle de hautes fréquences pour les fréquences supérieures ou égales à 5 Hz, et celles-ci auraient un effet excitateur.

L'intervalle inter-trains est le temps de repos entre 2 trains ou séries de stimulations car il n'est pas possible de proposer des stimulations continues notamment avec les hautes fréquences, car cela entraînerait d'une part un risque d'induction de crises convulsives, et d'autre part un échauffement trop important de la machine.

On choisit ensuite l'intensité de stimulation qui est déterminée en pourcentage du seuil moteur. Le seuil moteur est déterminé en début de cure afin de connaître l'intensité nécessaire pour stimuler le cortex moteur du sujet. En pratique on utilise une méthode visuelle, c'est à dire l'intensité de stimulation permettant d'obtenir 5 contractions d'un muscle de la main (en général le fléchisseur du pouce ou l'abducteur du pouce) sur 10 stimulations. Dans la plupart des études, l'intensité est comprise entre 80 % et 120 % du seuil moteur.

On détermine ensuite la durée de la séance en fonction surtout du nombre de stimulations voulu par séance, en moyenne entre 1200 et 2000 voire 3000, soit 20 à 30 minutes.

On détermine enfin le nombre de séances. Celles-ci sont en général quotidiennes du lundi au vendredi pendant plusieurs semaines de suite (2 à 6). Une des inconnues encore à préciser est la nécessité ou non de réaliser des séances dites « d'entretien », de manière à maintenir l'effet thérapeutique, celui-ci semblant s'atténuer après plusieurs semaines.

c) Mécanismes d'action

La stimulation magnétique transcrânienne produit une excitation axonale entraînant une action sur les circuits neuronaux avec un effet biologique possiblement induit à distance du site de stimulation.

De nombreux effets biologiques de la stimulation magnétique transcrânienne ont été mis en évidence (55). Ces effets sont multiples, affectant le système neuroendocrinien et plus particulièrement l'axe thyroïdienne et corticotrope (56, 57, 58,59), mais la rTMS entraînerait également l'augmentation de la libération de dopamine (60) et de sérotonine (61), l'augmentation de la sensibilité des récepteurs aux neurotransmetteurs (62), la diminution de la libération de vasopressine (63) ainsi que la production de facteur de neuroprotection (64). Ces effets sont spécifiques de certaines régions cérébrales.

D'autre part une augmentation du BDNF : Brain-derived neurotrophic factor (neurotrophine capable d'influencer la survie, la migration, la différenciation et la croissance neuronale, ainsi que la synaptogenèse et la plasticité synaptique) dans certaines structures profondes va dans le sens d'une action sur la plasticité cérébrale synaptique de la stimulation magnétique transcrânienne. Au niveau cellulaire, il a été constaté une synthèse d'ARNm précoce (c-fos et c-jun) dans des couches corticales distinctes, témoignant d'une action spécifique de la technique (65,66).

Par ailleurs la stimulation magnétique transcrânienne a des effets plus vastes que la seule activation de la zone de cortex cérébral sous-jacente à la stimulation.

Par exemple l'utilisation du PET-scan a montré que la stimulation du cortex préfrontal gauche à 100% du seuil moteur à 20 Hz entraînait une augmentation de l'activité du

rCBF (Flux sanguin cérébral régional) au niveau du cortex préfrontal gauche stimulé, mais également en préfrontal droit dans les structures profondes: gyrus cingulaire (plus à gauche qu'à droite), l'insula de manière bilatérale, les noyaux gris, l'hippocampe et son uncus, le para-hippocampe, le thalamus, le cervelet et l'amygdale du côté gauche (67). Une stimulation du même cortex préfrontal mais à basses fréquences entraînait une diminution de l'activation cérébrale régionale au niveau du cortex préfrontal droit, en temporomésial gauche, dans les noyaux gris du côté gauche et dans l'amygdale gauche. Ces effets sont observés 72h après la stimulation. La question de la durabilité des effets de la stimulation magnétique transcrânienne sur un plus long terme n'est pas résolue.

d) Règles de sécurité et contre-indications

L'actualisation des consignes de sécurité et des recommandations de bonne pratique concernant les protocoles de stimulation magnétique transcrânienne a fait l'objet d'une conférence de consensus qui s'est tenue à Sienne en 2008 réunissant les principaux experts dans les domaines de la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et les neurosciences qui utilisent la rTMS. Un article a été publié à partir des résultats de cette conférence, résumant les questions abordées et les consensus obtenus (68). Puis de cet article ont été publiées en 2011 des recommandations sur la sécurité de la rTMS à l'intention des médecins et des chercheurs francophones (69).

Tableau 1

Effets indésirables potentiels de la rTMS selon le type de protocole, d'après Rossi et al. (68)

	rTMS basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$)	rTMS haute fréquence ($\geq 1\text{Hz}$)
Crises d'épilepsie	Rares (effet plutôt protecteur)	Possibles <1% chez les volontaires sains 1.4% chez les épileptiques
Dysfonction de neurostimulateur intracrânien	Possible	Possible
Histotoxicité	Improbable	Improbable
Troubles auditifs	Possibles	Possibles
Douleurs locales persistantes	Possibles à fréquentes	Plutôt fréquentes
Effets indésirables cognitifs	Négligeables	Négligeables
Effets indésirables psychiatriques	Possibles	Possibles
Effets indésirables biologiques	Négligeables	Négligeables

La seule contre-indication absolue de la rTMS est la présence de matériel ferromagnétique (y compris clips chirurgicaux et corps étrangers) ou de dispositifs implantés de neurostimulation en contact étroit avec la bobine. En ce qui concerne la stimulation corticale, les **implants cochléaires et certains matériels implantés intracrâniens** sont les principales contre-indications. La rTMS peut en revanche être envisagée en cas de pacemaker cardiaque, défibrillateur cardiaque, stimulation du nerf vague ou stimulation médullaire 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 (69). Ces situations constituent donc plutôt des contre-indications relatives. Bien entendu cela ne pourra être que de la rTMS sans neuro-navigation car ces dispositifs constituent une contre-indication à la réalisation de l'IRM nécessaire.

Les autres contre-indications relatives (68,69) sont l'existence d'un risque épileptique (cf ci-dessous), une encéphalopathie focale ou généralisée, un antécédent de traumatisme crânien sévère ou de chirurgie intracrânienne, une hypertension intracrânienne, les pompes implantées ou autres matériels électroniques implantés, l'existence de prothèses dentaires non fixées, les femmes enceintes et les enfants de moins de 2 ans, ainsi que les situations cliniques instables (AVC ou infarctus du myocarde récent, affections cardiaques sévères, infections sévères). Pour toutes ces situations, il convient d'étudier soigneusement le rapport bénéfice/risque.

Concernant le risque épileptique, la survenue d'une crise d'épilepsie est l'évènement indésirable aigu le plus grave pouvant survenir dans la pratique des rTMS. Plusieurs crises convulsives induites par rTMS ont été rapportées mais la plupart avant la définition des premières limites de sécurité (70). De nos jours, en respectant des consignes de sécurité, on peut considérer que le risque de la rTMS de provoquer des crises convulsives est très faible. Les conditions d'augmentation éventuelle du risque de survenue d'une crise d'épilepsie dépendent notamment (68,69) du protocole de stimulation (« nouveaux paradigmes de stimulation », fréquence de stimulation, intervalle entre les trains de stimulation). Les autres facteurs de risques sont liés au patient : antécédent personnel d'épilepsie non traitée ou mal équilibrée, antécédent de lésions cérébrales focales qu'elle qu'en soit l'origine (vasculaire, tumorale, traumatique ou infectieuse), antécédent de traumatisme crânien avec perte de connaissance, hypertension intra-crânienne, privation de sommeil, Jet Lag ou sevrage médicamenteux et enfin, la prise de substance ou médicaments abaissant le seuil

épileptogène (69). Même chez les patients épileptiques connus, le risque épileptogène des rTMS, y compris à haute fréquence, est relativement faible (71) et a été estimé à 1.4 % de la méta-analyse de *Bae et al.* (72).

Un des autres effets indésirables des rTMS est le bruit induit par les impulsions de stimulation magnétique. Des études ont montré de petites augmentations transitoires des seuils auditifs après stimulation magnétique (73,74). Pour éviter un risque auditif dans la pratique des rTMS, il est donc recommandé d'utiliser des protections auditives validées (bouchons d'oreilles), d'évaluer rapidement les capacités auditives (audiogramme) de toute personne qui se plaindrait d'une perte d'audition, d'acouphènes ou de plénitude auditive après l'achèvement des séances de stimulation, et enfin d'effectuer des séances de rTMS chez les patients présentant une perte d'audition connue ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ototoxiques uniquement en cas de rapport bénéfice/risque favorable, comme par exemple en essai de traitement d'acouphènes par rTMS (69). Le tableau 1 reprend les effets indésirables potentiels de la rTMS.

D'autre part les séances de rTMS, et ce d'autant plus que la fréquence et l'intensité sont importantes, peuvent entraîner des sensations désagréables, voire des douleurs locales dont il faut informer au préalable le patient. Il s'agit probablement de la stimulation des terminaisons cutanées des afférences trigéminales. Cela n'en demeure pas moins un effet secondaire mineur mais qui n'entrave pas la réalisation des séances. En effet dans les différentes études, seul un faible pourcentage de patients a interrompu le traitement en raison de la douleur induite par la stimulation (inférieur à 2%). Ces douleurs sont d'une part transitoires, d'autre part facilement contrôlées par des antalgiques de niveau 1 selon la classification de l'OMS et enfin ces désagréments ont tendance à diminuer avec les répétitions des séances lors des traitements quotidiens par rTMS (75).

e) Indications

La stimulation magnétique répétée tend à être un outil thérapeutique pluridisciplinaire. La majorité de son utilisation pratique concerne néanmoins la psychiatrie mais tend à être développée dans d'autres spécialités telles que la neurologie, la rhumatologie. Son utilisation reste cependant limitée par le coût important du matériel, l'absence de tarification, mais également la faible durée des effets cliniques produits. Ce dernier point pourrait dans l'avenir être amélioré par le développement des séances dites d'entretien.

En dépit de recommandations avec un niveau de preuve A dans certains troubles dépressifs et dans la douleur chronique neuropathique, l'utilisation des rTMS reste du domaine de la recherche et des thérapies innovantes et ne bénéficie donc pas d'une cotation par le PMSI. Il n'y a donc pas de facturation ni remboursement par la Sécurité Sociale, ce qui limite son utilisation en pratique courante. Le prix d'une machine varie entre 40 000 et 60 000 euros pour les modèles classiques, jusqu'à 120000 euros pour les modèles avec système de neuronavigation.

Si l'on se réfère aux recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive de 2011 (69), on trouve les indications suivantes :

1. En ce qui concerne la pathologie psychiatrique, les rTMS ont un effet antidépresseur à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorso-latéral gauche et à basse fréquence sur le cortex préfrontal dorso-latéral droit. Il y aurait également un effet de la rTMS à basse fréquence sur le cortex temporo-pariétal gauche pour le traitement des

hallucinations auditives chez les patients atteints de schizophrénie. Ces recommandations bénéficient d'un niveau de preuve A.

2. La deuxième grande indication des rTMS est la prise en charge de la douleur chronique, principalement la douleur neuropathique. En effet les rTMS auraient un effet antalgique par stimulation à haute fréquence de la zone M1 controlatérale à la douleur. Cette indication bénéficie également d'un niveau de preuve A. D'autre part, dans la douleur non neuropathique, il existerait un effet antalgique probable ou possible des rTMS motrices/préfrontales gauches à haute fréquence avec un niveau de preuve B/C. Enfin il existerait un effet antalgique possible des rTMS à haute fréquence sur la zone M1 contro-latérale à la douleur dans la prise en charge de la douleur du syndrome douloureux régional complexe de type 1.
3. Son utilisation a également été testée dans plusieurs pathologies neurologiques mais aucune ne bénéficie d'un niveau de preuve A. Il y aurait ainsi un effet antiparkinsonien probable des rTMS à haute fréquence sur l'aire motrice supérieure, à basse ou haute fréquence sur la zone M1 de la main ou à haute fréquence sur plusieurs sites de M1. Il y aurait également un effet probable des rTMS à basse fréquence du cortex moteur sain dans les AVC moteurs aigus ou à la phase séquellaire et à haute fréquence du cortex moteur lésé dans les AVC moteurs aigus ou à la phase séquellaire. Enfin il existerait un effet probable des rTMS à basse fréquence sur le cortex temporo-pariétal sur les acouphènes.

IV. POURQUOI LA rTMS EN RHUMATOLOGIE ?

*« La volonté permet de grimper sur les cimes, sans volonté on reste au pied de la montagne »
Proverbe Chinois*

a) Fibromyalgie et troubles psychiatriques

Quand on parle de fibromyalgie, l'ombre de la psychiatrie n'est jamais très loin, la « faute » probable à l'absence d'étiopathogénie claire dans la fibromyalgie. Une des définitions acceptables de la fibromyalgie serait : « syndrome polyalgique d'évolution chronique médicalement inexplicé dont l'origine est multifactorielle ». Or quand on parle d'une pathologie comme « médicalement inexplicée », souvent c'est que l'on se dit : « c'est dans la tête ». Ainsi les psychiatres ont longtemps considéré (voire encore de nos jours) la fibromyalgie comme une nouvelle expression de l'hystérie voire de la neurasthénie.

En outre la fibromyalgie est une pathologie multifactorielle où sont imbriqués des facteurs psychiatriques, psychologiques et comportementaux. Peut-être existe-t-il un « terrain prédisposant » sur lequel un « stress » au sens large, que ce soit une infection, une maladie, un traumatisme physique ou psychique, serait l'élément « déclencheur » d'un cercle vicieux de la douleur dans lequel interviendraient des variables psychologiques et sociales.

Sur le plan psychiatrique, chez les patients fibromyalgiques, des travaux récents ont évalué d'une part les troubles de l'axe I du DSM IV (*Diagnostic and*

Statistical Manual of Mental Disorders, 4ème version), à savoir l'axe des maladies mentales, et d'autre part les troubles de l'axe 2 du DSM IV, à savoir les troubles de la personnalité.

Concernant les troubles de l'axe I, deux grands groupes de pathologies sont plus fréquemment associés à la fibromyalgie: le syndrome dépressif et les troubles anxieux. Une revue de la littérature publiée en 2007 par *Fietta et al.* (76) retrouve une prévalence du syndrome dépressif allant de 20 à 80 % chez les patients fibromyalgiques, et une prévalence des troubles anxieux allant de 13 à 63,8%. Une étude publiée en 2009 sur l'importance des troubles de la personnalité et les comorbidités psychiatriques chez 30 patients atteints de fibromyalgie retrouvait des résultats concordants puisque presque 63,3% des patients avaient au moins un trouble anxieux ou dépressif. D'autre part, la présence d'une dépression retentirait directement sur la sévérité des symptômes fibromyalgiques, avec une majoration de la nociception, une qualité de vie plus altérée, ainsi qu'une plus grande fréquence d'éléments de vie malheureux (77). Par ailleurs, parmi les troubles anxieux, il semble exister un lien étroit entre fibromyalgie et Etat de stress post-traumatique (PTSD) (78). On retrouverait en effet chez les patients fibromyalgiques une fréquence plus élevée d'évènements de vie stressants (maltraitance physique et/ou sexuelle dans l'enfance) (79).

Si l'association fibromyalgie et troubles anxio-dépressifs semble maintenant clairement établie, l'articulation entre ces deux entités reste floue: cause, conséquence ou comorbidité ? La prise en charge du syndrome fibromyalgique doit de ce fait être multidisciplinaire, tant sur le plan diagnostique, avec notamment la recherche d'éléments dépressifs ainsi que d'évènements de vie stressants ou psychotraumatismes, que sur le plan thérapeutique. L'utilisation de la rTMS s'intègre parfaitement dans cette démarche, sans pour autant négliger l'approche psychothérapeutique.

Concernant les troubles psychiatriques de l'axe II du DSM IV, peu d'études ont été réalisées, ne permettant pas de définir une personnalité « type » fibromyalgique. Au surplus il serait plus fréquemment retrouvé des traits de personnalité hypochondriaque, dépressive et histrionique chez les patients fibromyalgiques, comparativement à la population générale (80). Dans l'étude de Rose et al. (79), 46,7% des patients souffrant de fibromyalgie avaient au moins un trouble de la personnalité décrit par l'axe II du DSM IV, avec du plus au moins fréquent une personnalité obsessionnelle-compulsive, dépressive (type de personnalité ne faisant pas partie du DSM IV, mais proposée pour la recherche), borderline, évitante, et enfin paranoïaque.

D'autres caractéristiques ont également été retrouvées comme la faible estime de soi, la dépendance, la passivité, la victimisation, le catastrophisme, l'irritabilité, mais également un défaut d'adaptation au stress. Pour certains auteurs, la douleur et la fatigue seraient la résultante d'un *coping* inadapté survenant sur un terrain instable (81). Il serait également retrouvé la notion d'antécédent d'hyperactivité/hyper-investissement sportif ou professionnel (82). Dans une étude comparant plus de 200 patients fibromyalgiques à environ 200 sujets contrôles, il était retrouvé une plus grande fréquence d'antécédents de trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (THADA) (83). Les femmes fibromyalgiques se décriraient ainsi comme antérieurement extrêmement actives tant sur le plan professionnel que social ou familial avec, du fait d'une mauvaise estime de soi et d'un sentiment de manque de reconnaissance, une tendance aux comportements hyperactifs afin d'obtenir la reconnaissance souhaitée.

b) rTMS et dépression

Cela fait maintenant une vingtaine d'années que l'utilisation des rTMS s'est développée en psychiatrie et principalement pour le traitement des états dépressifs. De multiples études ont ainsi été réalisées dont bon nombre contre placebo. Au fil des ans, les différents paramètres ont été affinés, et son utilisation en pratique clinique devrait encore croître tant cette technique peut constituer une véritable aide supplémentaire dans le traitement de la dépression.

Néanmoins, plusieurs zones d'ombre persistent, notamment du fait de l'absence de cadre légal clairement défini. Par exemple, quelle doit être sa place dans la stratégie thérapeutique: en première intention ? En cas d'échec du traitement médicamenteux ? et dans ce cas combien de médicaments antidépresseurs doivent être utilisés ? en potentialisation d'un traitement médicamenteux ? Par ailleurs, l'absence de reconnaissance officielle par les autorités compétentes dans la classification commune des actes médicaux constitue également un frein à son utilisation en routine à la vue des investissements nécessaires. Une des autres questions encore débattues actuellement et nécessitant la réalisation de nouvelles études est de savoir s'il est nécessaire ou non de proposer des séances dites « d'entretien » et si oui à quelle fréquence.

Dans le grand éventail des troubles psychiatriques, c'est dans la dépression que la rTMS a trouvé son essor, puisque c'est l'indication où elle a été la plus étudiée, et la plus validée.

La dépression est une affection fréquente dont la prévalence annuelle varie entre 5 et 15 % de la population générale. D'après les recommandations de bonnes pratiques (*Bon usage des médicaments antidépresseurs dans les traitements des*

troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte, AFSSAPS octobre 2006) (84), il était rapporté qu'environ 1/3 des patients dépressifs ne répondaient pas à un premier antidépresseur au terme de 4 à 8 semaines de traitement. En outre il est aujourd'hui établi la nécessité de traiter de façon optimale tout premier Episode Dépressif Majeur, c'est à dire caractérisé, du fait du risque important de récurrence d'une part et de chronicisation d'autre part. La prise en charge thérapeutique ne se résume pas à l'approche « chimiothérapeutique » que constituent les antidépresseurs voire les thymorégulateurs dans certains cas, mais comprend également les techniques non médicamenteuses comme les psychothérapies et notamment les thérapies cognitivo-comportementales, la relaxation, l'électro-convulsivo-thérapie, communément appelée « sismothérapie ». La rTMS se voudrait être ainsi une alternative de choix, seule ou en association (excepté avec les ECT). Elle trouve ses avantages dans le fait qu'il s'agit d'une technique non invasive (contrairement aux ECT), non douloureuse, avec peu de contre-indications et d'effets secondaires, mais également avec un profil de tolérance probablement meilleur que l'approche médicamenteuse, et qui permettrait peut être ainsi une « épargne médicamenteuse »

De nombreuses études ont ainsi été réalisées dans la dépression. Une revue récente de la littérature a permis l'élaboration de Recommandations pour la pratique de la rTMS (69). Il est à signaler par ailleurs que la Food and Drug administration aux États-Unis a retenu l'indication de la rTMS dans le traitement des Episodes Dépressifs Majeurs (EDM) ayant résisté à au moins un traitement médicamenteux antidépresseur.

La revue de la littérature réalisée par *Lefaucheur et al.* (69) a retrouvé dans un premier temps 530 références. Seuls les méta-analyses ou essais cliniques contrôlés prospectifs, comprenant un minimum de 10 sujets par groupe, et publiés entre 1995 et 2010 ont été retenus. Cela a permis d'isoler 48 études contrôlées. 35 études ont évalué l'efficacité de la rTMS haute fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral

(CPF DL) gauche, 5 études ont évalué la rTMS basse fréquence du CPF DL droit, 3 études se sont intéressées au traitement bilatéral et 5 études ont comparé rTMS à haute fréquence à gauche et basse fréquence à droite.

Plus de 2000 patients dépressifs ont ainsi été inclus dans cette revue de la littérature avec notamment 29 études ayant porté au moins sur 30 patients. 3 études portant sur la rTMS à haute fréquence ont même inclus plus de 100 patients chacun (85, 86, 87) avec respectivement 127, 301, et 199 patients. Seules les 2 dernières études ont retrouvé des résultats positifs. Mais alors que dans celles-ci la condition contrôle était une bobine « sham » donc non active, dans la première, il s'agissait d'une bobine active inclinée. La majorité des conditions contrôles était représentée soit par une bobine inclinée (30 études) ou une bobine sham (14 études). Les autres conditions contrôles étaient soit une bobine inactivée, soit la stimulation d'une autre zone ou encore un traitement antidépresseur.

Sur les 35 études contrôlées contre placebo portant sur la stimulation du CPF DL gauche à haute fréquence, il était retrouvé 15 études négatives et 20 études positives. Il en résultait une recommandation de grade A, à savoir un effet antidépresseur significatif de la rTMS à haute fréquence du cortex pré-frontal dorsolatéral gauche.

Sur les 5 études portant sur l'effet de la rTMS à basse fréquence du cortex pré-frontal dorsolatéral droit, 4 se sont révélées positives, donnant lieu à une recommandation de grade A également, à savoir un effet antidépresseur significatif de la rTMS basse fréquence du cortex pré-frontal dorsolatéral droit.

En revanche, sur les 5 études comparant la rTMS à haute fréquence du cortex pré-frontal gauche et à basse fréquence du cortex pré-frontal droit, il n'était pas retrouvé de différence d'efficacité. Enfin, sur les 4 études évaluant l'efficacité de l'association rTMS à haute fréquence du cortex pré-frontal gauche et basse fréquence du cortex pré-frontal droit, il n'était pas retrouvé de supériorité par rapport aux stimulations unilatérales.

D'autres part, 2 études ont comparé l'efficacité de la stimulation magnétique

transcrânienne dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs versus les traitements antidépresseurs (venlafaxine et fluoxétine dans l'autre). Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les deux types de traitement. Enfin, l'association de la stimulation magnétique avec un traitement antidépresseur a été évaluée pour mettre en évidence d'une part un éventuel effet additif (traitement antidépresseur introduit en même temps que le traitement par rTMS), et d'autre part un éventuel effet potentialisateur. Dans les deux cas, il était conclu une efficacité significative avec un niveau de preuve A.

Dans un article publié en 2007, Gross et al. (88) ont comparé le taux d'efficacité d'une méta-analyse que l'auteur avait réalisé avec les résultats de la méta-analyse de Martin (89), plus ancienne. La méta-analyse « récente » comparait 5 études pour un total de 274 patients, et la méta-analyse « ancienne » 13 études pour 324 patients. L'importance de l'effet était plus importante dans l'étude récente.

Dans une autre méta-analyse sur la rTMS à haute fréquence (90) avec comme cible le CPFDL gauche, et réalisée sur des études en double aveugle et contre placebo, 30 études regroupant 1664 patients avaient comparé les scores de dépression. Les résultats avaient montré une supériorité de la rTMS par rapport au placebo.

Même si ces résultats ont montré que la rTMS constituait une véritable alternative dans le traitement de la dépression, certaines interrogations demeurent; quelle doit être sa place dans la prise en charge du syndrome dépressif ? Faut-il proposer des séances d'entretien et si oui à quel rythme ? Par ailleurs, l'absence de reconnaissance de la rTMS dans la nomenclature des actes médicaux constitue également un frein à son utilisation.

c) rTMS et douleur chronique

Outre la fibromyalgie, la rTMS a été proposée pour le traitement d'autres états douloureux chroniques, dont principalement la douleur neuropathique. En effet initialement, la rTMS était utilisée de manière à identifier les patients qui seraient susceptibles d'être répondeurs à la stimulation invasive du cortex moteur. Par la suite, des études ont été réalisées pour évaluer son efficacité dans le traitement non-invasif de la douleur neuropathique .

Dans la méta-analyse de *Lefaucheur et al.* (69) quinze études ont été retenues. Il s'agissait d'études contrôlées de rTMS sur au moins 10 patients présentant une douleur neuropathique chronique. Les études ayant analysé l'effet immédiat de la rTMS ou son action sur une douleur expérimentale n'ont pas été retenues. Seules ont été retenues celles ayant évalué un effet antalgique rémanent, à savoir dans les jours ou la semaine suivant la ou les séances. Six études ont évalué l'effet de la rTMS basse fréquence dans le traitement des douleurs neuropathique, toutes ont retrouvé des résultats négatifs ne permettant pas de retenir un effet antalgique de la rTMS à basse fréquence de l'aire M1 controlatérale à la douleur. Les paramètres de stimulation étaient quasiment identiques en ce qui concerne la fréquence (0,5 à 1 Hz) et l'intensité (80 à 95 % du seuil moteur). Il faut noter néanmoins que cinq des six études n'ont comporté qu'une seule séance et avec un nombre de stimulations variant de 500 à 1600. Une étude comportait 5 séances avec 500 stimulations par séance. En revanche sur les quinze études évaluant la rTMS à haute fréquence, onze ont conclu à un résultat positif, incluant au total 325 patients. Pourtant là encore, onze études ne comportaient qu'une seule séance, trois en comportaient cinq (91,92,93) et une étude comportait dix séances (94). Sur les onze études avec un résultat positif, neuf ne comportaient qu'une séance, une en comportait cinq et la dernière en comportait dix.

A noter que sur les quatre études avec un résultat négatif, trois d'entre elles avaient un nombre faible d'inclusions.

Outre la fibromyalgie, l'utilisation de la rTMS a été essayée dans le traitement d'autres douleurs non neuropathique comme la migraine, le syndrome douloureux régional complexe de type 1 ou encore la douleur viscérale chronique.

Concernant la migraine, une seule étude prospective, contrôlée, randomisée en double aveugle, a démontré une diminution significative de la fréquence, de l'intensité des crises ainsi que du nombre de prises médicamenteuses comparée à la situation basale, jusqu'à deux mois après la fin d'un protocole de douze séances de rTMS appliquées à une fréquence de 20 Hz sur le cortex préfrontal gauche (95). Néanmoins, l'effectif était de petite taille et une seule étude contrôlée ayant été retrouvée dans cette indication, cela ne permettait pas d'établir des recommandations.

Dans le syndrome douloureux régional complexe de type 1, deux études contrôlées ont été réalisées. La première (96) comportait une seule séance à 10 Hz sur dix patients, et retrouvait un effet positif mais peu durable (effet maximal 15 minutes après la séance, mais disparaissant à partir de 45 minutes). L'autre étude (97) comportait dix séances à 10 Hz sur 23 patients avec un résultat également positif sur l'évaluation de la douleur comparativement au placebo, notamment dans la composante affective de la douleur. Néanmoins ces résultats étaient retrouvés tout au long de la période de 10 jours de traitement avec un effet maximum au dixième jour, mais n'étaient pas retrouvés 1 semaine après. Ainsi les recommandations retiennent un effet antalgique possible de la rTMS à haute fréquence de l'aire M1 controlatérale à la douleur dans le syndrome douloureux régional complexe de type 1.

Concernant la douleur viscérale chronique, une seule étude contrôlée a été réalisée (88). Elle concernait l'évaluation de l'efficacité de la rTMS sur les douleurs viscérales secondaires à une pancréatite chronique chez 5 patients. Il s'agissait d'une

étude randomisée, contrôlée, en cross-over évaluant l'effet d'une séance de rTMS comprenant 1600 stimuli à 90% du seuil moteur sur le cortex somato-sensoriel secondaire S2. Trois types de stimulations étaient alors pratiqués à savoir 1 Hz, 20 Hz, et 1 stimulation placebo à l'aide d'une bobine *sham*, soit sur la zone S2 droite, soit sur la zone S2 gauche. Cela donnait 6 combinaisons possibles, à raison d'une séance par semaine pendant 6 semaines. Le critère principal était l'EVA douleur. Les résultats ont montré une amélioration significative uniquement pour la stimulation de la zone S2 droite à 1 Hz (amélioration moyenne de 62 %, $p= 0.037$). Néanmoins, cela n'a pas permis d'établir de recommandation concernant cette indication.

V. OBJECTIFS

« il vaut mieux suivre le bon chemin en boitant
que le mauvais d'un pas ferme »
Saint Augustin

Le but de ce travail est d'évaluer la faisabilité d'un traitement par rTMS dans la prise en charge de la fibromyalgie à Limoges.

La faisabilité est évaluée par le nombre de personnes arrivant au terme du traitement par rapport au nombre de patients fibromyalgiques potentiellement adressable. Les personnes ne suivant pas le traitement jusqu'à son terme sont composées de celles refusant le protocole, des personnes non incluables ou celles sortant de l'étude. L'amélioration clinique du patient a également été prise en compte. Une des difficultés rencontrées pour l'établissement de chiffres prévisionnels a été l'absence de file active des patients fibromyalgiques dans la région de Limoges, avec un nombre important de consultants ou de personnes hospitalisées venant des départements limitrophes.

VI. MATERIEL, PATIENTS ET METHODES

« Quand le chariot est brisé, beaucoup de gens vous diront par où il ne fallait pas passé »
Proverbe Turc

a) Evaluation du recrutement

Le recrutement a été réalisé entre janvier et mai 2012 au sein du service de Rhumatologie du CHRU Dupuytren de Limoges, lors des consultations ou hospitalisations. Plusieurs patients ont également été adressés par les médecins libéraux de Limoges habitués à travailler en collaboration avec le service de Rhumatologie du CHU de Limoges. Pour ce faire, un questionnaire « d'évaluation du recrutement » (cf Annexes) était rempli dans un premier temps, permettant de déterminer la « population cible ». Ces patients « cibles » devaient être des patients fibromyalgiques, résidant sur Limoges ou sa périphérie, non soulagés par leur traitement habituel, lequel devait comporter au moins un traitement (actuel ou passé) utilisé dans la fibromyalgie comme les antalgiques de niveau I ou II, les antidépresseurs comme la duloxétine, le milnacipran ou la venlafaxine, et les antiépileptiques comme la prégabaline.

b) Critères d'inclusion et d'exclusion

Les *critères d'inclusion* retenus sont la présence des critères ACR de 1990 (cf Annexe) pour le diagnostic de fibromyalgie (que le syndrome fibromyalgique soit isolé ou associé), la concordance des nouveaux critères de 2010 pour la fibromyalgie (cf

Annexe), un état douloureux présent depuis plus de 6 mois, une EVA moyenne supérieure ou égale à 5, un âge supérieur à 18 ans et inférieur à 70 ans, une absence de modification thérapeutique le mois précédant et pendant le protocole, la présence d'un traitement de fond actuel ou antérieur (prégabaline, duloxétine, minalcipran, gabapentine, venlafaxine, laroxyl, et antalgique de niveau 1 ou 2), la résidence sur Limoges ou sa périphérie ou du moins l'accord du patient pour effectuer les trajets.

Les *critères d'exclusion* sont la présence d'une comorbidité non équilibrée (thyroïdienne, cardio-vasculaire, hépatique, rénale), la présence d'une comorbidité psychiatrique non stabilisée (trouble de personnalité, addictions, crise suicidaire, trouble de l'humeur non contrôlé), une épilepsie active (notion d'une ou plusieurs crises comitiales durant les 6 derniers mois), un antécédent de traumatisme cérébral ou de chirurgie cérébrale, ou d'hypertension intra-cranienne, la présence d'un pace-maker/implant métallique intracranien, cochléaire oculaire ou autre matériel prothétique contre-indiquant l'IRM. Sont également exclus les femmes enceintes, les patients prenant un traitement par clozapine, bupropion, méthadone, théophylline, ainsi que les patients bénéficiant d'une autre technique antalgique non médicamenteuse instaurée moins d'un mois avant le début du traitement (kinésithérapie, balnéothérapie, relaxation, thérapie cognitivo-comportementale, hypnose, acupuncture), et les patients sous mesure de protection (tutelle ou curatelle).

c) Déroulement et objectifs d'évaluation

- *Proposition du traitement* en consultation dans le service de rhumatologie pour les patients susceptibles d'en bénéficier, mais également aux patients hospitalisés. Un questionnaire d'évaluation du recrutement a été soumis aux médecins du service de

rhumatologie qui reçoivent des personnes fibromyalgiques en consultation, pour déterminer les personnes susceptibles de recevoir un traitement rTMS.

- **Visite d'inclusion et réalisation du bilan initial** (évaluation clinique, validation des critères d'inclusion et d'exclusion, questionnaires) dans le service de rhumatologie. Le traitement par rTMS a été proposé aux patients fibromyalgiques relevant de la rTMS. Lors d'un entretien individuel, chaque patient a reçu une information claire et détaillée. Une plaquette explicative leur a été remise (cf Annexe) : les caractéristiques de leur refus ont été recueillies le cas échéant. Pour les patients ayant accepté de participer à cette étude, un cahier d'observation (cf annexe) a été rempli comportant notamment les données générales et les caractéristiques des patients, les critères d'inclusion et d'exclusion et les questionnaires de suivi. Tous les patients susceptibles d'intégrer l'étude, c'est à dire satisfaisant le questionnaire d'évaluation du recrutement, les critères d'inclusion/exclusion, ont ainsi été colligés et cela a déterminé la population « cible ». Chaque patient a reçu un formulaire d'information, une plaquette explicative (cf Annexe) et a donné son accord ou non pour participer à l'étude.

- **Inclusion et réalisation des séances de rTMS** selon les deux types de protocoles décrits ci-après. Le traitement par rTMS a été réalisé pour les personnes l'ayant accepté ; plusieurs évaluations de suivi ont été réalisées.

2 protocoles de soins différents sont réalisés:

-Un protocole comportant 5 séances par semaine (à raison d'une séance par jour du lundi au vendredi) pendant 3 semaines (protocole type « *dépression* ») soit un total de 15 séances sur 3 semaines.

-Un protocole comportant 5 séances la première semaine (à raison d'une par jour du lundi au vendredi), puis 2 séances sur 2 jours consécutifs par semaine pendant 2 semaines, puis 1 séance par semaine pendant 2 semaines (protocole type « *douleur chronique* ») soit un total de 11 séances sur 5 semaines.

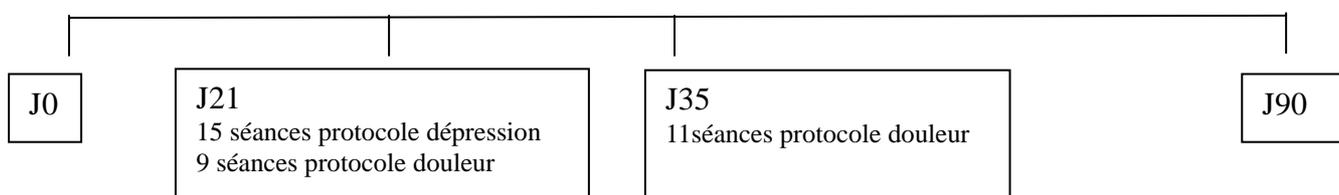
-Dans les 2 protocoles, la zone de stimulation est la même, à savoir la **zone M1 du cortex moteur frontal gauche**.

En ce qui concerne la randomisation, chaque patient s'est vu attribuer un protocole de façon aléatoire. Un tirage au sort par informatique a été réalisé au moyen d'un fichier Excel. Au préalable chaque protocole s'était vu attribuer un chiffre (0 ou 1). 20 tirages au sort successifs ont ainsi été réalisés pour les 20 premiers dossiers.

Les séances de rTMS ont été réalisées grâce à l'aimable collaboration du CHS Esquirol de Limoges, en particulier l'Unité thérapeutique hautement spécialisée d'Arsonval et le Département de Recherche et Développement, dirigé par le docteur Malauzat.

- **Evaluations** : elles ont eu lieu pour les 2 groupes à J0 (inclusion à la cure), à la fin de la cure « dépression » (J21), et à 3 mois après l'inclusion (J90). Une évaluation supplémentaire a eu lieu à J35 uniquement pour le groupe « douleur chronique », correspondant à la fin de la cure.

L'étude s'étalait sur 90 jours comprenant une phase de suivi de 8 à 10 semaines, selon le protocole réalisé, incluant les 3 à 5 semaines de traitement.



Le critère principal de jugement était **le pourcentage de patients arrivant au terme du protocole de traitement** (soit J21 pour le protocole 1 et J35 pour le protocole 2) **par rapport au nombre de patients susceptibles d'en bénéficier**; l'objectif fixé au préalable était de 50%. Une extension du suivi était néanmoins réalisée jusqu'à J90 pour voir le maintien des résultats.

Les critères de jugement secondaire sont (cf annexes):

- l'amélioration globale ressentie par le patient et évaluée en pourcentage
- l'EVA douleur,
- le questionnaire d'impact de la fibromyalgie (QIF)
- le questionnaire de dépression de Beck (BDI)
- le questionnaire de catastrophisme (PCS)
- un questionnaire d'évaluation du sommeil par EVA
- le questionnaire de *coping* (CSQ-F)
- la cotation de l'impression clinique globale (CGI).

L'intensité de la douleur était évaluée au moyen d'une échelle visuelle analogique allant de 0 (pas de douleur) à 10 (douleur maximale). Une autre question posée lors des visites de suivi uniquement portait sur **le pourcentage d'amélioration global ressenti par le patient**. Cela concernait l'effet sur la douleur, mais également la raideur, l'incapacité, la fatigue...

L'aspect pluridimensionnel de la fibromyalgie a été évalué par la version française validée du « *Fibromyalgia Impact Questionnaire* » (FIQ)(99). Le FIQ est un auto-questionnaire évaluant outre la douleur, la raideur, la fatigue, le sommeil, la sensation de bien-être, l'anxiété et la dépression, la fonction physique et les

possibilités de travail. Ce questionnaire d'évaluation a le mérite d'avoir été traduit, validé et adapté en français sous le nom de « Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie » (QIF)(100).

Le **retentissement thymique** a été évalué par une échelle de dépression, la « *Beck Depression Inventory* » (BDI). Il s'agit d'un auto-questionnaire fréquemment utilisé permettant l'évaluation des aspects subjectifs de la dépression. Composé de 13 items avec un score total variant de 0 à 39, elle donne une note globale d'intensité du syndrome dépressif et classe celui-ci en 4 sous-groupes : absence de dépression, dépression légère, dépression modérée et dépression sévère. La variation du score avec le temps permet de rendre compte de l'amélioration ou de l'aggravation d'un éventuel syndrome dépressif.

Le **sommeil** a été évalué par un questionnaire associant 4 échelles visuelles analogiques évaluant le temps d'endormissement, le temps de sommeil, la qualité du sommeil et le caractère réparateur du sommeil ou somnolence.

Le **coping** est un concept issu de la théorie du stress (101) désignant les stratégies d'ajustement mises en œuvre par un individu en réaction à une situation stressante telle que la douleur ou la maladie. Plus précisément, il s'agit de « l'ensemble des efforts cognitifs et comportementaux destinés à maîtriser, réduire ou tolérer les exigences internes ou externes qui menacent ou dépassent les ressources d'un individu » (99). Dans cette étude, le *coping* a été évalué au moyen de la version française (CSQ-F)(100) du *Coping Strategy Questionnaire* (CSQ)(104). Cette échelle évalue la fréquence d'utilisation des différentes stratégies de *coping*. Le CSQ-F comprend 21 items cotés de 1 à 4 selon une échelle de type *Lykert*. 5 dimensions y sont représentées : la prière (se dire qu'il faut prier et espérer pour que la douleur s'arrête un jour), la distraction (penser à des choses qui permettent de détourner l'attention de la douleur), la ré-interprétation (essayer de percevoir les sentions

autrement que douloureuses), la dramatisation (s'inquiéter et ne s'attacher qu'aux aspects négatifs de la douleur) et l'ignorance (c'est-à-dire nier que la douleur nous fait souffrir et nous affecte).

Le **catastrophisme** est une tendance à envisager le « pire scénario », comprenant des croyances et des attentes pessimistes quant à soi-même, aux autres, à l'avenir. Appliqué à la douleur, il se traduit par une focalisation sur les aspects les plus négatifs de l'expérience douloureuse et prédit mieux la douleur que les données démographiques (105). Chez les personnes fibromyalgiques, la « catastrophisation » de la douleur, indépendante de la dépression, influence la perception de la douleur à travers l'altération de l'attention et de l'anticipation, et l'augmentation des réponses émotionnelles à la douleur, dans les zones du cerveau (106). Ainsi le catastrophisme aboutit de façon inéluctable à une peur liée à la douleur : peur de la douleur, peur de la lésion, peur de l'activité physique . Il entraîne des conduites d'évitement, lesquelles peuvent être à l'origine de dysfonctionnement sur le long terme par anticipation de la douleur et non en réponse à celle-ci. Les conduites d'évitement peuvent alors se dissocier des expériences douloureuses réelles et ainsi persister. Par ailleurs les conduites d'évitement peuvent entraîner une réduction des activités valorisées comme le travail, les activités de loisir ou les contacts sociaux, cela pouvant être à l'origine de symptomatologie dépressive (107). Il s'installe alors un cercle vicieux de peur et d'évitement croissant (figure 5). Dans cette étude, la *Pain Catastrophisme Scale* a été utilisée (108). Elle comprend 13 items notés de 0 à 4, avec des sous-score se rapportant aux 3 dimensions que sont la rumination, l'amplification et l'impuissance.

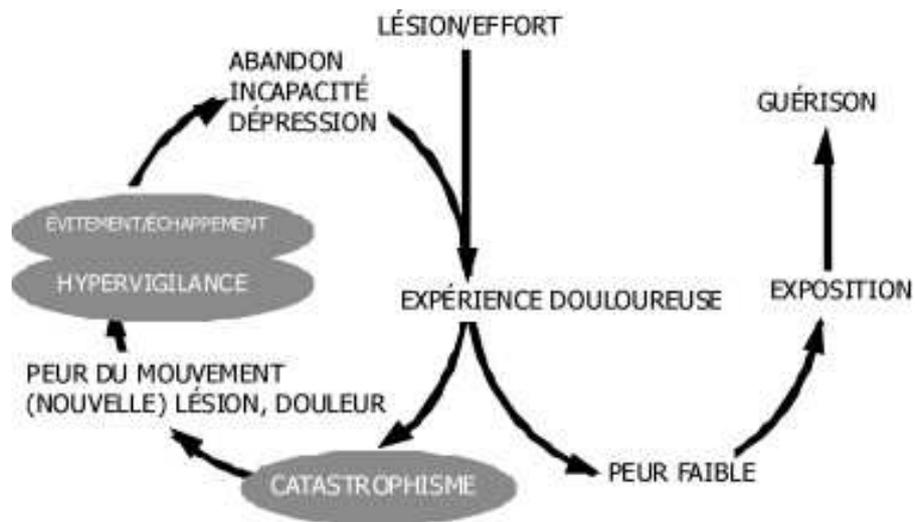


Fig. 5. Modèle cognitivo-comportemental de la peur liée à la douleur. Si la douleur, causée par une lésion ou un effort, est interprétée comme menaçante (catastrophisme vis-à-vis de la douleur), la peur liée à la douleur progresse. Cela conduit à un évitement/échappement, suivi d'une incapacité, d'un abandon et d'une dépression, responsables d'une persistance des expériences douloureuses et donc d'un cercle vicieux de peur et d'évitement croissants. En l'absence de catastrophisme, il n'existe pas de peur liée à la douleur et les patients affrontent rapidement les activités quotidiennes, ce qui les mène à une guérison rapide (109).

Enfin, la *Clinical Global Impression (CGI)* est un instrument d'évaluation globale sous la forme d'un hétéro-questionnaire composé de 3 items isolés. Ceux-ci sont faciles d'utilisation et généralisables à toutes les formes de pathologie, simples ou avec co-morbidités. Les 2 premiers items sont cotés sur 7 paliers de réponses, le 3^{ème} item est un score composite qui tient compte à la fois de l'efficacité et des effets secondaires.

d) Bilan initial

Après inclusion, un bilan initial a été réalisé comportant les données épidémiologiques (âge, durée d'évolution des troubles, antécédents, comorbidités, facteurs de stress/psychotraumatisme et traitement actuel), et le recueil des critères de suivi :

- la douleur moyenne ressentie par le patient et évaluée par l'EVA douleur,
- le questionnaire d'impact de la fibromyalgie (QIF),
- le questionnaire de dépression de Beck (BDI),
- l'évaluation du sommeil par des échelles visuelles
- le questionnaire de catastrophisme (PCS),
- le questionnaire de *coping* (CSQ)
- et la cotation de l'impression clinique globale (CGI) (2 premiers items).

e) Caractéristiques de stimulation des protocoles de traitement et suivi

Les séances consistaient en 20 minutes de stimulation à une fréquence de **10Hz** (hautes fréquences), avec 20 séries associant 10 secondes de stimulation avec 100 impulsions par série, 50 secondes de pause, soit **2000 stimulations par séance**, à une puissance de 100% du seuil moteur, selon la tolérance des patients. L'appareil de stimulation est un MagPROX100 (Magventure Tonika Elektronik; Farum Danemark).

La zone cérébrale stimulée était le *cortex moteur primaire M1 gauche*.

La bobine était placée en orientation antéro-postérieure ou postéro-antérieure par rapport au scalp pour l'obtention d'un effet antalgique.

Le protocole 1 « dépression » consistait en une séance de stimulation par jour du lundi au vendredi pendant 3 semaines.

Le protocole 2 « douleur » consistait en une séance par jour du lundi au vendredi pendant 2 semaines, puis 2 séances par semaine (2 jours consécutifs) pendant 2 semaines puis 1 séance par semaine pendant 2 semaines.

La répartition selon les 2 types de protocoles avait été faite préalablement au hasard.

La durée totale de l'étude était de 90 jours.

Une consultation d'évaluation a été réalisée à **J21** (fin de cure « dépression » et en cours de cure « douleur »), à **J35** pour le protocole sur 5 semaines (correspondant à la fin de la cure), et **J90** (fin du suivi).

Chaque visite comportait notamment:

- une évaluation du pourcentage d'amélioration ressentie par le patient,
- l'évaluation de la douleur (EVA),
- le questionnaire d'impact de la fibromyalgie (QIF),
- le questionnaire de dépression de Beck (DBI),
- quatre échelles visuelles d'évaluation du sommeil
- la CGI

La dernière visite comportait en plus le questionnaire de *coping* et le questionnaire de catastrophisme.

En cas de refus ou de sortie d'étude, les raisons ont été colligées.

f) Analyses statistiques

Analyse descriptive

Variables quantitatives :

- les variables quantitatives ont été décrites selon moyenne \pm écart type.
- elles correspondaient à : âge, scores aux échelles psychométriques, évaluations de la douleur, durée d'évolution de la maladie, amélioration ressentie par le patient, CGI.

Variables qualitatives :

- les variables qualitatives ont été décrites par les effectifs, et/ou pourcentages.
- elles correspondaient à : sexe, traitements, co-morbidités et antécédents, catégories de dépression selon le questionnaire de dépression de Beck, existence d'une amélioration supérieure ou égale à 30%.

Analyse comparative

Pour comparer les groupes en fonction des variables quantitatives, le test non paramétrique de Mann-Whitney a été utilisé (ou de Kruskal-Wallis en fonction du nombre de groupes).

Pour comparer les groupes en fonction des variables qualitatives, un test de Chi² de Pearson a été réalisé, ou un test exact de Fisher si les effectifs théoriques étaient faibles.

Le degré de significativité retenu pour le risque global de première espèce a été fixé à 5% ($p < 0.05$).

Les analyses statistiques ont été effectuées avec le logiciel SYSTAT for Windows, version 11, 2005.

VII. RESULTATS

*« si tout ceux qui croient avoir raison n'avaient pas tort, la vérité ne serait pas loin »
Pierre Dac*

Le questionnaire d'évaluation du recrutement a été rempli pour **28 patients**, dont 100% de femmes. 8 patientes n'ont pas participé à l'étude : 4 patientes (14,3%) ne remplissaient pas les critères d'inclusion (habitaient loin de Limoges), 4 patientes (14,3%) ont refusé dont 1 qui avait des difficultés à se déplacer du fait d'une oxygéo-dépendance, 1 qui était angoissée par le fait que ce soit un nouveau traitement, 1 qui ne voulait pas se déplacer et 1 qui estimait qu'elle aurait des difficultés à se déplacer tous les jours en raison des douleurs et de l'asthénie.

20 patientes ont finalement été incluses dans l'étude et ont validé le dossier d'inclusion. 12 patientes ont été randomisées dans le protocole « dépression » et 8 ont été randomisées dans le protocole « douleur ». Sur les 20 patientes, 2 ont abandonné avant J21, 1 en raison d'un problème de santé indépendant de la fibromyalgie et de la rTMS, et 1 a abandonné sans explications, soit 7,1% de sorties d'étude, mais aucune pour effet indésirable attribuable au protocole de stimulation. Toutes 2 faisaient partie du groupe « dépression ». L'analyse statistique a été faite

per protocole pour les patientes ayant complété le dossier de suivi à J21 pour le protocole « dépression » et J35 pour le protocole « douleur », soit sur **18 dossiers**. Le pourcentage de patients arrivant au terme du protocole de traitement par rapport au nombre de patients susceptibles d'en bénéficier était donc de 18/28, soit **64,28%**.

Concernant les effets secondaires, l'analyse de l'item 3 de la CGI rapporte qu'à J21, 72% des patientes ont rapporté la survenue d'effets secondaires minimes, 17% ont eu des effets secondaires modérés et 11% n'ont rapporté aucun effet secondaire. Il n'y a eu aucun effet secondaire sévère. A J35, pour les patientes ayant été randomisées dans le groupe « protocole douleur » 63% des patientes ont rapporté la survenue d'effets secondaires minimes, 12% ont eu des effets secondaires modérés, et 25 % ne se plaignaient d'aucun effet secondaire. Aucun effet secondaire sévère n'a été rapporté. Enfin, à J90, 94% des patientes n'ont mentionné aucun effet indésirable et 6% ont mentionné des effets secondaires minimes. Aucune patiente n'a rapporté la survenue d'effets secondaires modérés ou sévères. En tout état de cause, sur les 20 patientes ayant participé à l'étude, il n'y a eu aucune sortie d'étude pour effet secondaire.

FLOWCHART

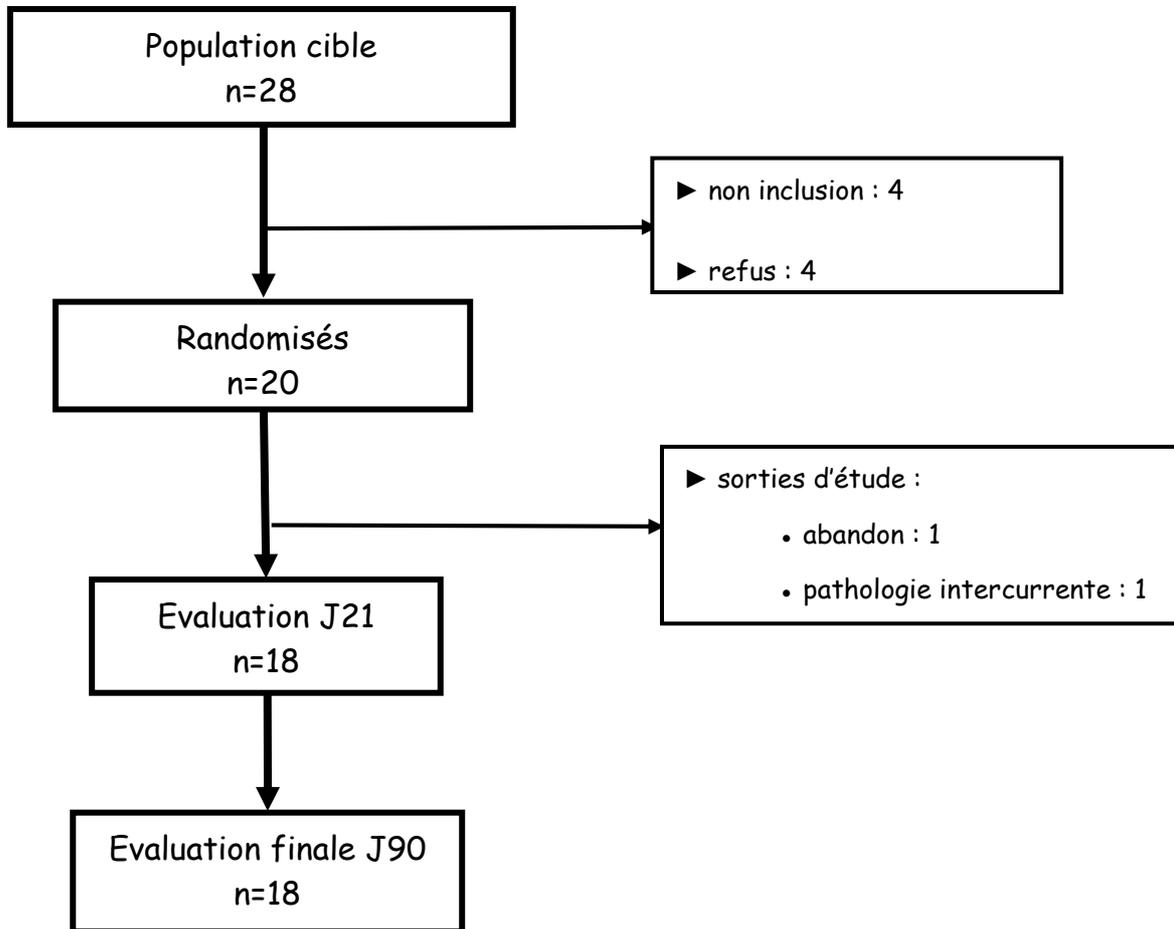


Figure 6

Tableau 2. Caractéristiques des patientes incluses.

		Tous		Protocole douleur		Protocole dépression		(p)
		Moyenne	SD	moyenne	SD	Moyenne	SD	
Age moyen (années)		54.111	10.448	54.125	11.432	54.100	10.225	0.575
Durée d'évolution (années)		7.806	6.252	9.875	8.709	6.150	2.829	0.755
EVA moyenne 0-10		7.889	1.410	8.250	1.035	7.600	1.647	0.414
Score d'extension douleur (ACR 2010)		14.111	2.139	13.750	2.375	14.400	2.011	0.529
Score sévérité (ACR 2010)		8.944	1.924	8.250	2.252	9.500	1.509	0.144
		N	%	N	%	N	%	(p)
Co-morbidité anxieuse et/ou dépressive		6	33	2	25	4	40	0.638
ATCD	Hystérectomie	6	33	4	50	2	20	0.103
	Pathologie thyroïdienne	7	39	6	75	1	10	
Traitement adj.	Antalgique niveau I	9	50	5	28	4	40	0.99
	Antalgique de niveau II	14	78	5	62	9	90	0.63
	Antidépresseur	9	50	4	50	5	50	0.638
	Antiépileptique	4	22	1	12	3	30	0.588
	AINS	5	28	4	50	1	10	0.637
	Benzodiazépine	8	44	3	38	5	50	0.637
Facteur de stress, Psycho-traumatisme	Total	12	67	5	63	7	70	0.559
	Dont dans l'enfance	8	44	3	38	5	50	0.342

a) Résultats à J0

Descriptif des personnes traitées. (Tableau 2)

A J0, il n'y avait pas de différence entre les groupes en ce qui concerne les caractéristiques épidémiologiques, notamment en ce qui concerne le sexe, où il était retrouvé 100% de femmes, et l'âge moyen, qui était de 54 ans. La durée moyenne d'évolution de la maladie était sensiblement plus importante dans le groupe « douleur » sans que cela soit significatif. L'EVA douleur, les scores d'extension et de sévérité des symptômes (critères ACR 2010) étaient homogènes entre les 2 groupes. D'autre part, il était noté une légère différence mais non significative ($p=0,638$) entre les 2 groupes en ce qui concerne la co-morbidité anxieuse et/ou dépressive rapportée par les patientes, mais l'analyse des scores de dépression de l'échelle de Beck à la *baseline* ne retrouvait pas de différence significative entre les 2 groupes. Les 2 groupes étaient équivalents en ce qui concerne la présence de traitement anti-dépresseur, d'antalgique de niveau 1, ou même d'antalgiques de niveau 2/3, ou de traitement anti-épileptique. A l'inverse, il était retrouvé un plus grand nombre de traitement AINS dans le groupe « douleur ». On peut noter au surplus que peu de patientes étaient sous traitement anti-épileptique (20%), contre 50% en ce qui concerne un traitement anti-dépresseur.

44% des patientes avaient également un traitement par benzodiazépines, 37% dans le groupe « protocole douleur » et 50% dans le groupe « protocole dépression ». Enfin, il n'était pas noté de différences entre les 2 groupes en ce qui concerne le facteur « stress ou psycho-traumatisme », y compris survenu dans l'enfance, avec une fréquence par ailleurs élevée d'une part et en rapport avec des traumatismes survenus dans l'enfance pour environ deux tiers des cas rapportés.

Evaluation psychométrique :

De plus, il n'était pas noté de différences significatives entre les 2 groupes au moment de l'évaluation initiale en ce qui concerne les scores de base des différentes échelles d'évaluation. L'EVA douleur moyenne était à 7,88. La grande majorité des patientes ne travaillant pas durant la réalisation de cette étude, les questions 2, 3 et 4 du FIQ, n'ont pas été prises en considération pour l'exploitation des résultats. Concernant l'échelle de Beck, le score moyen était de 15,67. Il n'y avait pas non plus de différence significative pour les catégories de dépression selon les scores de Beck (Tableau3).

Tableau 3 - Sévérité du score de dépression selon la BDI

BDI J0	Dépression	Douleur	Total
Dépression absente	1	1	2
Légère	0	2	2
Modérée	4	1	5
Sévère	5	4	9
Total	10	8	18

L'item 1 de la CGI moyenne était de 5,83. Cela correspond à la gravité de la maladie évaluée par l'examineur. Concernant le questionnaire de catastrophisme, on pouvait remarquer que la dimension la plus importante est *l'impuissance* puis la *rumination* et *l'amplification*. Les sous-scores sont également homogènes entre les 2 groupes.

Enfin concernant le questionnaire de *coping*, la stratégie d'ajustement la plus utilisée était la *distraction* devant la *dramatisation*, la *prière*, puis *l'ignorance* et la *réinterprétation*. Si l'on compare avec les résultats obtenus lors de l'étude de validation du questionnaire, étude portant sur 330 patients douloureux chroniques tout venant (110), on peut remarquer d'une part que toutes les valeurs sont inférieures aux moyennes retrouvées, mais qu'elles restent dans l'écart-type sauf pour la dimension *ignorance*. D'autre part on remarque une moindre utilisation de ces stratégies d'ajustement, prépondérante sur *l'ignorance*, puis la *dramatisation*, la *distraction* la *réinterprétation* et enfin la *prière*.

Tableau 4 - Résultats Amélioration, EVA QIF BDI

		Tous n=18		douleur n=8		Dépression N=10	
		Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
J0	Amélioration
	EVA	7.889	1.410	8.250	1.035	7.600	1.647
	QIF	62.611	11.157	61.125	10.736	63.800	11.915
	BDI	15.667	8.367	13.875	8.323	17.100	8.556
J21	Amélioration	34.722	23.731	20.000	12.536	46.500	24.387
	EVA	4.667	2.114	5.625	1.188	3.900	2.424
	QIF	47.944	15.000	52.250	13.036	44.500	16.222
	BDI	11.167	7.556	11.750	7.005	10.700	8.314
J35	Amélioration	28.125	24.486	28.125	24.486	.	.
	EVA	5.250	1.488	5.250	1.488	.	.
	QIF	50.750	20.555	50.750	20.555	.	.
	BDI	10.625	7.633	10.625	7.633	.	.
J90	Amélioration	15.278	20.826	24.375	24.559	8.000	14.757
	EVA	6.611	2.118	6.375	2.326	6.800	2.044
	QIF	56.722	15.747	54.500	19.654	58.500	12.651
	BDI	11.389	8.500	11.250	9.780	11.500	7.878

Tableau 5 - Résultats CGI

CGI		Tous n=18		douleur n=8		Dépression n=10	
		Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
J0	Gravité	5.833	0.857	5.625	0.744	6.000	0.943
	Amélioration
	Index thérapeutique
J21	Gravité	4.278	1.074	4.750	0.886	3.900	1.101
	Amélioration	2.500	0.857	3.125	0.641	2.000	0.667
	Index thérapeutique	6.389	2.993	7.875	2.100	5.200	3.155
J35	Gravité	4.000	0.756	4.000	0.756	.	.
	Amélioration	2.875	0.835	2.875	0.835	.	.
	Index thérapeutique	7.625	4.470	7.625	4.470	.	.
J90	Gravité	4.722	1.018	4.375	0.916	5.000	1.054
	Amélioration	3.167	0.786	3.000	0.926	3.300	0.675
	Index thérapeutique	9.056	4.065	7.500	4.751	10.300	3.129

Tableau 6 - Résultats Sommeil

Sommeil		Tous n=18		douleur n=8		Dépression N=10	
		Moyenne	SD	Moyenne	SD	Moyenne	SD
J0	<i>EVA endormissement</i>	2.722	2.927	2.750	3.059	2.700	2.983
	<i>EVA temps sommeil</i>	4.333	3.757	4.250	4.496	4.400	3.307
	<i>EVA qualité sommeil</i>	1.944	2.775	1.500	2.726	2.300	2.908
	<i>EVA somnolence</i>	3.278	2.927	3.125	3.643	3.400	2.413
J21	<i>EVA endormissement</i>	5.389	4.089	4.625	4.534	6.000	3.830
	<i>EVA temps sommeil</i>	5.889	3.359	4.500	4.309	7.000	1.944
	<i>EVA qualité sommeil</i>	5.444	3.745	4.500	4.175	6.200	3.393
	<i>EVA somnolence</i>	5.167	3.053	4.750	3.412	5.500	2.877
J35	<i>EVA endormissement</i>	3.000	3.586	3.000	3.586	.	.
	<i>EVA temps sommeil</i>	2.375	3.114	2.375	3.114	.	.
	<i>EVA qualité sommeil</i>	2.125	3.091	2.125	3.091	.	.
	<i>EVA somnolence</i>	2.500	3.117	2.500	3.117	.	.
J90	<i>EVA endormissement</i>	3.444	3.347	3.000	3.381	3.800	3.458
	<i>EVA temps sommeil</i>	4.444	3.203	3.500	3.207	5.200	3.155
	<i>EVA qualité sommeil</i>	4.167	3.451	3.750	3.576	4.500	3.504
	<i>EVA somnolence</i>	4.056	3.171	3.875	3.482	4.200	3.084

Tableau 7 - Résultats catastrophisme

Catastrophisme (PCS)		Tous n=18		douleur N=8		Dépression n=10	
		Moyenne	SD	Moyenne	SD	moyenne	SD
J0	total	32.556	10.562	32.500	12.444	32.600	9.501
	<i>Ss score ruminantion</i>	10.333	4.144	10.750	4.683	10.000	3.887
	<i>Ss score amplification</i>	6.111	2.763	6.000	3.024	6.200	2.700
	<i>Ss score impuissance</i>	16.111	5.028	15.750	5.751	16.400	4.671
J90	total	27.000	15.996	25.250	19.009	28.400	14.049
	<i>Ss score ruminantion</i>	8.833	5.182	8.625	6.022	9.000	4.738
	<i>Ss score amplification</i>	4.556	3.714	4.500	4.375	4.600	3.340
	<i>Ss score impuissance</i>	13.611	7.739	12.125	9.062	14.800	6.763

Tableau 8 - Résultats Coping

Coping (CSQ)		Tous n=18		douleur N=8		Dépression N=10	
		Moyenne	SD	moyenne	SD	Moyenne	SD
J0	Total J0	32.056	7.870	33.500	8.452	30.900	7.622
	<i>Ss score prière</i>	5.000	2.401	4.875	2.167	5.100	2.685
	<i>Ss score distraction</i>	9.167	2.036	9.375	1.598	9.000	2.404
	<i>Ss score réinterprétation</i>	4.722	2.585	4.500	2.726	4.900	2.601
	<i>Ss score dramatisation</i>	6.667	1.940	6.750	1.753	6.600	2.171
	<i>Ss score ignorance</i>	6.500	3.240	8.000	2.507	5.300	3.368
J90	Total J90	28.944	11.316	26.750	14.370	30.700	8.577
	<i>Ss score prière</i>	4.056	2.437	3.875	2.748	4.200	2.300
	<i>Ss score distraction</i>	9.000	3.804	7.500	4.567	10.200	2.741
	<i>Ss score réinterprétation</i>	3.778	2.669	3.750	2.659	3.800	2.821
	<i>Ss score dramatisation</i>	5.944	2.796	4.625	3.021	7.000	2.211
	<i>Ss score ignorance</i>	6.167	3.222	7.000	3.546	5.500	2.953

b) Résultats à J21 et J35

A J21, 6 paramètres étaient analysables pour chacun des groupes : le pourcentage d'amélioration évalué par le patient, l'EVA douleur, le FIQ, le BDI, la CGI, et le questionnaire de sommeil.

Le **pourcentage d'amélioration ressenti par les patientes** était en moyenne de 34% (Tableau 4). L'amélioration ressentie était significativement plus importante ($p=0,018$) dans le groupe « dépression » (46,5%) comparativement au groupe « douleur » (20%) à J21. Cependant, l'amélioration ressentie pour le « protocole douleur » augmentait entre J21 et J35 (28,125%), tout en restant inférieure à celle ressentie par les personnes du « protocole dépression » à J21 mais la différence n'était pas significative.

Concernant l'**EVA douleur** (tableau 4), elle s'améliorait significativement entre J0 et J21 pour tous ($p<0,001$), entre J0 et J35 ($p=0,011$) pour le « protocole douleur » spécifiquement, mais pas entre J21 et J35 pour les personnes du « protocole douleur ».

Si l'on compare le groupe « protocole douleur » par rapport au groupe « protocole dépression » à J21, on constate que l'EVA douleur était moins élevée dans le groupe « protocole dépression » [3,9], par rapport au « groupe protocole douleur » [5,6], cependant cette différence n'est pas significative.

Concernant le **FIQ** (tableau 4), le score global s'améliorait significativement, entre J0 et J21 ($p=0,001$) en considérant l'ensemble de l'échantillon. Dans le groupe « protocole douleur », il existait une amélioration significative entre J0 et J21 ($p=0,021$), il existait également une amélioration mais non significative entre J0 et J35 ($p=0,08$), et J21 et J35 ($p=0,435$). Dans le « protocole dépression », il existait une amélioration significative entre J0 et J21 ($p=0,009$). A J21, il n'existait pas de différence significative entre les 2 protocoles ($p=0,284$), ni entre J21 « dépression » et J35 « douleur » ($p=0,306$).

Concernant le **score de Beck** (tableau 4), il existait une amélioration significative pour tout l'échantillon entre J0 et J21 ($p=0,010$). De même il existait une amélioration significative entre J0 et J21 dans le groupe « protocole dépression »

($p=0,008$). En revanche il n'existait pas de différence significative dans le groupe « protocole douleur », ni entre J0 et J21 ($p= 0,401$), ni entre J0 et J35 ($p= 0,206$), ni entre les groupes. Pour rappel, les scores de Beck à la *baseline* montraient une moyenne légèrement plus élevée dans le groupe « protocole dépression » mais la différence n'était pas significative. Aucune corrélation n'était observée entre les scores de Beck à J0 ou J21 et les autres scores ou EVA.

Les personnes en catégorie de dépression sévère à J21 avaient un QIF plus élevé à J0 ($p=0,012$),

Group	N	Mean	SD
Dépression moindre(0)	13	58.769	9.918
Dépression sévère (1)	5	72.600	7.829

Et à J21 ($p=0.02$),

Group	N	Mean	SD
Dépression moindre(0)	13	42.692	13.015
Dépression sévère (1)	5	61.600	11.194

un PCS également ($p=0.009$).

Group	N	Mean	SD
Dépression moindre(0)	13	28.615	9.500
Dépression sévère (1)	5	42.800	4.658

L'EVA donnée à J21 est plus élevée en dépression sévère à J21 ($p=0,022$).

Group	N	Mean	SD
0	13	4.000	2.041
1	5	6.400	1.140

Donc la tendance à déprimer est concomitante de symptômes plus forts et de la tendance à déclarer ressentir plus fortement la douleur.

L'amélioration de la douleur ressentie à J21 semble être dépendante du rapport de Beck J21/J0 ($p=0,009$) donc de l'évolution des scores de Beck, mais pas des scores de Beck à J0.

De même, l'EVA déclarée à J21 dépend du rapport de Beck J21/J0 ($p<0,001$), mais pas l'EVA déclarée à J0. Le QIF à J21 dépendrait aussi du rapport de Beck ($p=0,011$).

La dépression à J0 ne semble donc pas indiquer une plus ou moins grande amélioration à J21. Par contre, l'amélioration des différents paramètres de la fibromyalgie s'accompagne de celle des symptômes de dépression.

Concernant la **CGI** (tableau 5), cotation de l'impression clinique globale, la valeur de l'item 2 (amélioration) de la CGI à J21 différait selon le protocole ($p=0,005$), avec une amélioration significativement plus importante dans le groupe « protocole dépression ». L'item 3 (index thérapeutique) ($p=0,053$) et l'item 1 ($0,086$) ne se modifiaient pas significativement.

Enfin concernant **l'évaluation du sommeil** (tableau 6), il existait une amélioration significative pour l'ensemble de la population étudiée, de 3 des 4 paramètres évalués entre J0 et J21, à savoir l'endormissement ($p=0,019$), la qualité du sommeil ($p<0,001$) ainsi que la somnolence ($p=0,046$). En revanche il n'était pas retrouvé de différences significatives entre les protocoles à J21. De plus, concernant

le groupe « protocole douleur », à J35, l'amélioration mise en évidence à J21 ne persistait pas. **En faisant la somme des EVA concernant le sommeil**, la différence pour l'ensemble de l'échantillon était significative entre J0 et J21 ($p=0,006$) mais, parmi les 2 sous-groupes, il était seulement retrouvée une différence significative dans le protocole dépression à J21 ($p=0,007$). Elle n'était différente entre protocoles qu'en comparant J21 du « protocole dépression » et J35 du « protocole douleur » ($p=0,016$).

Protocoles douleur et dépression :

	SOMMEIL J0	SOMMEILJ21	SOMMEILJ35
Mean	12.278	21.889	10.000
Standard Dev	10.011	11.747	12.340

Protocole douleur :

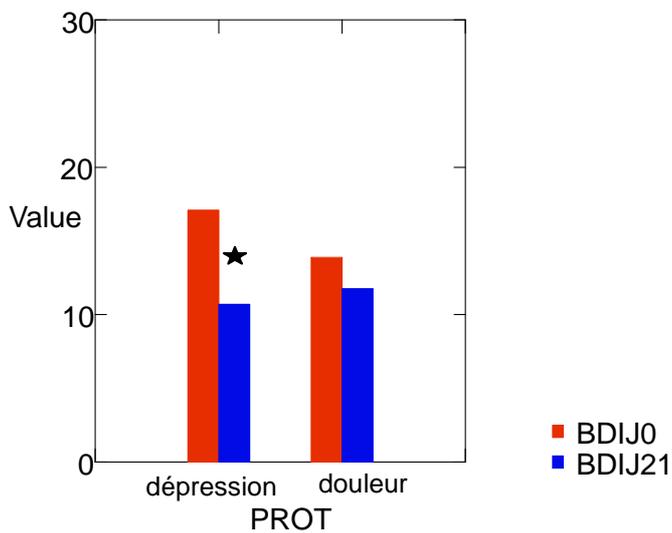
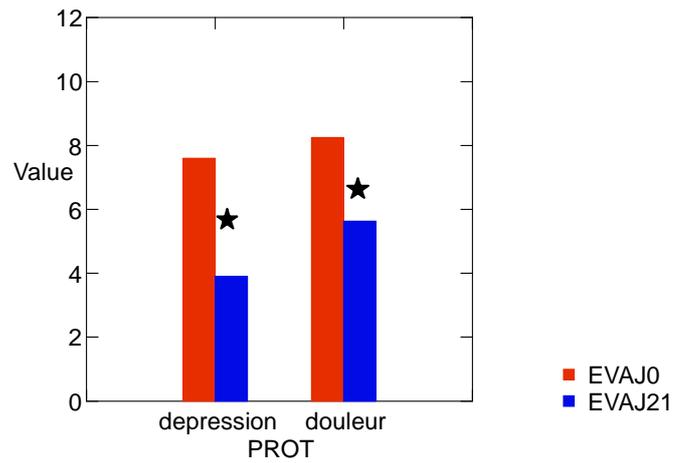
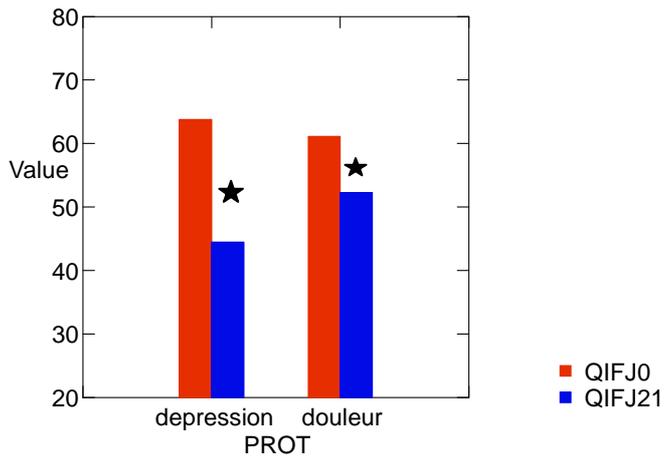
	SOMMEIL J0	SOMMEILJ21	SOMMEILJ35
Mean	11.625	18.375	10.000
Standard Dev	12.188	15.306	12.340

Protocole dépression :

	SOMMEIL J0	SOMMEILJ21
Mean	12.800	24.700
Standard Dev	8.548	7.660

Graphiques 1 – Résultats J21 / J35

Faisabilité du traitement rTMS pour la fibromyalgie



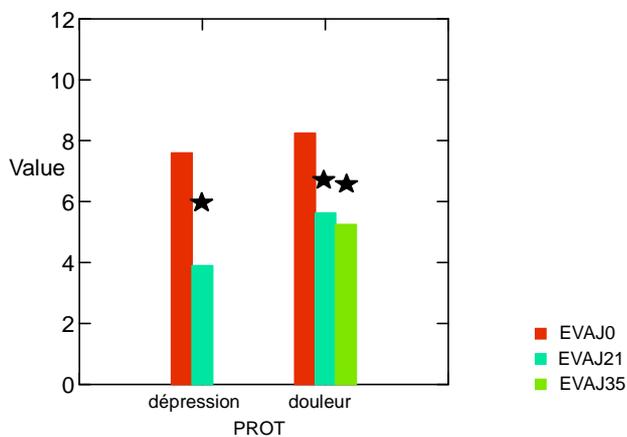
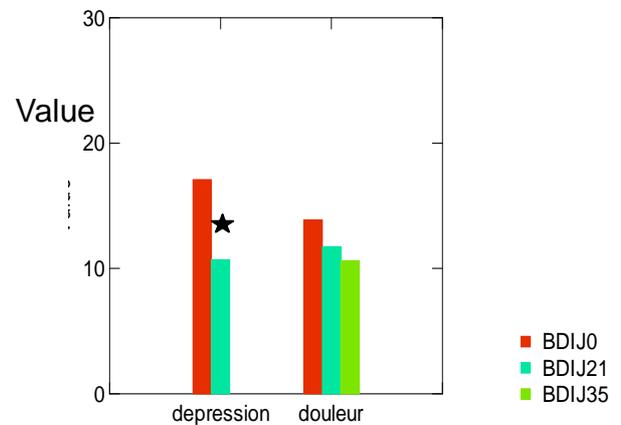
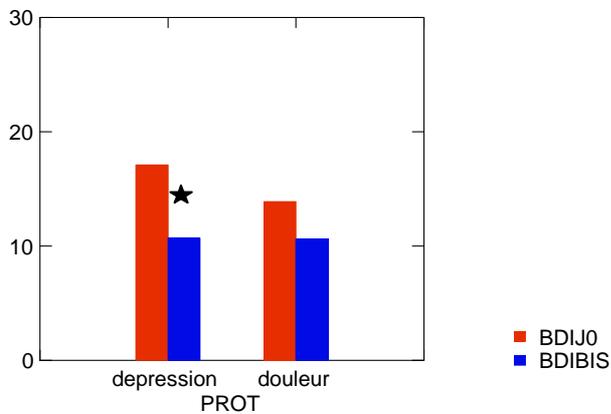
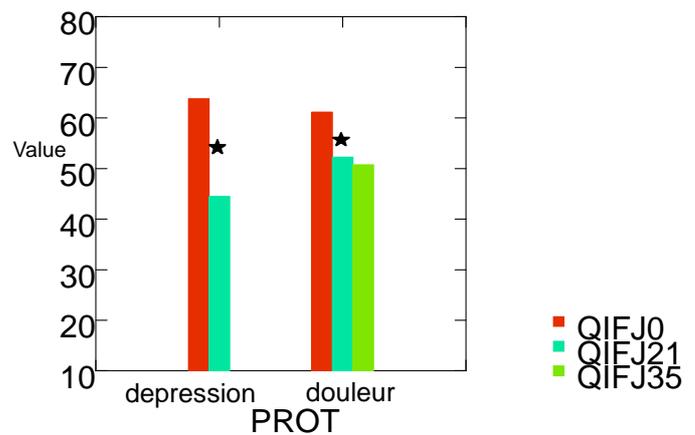
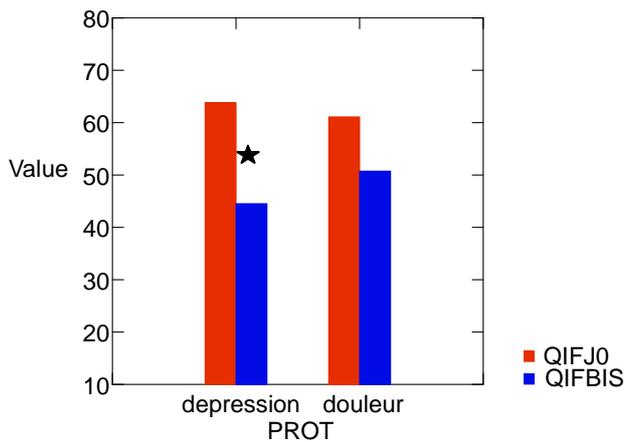
★ = différence significative

Comparaison des deux protocoles en prenant en compte le jour de fin de traitement : J21 dépression et j35 douleur :

Les variables dont le nom comporte « bis » sont celles correspondant à la fin de traitement (J21 pour dépression, et J35 pour douleur)

l'item 2 de la CGI apparaît significativement différent : $p=0.034$.

Le temps d'endormissement aussi ($p=0.006$), ainsi que la qualité du sommeil ($p=0.034$).



c) Résultats à J 90

Les résultats à J90 correspondent au terme de l'étude. La phase de « suivi » après traitement a donc été de 8 et 10 semaines respectivement pour le « protocole douleur » et le « protocole dépression ». Nous avons en plus des critères de suivi mentionnés précédemment, les données des échelles de catastrophisme (PCS) et de *coping* (CSQ).

Concernant le **pourcentage d'amélioration globale ressentie par le patient** (tableau 4), on constatait que l'amélioration globale pour l'ensemble de l'échantillon était d'environ 15%. Contrairement à J21, l'amélioration était plus importante dans le groupe « protocole douleur » où elle était d'environ 24%, comparativement au groupe « protocole dépression » où elle était de 8%. Cette différence entre les 2 protocoles n'était pas significative ($p=0,143$).

Concernant **l'évaluation de la douleur** (tableau 4), L'EVA moyenne pour l'ensemble de la population étudiée était, à J90, de 6,61 avec une moyenne de 6,37 dans le « protocole douleur » et 6,80 dans le « protocole dépression ». Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes à J90 ($p=0,893$). De plus il était noté une amélioration significative de l'EVA douleur entre J0 et J90 pour l'ensemble de l'échantillon ($p=0,012$), mais cette amélioration n'était pas significative pour chaque protocole pris isolément : ($p=0,074$) pour le « protocole douleur » et ($p=0,054$) pour le « protocole dépression ».

L'EVA douleur était néanmoins significativement plus élevée à J90 qu'à la fin de la phase de traitement ($p=0,002$).

Concernant le **QIF** (tableau 4), on notait une légère amélioration entre J0 et J90, puisque le score global passe de 62.6 à 56.7, mais cette amélioration n'était pas significative ($p=0,064$). Il en était de même pour chaque groupe pris isolément. A J90, il n'y avait pas de différence significative entre les 2 protocoles ($p=0,965$).

Concernant le **BDI** (tableau 4), il existait une amélioration significative pour l'ensemble de l'échantillon entre J0 et J90 ($p=0,01$). Cela était dû à l'amélioration significative du BDI dans le groupe « protocole dépression » ($p=0,011$), alors qu'il n'était pas retrouvé d'amélioration significative dans le groupe « protocole douleur » ($p=0,293$) entre J0 et J90. Par ailleurs on peut noter que le score du BDI restait globalement stable entre J21 et J90. Il n'était pas retrouvé de différence significative entre les groupes à J90.

Concernant la **CGI** (tableau 5), l'item 1 s'améliorait significativement entre J0 et J90 ($p=0,002$), traduisant une amélioration de la gravité de la maladie évaluée par l'examineur. Cependant, l'item 2 évaluant l'amélioration appréciée par l'examineur diminuait significativement entre J21 et J90 ($p=0,022$). L'item 3 de la CGI était également significativement différent à J90 par rapport à J21 ($p=0,047$). Il n'était pas non plus noté de différence entre les groupes à J90.

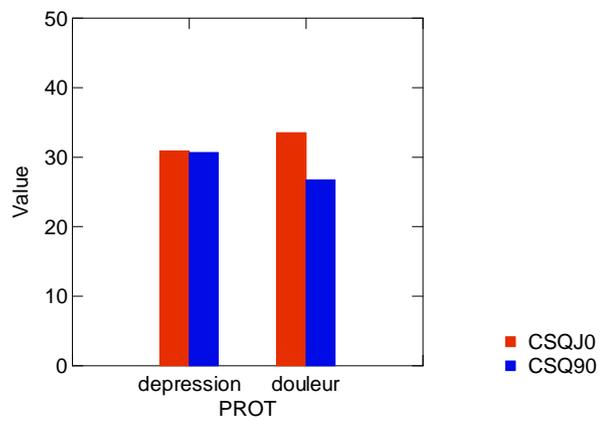
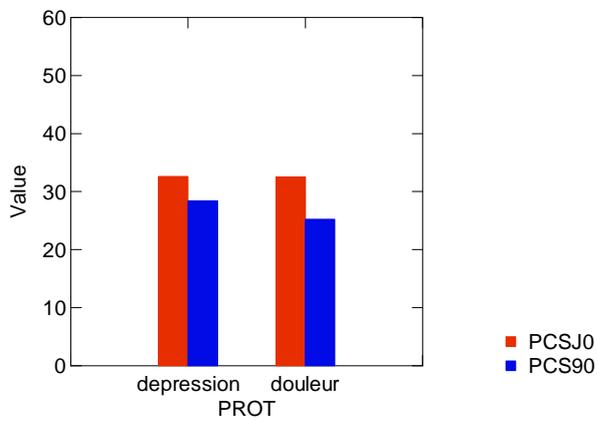
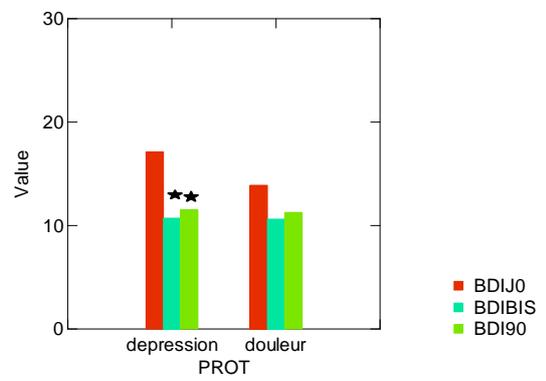
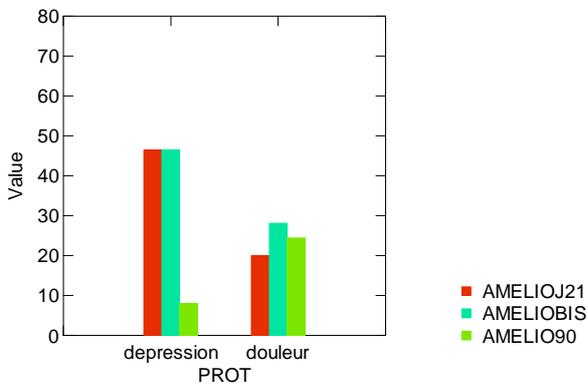
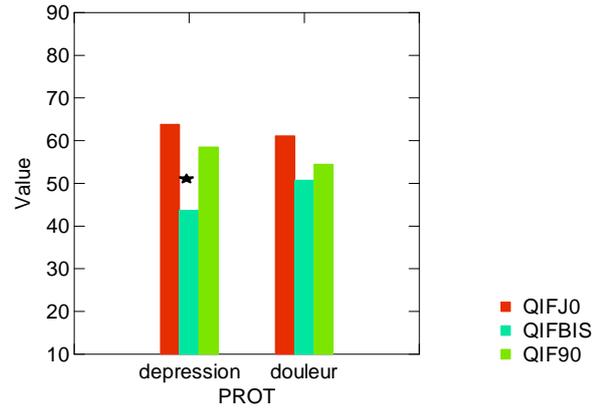
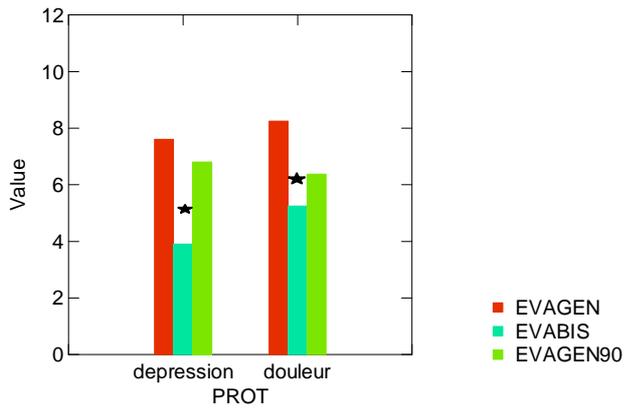
Concernant l'**évaluation du sommeil** (tableau 6), en faisant la somme des différentes échelles, entre J0 et J90, on ne constatait pas d'amélioration significative pour l'ensemble de l'échantillon ($p=0,072$), ni dans le sous-groupe « protocole douleur » ($p=0,236$) ni dans le sous-groupe « protocole dépression » ($p=0,092$). Si on considérait chaque dimension évaluée séparément, on constatait une amélioration significative uniquement pour la qualité du sommeil entre J0 et J90, et ce pour l'ensemble de l'échantillon ($p=0,007$). Cette amélioration était également significative dans le sous-groupe « protocole douleur » ($p=0,043$), mais pas dans le sous-groupe « protocole dépression » ($p=0,058$). Pour toutes les autres dimensions

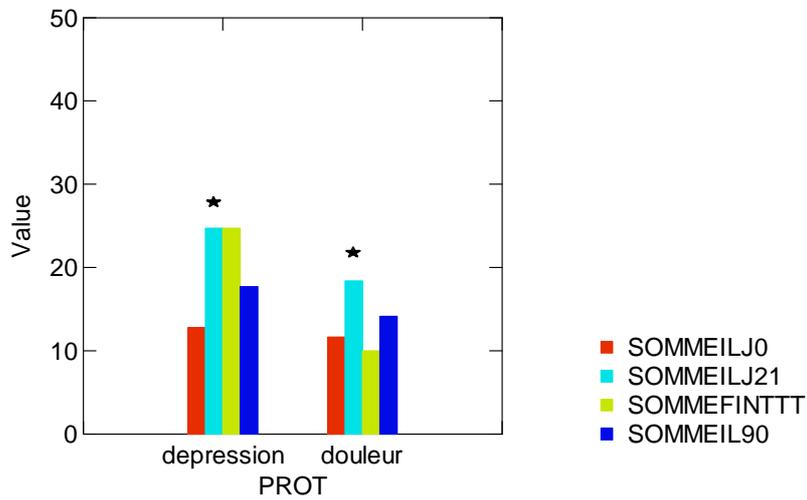
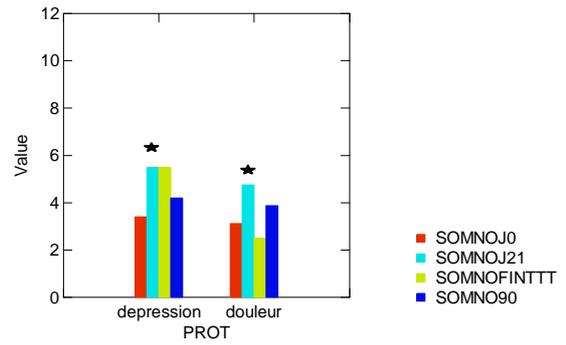
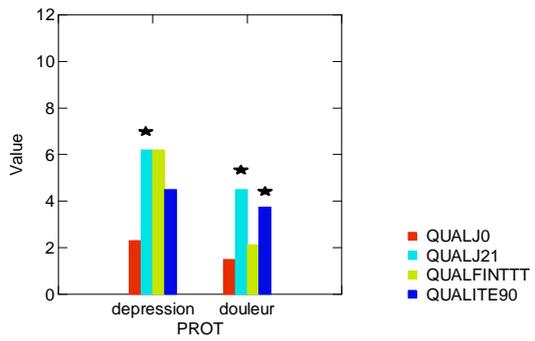
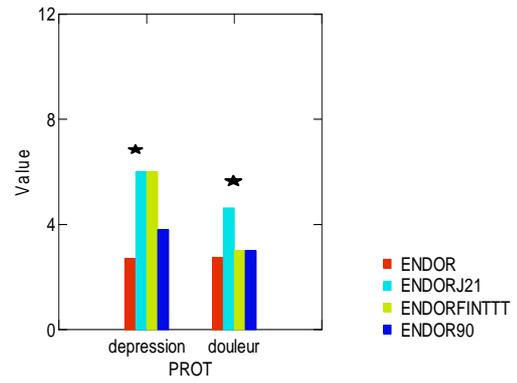
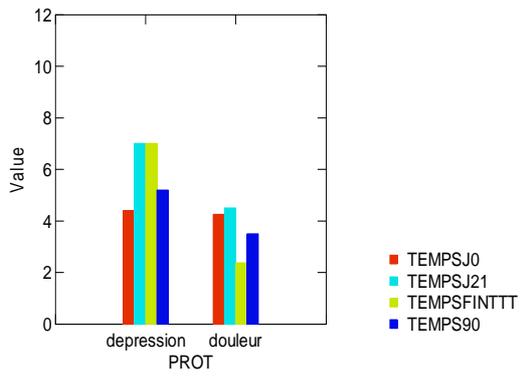
prises isolément, il existait une amélioration mais non significative. Seul les sous-scores « temps de sommeil » dans le protocole « douleur » et « somnolence » dans le protocole « dépression » s'aggravaient mais de manière non significative.

Concernant l'échelle de **catastrophisme** (tableau 7), on constatait une amélioration significative du score global entre J0 et J90 ($p=0,015$), mais pas pour chaque groupe pris isolément. Toutes les sous-dimensions semblaient s'améliorer mais de manière non significative. Il n'y avait pas non plus de différence significative entre les groupes.

Concernant l'échelle de **coping** (tableau 8), on pouvait également noter une modification mais qui n'était pas significative pour l'ensemble de l'échantillon ($p=0,527$), ni pour chaque groupe pris isolément. On pouvait constater que dans le groupe « protocole douleur » tous les sous-scores diminuaient, sans que l'ordre en soit modifié. En revanche, dans le groupe « protocole dépression », les sous-scores de distraction, dramatisation et ignorance augmentaient sensiblement, sans que la différence soit significative.

Graphiques 2 – Résultats J90





VIII. DISCUSSION

*« tous les progrès sont précaires, et la solution d'un problème nous confronte à un autre problème »
Martin Luther King*

Le but de ce travail était d'évaluer la faisabilité d'un protocole de rTMS dans la prise en charge thérapeutique des patients fibromyalgiques à Limoges, afin de pouvoir inclure cette nouvelle technique thérapeutique dans la prise en charge clinique et pratique de cette pathologie, qui, même si elle n'est pas grave en soi, est source d'un handicap important. Pour ce faire nous avons choisi de réaliser deux protocoles différents, à savoir un protocole « intensif » sur 3 semaines inspiré de ce qui est réalisé dans le traitement de l'épisode dépressif majeur, et un protocole « allégé » inspiré de ce qui se fait dans les protocoles de recherche sur la douleur chronique.

L'utilisation clinique de la rTMS s'est développée à partir de 1985 mais avec un regain d'intérêt durant la dernière décennie. En outre, elle était initialement proposée à but thérapeutique principalement dans le traitement de la dépression voire d'autres pathologies psychiatriques ou neurologiques comme la schizophrénie, la maladie de Parkinson notamment. Son utilisation dans la douleur chronique s'est limitée dans un premier temps à la douleur neuropathique où elle avait pour but de définir les bons candidats à la stimulation *implantée* du cortex moteur, et de mieux comprendre le mécanisme de l'effet antalgique de la stimulation du cortex moteur. Par la suite son utilisation à but thérapeutique en tant que tel a été explorée, notamment à partir des années 2000, que ce soit dans la douleur neuropathique (111,91,92,93,94) mais également dans les douleurs non neuropathiques comme le syndrome fibromyalgique (1112,113,114,115), le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (96,97), la

migraine (95) ou certaines douleurs viscérales chroniques (101). Les premières études réalisées dans la douleur neuropathique ne comportaient qu'une seule séance de stimulation (111). Par la suite ont été réalisées des études portant sur plusieurs séances de stimulation (91,92,93,94), classiquement 5 ou 10, prolongeant l'effet antalgique sur 2 ou 3 semaines après la dernière séance.

L'analyse de la littérature a recensé 4 études contrôlées évaluant l'utilisation de la rTMS dans la fibromyalgie (112,113,114,115).

Voici résumées dans le tableau 9 les caractéristiques des différents protocoles utilisés dans ces études. Le protocole que nous avons utilisé correspond en tout point au protocole de *Mhalla et al.* (114) en dehors de l'intensité de stimulation.

Tableau 9. Caractéristiques des protocoles de stimulation

Articles	Zone cibles	Condition contrôle	fréquence	Durée des trains	Durée inter-trains	N impulsions/trains	N trains	N séances	N de chocs/séance	Intensité (% seuil moteur)
<i>Passard et al. 2007 (112)</i>	M1 gauche	Bobine sham	10 Hz	8s	52s	80	25	10	2000	80 %
<i>Mhalla et al. 2011 (114)</i>	M1 gauche	Bobine sham	10 Hz	10s	50s	100	15	14	2000	80 %
<i>Carretero et al. 2009 (115)</i>	CPF DL droit	Bobine active inclinée	1 Hz	60s	45s	60	20	20	1200	110 %
<i>Short et al. 2011 (113)</i>	CPF DL gauche	Bobine sham	10 Hz	5s	10s	50	80	10	4000	120 %

En effet nous avons choisi comme objectif cible d'intensité une valeur de 100% du seuil moteur, car possiblement plus efficace comme le suggère entre autre une revue de la littérature publiée dans *l'American Journal of Psychiatry* (116), où il était mentionné que le taux de patients dépressifs répondeurs à la rTMS préfrontale gauche à haute fréquence était plus important lorsque le nombre de séances était supérieur à 10, que le nombre total de stimulations par séance était supérieur à 1000 et que l'intensité de stimulation était supérieure à 100% du seuil moteur.

On peut remarquer également que de ces 4 études, seule l'étude de *Carretero* a été réalisée en basse fréquence (1Hz) d'une part, et avec une bobine active inclinée comme condition contrôle d'autre part. D'après la méta-analyse COCHRANE (117) publiée en 2011, la stimulation à haute fréquence du cortex moteur est la plus efficace, et la stimulation en basse fréquence est inefficace. Par ailleurs, cette stratégie de bobine active inclinée permet d'une part de diminuer l'intensité du champ magnétique délivré sans toutefois complètement l'annihiler (118) et d'autre part de diminuer également les sensations sur le scalp, également sans les annihiler. Il ne s'agit donc pas d'une stimulation placebo idéale. En effet une stimulation placebo idéale doit répondre à plusieurs critères (119) :

- même position de la bobine sur le scalp que la stimulation active
- même sensations somesthésiques sur le scalp que la bobine active
- même artéfacts auditifs que la stimulation active
- absence d'effets physiologiques sur le cortex ciblé contrairement à la stimulation active

L'utilisation d'une bobine active inclinée comme placebo ne remplit pas les critères 2 et 4. C'est pour cela que, depuis le début des années 2000, de véritables sondes placebo (sondes « *sham* ») ont été mises sur le marché. Seul le critère 2 dans l'étude de *Loo et al* (116) n'est pas rempli car la sonde *sham* n'induit pas de sensations cutanées. Les 3 autres études (112,113,114) ont été réalisées en hautes fréquences (10Hz).

Dans les études de *Passard* (112) et *Mhalla* (113), la puissance utilisée était de 80% du seuil moteur. Une puissance proche de 100 % du seuil moteur pourrait être plus efficace.

Concernant la zone de stimulation, les études de *Passard* (112) et de *Mhalla*

(114) ont concerné la zone M1 du cortex moteur, tandis que les études de *Carretero* (115) et Short (113) ont été réalisées par stimulation du cortex préfrontal dorso-latéral.

La plupart des études concernant l'effet antalgique de la rTMS, ont été réalisées en ciblant le cortex moteur primaire M1 comme zone de stimulation, et à un degré moindre le Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral (CPFDL). En revanche, en psychiatrie et en particulier dans le traitement de l'épisode dépressif, celui-ci a été le plus utilisé. La stimulation de la zone M1 aurait ainsi un effet significatif sur la douleur (120,121), alors que la stimulation du CPFDL aurait un effet significatif sur la dépression (122). *Fregni et al.*(123), dans une étude contrôlée évaluant l'efficacité d'une autre technique de neuro-modulation non invasive semblable à la rTMS, à savoir la tDCS (stimulation électrique transcrânienne à courant continu) chez des patients fibromyalgiques, ont montré que la stimulation de la zone M1 entraînait une amélioration de la douleur significativement plus importante comparée à la stimulation placebo ou à la stimulation du CPFDL.

[La tDCS repose sur l'application directement au niveau du cuir chevelu d'un faible courant électrique qui circule entre deux électrodes de taille relativement importante placée sur le cuir chevelu: une anode et une cathode. Ce courant traverse la boîte crânienne pour parvenir au cerveau. Bien qu'une part importante du courant soit dérivée vers le cuir chevelu et le liquide céphalorachidien, une quantité suffisante de courant pénètre dans le cerveau pour modifier le potentiel transmembranaire des neurones et, par conséquent, influencer le niveau d'excitabilité et moduler le seuil de déclenchement des neurones individuels.]

Enfin concernant le nombre de patients, seule l'étude de *Mhalla* (114) comporte le calcul du nombre de sujets nécessaire à l'étude. Le résultat obtenu est d'ailleurs relativement faible mais induit par une taille de l'effet recherché également faible. Même s'il n'y a pas de calcul précisé dans les 3 autres études, la taille des effectifs

apparaît également faible.

L'objectif attendu de notre étude en ce qui concerne le critère principal était un pourcentage de patients arrivant au terme du protocole de traitement par rapport au nombre de patients susceptibles d'en bénéficier supérieur à 50%. **Cet objectif a été atteint puisque 64,28% des patients « cibles » sont arrivés au terme de l'étude.**

En outre le pourcentage d'amélioration global à J21 était de 34% pour l'ensemble de l'échantillon, avec un maximum de 46% dans le sous-groupe « protocole dépression ». Ces chiffres sont comparables à ceux retrouvés dans l'étude de *Passard et al.* (112) qui était de 40% au bout des 15j de traitement et d'environ 37% au terme des 15j de suivi. Malheureusement cet effet s'amenuisait dans le temps sans toutefois disparaître puisqu'à J90, le pourcentage d'amélioration était encore d'environ 15% au terme des 8 à 10 semaines de suivi réalisé selon le protocole. Par ailleurs, il est intéressant de constater que, contrairement à J21, c'est dans le groupe « protocole douleur » que l'amélioration ressentie a été la plus importante, avec une moyenne d'environ 24% comparativement au groupe « protocole dépression » où la moyenne était de 8%. Cependant cette différence entre les 2 groupes de traitement n'était pas significative. La réalisation de séances d'entretien permettrait sans doute de pérenniser de façon plus évidente l'effet antalgique. Il existait également une amélioration significative de l'EVA douleur entre J0 et J21 dans le « protocole dépression » ainsi qu'entre J0 et J21 ou J0 et J35 dans le « protocole douleur ». A J90 il persistait une diminution significative de l'EVA douleur, même si l'on pouvait noter une perte de l'effet par rapport à la fin de traitement. Sur les 4 études citées, 3 sont considérées comme ayant des résultats positifs (112,113,114) par *Lefaucheur et al.*(69) avec notamment dans l'étude de *Passard et al.* (112) une amélioration de la douleur au 15^{ème} jour mais non retrouvée aux 30^{ème} et 60^{ème} jours. L'amélioration de la douleur était également retrouvée dans les études de *Short* (113)

et *Mhalla* (114) avec un effet persistant au terme des suivis soit respectivement 2 et 4 semaines. Néanmoins, les résultats de l'étude de *Short* (113) sont discutables : ils n'ont pas mis en évidence de différence significative en ce qui concerne leur critère principal, avec l'absence de supériorité significative du groupe rTMS versus placebo, mais ils ont révélé uniquement une amélioration significative à l'intérieur du groupe rTMS entre la fin d'étude et l'inclusion, résultats d'ailleurs retrouvés lors d'analyses *post-hoc*. L'étude de *Carretero* (115) ne retrouvait pas d'amélioration des scores de douleur. On peut donc ne retenir que les études de *Passard et al.*(112) et *Mhalla et al.*(114) comme ayant des résultats positifs.

D'autre part, les autres critiques que l'on peut faire sur l'étude de *Carretero* (115) est l'absence de critère principal de jugement clairement identifiable, un nombre de stimulations par séance probablement insuffisant, et enfin le fait que cet essai ait été réalisé en simple aveugle. Cette dernière critique peut également être faite à l'encontre de l'étude de *Short* (113).

Dans notre étude, il existait à J21 une réduction de l'EVA douleur de 40,8% pour l'ensemble de l'échantillon, avec une amélioration plus marquée dans le groupe « protocole dépression » (50.7%), comparativement au groupe « protocole douleur » (31,8%). Néanmoins, l'EVA douleur continuait de s'améliorer à J35 (36.9%). Il n'existait pas de différence significative, ni entre les 2 protocoles à J21, ni entre les fins de traitement, soit J21 « protocole dépression » et J35 « protocole douleur ». Si l'on considère l'EVA à la fin du traitement soit J35 douleur et J21 dépression, l'amélioration pour l'ensemble de l'échantillon est de 44,5%. A J90 le pourcentage moyen de la réduction d'EVA par rapport à J0 était de 20,2% pour l'ensemble de l'échantillon, avec une moyenne de 13.1% pour le groupe « protocole douleur » et de 25,8% pour le groupe « protocole dépression ». Dans l'étude de *Short* (113), il était noté une réduction de la douleur de 29% au terme des 2 semaines de traitement. Par comparaison, des études contrôlées ont évalué l'efficacité de molécules qui sont

actuellement couramment utilisées dans la fibromyalgie, comme la duloxétine, le milnacipran et la prégabaline. Une amélioration moyenne entre 30% et 36% est à ce titre retrouvée dans des études évaluant la duloxétine (124,125,126), mais on peut noter également dans ces mêmes études 17 à 22% de « sorties d'études » pour effets secondaires. Dans une autre étude évaluant l'efficacité du milnacipran (127), on retrouvait 35 à 40 % d'amélioration du score de douleur selon la posologie employée à 15 semaines, et 39 à 42% à 27 semaines, mais là encore il était noté entre 20 et 27 % de sorties d'étude pour effets indésirables. Enfin dans 2 autres études portant sur l'efficacité de la prégabaline (128,129) dans la fibromyalgie, l'amélioration des scores de douleur oscillait entre 18 et 29% selon la posologie choisie, avec 8 à 32% de sorties d'études selon ces mêmes posologies (entre 150mg/j et 600mg/j). Même s'il s'agit d'une étude ouverte non contrôlée, nos résultats sont encourageants, de surcroît avec une très bonne tolérance puisque nous n'avons eu aucune sortie d'étude pour effets indésirables.

En outre, il est communément admis qu'une amélioration $\geq 30\%$ des scores de douleur correspond à une amélioration clinique importante. Une amélioration $\geq 50\%$ est un critère encore plus rigoureux (130).

Dans notre étude, pour ce premier seuil de 30%, on note à J21, dans le groupe « protocole dépression », que 80% des patients atteignent ce seuil contre 50% dans le groupe « protocole douleur », soit pour l'ensemble de l'échantillon 66,6% des patients. A noter qu'à J35, dans le groupe « protocole douleur » le taux augmente à 75%. De même, pour le 2^{ème} seuil de 50%, à J21 on comptabilise 50% et 0% respectivement dans les groupes « protocole dépression » et « protocole douleur », soit pour l'ensemble de la population étudiée un taux de 27,7%. A J35 dans le groupe « protocole douleur », ce taux atteint 25%. A J90, pour 28% de l'ensemble de l'échantillon, il existe encore une réduction d'EVA $\geq 30\%$, soit pour 5 des 18 patients (tableau 10). 3 patients font parti du « protocole douleur » soit 37% de ce sous-groupe et 2 patients font parti du « protocole dépression » soit 25% de ce sous-

groupe. Pour ce qui est du 2^{ème} seuil de 50% de réduction de L'EVA douleur, on comptabilise 2 patients faisant tous deux partie du groupe « protocole douleur » ce qui correspond à 25% du sous-groupe et à 11% de l'ensemble de la population étudiée. En regardant le pourcentage d'amélioration de l'EVA générale par rapport à J0 (J0 étant le 100%) :

Tableaux 10 - Pourcentage d'amélioration selon EVA

Entre J0 et J21 :

	Dépression	Douleur	Total
Personne avec une baisse d'EVA inférieure à 30%	2	4	6
Personne avec une baisse d'EVA supérieure à 30%	8	4	12
Total	10	8	18

P=0.180

Entre J0 et fin de traitement (J21 ou J35) :

	Dépression	Douleur	Total
Personne avec une baisse d'EVA inférieure à 30%	2	2	4
Personne avec une baisse d'EVA supérieure à 30%	8	6	14
Total	10	8	18

P=0.800

Entre J0 et J90 :

	Dépression	douleur	Total
Personne avec une baisse d'EVA inférieure à 30%	8	5	13
Personne avec une baisse d'EVA supérieure à 30%	2	3	5
Total	10	8	18

P=0.608

Voici dans le tableau 11, pour information, les proportions de sujets atteignant

ces seuils $\geq 30\%$ et $\geq 50\%$ au terme des suivis respectifs dans 4 des études précédemment citées.

Tableau 11 - Pourcentage d'amélioration de l'EVA selon les études

Etudes	Crofford (128)	Mease (127)	Arnold (124)	Russell (126)
Suivi	8 semaines	15 semaines	12 semaines	26 semaines
Molécule	Prégabaline	Milnacipran	Duloxétine	Duloxétine
$\geq 30\%$	38 à 48%	52 à 56%	55%	$\approx 50\%$
$\geq 50\%$	19 à 29%	34 à 37%	41%	34 à 40%

D'autre part, il existait une amélioration significative du FIQ entre J0 et J21 pour l'ensemble de la population étudiée, traduisant une amélioration de la qualité de vie de ces patientes. A J90, même s'il persistait une amélioration du FIQ par rapport à J0, celle-ci n'était pas significative. Les études de *Passard* (112), *Short* (113) et *Mhalla* (114) retrouvaient également une amélioration significative de la qualité de vie évaluée par le FIQ .

Concernant l'efficacité sur la thymie, il existait une amélioration significative du score de Beck entre J0 et J21, avec une amélioration encore plus marquée dans le groupe « protocole dépression », ce qui semble somme toute logique. En outre il est intéressant de noter qu'il a été retrouvé une corrélation entre l'amélioration du score de Beck entre J0 et J21 d'une part et l'amélioration de l'EVA douleur, du ressenti global et de la qualité de vie d'autre part, et ce, indépendamment du score de dépression initial. De même, à J90, il existait encore une amélioration significative pour l'ensemble de l'échantillon. L'amélioration de la thymie était comme à J21 plus importante dans le groupe « protocole dépression » mais la différence entre les 2 protocoles n'était pas significative. Par ailleurs, des 3 études (112,113,114), seule l'étude de *Short et al.*(113) a montré une amélioration de l'humeur, mais celle-ci était

différée, faisant émettre l'hypothèse que l'effet antalgique précédait l'effet antidépresseur. IL n'y avait pas de différences significatives concernant l'humeur et l'anxiété dans les études de *Passard* (112) et *Mhalla* (114) ; l'étude de *Carretero et al.* (115) n'a pas mis en évidence d'amélioration significative de l'humeur.

En ce qui concerne le sommeil, il existe également une amélioration significative entre J0 et J21, pour l'ensemble de l'étude et plus particulièrement pour le « protocole dépression » mais pas pour le groupe « protocole douleur ». A J90, il persistait une amélioration significative par rapport à J0 uniquement pour la qualité du sommeil pour l'ensemble de l'échantillon, et plus particulièrement dans le groupe « protocole douleur ». Dans l'étude de *Passard et al.* (112), il était noté une amélioration de la composante « sommeil » issue du BPI, et ce jusqu'au 30^{ème} jour.

Concernant la CGI, l'item 1, qui correspond à la gravité évaluée par l'examineur, s'améliore significativement entre J0 et J90, alors qu'il n'existait pas d'amélioration significative lors des visites intermédiaires. L'item 2, lui, se rapporte à l'amélioration évaluée par l'examineur ;il diminue significativement entre J21 et J90, ce qui traduit une perte d'efficacité.

Par rapport au catastrophisme et au *coping*, on a constaté une amélioration significative entre J0 et J90 uniquement pour le questionnaire de catastrophisme, pour l'ensemble de la population étudiée et non dans chaque sous-groupe. La faible persistance de l'effet au terme de l'étude pourrait éventuellement expliquer cela. Une évaluation intermédiaire de ces dimensions aurait peut-être pu montrer une modification mais nous avons considéré que celles-ci n'auraient pu être mises en évidence après un laps de temps si court, ces dimensions faisant appel à des cognitions dont la cinétique nécessite probablement des changements plus durables et plus solides.

Les résultats de notre étude semblent montrer une efficacité plus importante au terme de la phase de traitement du « protocole dépression » comparativement au « protocole douleur » en terme d'intensité des résultats même s'il n'était pas retrouvé de différence significative entre les 2 protocoles. Inversement, au terme de la phase de suivi, il semble exister une rémanence plus importante des effets du « protocole douleur », notamment aux vues de l'amélioration ressentie par le patient ainsi que sur la réduction de l'EVA. Cette plus grande persistance de l'effet pourrait être due à l'étalement du protocole de soin sur une période plus longue, lequel pourrait être potentiellement à l'origine de modifications plus durables du système de régulation centrale de la douleur. D'autre part, la perte d'efficacité dans les semaines suivant la phase de traitement pourrait suggérer la nécessité de réaliser des séances de « rappel » ou « d'entretien ». L'étude de *Mhalla et al.* pourrait orienter dans ce sens. En effet celle-ci était composée de 4 phases : la première consistait en des séances journalières pendant 1 semaine, la deuxième, 3 séances hebdomadaires. Pour la troisième, il s'agissait de séances bi-hebdomadaires à 3 reprises également. Enfin la dernière phase de traitement comportait 1 séance mensuelle pendant 4 mois. Les résultats montraient que lors des séances hebdomadaires ou bi-hebdomadaires, l'amélioration de la douleur était significative et restait relativement stable. Lors des séances mensuelles, l'effet était en revanche moins important mais demeurait significatif lors de 3 des 4 séances réalisées de manière mensuelle. Ceci laisse ainsi entrevoir la nécessité de réaliser des séances d'entretien de manière à pérenniser l'effet antalgique obtenu. De nouvelles études contre placebo, à large effectif et sur une période prolongée semblent donc nécessaires.

Sur les 20 patientes incluses dans l'étude, 2 ont abandonné, la première sans raison, et la deuxième en raison d'une pathologie intercurrente sans rapport ni avec la fibromyalgie ni avec le traitement par rTMS. Il n'y a eu aucune sortie d'étude pour effets indésirables, ni aucun effet secondaire sévère. Globalement le traitement a été bien toléré. Trois patientes ont ressenti des effets secondaires modérés

(céphalées ou asthénie), les autres patientes ayant ressenti des effets secondaires minimes et transitoires ou nuls.

Dans les 4 études citées précédemment (112,113,114,115), le traitement a été également très bien toléré. Dans l'étude de *Short* (113), il n'y a eu aucune sortie d'étude, et quelques effets secondaires non précisés. Dans l'étude de *Carretero* (115) un patient sur les quatorze qui composaient le groupe traitement a abandonné sans que la raison ait été précisée, et sept patients de ce même groupe ont mentionné des effets secondaires, à type de douleur de la nuque ou de céphalées pour six d'entre eux, et à type d'aggravation des symptômes dépressifs pour un d'entre eux. Dans l'étude de *Passard* (112) deux patients du groupe traitement ont abandonné au cours de l'étude. Quatre patients sur les treize restants ont rapporté des effets indésirables à type de céphalées principalement. Enfin dans l'étude de *Mhalla* (114), on peut relever un nombre de sorties d'étude relativement important (25%), dont 40% pour le groupe traitement et 60% pour le groupe placebo. Seule la sortie d'étude d'un des quatre patients du groupe traitement à avoir abandonné était dû à un effet indésirable. Cinq patients du groupe traitement ont mentionné des céphalées modérées et un autre a mentionné des vertiges transitoires.

Ainsi le traitement par rTMS semble être très bien toléré, surtout si quand on compare avec les études citées précédemment portant notamment sur les antidépresseurs. En effet dans les études de *Crofford* (128) et *Mease* (129) sur la prégabaline, respectivement 8 à 13% et 19 à 32% des patients ont abandonné en raison d'effets secondaires dus au traitement. De même, *Mease* dans son étude sur le milnacipran (127) retrouvait 19,6 à 27% de sorties d'étude pour effets secondaires. Enfin, dans les 3 études portant sur la duloxétine (124,125,126) il a été noté respectivement 22%, 17% et 18% de sorties d'étude pour effets indésirables.

Plusieurs limites sont à signaler dans notre étude. En premier lieu le fait qu'il s'agisse d'une étude de faisabilité, réalisée en ouvert et sans placebo. Par ailleurs, l'effectif est relativement faible et le nombre de patients nécessaire n'a pas été calculé au préalable. Enfin, la recherche de la zone cible de stimulation (cortex moteur préfrontal M1 gauche) s'est faite de manière empirique. L'utilisation de la neuronavigation avec la réalisation d'une IRM dédiée au préalable pourrait permettre d'être plus précis dans la localisation de la zone cible ainsi que de limiter les erreurs dues aux différences neuro-anatomiques inter-individuelles.

D'autres études contre placebo, en double-aveugle, avec localisation stéréotaxique de la zone cible et portant sur un large effectif sont nécessaires. Il serait également nécessaire d'y inclure des séances « d'entretien » et un suivi prolongé de plusieurs mois.

Les mécanismes pharmacologiques de l'action antalgique de la rTMS ne sont pas encore complètement élucidés.

Concernant le cortex moteur primaire (M1), c'est probablement par la modulation de certaines régions cérébrales distantes de M1, mais néanmoins fonctionnellement reliées, que la rTMS induirait ses effets antalgiques et non par l'activation directe des voies pyramidales.

Il semble exister des similitudes avec les mécanismes d'action induits par la stimulation *implantée* du cortex moteur, laquelle est utilisée pour le traitement de certaines douleurs neuropathiques réfractaires (131,132,133)

Plusieurs études de neuro-imagerie ont montré que les modifications hémodynamiques cérébrales induites tant par la rTMS (134,135,136,137,138,139) sur M1 ou le CPFDL que par la stimulation électrique épidurale implantée (140,141) ne sont pas limitées au système moteur, mais concernent un ensemble d'aires, à la fois corticales (gyrus cingulaire, cortex orbito-frontal et préfrontal, thalamus et

striatum) et sous-corticale (substance grise péri-aqueducale) impliquées dans l'organisation du message douloureux et sa modulation (142,143,144,145).

La rTMS pourrait ainsi modifier l'activité de certaines structures cérébrales impliquées dans la perception de la douleur et l'effet antalgique serait dû à l'activation des systèmes modulateurs de la douleur organisés dans le diencéphale et/ou dans les voies descendantes du tronc cérébral à la moelle épinière (146).

Il a en effet été proposé que la stimulation de M1 entraînerait une activation thalamique par des voies cortico-thalamiques, qui à son tour induirait une modulation de l'activité des structures corticales fonctionnellement impliquées dans la perception et la modulation de la douleur, comme le gyrus cingulaire antérieur et la substance grise péri-aqueducale.

Ces régions sont riches en récepteurs opioïdiques (147,148, 149) et participent aux réseaux cortico-sous-corticaux activés au cours de l'administration d'opioïdes chez l'homme.

De plus, des études animales ont montré que des micro-injections de morphine directement au sein de ces structures (150,151,152) induisaient des effets anti-nociceptifs.

Maarawi et al. (153) ont également montré que la stimulation corticale, au moyen d'électrodes épidurales implantées, était associée à une moindre disponibilité des récepteurs opioïdes dans plusieurs aires cérébrales, ceci étant interprété comme en faveur d'une synthèse d'opioïdes endogènes, ce qui serait directement en relation avec la réduction de la douleur ressentie chez ces patients.

Une autre étude portant sur le rôle du système opioïde endogène lors des rTMS (154), a montré que l'injection de naloxone diminuait significativement les effets antalgiques induits par la stimulation du cortex moteur primaire M1, alors que cela n'avait pas d'effet sur ceux induits par stimulation du cortex pré-frontal dorso-

latéral (CPFDL). Cela traduisait donc le rôle du système opioïde endogène d'une part dans l'effet antalgique des rTMS, et d'autre part la possibilité que cet effet antalgique mette en jeu des mécanismes différents selon la localisation de stimulation, notamment M1 ou CPFDL.

Ainsi donc, il est possible que l'effet antalgique de la rTMS sur M1 consiste en la modulation, au moyen du système opioïde endogène, de l'activité de neurones localisés dans une ou plusieurs de ces zones corticales ou sous-corticales.

En particulier, même si la naloxone ne bloque pas les effets de la rTMS sur CPFDL/CPM, on ne peut pas exclure que les effets de la stimulation de M1 soient occasionnés initialement par une connexion opioïdergique de M1 avec CPFDL/PMC, qui activerait par la suite un système modulateur de la douleur non-opioïdergique (au sein du CPFDL). Cette hypothèse d'une voie finale commune de l'analgésie potentiellement induite par ces 2 sites corticaux pourrait expliquer les effets similaires observés lors de la stimulation à la fois de M1 et du CPFDL, que ce soit en terme d'ampleur de la réponse ou de la réduction préférentielle de la douleur induite par le froid.

Il a également été évoqué que l'effet antalgique induit par stimulation rTMS de M1 pourrait être associé à des modifications des systèmes de modulation inhibiteurs intra-corticaux (155)

Concernant les mécanismes d'action de la stimulation du CPFDL sur la douleur, ceux-ci ont été moins explorés du fait d'une plus grande utilisation du cortex moteur primaire. Néanmoins, plusieurs études ont mis en évidence une efficacité significative de la stimulation du CPFDL (156, 157, 158).

L'utilisation du CPFDL comme zone de stimulation rTMS s'explique par son rôle dans la modulation du message douloureux, notamment du fait de ses connexions avec le système limbique ainsi que les structures du tronc cérébral impliquées dans le contrôle inhibiteur descendant (159).

L'état actuel de nos connaissances sur le mécanisme d'action de la rTMS sur le CPFDL suggère que ces stimulations ne dépendent pas de voies opioïdiques, mais plutôt de connexions non-opioïdiques cortico-corticales entre le CPFDL et des sites impliqués dans la perception de la douleur (comme le gyrus cingulaire antérieur ou l'insula) ou bien de connexions avec des structures sous-corticales diencéphaliques, via notamment des boucles cortico-thalamo-corticales (160).

A partir de ces hypothèses, des travaux ont mis en évidence que la stimulation du CPFDL entraînait une sécrétion de sérotonine (161) et de dopamine (162,163), deux neurotransmetteurs impliqués dans la modulation du message douloureux (164) dans les régions corticales et sous-corticales, en particulier le gyrus cingulaire antérieur et l'insula.

Ces mécanismes d'action nécessitent cependant d'être approfondis par des études ultérieures.

IX - CONCLUSION

*« l'homme ne se construit qu'en poursuivant
ce qui le dépasse »
André Malraux*

Parfait exemple de pathologie pouvant s'intégrer dans un modèle bio-psycho-social, la Fibromyalgie tend à devenir un véritable enjeu de santé publique, d'une part soutenue par une prévalence élevée, estimée à environ 2% de la population générale, et d'autre part en raison des coûts qui lui sont potentiellement liés, qu'ils soient directs (médicaments, hospitalisations, examens complémentaires) ou indirects (arrêts de travail, transports médicaux).

Malgré de récents progrès concernant son étiopathogénie et son approche, sa prise en charge demeure difficile, faute de thérapeutique idoine. Cette prise en charge doit par ailleurs être multidisciplinaire, à la fois médicale et paramédicale.

C'est pour cette raison que dans la fibromyalgie, l'utilisation des techniques thérapeutiques dites *non médicamenteuses* est fortement conseillée comme la balnéothérapie, la kinésithérapie « active », ainsi que le préconisent les recommandations de l'EULAR (46). La rTMS s'inscrit parfaitement dans cette optique.

Fort de son utilisation dans le domaine de la psychiatrie et notamment dans le traitement de l'Episode Dépressif Majeur, la rTMS est considérée comme un traitement bien toléré. Son utilisation dans la fibromyalgie est à la fois séduisante et récente, ce qui explique le peu d'études disponibles à l'heure actuelle.

Les résultats de notre étude ont montré la faisabilité d'un tel protocole de

soins en pratique clinique. Ils sont par ailleurs concordant avec les données de la littérature existantes à ce jour. Leur validité scientifique reste cependant limitée du fait d'une méthodologie réalisée sans condition placebo et sur échantillon de petite taille. Cependant nos résultats sont prometteurs vis-à-vis de l'amélioration ressentie, de la qualité de vie, de la douleur, et de la thymie, ceci avec une très bonne tolérance.

En revanche la perte d'efficacité quelques semaines après traitement pourrait être améliorée au moyen de séances d'entretien. De nouvelles études contrôlées, portant sur une population plus importante, de longue durée de suivi et avec la réalisation de séances d'entretien sont donc nécessaires, afin de pouvoir enfin proposer aux patients fibromyalgiques un traitement de fond efficace et bien toléré.

ANNEXES

Dossier d'Inclusion au protocole rTMS - Fibromyalgie

renseigné par DRD CHE

- protocole de stimulation « dépression »
- protocole de stimulation « douleur »

NOM :		Prénom :	
<i>composition du numéro patient</i>			
3 premières lettres du nom de naissance	2 premières lettres du prénom ou initiales du prénom composé	Date de naissance	jjmmaa
—	—	—	

Date :	Nom Evalueur :
--------	----------------

pages		J0	J21	J35	J90
2	Données générales	X			
3	Données paramédicales (critères inclusion)	X			
5	Histoire de la Maladie	X			
6	Traitement	X			
7	QIF	X	X	X	X
9	BDI	X	X	X	X
10	Questionnaire de catastrophisme (PCS)	X			X
11	CGI + Eva Douleur	X	X	X	X
12	Echelle visuelle analogique d'évaluation du sommeil	X	X	X	X
13	Adaptation française du Coping Strategies Questionnaire (CSQ-F)	X			X
14	Vérification des critères rTMS	X			
15	Recueil du consentement				
16	Récapitulatif des séances	X			
17	Fiche de rendez-vous patient				
19	Plaquette d'informations				

cases jaunes à cocher pour vérification et validation

Données générales

NOM Marital Prénom

NOM Patronymique

Sexe F M

Date de Naissance (jj/mm/aa) |_|_| | |_|_| | |_|_|

Adresse de résidence

.....

Tél. domicile : portable :

feuille à faxer au 05-55-43-11-11 (Département d'Arsonval CHE) pour programmation des séances

NOM et Prénom :

Vérification des critères d'inclusion et de non inclusion

Réponse nécessaire à tous les critères

Critères d'inclusion

Diagnostic de fibromyalgie oui non

Critères ACR 1990 oui non

- douleur > 3 mois oui non
- douleurs diffuses : côté gauche/côté droit oui non
au-dessus/dessous de la ceinture axiales
- $\geq 11/18$ points de Yunus oui non

Critères ACR 2010 oui non

- indice d'extension de la douleur ≥ 7 et score de sévérité des symptômes **3 à 6** oui non
- indice d'extension de la douleur ≥ 5 et score de sévérité des symptômes ≥ 9 oui non

Extension de la douleur : Localisation douloureuse au cours de la semaine précédente - score de 0 à 19

- ceinture scapulaire droite gauche
- bras droite gauche
- avant-bras droite gauche
- région fessière droite gauche
- cuisse droite gauche
- jambe droite gauche
- mâchoire droite gauche
- thorax
- abdomen
- dos partie supérieure
- dos partie inférieure
- nuque

Score de sévérité des symptômes : Les symptômes doivent être présents depuis au moins 3 mois - Total sur 12

item	0	1	2	3
fatigue	pas de symptômes <input type="checkbox"/>	symptôme modéré/intermittent <input type="checkbox"/>	symptôme considérable/fréquent <input type="checkbox"/>	symptôme sévère/permanent <input type="checkbox"/>
sommeil non reposant/ réveil difficile	pas de symptômes <input type="checkbox"/>	symptôme modéré/intermittent <input type="checkbox"/>	symptôme considérable/fréquent <input type="checkbox"/>	symptôme sévère/permanent <input type="checkbox"/>
symptômes cognitifs (oublis/trouble de la concentration)	pas de symptômes <input type="checkbox"/>	symptôme modéré/intermittent <input type="checkbox"/>	symptôme considérable/fréquent <input type="checkbox"/>	symptôme sévère/permanent <input type="checkbox"/>
sévérité des symptômes somatiques	pas de symptômes <input type="checkbox"/>	quelques symptômes : < 3 symptômes <input type="checkbox"/>	nombre modéré de symptômes : 4 à 6 symptômes <input type="checkbox"/>	nombre élevé de symptômes : ≥ 7 symptômes <input type="checkbox"/>

Liste des symptômes somatiques :

- Douleur musculaire, fatigabilité, faiblesse musculaire
- Troubles digestifs fonctionnels
- Sensation vertigineuse, vision brouillée
- Engourdissements, picotements, démangeaisons
- Thoracodynies, palpitations, sensation d'étouffer
- Bouche sèche, perte ou changement du goût
- Intolérance au soleil, rash cutané, peau fragile, cheveux cassants, perte de cheveux
- Acouphènes, troubles auditifs
- Mouvements involontaires, secousses
- Pollakiurie, dysurie, spasmes vésicaux
- Pensées récurrentes/obsédantes autour des symptômes
- Insomnie, dépression, nervosité

NOM et Prénom :

Critères d'inclusion : aucune case « non » ne doit être cochée

Etat douloureux présent depuis plus de 6 mois	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
EVA moyenne \geq 5	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
18 ans < âge < 70 ans	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
absence de modification thérapeutique le mois précédent	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
présence d'un traitement de fond (prégabaline, duloxétine, minalcipran, gabapentine, venlafaxine, laroxyl, et antalgique de niveau 1 ou 2)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
résidant sur limoges ou sa périphérie	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Critères de non inclusion : aucune case « oui » ne doit être cochée

Présence d'une comorbidité non équilibrée (thyroïdienne, cardio-vasculaire, hépatique, rénale)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Présence d'une comorbidité psychiatrique non stabilisée (trouble de personnalité, addictions, crise suicidaire, trouble de l'humeur non contrôlé)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Epilepsie active (crise durant les 6 derniers mois)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Antécédent de traumatisme cérébral ou chirurgie cérébrale	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Hypertension intra-cranienne	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Présence d'un pace-maker/implant métallique intracranien, cochléaire oculaire ou autre matériel prothétique contre-indiquant l'IRM	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Femme enceinte	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Traitement par clozapine, bupropion, méthadone, théophylline, ou bénéficiant d'une autre technique antalgique non médicamenteuse (kinésithérapie, balnéothérapie, relaxation, thérapie cognitivo-comportementale, hypnose, acupuncture)	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non
Majeur protégé : tutelle ou curatelle	<input type="checkbox"/> oui	<input type="checkbox"/> non

Si une case « oui » cochée, ne pas poursuivre le remplissage du dossier

LE PATIENT DONNE SON ACCORD POUR PARTICIPER A L'ETUDE oui non

Si non, raison du refus :

NOM et Prénom :

Fiche d'histoire de la maladie

Antécédents

.....

.....

.....

.....

Durée d'évolution des troubles

.....

.....

.....

Co-morbidités

.....

.....

.....

Facteur de stress/psychotraumatique

.....

.....

Douleur en général : *évaluation par EVA* : / **10**

Prénom :

Questionnaire de Mesure de l'Impact de la Fibromyalgie

NOM

PRENOM

DATE

Les questions qui suivent ont pour objectif de mesurer les conséquences de votre fibromyalgie sur votre santé. Les réponses que vous fournirez à ce questionnaire nous permettront de mieux connaître l'impact de cette maladie sur votre vie de tous les jours. Merci de bien vouloir répondre à toutes les questions :

- soit en mettant une simple croix X dans la case correspondant à la réponse choisie. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation.
- soit en indiquant d'un trait l'endroit où vous vous situez entre deux positions extrêmes comme dans l'exemple ci-dessous

Aucune douleur ————— | ————— *douleur très importante*

1 - Êtes-vous capable de (mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix, une par ligne)

	Toujours 0	La plupart du temps 1	De temps en temps 2	Jamais 3
Faire les courses				
Faire la lessive en machine				
Faire à manger				
Faire la vaisselle à la main				
Passer l'aspirateur				
Faire les lits				
Marcher plusieurs centaines de mètres				
Allez voir des amis ou de la famille				
Faire du jardinage				
Conduire une voiture				

Au cours des 7 derniers jours,

2 - Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien ? (*entourez le chiffre correspondant*)
Si vous n'avez pas d'activité professionnelle, passez à la question 5

0 1 2 3 4 5 6 7

3 - Combien de journées de travail avez-vous manqué à cause de votre fibromyalgie ?

0 1 2 3 4 5 6 7

4 - Les jours où vous avez travaillé, les douleurs ou d'autres problèmes liés à votre fibromyalgie vous ont-ils gêné(e) dans votre travail ? *Indiquez d'un trait l'endroit où vous vous situez entre les deux positions extrêmes*

Aucune gêne ————— *Gêne très importante*

5 - Avez-vous eu des douleurs ?

Aucune douleur ————— *Douleurs très fortes*

6 - Avez-vous été fatigué(e) ?

Pas du tout fatigué(e) ————— *extrêmement fatigué(e)*

7 - Comment vous-êtes vous senti(e) le matin au réveil ?

Tout à fait reposé ————— *extrêmement fatigué(e)*

8 - Vous-êtes vous senti(e) raide ?

Pas du tout raide ————— *extrêmement raide*

9 - Vous êtes-vous senti(e) tendu(e) ou inquiet(e) ?

pas du tout tendu(e) ————— *extrêmement tendu(e)*

10 - Vous êtes vous senti(e) déprimé(e) ?

pas du tout déprimé(e) ————— *extrêmement déprimé(e)*

Inventaire de dépression de Beck Traduction française : P. PICHOT	NOM-Prénom :	Date :
---	--------------	--------

Doit être rempli par le participant lui-même – à compléter sur place

Instructions : Ce questionnaire comporte 13 séries (A à M) de quatre propositions. Pour chaque série, entourez le numéro à droite qui décrit le mieux votre état actuel

A	Je ne me sens pas triste.....	<input type="checkbox"/>	0	A
	Je me sens cafardeux ou triste.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Je me sens tout le temps cafardeux ou triste, et je n'arrive pas à en sortir.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je suis si triste et si malheureux que je ne peux pas le supporter.....	<input type="checkbox"/>	3	
B	Je ne suis pas particulièrement découragé ni pessimiste au sujet de l'avenir.....	<input type="checkbox"/>	0	B
	J'ai un sentiment de découragement au sujet de l'avenir.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Pour mon avenir, je n'ai aucun motif d'espérer.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je ne sens qu'il y a aucun espoir pour mon avenir, et que la situation ne peut s'améliorer.....	<input type="checkbox"/>	3	
C	Je n'ai aucun sentiment d'échec dans ma vie.....	<input type="checkbox"/>	0	C
	J'ai l'impression que j'ai échoué dans ma vie plus que la plupart des gens.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Quand je regarde ma vie passée, tout ce que j'y découvre n'est qu'échecs gens.....	<input type="checkbox"/>	2	
	J'ai un sentiment d'échecs complet dans toute ma vie personnelle (dans mes relations avec mes parents, mon mari, ma femme, mes enfants).....	<input type="checkbox"/>	3	
D	Je ne me sens pas particulièrement insatisfait.....	<input type="checkbox"/>	0	D
	Je ne sais pas profiter agréablement des circonstances.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Je ne tire plus aucune satisfaction de quoi que ce soit.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je suis mécontent de tout.....	<input type="checkbox"/>	3	
E	Je ne me sens pas coupable.....	<input type="checkbox"/>	0	E
	Je me sens mauvais ou indigne une bonne partie du temps.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Je me sens coupable.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je me juge très mauvais, et j'ai l'impression que je ne vauds rien.....	<input type="checkbox"/>	3	
F	Je ne suis pas déçu par moi-même.....	<input type="checkbox"/>	0	F
	Je suis déçu par moi-même.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Je me dégoûte moi-même.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je me hais.....	<input type="checkbox"/>	3	
G	Je ne pense pas à me faire du mal.....	<input type="checkbox"/>	0	G
	Je pense que la mort me libérerait.....	<input type="checkbox"/>	1	
	J'ai des plans précis pour me suicider.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Si je le pouvais, je me tuerais.....	<input type="checkbox"/>	3	
H	Je n'ai pas perdu l'intérêt pour les autres gens.....	<input type="checkbox"/>	0	H
	Maintenant, je m'intéresse moins aux autres gens qu'autrefois.....	<input type="checkbox"/>	1	
	J'ai perdu tout l'intérêt que je portais aux autres gens, et j'ai peu de sentiments pour eux.....	<input type="checkbox"/>	2	
	J'ai perdu tout intérêt pour les autres, et ils m'indiffèrent totalement.....	<input type="checkbox"/>	3	
I	Je suis capable de me décider aussi facilement que de coutume.....	<input type="checkbox"/>	0	I
	J'essaie de ne pas avoir à prendre de décision.....	<input type="checkbox"/>	1	
	J'ai de grandes difficultés à prendre des décisions.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je ne suis plus capable de prendre la moindre décision.....	<input type="checkbox"/>	3	
J	Je n'ai pas le sentiment d'être plus laid qu'avant.....	<input type="checkbox"/>	0	J
	J'ai peur de paraître vieux ou disgracieux.....	<input type="checkbox"/>	1	
	J'ai l'impression qu'il y a un changement permanent dans mon apparence physique, qui me fait paraître disgracieux.....	<input type="checkbox"/>	2	
	J'ai l'impression d'être laid et repoussant.....	<input type="checkbox"/>	3	
K	Je travaille aussi facilement qu'auparavant.....	<input type="checkbox"/>	0	K
	Il me faut aussi un effort supplémentaire pour commencer à faire quelque chose.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Il faut que je fasse un très grand effort pour faire quoi que ce soit.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je suis incapable de faire le moindre effort.....	<input type="checkbox"/>	3	
L	Je ne suis pas plus fatigué que d'habitude.....	<input type="checkbox"/>	0	L
	Je suis fatigué plus facilement que d'habitude.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Faire quoi que ce soit me fatigue.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je suis incapable de faire le moindre travail.....	<input type="checkbox"/>	3	
M	Mon appétit est toujours aussi bon.....	<input type="checkbox"/>	0	M
	Mon appétit n'est pas aussi bon que d'habitude.....	<input type="checkbox"/>	1	
	Mon appétit est beaucoup moins bon maintenant.....	<input type="checkbox"/>	2	
	Je n'ai plus du tout d'appétit.....	<input type="checkbox"/>	3	

Merci

Questionnaire de catastrophisme (PCS) L. Sullivan - 1995	NOM-Prénom :	Date :
--	--------------	--------

Instructions :

Chacun d'entre nous peut présenter une douleur au cours de sa vie. Il peut s'agir d'un mal de tête, d'une douleur dentaire, d'une douleur musculaire ou articulaire. Il est fréquent que nous soyons confrontés à des situations génératrices de douleur, telles qu'une maladie, une blessure, des soins dentaires ou une intervention chirurgicale.

Nous souhaiterions savoir quels types de sentiments et d'émotions vous pouvez ressentir quand vous avez mal.

Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant plusieurs types de sentiments et émotions pouvant être associés à la douleur. Veuillez indiquer au moyen de l'échelle ci-dessous à quel point vous ressentez ces sentiments et émotions quand vous avez mal.

	score	0 pas du tout	1 un peu	2 modérément	3 beaucoup	4 en permanence
1	Je me préoccupe constamment de savoir si la douleur s'arrêtera	<input type="checkbox"/>				
2	J'ai l'impression que je ne pourrai pas continuer ainsi	<input type="checkbox"/>				
3	C'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais	<input type="checkbox"/>				
4	C'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi	<input type="checkbox"/>				
5	J'ai l'impression de ne plus pouvoir supporter la douleur	<input type="checkbox"/>				
6	J'ai peur que la douleur ne s'aggrave	<input type="checkbox"/>				
7	Je ne cesse de penser à d'autres expériences douloureuses	<input type="checkbox"/>				
8	Je souhaite avec angoisse que la douleur disparaisse	<input type="checkbox"/>				
9	Je ne peux pas m'empêcher d'y penser	<input type="checkbox"/>				
10	Je ne cesse de penser à quel point ça fait mal	<input type="checkbox"/>				
11	Je ne cesse de penser à quel point je veux que la douleur disparaisse	<input type="checkbox"/>				
12	Il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur	<input type="checkbox"/>				
13	Je me demande s'il va m'arriver quelque chose de grave	<input type="checkbox"/>				

CGI Clinical Global Impressions	NOM-Prénom :	Date :
---	--------------	--------

INSTRUCTIONS

Compléter l'item 1 (gravité de la maladie) lors de l'évaluation initiale (*le score doit être supérieur ou égal à 5 pour permettre l'inclusion*) et des évaluations suivantes. Les items 2 et 3 seront omis lors de l'évaluation initiale en cochant 0 (non évalué).

<p>1 - Gravité de la maladie En fonction de votre expérience clinique totale avec ce type de patient, quel est le niveau de gravité des troubles mentaux actuels du patient ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué <input type="checkbox"/> 0 ▪ Normal, pas du tout malade <input type="checkbox"/> 1 ▪ A la limite <input type="checkbox"/> 2 ▪ Légèrement malade <input type="checkbox"/> 3 ▪ Modérément malade <input type="checkbox"/> 4 ▪ Manifestement malade <input type="checkbox"/> 5 ▪ Gravement malade <input type="checkbox"/> 6 ▪ Parmi les patients les plus malades <input type="checkbox"/> 7 	
<p>2 - Amélioration globale Evaluer l'amélioration totale qu'elle soit ou non, selon votre opinion, due entièrement au traitement médicamenteux. Comparé à son état au début du traitement, de quelle façon le patient a-t-il changé ?</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Non évalué <input type="checkbox"/> 0 ▪ Très fortement amélioré <input type="checkbox"/> 1 ▪ Fortement amélioré <input type="checkbox"/> 2 ▪ Légèrement amélioré <input type="checkbox"/> 3 ▪ Pas de changement <input type="checkbox"/> 4 ▪ Légèrement aggravé <input type="checkbox"/> 5 ▪ Fortement aggravé <input type="checkbox"/> 6 ▪ Très fortement aggravé <input type="checkbox"/> 7 	
<p>3 - Index thérapeutique Evaluer cet item uniquement en fonction de l'effet du médicament. Choisissez les termes qui décrivent le mieux les degrés d'efficacité thérapeutique et d'effets secondaires et entourez le nombre qui se trouve à l'intersection. Exemple : l'effet thérapeutique est évalué comme "modéré" et les effets secondaires sont jugés comme "n'interférant pas significativement avec le fonctionnement du patient" : cochez 06</p>		

Effet thérapeutique	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important - amélioration marquée : disparition complète ou presque complète de tous les symptômes	<input type="checkbox"/> 01	<input type="checkbox"/> 02	<input type="checkbox"/> 03	<input type="checkbox"/> 04
Modéré - amélioration nette : disparition partielle des symptômes	<input type="checkbox"/> 05	<input type="checkbox"/> 06	<input type="checkbox"/> 07	<input type="checkbox"/> 08
Minime - très légère amélioration qui ne modifie pas le fonctionnement du patient	<input type="checkbox"/> 09	<input type="checkbox"/> 10	<input type="checkbox"/> 11	<input type="checkbox"/> 12
Nul ou aggravation	<input type="checkbox"/> 13	<input type="checkbox"/> 14	<input type="checkbox"/> 15	<input type="checkbox"/> 16
<input type="checkbox"/> Non évalué				

EVALUATION DOULEUR (J21-J35-J90)

Comment évaluez-vous votre douleur acutellement sur une échelle de 0 à 10 :

Par rapport au précédent entretien, quel est le pourcentage d'amélioration de votre état douloureux :

Echelle visuelle analogique d'évaluation du sommeil L. Sullivan - 1995	NOM-Prénom :	Date :
--	--------------	--------

Instructions :

Indiquez d'une barre verticale l'endroit de la ligne qui correspond le mieux à votre expérience de la nuit précédente. Les extrémités de la ligne correspondent à une appréciation extrême.

*J'ai mis
longtemps
à m'endormir*



*Je me suis
endormi
immédiatement*

*J'ai dormi très
peu de temps*



*J'ai dormi
longtemps*

J'ai mal dormi



J'ai bien dormi

*Je me sens
somnolent*



*Je me sens frais
et dispos*

Adaptation française du Coping Strategies Questionnaire (CSQ-F) S. Irachabal, M. Copeau, N. Rasclé et M. Bruchon-schweitzer	NOM-Prénom :	Date :

Dans quelle mesure utilisez-vous les stratégies proposées ci-dessous pour faire face à votre douleur au quotidien ? Remplissez vous-même ce questionnaire de la manière la plus spontanée possible, ceci ne vous prendra que quelques minutes.

Quand j'ai mal...

score		0	1	2	3
		jamais	parfois	souvent	très souvent
1	J'essaie de prendre de la distance par rapport à la douleur, comme si elle était dans le corps de quelqu'un d'autre.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
		pas du tout	un peu	modérément	beaucoup
2	J'essaie de penser à quelque chose d'agréable	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3	C'est terrible et j'ai l'impression que jamais ça n'ira mieux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4	Je prie Dieu que ça ne dure pas longtemps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5	J'essaie de ne pas penser à la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6	J'essaie de ne pas y penser comme si c'était mon corps, mais plutôt comme quelque chose séparé de moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7	Je ne porte aucune attention à la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8	Je fais comme si elle n'était pas là	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9	Je m'inquiète tout le temps de savoir si ça va finir	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10	Je repense à des moments agréables du passé	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11	Je pense à des personnes avec lesquelles j'aime être	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12	Je prie pour que la douleur disparaisse	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13	J'imagine que la douleur est en dehors de mon corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14	Je continue comme si de rien n'était	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15	Je fais quelque chose que j'aime comme regarder la télé ou écouter de la musique	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16	J'ai l'impression de ne plus pouvoir supporter la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17	J'ignore la douleur	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18	Je compte sur ma foi en Dieu	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
19	J'ai l'impression de ne plus pouvoir continuer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20	Je pense aux choses que j'aime faire	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
21	Je fais comme si la douleur ne faisait pas partie de moi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

VÉRIFICATION DES CONTRE-INDICATIONS SPECIFIQUES rTMS

(à compléter par le médecin du CHE pratiquant la rTMS)

Présence de contre-indications médicales	Présence de stimulateur cardiaque (pace-maker)	<input type="checkbox"/>	
	Présence de défibrillateur cardiaque	<input type="checkbox"/>	
	Présence de matériel métallique <i>au moindre doute, demander une radio FP avec avis du radiologue</i> = contre-indication	intra-crânien (clip et implant électronique)	<input type="checkbox"/>
		implant cochléaire, auditif <i>si oui joindre l'avis ORL</i>	<input type="checkbox"/>
		oculaire, implant cristallin <i>si oui joindre l'avis Ophtalmo</i>	<input type="checkbox"/>
	Présence d'antécédent de traumatisme crânien sévère	<input type="checkbox"/>	
	Présence d'hypertension intracrânienne	<input type="checkbox"/>	
Présence de comitialité active	<input type="checkbox"/>		
Présence de contre-indications techniques	n'est pas capable de rester assis, immobile 30 minutes au moins	<input type="checkbox"/>	
	n'est pas disponible durant 4 semaines	<input type="checkbox"/>	
Présence de contre-indications légales	Age inférieur à 18 ans	<input type="checkbox"/>	
	Non acceptation du traitement rTMS	<input type="checkbox"/>	

Une seule case validée entraîne la présence d'une contre-indication et rend le traitement impossible

 **Lors des séances, le patient ne doit pas être porteur de bijoux et/ou piercing au niveau du visage (oreilles, sourcils, nez, lèvres, langue...).**
Les dentiers mobiles, appareils auditifs doivent être posés avant la séance.

Je soussignée, Docteur

certifie que M. - Mme - Melle

ne présente aucune contre-indication à la pratique de séances de stimulation magnétique transcranienne dans le cadre de l'Etude sur la faisabilité du traitement de la Fibromyalgie par rTMS.

Le patient bénéficiera du protocole

dépression zone ciblée : M1
nombre de séances : 15

douleur : zone ciblée : M1
nombre de séances : 11

Date

Signature

FORMULAIRE D'INFORMATION ET D'ACCORD POUR LE PROTOCOLE FIBROMYALGIE ET rTMS

Vous souffrez de fibromyalgie. Il s'agit d'un syndrome douloureux chronique dont la cause, l'origine ne sont pas encore complètement élucidées. Des travaux récents de neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence des anomalies de fonctionnement de certaines régions du cerveau chez des patients souffrant de fibromyalgie.

Des travaux récents proposent une technique thérapeutique non médicamenteuse et non invasive: la stimulation magnétique transcrânienne répétée. Elle consiste à stimuler par un champ magnétique certaines zones du cerveau, de manière à améliorer vos douleurs.

Il s'agit d'un traitement non douloureux et bien toléré, mais qui reste pour le moment du domaine de l'innovation thérapeutique. Néanmoins, les résultats plus que prometteur des dernières études laissent à penser que cette technique serait susceptible de vous apporter un bénéfice et un soulagement.

Cette technique nécessite la répétition des séances d'environ 1h au début puis 1/2h – 3/4h, soit tous les jours du lundi au vendredi, 3 semaines de suite, soit tous les jours pendant 1 semaine suivie de 2 semaines avec 2 séances par semaine, puis 2 semaines avec une séance par semaine. Vous bénéficierez de l'un ou l'autre protocole, la détermination sera aléatoire.

Il s'agit d'une technique simple, non invasive et ne nécessitant pas d'anesthésie générale.

Durant la séance vous êtes confortablement assis dans un fauteuil de dentiste, avec un bonnet sur les cheveux.

Vous ne devez pas bouger pendant la vingtaine de minute de traitement.

Un gros aimant est appliqué sur la tête au moyen d'un bras articulé.

Cette technique est indolore.

Vous entendrez un bruit sec et répété comme un métronome à chaque impulsion de stimulation.

Il n'y a pas d'effets secondaires majeurs.

Le seul désagrément de cette technique est la perception du bruit de la machine.

Quelques maux de tête peuvent survenir transitoirement.

La seule structure dans la région Limousin disposant de cette technique est le département de recherche médicale du centre hospitalier Esquirol et dirigé par le Docteur Malauzat.

Le transport ne peut pas être pris en charge par la sécurité sociale.

> **Acceptez vous de recevoir ce traitement par rTMS ?** OUI NON

Nom : Prénom :

Date : Signature :

Signature et cachet du médecin :

NOM et Prénom :

Récapitulatif des Séances

(à compléter par la secrétaire du département d'Arsonval, unité rTMS)

Les séances ont lieu du lundi au vendredi

protocole « dépression »

protocole « douleur »

Protocole « DÉPRESSION »		dates	Intervenant
J0	EVALUATION		
	séance 1		
	séance 2		
	séance 3		
	séance 4		
	séance 5		
	séance 6		
	séance 7		
	séance 8		
	séance 9		
	séance 10		
	séance 11		
	séance 12		
	séance 13		
	séance 14		
	séance 15		
J21	EVALUATION		
J90	EVALUATION		

Protocole « DOULEUR »		dates	Intervenant
J0	EVALUATION		
	séance 1		
	séance 2		
	séance 3		
	séance 4		
	séance 5		
	séance 6		
	séance 7		
	séance 8		
	séance 9		
J21	EVALUATION		
	séance 10		
	séance 11		
J35	EVALUATION		
J90	EVALUATION		

FICHE RENDEZ-VOUS de M. Mme MelleProtocole de soins par **rTMS (Stimulation Magnétique Transcranienne)****Centre Hospitalier Esquirol**bâtiment **Cabanis, 1er étage** (*voir plan sur plaquette d'informations*)

15 rue du Dr Marcland - LIMOGES

tél. **05.55.43.11.02**

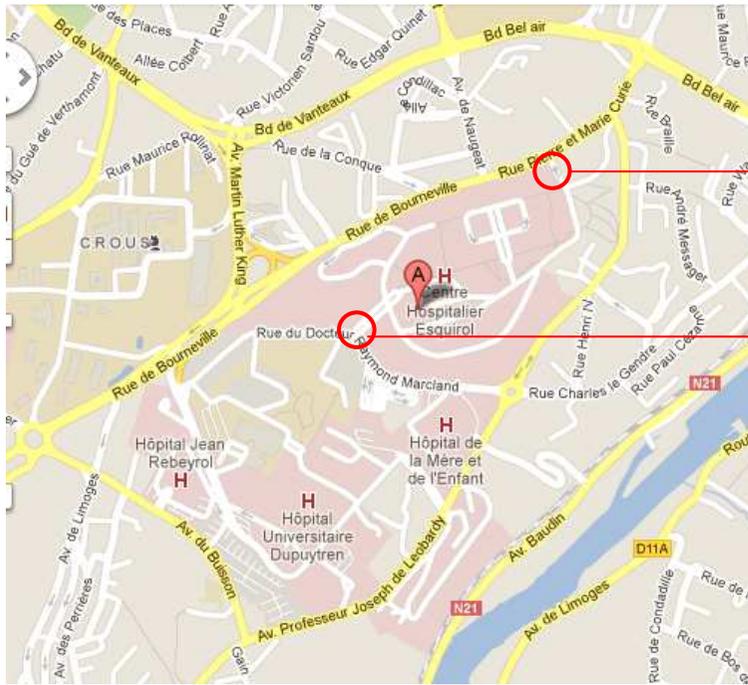
Protocole 1DE		<i>dates</i>	<i>Heures</i>	<i>Intervenants</i>
J0	EVALUATION			
	séance 1			
	séance 2			
	séance 3			
	séance 4			
	séance 5			
	séance 6			
	séance 7			
	séance 8			
	séance 9			
	séance 10			
	séance 11			
	séance 12			
	séance 13			
	séance 14			
	séance 15			
J21	EVALUATION			
J90	EVALUATION			

FICHE RENDEZ-VOUS de M. Mme MelleProtocole de soins par **rTMS (Stimulation Magnétique Transcranienne)****Centre Hospitalier Esquirol**bâtiment **Cabanis, 1er étage** (*voir plan sur plaquette d'informations*)

15 rue du Dr Marcland - LIMOGES

tél. 05.55.43.11.02

Protocole 2DO		<i>dates</i>	<i>Heures</i>	<i>Intervenants</i>
J0	EVALUATION			
	séance 1			
	séance 2			
	séance 3			
	séance 4			
	séance 5			
	séance 6			
	séance 7			
	séance 8			
	séance 9			
J21	EVALUATION			
	séance 10			
	séance 11			
J35	EVALUATION			
J90	EVALUATION			

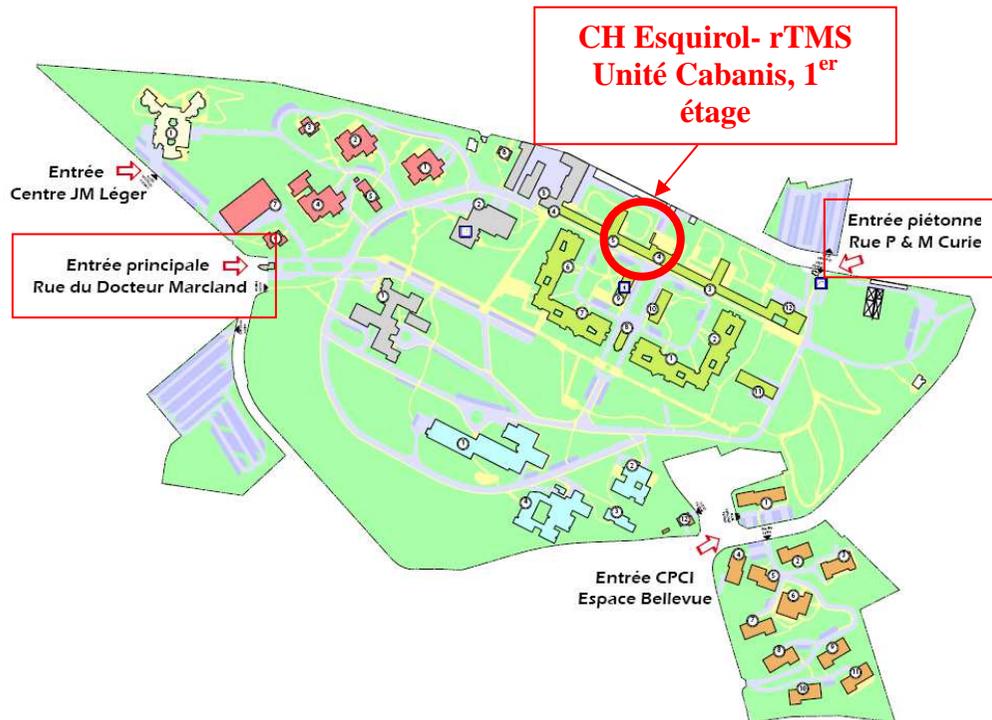


Entrée piétonne
rue P. & M. Curie

Entrée principale
rue du Dr Marcland



Stimulation Magnétique Transcranienne
Département d'Arsonval
 Pôle Recherche-Evaluation-Information Médicale
 en Psychiatrie du Limousin
 REIM PsyL



 Centre Hospitalier Esquirol, 15 rue du Dr Marcland-87025 LIMOGES cedex
 standard 05-55-43-10-10
 contact secrétariat rTMS : tél. 05-55-43-11-02 fax 05-55-43-11
drd@ch-esquirol-limoges.fr

 Centre Hospitalier Universitaire, 2 av. Martin-Luther-King - 87000 LIMOGES
 Service de Rhumatologie

Document d'Information pour les patients et/ou leurs proches concernant la Stimulation Magnétique Transcranienne répétée ou rTMS

Ce document résume les informations principales concernant ce traitement.

QU'EST-CE QUE LA rTMS ?

La rTMS est une technique de soins en cours d'évaluation, appliquée en France comme dans la plupart des pays étrangers, selon un protocole rigoureux issu de la recherche médicale.

Au centre Hospitalier Esquirol, elle est utilisée principalement dans le traitement des dépressions résistantes. Elle est déjà agréée aux USA par la FDA pour le traitement de certaines dépressions pharmaco-résistantes.

Il s'agit d'un traitement non douloureux et bien toléré, mais qui reste pour le moment du domaine de l'innovation thérapeutique. Néanmoins, les résultats plus que prometteurs des dernières études sur les fibromyalgies laissent à penser que cette technique serait susceptible d'apporter un bénéfice et un soulagement.

Elle consiste à une stimulation de zones ciblées du cerveau par des courants magnétiques délivrés par voie externe.

La seule structure dans la région Limousin disposant de cette technique est le département de recherche médicale du Centre Hospitalier Esquirol, dirigé par le Docteur Malauzat.

QUELS SONT LES BÉNÉFICES DE LA rTMS ?

Certains malades ne réagissent pas, insuffisamment ou trop tardivement aux traitements (médicamenteux et/ou psychothérapeutiques) utilisés habituellement. La rTMS peut alors constituer une nouvelle possibilité thérapeutique.

Au delà de son efficacité, les principaux avantages de la rTMS sont représentés par sa très bonne tolérance lorsque les contre-indications ont été respectées, et le fait qu'elle ne nécessite ni anesthésie, ni piqûre intramusculaire ou intraveineuse, ni ingestion de produit. En matière de contrainte, elle peut être comparée à une simple échographie.

QUELS PEUVENT ÊTRE LES RISQUES DU TRAITEMENT ?

Cette technique est indolore. Il n'y a pas d'effets secondaires majeurs. Dans quelques cas, ont été rapportés maux de tête transitoires et des contractions musculaires au niveau du cuir chevelu pendant la stimulation.

Les contre-indications absolues sont :

- la présence d'éclat métallique ou d'implant intracrânien (*sauf les implants dentaires*)
- les maladies épileptiques,
- les porteurs de stimulation ou défibrillateur cardiaque implanté ou externe,
- grossesse.

POURQUOI VOUS A-T-ON PROPOSÉ LA rTMS ?

Vous souffrez de fibromyalgie. Il s'agit d'un syndrome douloureux chronique dont l'origine n'est pas encore complètement élucidée. Des travaux récents de neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence des anomalies de fonctionnement de certaines régions du cerveau chez des patients souffrant de fibromyalgie et suggèrent une technique thérapeutique non médicamenteuse et non invasive: la stimulation magnétique transcrannienne répétée.

COMMENT SE DÉROULE LE TRAITEMENT ?

La stimulation magnétique transcranienne répétée nécessite votre adhésion et coopération ; aucune prémédication n'est nécessaire.

Un gros aimant est positionné au dessus de la tête au moyen d'un bras articulé.

Confortablement installé sur un fauteuil type relaxation pendant la vingtaine de minutes de traitement, vous devez rester immobile.

Vous entendez un bruit sec et répété comme un métronome à chaque impulsion de stimulation. Ce bruit est le principal désagrément de cette technique.

Quelques contractions musculaires du cuir chevelu et maux de tête peuvent survenir transitoirement.

Tous les bijoux, piercing et prothèses dentaires, auriculaires, lunettes, ainsi que montre, téléphone portable, ipod doivent être retirés avant la séance.

Cette technique nécessite la répétition des séances (1h00 la 1^{ère} séance puis 30mn à 45mn les autres séances) :

- soit tous les jours du lundi au vendredi sur 3 semaines consécutives (15 séances au total)
- soit une séance tous les jours pendant 1 semaine, puis une séance sur 2 jours les 2 semaines suivantes, puis une seule séance sur 2 semaines (11 séances au total).

Vous bénéficierez de l'un ou l'autre protocole, la détermination sera aléatoire.

Le traitement par rTMS implique pour vous aucun frais, ni facturation tant à vous qu'à votre mutuelle. Par contre, le transport ne peut pas être pris en charge par la sécurité sociale.

Si vous souhaitez des précisions ou d'autres informations, n'hésitez pas à les demander. L'ensemble de l'équipe soignante se rendra disponible pour en parler avec vous et avec votre entourage si vous le désirez.

BIBLIOGRAPHIE

1. Inanici F, Yunus MB. History of fibromyalgia: past to present. *Curr Pain Headache Rep.* 2004 Oct;8(5):369-78.
2. Balfour W. Observations on the pathology and cure of rheumatism. *Edimb Med Surg J.* 1815;11:168-187.
3. Valleix FL. *Traité des névralgies ou affections douloureuses des nerfs.* Paris: JB Bailliere ;1841 :266-594.
4. Beard G. Neurasthénia or nervous exhaustion. *Boston Med Surg J* 1869;3:217-220.
5. Reid S, Wessely S. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia : approaches to management. *Curr Opin Psychiatry* 1999;12:727-732.
6. Quintner JL, Cohen ML. Fibromyalgia falls out of a fallacy. *The lancet* 1999;353:1092-1104.
7. Gowers WR . Lumbago. Its lessons and analogues. *BMJ* 1904;1:117-121.
8. Good M. Five hundred cases of myalgia in the British Army, *Ann Rheum Dis.* 1942 december;3(2):118-138.
9. Boland EW, Corr WP. Psychogenic Rheumatism. *J.A.M.A* 1943;123:805.
10. Telling W. Nodular Fibromyositis - an Every day affliction and its Identity with so-called Muscular Rheumatism. *The Lancet* 1:154-158.
11. Schade II. Untersuchungen in der Erkaltungsfrage. 111: Ueber den rheumatismus, insdesondere den muskelerheumatismus (myogelose). *Munch blud Wschr* 1921, 68:418-420.
12. Albee F. Myofiscitis - a Pathological Explanation of any Apparently Dissimilar Conditions. *American Journal of Surgery* 3:523-533.
13. Murray G. Myofibrositis as simulator of other maladies. *The Lancet*, 1929;1:113-116.
14. Clayton E. Fibrositis. *The Lancet*, 1930;1:1420-1423.
15. Hench PK. Nonarticular Rheumatism, Twenty-Second Rheumatism Review: Review of the American and English Literature for the years 1973 and 1974, *Arthritis and Rheumatism*,1976; Supplement 19:1081-1089.
16. Smythe HA, Moldofsky H. Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome. *Bull Rheum Dis.* 1977-1978;28(1):928-931.
17. Yunus MB, Masi AT, Calabro JJ, Miller KA, Feigenbaum SL. Primary fibromyalgia (fibrositis) : clinical study of 50 patients with matched normal controls *Semin Arthritis Rheum* ; 1981;vol 11 n°1pp.151-171.
18. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990;33:160-172.
19. Dadabhoy, D., Crofford, L.J., Spaeth et al. Evidence-based biomarkers for fibromyalgia syndrome . *Arthritis Research & Therapy*, 2008;10:211 -229.

20. Rainville, P., Duncan, G.H., Price, D.D., et al. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997;27:968-971.
21. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J, Muscle biopsy in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*;1986;15(1):1-6.
22. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome: a controlled and blinded study. *J Rheumatol*. 1989 Jan;16(1):97-101.
23. Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, Fletcher EM. Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J rheumatol*. 1990 oct;17(10):1380-5.
24. Schlinger JL, Perrin AE, Grunenberg F, Goichot B. Hormonal perturbations in fibromyalgia. *Ann Endocrinol* 2001;62:542-8.
25. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997;24:1384-9.
26. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, Ward JA, Grady AP, Derman S, et al. The effects of delta sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects: correlations with insulin-like growth factor 1. *J Rheumatol* 1998;25:1180-6.
27. Bennett RM, Clark SC, Walczyk JA. A randomized, double blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998;104:227-31.
28. Price DD, Staur R. Neurobiology of fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005; 32(suppl.75):22-28.
29. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD, Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003;101:167-174.
30. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalej JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994;37:1593-1601.
31. Giovengo SL, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999;26:1564-9.
32. Houvenagel E, Forzy G, Leloire O, Gallois P, Hary S, Hautecoeur P, et al. Mono-amines du liquide céphalo-rachidien dans la fibromyalgie primitive. *Rev Rhum Mal Osteoartic* 1990 ;57 :21-3.
33. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992;35:550-6.
34. Eisinger J. *Générique de fin. Myalgies - international* 2002;2(4):48.
35. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le-Lay K, Caubère JP, et al. Etude de la prevalence de la fibromyalgie dans la population Française. *Revue du Rhumatisme* 2009 ;76 :274-278.
36. White KP, Harth M, Speechley M, et al. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London fibromyalgia epidemiology study screening questionnaire. *J Rheumatol* 1999;26:880-884.
37. Cherin P. *Actualités dans la fibromyalgie. Médecine et Longévité* 2011 ;3 :3-14
38. Maquet D, Croisier JL, Crielaard JM. Le point sur la fibromyalgie. *Ann Réadaptation Méd Phys* 2001 ;44 :316-325.
39. Branco JC, Bannwarth B, Failde I, Abello Carbonell J, Blotman F, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 2010;39(6):448-453.

40. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis rheum* 1995;38:926-938.
41. Kwiateck R, Barnden L, Tedman R et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia : single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontin tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000;43 (12),2823-2833.
42. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, et al. 99mTc-ECD Brain Perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;34:130-4.
43. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2002;46:1333-1343.
44. Giesecke T, Gracely RH, Williams DA, et al. The relationship between depression, clinical pain, and experimental pain in a chronic pain cohort. *Arthritis Rheum* 2005;52:1577-1584.
45. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004;127:835-843.
46. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536–541.
47. Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, et al. The intravenous ketamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain* 2006; 7(6):391-8.
48. Van Koulil S, Effting M, Kraaimaat FW, et al. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Ann Rheum Dis* 2007;66:571-581.
49. Brakemeier EL, Luborzewski A, Danker-Hopfe H, Kathmann N, Bajbouj M, Positive predictors for antidepressive response to prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *J psychiat Res* 2007;41:395-403
50. Deng ZD, Peterchev AV, Lisamby SH. Coil design considerations for deep-brain transcranial magnetic stimulation (dTMS). *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc* 2008;2008:5675-9
51. Roth Y, Amir A, Levkovitz Y, Zangen A. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. *J Clin Neurophysiol* 2007;24:31-8
52. Salvador R, Miranda PC, Roth Y, Zangen A. High permeability cores to optimize the stimulation of deeply located brain regions using transcranial magnetic stimulation. *Phys Med Biol* 2009;54:3113-28
53. Little JT, Kimbrell TA, Wassermann EM, Grafman J, Figueras S, Dunn RT, et al. Cognitive effects of 1- and 20-hertz repetitive transcranial magnetic stimulation in depression : preliminary report. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:119-24
54. Pascual-Leone A, Valls Sole J, Wasserman EM, Hallet M. Response to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 1994;117:847-58
55. Post A, Keck M.E 2001. Transcranial magnetic stimulation as a therapeutic tool in psychiatrie : what do we know about the neurobiological mechanism ? *J Psychiatry Res* 35:193-215
56. Ever S, Hengst K, Pecuch P.W.2001. The impact of repetitive magnetic stimulation on pituitary hormone levels and cortisol in healthy subjects. *J Affect Disord* 66 : 83-88

57. George M.S. et al. 1996 Changes in mood and hormone levels after rapid-rate transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the prefrontal cortex. *J neuropsychiatry Clin Neurosci* 8 : 172-180
58. Pridmore S. 1999. Rapid transcranial magnetic stimulation and normalization of the dexamethasone suppression test. *Psychiatry Clin Neurosci* 53 : 33-37
59. Szuba M.P et al. Acute mood and thyroid stimulation hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. *Biol Psychiatry* 50 : 22-27
60. Keck M E et al. 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation increases the release of dopamine in the mesolimbic and mesostriatal system. *Neuropharmacology* 43 : 101-109
61. Juckel G, Mendlin A, Jacobs BL. 1999. Electrical stimulation of rat medial prefrontal cortex enhance forebrain serotonin output : implications for electroconvulsive therapy and transcranial magnetic stimulation in depression. *Neuropsychopharmacology* 21 : 391-398
62. Maeda F, Keenan JP, Tonnos JM, Topka H, Pascual-Leone A, 2000.modulation of corticospinal excitability by repetitive transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol* 111:800-005.
63. Keck et al. 2000. Acute transcranial magnetic stimulation of frontal brain regions selectively modulates the release of vasopressin, biogenic amines and amino acids in the rat brain. *Eur J Neurosci* 12 : 3713-3720
64. Muller MB, Toschi N, Kresse AE, Post A, Keck ME, 2000. Long-term repetitive transcranial magnetic stimulation increases the expression of brain-derived neurotrophic factor and cholecystokinin mRNA, but not neuropeptide tyrosine mRNA in specific areas of rat brain. *Neuropsychopharmacology*:23;205-215
65. Ji RR, Schlaepfer TE, Aizenman CD, Epstein CM, Qiu D, Huang JC, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation activates specific regions in the rat brain. *PNAS* 1998;95:15635-40
66. Hausmann A, Weis C, Marksteiner J, Hinterhuber H, Humpel C. Chronic repetitive transcranial magnetic stimulation enhances c-fos in the parietal cortex and hippocampus. *Mol Brain RES* 2000;76:355-62
67. Speer AM, Kimbrell TA, Wasserman EM, J DR, Willis MW, Herscovitch P, et al. Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2000;48:1133-41.
68. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A, Safety of TMS consensus group. Safety, ethical considerations, and applications guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol* 2009;120:2008-39
69. Lefaucheur JP, 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. *Clinical Neurophysiology* 2011 ;41 :221-295
70. Wasserman EM. Risk and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation : report and suggest guidelines from the International Workshop of the safety of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation, June 5-7, 1996. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;108:1-16
71. Tassinari CA, Cincotta M, Zaccara G, Michelucci R. Transcranial magnetic stimulation and epilepsy. *Clin Neurophysiol* 2003 ;114 :777-98
72. 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* 2007;10:521-8

73. Loo C, Sachdev P, Elsayed H, McDarmont B, Mitchell P, Wilkinson M, et al. Effects of a 2-to 4-week course of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on neuropsychologic functioning, electroencephalogram, and auditory threshold in depressed patients. *Biol Psychiatry* 2001;49:615-23
74. Pascual-Leone A, Cohen LG, Shotland LI, Dang N, Pikus A, Wassermann EM, et al. No evidence of hearing loss in humans due to transcranial magnetic stimulation. *Neurology* 1992;42:647-51
75. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisamby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorders: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry* 2008;69:222-32.
76. Fietta P, Fietta P, Manganelli P. Fibromyalgia and psychiatric disorders. *Acta Biomed* 2007;78:88-95.
77. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord* 2011;128(3):262-6.
78. Russel IJ, Raphael KJ. Fibromyalgia syndrome: presentation, diagnosis, and vulnerability. *CNS Spectr* 2008;13(3 suppl.5):6-11.
79. Rose S, Cottencin O, Chouraki V, Wattier J-M, Houvenagel E, Vallet B et al. Importance des troubles de la personnalité et des comorbidité psychiatriques chez 30 patients atteints de fibromyalgie. *Press Med* 2009 ;38(5) :695-700.
80. Wolfe F, Cathey MA, Kleinheksel SM, Amos SP, Hoffman RG, Young DY et al. Psychological status in primary fibrositis and fibrositis associated with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1984;11(4):500-6.
81. Van Houdenhove B, Kempfe S, Luyten P. Psychiatric aspects of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Curr Psychiatry Rep* 2010;12:208-14
82. Young JL, Redmond JC. Fibromyalgia, chronic fatigue, and adult attention deficit hyperactivity disorder in the adult: a case study. *Psychopharmacol Bull* 2007;40:118-26
83. Reyero F, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Fernandez-Dapica P, Taboada D, Martin V, et al. High frequency of childhood ADHD history in women with fibromyalgia. *European Psychiatry* 26 (2011);482-483
84. Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. Bon usage des médicaments antidépresseurs dans les traitements des troubles dépressifs et des troubles anxieux de l'adulte. octobre 2006
85. Herwig U, Fallgatter AJ, Hoppner J, Eschweiler GW, Kron M, Hajak G, et al. Antidepressant effects of augmentative transcranial magnetic stimulation: a randomized multicentre trial. *Br J Psychiatry* 2007;191:441-8
86. O'Reardon JP, Solvason HB, Janicak PG, Sampson S, Isemberg KE, Nahas Z, et al. Efficacy and safety of transcranial magnetic stimulation in the acute treatment of major depression. A multisite randomized controlled trial. *Biol Psychiatry* 2007;62:1208-16
87. George MS, Lisamby SH, Avery D, McDonald WM, Durkalski V, Pavlicova M, et al. Daily left prefrontal transcranial magnetic stimulation therapy for major depressive disorder: a sham-controlled randomized trial. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:507-16.
88. Gross M, Nakamura L, Pascual-Leone A, Fregni F. Has repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) treatment for depression improved? A systematic review and meta-analysis comparing the recent vs. the earlier rTMS studies. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:165-173

89. Martin JL, Barbanoj MJ, Schlaepfer TE, Thompson E, Perez V, Kulisevsky J. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of depression. A systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry* 2003;182:480-491.
90. Schutter DJ. Antidepressant efficacy of high frequency transcranial magnetic stimulation over the left dorso-lateral prefrontal cortex in double-blind sham-controlled designs: a met-analysis. *Psychol Med* 2009 Jan;39(1):65-75. Epub 2008 Apr 30
91. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:833-838.
92. Irlbacher K, Kuhnert J, Roricht S, Meyer BU, Brandt SA. Central and peripheral deafferent pain: therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation. *Nervenarzt* 2006;77:1196-1203.
93. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:1766-1771.
94. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive magnetic transcranial stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1574-1580.
95. Brighina F, Piazza A, Vitello G, Aloisio A, Palermo A, Daniele O, et al. rTMS of the prefrontal cortex in the treatment of chronic migraine: a pilot study. *J Neurol Sci* 2004;227:67-71
96. Pleger B, Janssen F, Schwenkreis P, Volker B, Maier C, Tegenthoff M. Repetitive magnetic stimulation of the motor cortex attenuates pain perception in complex regional pain syndrome type I. *Neurosci Lett* 2004;356:87-90.
97. Picarelli H, TeixeiraMJ, de Andrade DC, Myczkowski ML, Luvisotto TB, Yeng LT, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation is efficacious as an add-on to pharmacological therapy in complex regional pain syndrome (CRPS) type I. *J Pain* 2010;11:1203-10.
98. Fregni F, DaSilva D, Potvin K, Ramos-Estebanez C, Cohen D, Pascual-Leone A, et al. Treatment of chronic visceral pain with brain stimulation. *Ann Neurol* 2005 ;58 :971-2.
99. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire development and validation. *J Rheumatol* 1991, 18(5), 728-733
100. Perrot S, Dumond, Guillemin F et al. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome : validation of the QIF, the french version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* 2003, 30(5), 1054-1059.
101. Lazarus RS, Launier R. Stress related transactions between person and environment. In: *Perspectives in international psychology, sous la direction de Pervin LA, Lewis M.* Plenum Press NewYork 1978;287-327.
102. Lazarus RS, Folkman S. 1984, *Stress, appraisal and coping.* Springer, New York.
103. Irachabal S, Koleck M, Rascle N, Bruchon-Schweitzer M. Stratégies de coping des patients douloureux: adaptation française du *Coping Strategies Questionnaire (CSQ-F)*. *L'Encéphale*. 2008;34:47-53.
104. Rosentiel AK, Keefe FJ. The use of coping strategies in chronic low back pain patients : relationship to patient characteristics and current adjustment. *Pain* 1983;17:33-44.
105. Hassett, A. The role of depression and catastrophizing in the self-reported pain of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*; 2000 Nov;43(11):2493-50.

106. Gracely, R. H., Geisser, M. E., Giesecke, T. T., Grant, M. B., Petzke, F. F., Williams, D. A., & Clauw, D. J. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain : A Journal of Neurology*, 2004; 127(4):835-843.
107. Vlaeyen JWS, Crombez G. The psychology of fear and pain. *Revue du rhumatisme* 76; 2009:511-516.
108. Sullivan, MJL, Bishop, SR, Pivik, J. The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychol. Assess.* 1995: vol 7, 524-532.
109. Vlaeyen JW, Kole-Snijders AM, Boeren RG *et al.* Fear of movement/(re)injury in chronic low back pain and its relation to behavioral performance. *Pain* 1995 :62 ; 363-372.
110. Irachabal S, Kolek M, Rascle N, Bruchon-Schweitzer M. Stratégies de *coping* des patients douloureux : adaptation française du *coping strategies questionnaire* (CSQ-F).
111. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963-2965.
112. Passard A, Attal N, Bendhira R, Brasseur L, Saba G, Sichere P, et al. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007;130:2661-70.
113. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BC, Frohman H, Beam W, Reeves ST, et al. Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 2011;152:2477-84.
114. 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;152:1478-85.
115. Carretero B, Martin MJ, Juan A, Pradana ML, Martin B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med* 2009;10:748-53.
116. Gershon AA, Dannon PN, Grunhaus L. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression. *Am J Psychiatry* 2003;160:835-845.
117. O'Connell NE, Wand, BM, Marston L, Spencer S, Desouza LH. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. A report of a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Eur J Phys Rehabil Med* 2011;47:309-326.
118. Hrobjartsson A, Gotzsche PC. Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 2001;344:1594-602.
119. Loo CK, Taylor JL, Gandevia SC, McDermont BN, Mitchell PB, Sachdev PS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) in controlled treatment studies: are some "sham" forms active? *Biol Psychiatry* 2000;47:325-31.
120. Fregni F, Boggio PS, Lima MC, Ferreira MJ, Wagner T, Rigonatti SP, et al. A sham-controlled, phase II trial of transcranial direct current stimulation for the treatment of central pain in traumatic spinal cord injury. *Pain* 2006;122:197-209.
121. Lefaucheur JP, Drouot X, Keravel Y, Nguyen JP. Pain relief induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of precentral cortex. *Neuroreport* 2001;12:2963-2965.
122. Fregni F, Boggio PS, Nitsche MA, Marcolin MA, Rigonatti SP, Pascual-Leone A. Treatment of major depression with transcranial direct current stimulation. *Bipolar disord* 2006;8:203-4.

123. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of Transcranial Direct Current Stimulation for the Treatment of Pain in Fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2006;54(12):3988-3998.
124. Arnold LM, Rosen A, Lu Pritchett Y, D'Souza DN, Goldstein SI, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxétine in the treatment of women with fibromyalgia with or without depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
125. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis and Rheum.* Sept 2004;50(9):2974-2984.
126. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-444.
127. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, et al. The Efficacy and Safety of Milnacipran for Treatment of fibromyalgia. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *The Journal of Rheumatology.* 2009;36:398-409.
128. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, et al. Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and Rheum.* 2005;52(4):1264-1273.
129. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, phase III Trial of Pregabalin in the treatment of Patients with Fibromyalgia. *The Journal of Rheum.* 2008;35:502-514.
130. Farrar JT, Young JP Jr, La Moreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* 2001;94:149-158.
131. Katayama Y, Yamamoto T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. Deep brain and motor cortex stimulation for post-stroke movement disorders and post-stroke pain. *Acta Neurochir suppl* 2003;87:121-123.
132. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain : four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 2005;118:43-52.
133. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir suppl* 1991;52:137-139.
134. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. Functional MRI of the immediate impact of transcranial magnetic stimulation on cortical and subcortical motor circuits. *Eur J Neurosci* 2004;19:1950-1962.
135. Bestmann S, Baudewig J, Siebner HR, Rothwell JC, Frahm J. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. *Neuroimage* 2005;28:22-29.
136. Bohning DE, Shastri A, Wassermann EM, Ziemann U, Lorberbaum JP, Nahas Z, et al. BOLD-fMRI response to single-pulse transcranial magnetic stimulation (TMS). *J Magn Reson imaging* 2000;11:569-574.
137. Rounis E, Lee L, Siebner HR, Rowe JB, Friston KJ, Rothwell JC, et al. Frequency specific changes in regional cerebral blood flow and motor system connectivity following rTMS to the primary motor cortex. *Neuroimage* 2005; 26:164-176.

138. 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* 2003;90:1071-1083.
139. Yoo WK, You SH, Ko MH, Tae Kim S, Park CH, Park JW, Hoon Ohn S, Hallett M, Kim YH. High frequency rTMS modulation of the sensorimotor networks: behavioral changes and fMRI correlates. *Neuroimage* 2008;39:1886-1895.
140. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control : a combined PET-scann and electrophysiological study. *Pain* 1999; 83:259-273.
141. Peyron R, Faillenot I, Mertens P, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlation between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 2007;34:310-321.
142. Apkarian AV, Bushnell MC, Treede RD, Zubieta JK. Human brain mechanisms of pain perception and regulation in health and disease. *Eur J Pain* 2005;9:463-484.
143. Davis KD. The neural circuitry of pain as explored with functional MRI. *Neurol Res* 2000;22:313-317.
144. Peyron R, Laurent B, Garcia-Larrea L. Functionnal imaging of brain response to pain. A review and met-analysis (2000). *Neurophysiol Clin* 2000 ;30 :263-288.
145. Tracey I. Nociceptive processing in the human brain. *Curr Opin Neurobiol* 2005 ;15 :478-487.
146. Lefaucheur JP. Use of repetitive transcranial magnetic stimulation in pain relief. *Expert Rev Neurother* 2008;8:799-808.
147. Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A, Magerl W, Siessmeier T, Rolke R, Höhnemann S, Piel M, Rösch F, Wester HJ, Henriksen G, Stoeter P, Bartenstein P, Treede RD, Schreckenberger M. High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 2006;30:692-699.
148. Bencherif B, Fuchs PN, Sheth R, Dannals RF, Campbell JN, Frost JJ. Pain activation of human supraspinal opioid pathways as demonstrated by 11 C-carfentanil and positron emission tomography (PET). *Pain* 2002;99:589-598.
149. Jones AK, Qi LY, Fujirawa T, Luthra SK, Ashburner J, Bloomfield P, Cunningham VJ, Itoh M, Fukuda H, Jones T. In vivo distribution of opioid receptors in man in relation to the cortical projections of the medial and lateral pain systems measured with positron emission tomography. *Neurosci Lett* 1991;126:25-8.
150. Al Amin HA, Atweh SF, Baki SA, Jabbur SJ, Saadé NE. Continuous perfusion with morphine of the orbitofrontal cortex reduces allodynia and hyperalgesia in a rat model for mononeuropathy. *Neurosci Lett* 2004;364:27-31.
151. Burkey AR, Carstens E, Wenniger JJ, Tang J, Jasmin L. An opioidergic cortical antinociception triggering site in the agranular insular cortex of the rat that contributes to morphine antinociception. *J Neurosci* 1996;16:6612-23.
152. Lee DE, Kim SJ, Zhuo M. Comparison of behavioral responses to noxious cold and heat in mice. *Brain Res* 1999;845:117-21.
153. Maarrawi J, Peyron R, Mertens P, Costes N, Magnin M, Sindou M, Laurent B, Garcia-Larrea L. Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* 2007;69:827-34.
154. Ciampi De Andrade, Mhalla A, Adam F, et al. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia : The role of endogenous opioids. *Pain* 2011;152:320-326.

155. 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.
156. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Weinstein M, Kozel FA, Nahas Z, Shelley N, Branham RK, Thomas KJ, George MS. Fifteen minutes of left prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation acutely increases thermal pain thresholds in healthy adults. *Pain Res Manag* 2007;12:287-90.
157. Graff-Guerrero A, González-Olvera J, Fresán A, Gómez-Martín D, Méndez-Núñez JC, Pellicer F. Repetitive transcranial magnetic stimulation of dorsolateral prefrontal cortex increases tolerance to human experimental pain. *Brain Res Cogn Brain Res* 2005;25:153-60.
158. Nuti C, Peyron R, Garcia-Larrea L, Brunon J, Laurent B, Sindou M, Mertens P. Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* 2005;118:43-52.
159. Ohara PT, Vit JP, Jasmin L. Cortical modulation of pain. *Cell Mol Life Sci* 2005;62:44-52.
160. Villanueva L, Fields HL. Endogenous central mechanisms of pain modulation. In: Villanueva L, Dickenson AH, Ollat H, editors. *The pain system in normal and pathological states: a primer for clinicians. Progress in pain research and management*, vol. 31. Seattle: IASP Press; 2004. p. 223-43.
161. Sibon I, Strafella AP, Gravel P, Ko JH, Booij L, Soucy JP, Leyton M, Diksic M, Benkelfat C. Acute prefrontal cortex TMS in healthy volunteers: effects on brain 11C-alphaMtrp trapping. *Neuroimage* 2007;34:1658-64.
162. Cho SS, Strafella AP. RTMS of the left dorsolateral prefrontal cortex modulates dopamine release in the ipsilateral anterior cingulate cortex and orbitofrontal cortex. *PLoS One* 2009;21:e6725.
163. Strafella AP, Paus T, Fraraccio M, Dagher A. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain* 2003;126:2609-15.
164. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol* 2002;66:355-474.

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION	19
II. GENERALITES SUR LA FIBROMIALGIE	21
a) Quelques mots d'Histoire.....	21
b) Rappels sur les voies de la douleur.....	25
c) Rappels physiopathologiques.....	27
d) Données épidémiologiques.....	31
e) Apport de la neuro-imagerie.....	32
f) Rappel des traitements actuels.....	33
III. QU'EST-CE QUE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE REPETEE (RTMS) ?	38
a) Historique.....	38
b) Principe d'action et méthodes.....	39
c) Mécanismes d'action.....	47
d) Règles de sécurité et contre-indications.....	48
e) Indications.....	52
IV. POURQUOI LA RTMS EN RHUMATOLOGIE ?	54
a) Fibromyalgie et troubles psychiatriques.....	54
b) rTMS et dépression.....	57
c) rTMS et douleur chronique.....	61
V. OBJECTIFS	63
VI. MATERIEL, PATIENTS ET METHODES	64
a) Evaluation du recrutement.....	64
b) Critères d'inclusion et d'exclusion.....	64
c) Déroulement et objectifs d'évaluation.....	65
d) Bilan initial.....	72
e) Caractéristiques de stimulation des protocoles de traitement et suivi.....	72
f) Analyses statistiques.....	74
VII. RESULTATS	75
a) Résultats à J0.....	79
b) Résultats à J21 et J35.....	83
c) Résultats à J 90.....	90
VIII. DISCUSSION	95
IX - CONCLUSION	111
ANNEXES	113
BIBLIOGRAPHIE	134
TABLE DES MATIERES	144
TABLE DES ILLUSTRATIONS	145
SERMENT D'HIPPOCRATE	146

TABLE DES ILLUSTRATIONS

	<i>page</i>
Photo 1 -Bobine circulaire, bobine en forme de 8, bobine double cône	40
Photo 2 - Appareil et fauteuil de rTMS du CHS Esquirol	41
Figure 1 - Vue latérale et médiale d'un hémisphère cérébral	42
Figure 2 - Location of cortical areas.	43
Figure 3 - Location of the targets	44
Figure 4 - Screen shot from the neuronavigator	45
Tableau 1 - Effets indésirables potentiels de la rTMS selon le type de protocole	49
Figure 5 -Modèle cognitivo-comportemental de la peur liée à la douleur	71
Figure 6 - FLOWCHART	77
Tableau 2 - Caractéristiques des patientes incluses	78
Tableau 3 - Sévérité du score de dépression selon la BDI	80
Tableau 4 - Résultats Amélioration, EVA QIF BDI	81
Tableau 5 - Résultats CGI	81
Tableau 6 - Résultats Sommeil	82
Tableau 7 - Résultats catastrophisme	82
Tableau 8 - Résultats Coping	83
Graphiques 1 - Résultats J21 / J35	88-89
Graphiques 2 - Résultats J90	93-94
Tableau 9 - Caractéristiques des protocoles de stimulation	96
Tableaux 10 - Pourcentage d'amélioration selon EVA	102
Tableau 11 - Pourcentage d'amélioration de l'EVA selon les études	103

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.