

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2015

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE (décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 6 octobre 2015 à Poitiers
par Mr Brussaux Julien

Suivi à 5 mois de 78 patients fibromyalgiques recevant un traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive selon le protocole du Centre Régional d'Etude et de Traitement de la Douleur de Poitiers

COMPOSITION DU JURY

Président : Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau

Membres : Madame le Professeur Françoise Debiais
Madame le Maître de Conférence Universitaire Marion Albouy Llaty
Monsieur le Maître de Conférence Universitaire Antoine Dupuis

Directeur de thèse : Madame le Docteur Elodie Charrier

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (surnombre jusqu'en 08/2018)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUT Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (surnombre jusqu'en 08/2018)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOU Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (jusqu'au 31/10/2015)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (surnombre jusqu'en 08/2018)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie (ex-CATEAU)
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- TOUCHARD Guy, néphrologie
- VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe Neau,

Professeur des Universités en Neurologie à la Faculté de Médecine de Poitiers. Chef du service de Neurologie du CHU de Poitiers. Coordonnateur du Pôle Neurosciences et Locomoteur au CHU de Poitiers.

Je vous remercie d'avoir accepté d'être le Président du Jury de cette thèse.

Je vous remercie également pour votre accompagnement au cours de mon internat en tant que coordonnateur régional du DESC de Médecine de la Douleur.

Veillez trouver ici, Monsieur le Professeur, le témoignage de mon profond respect et de ma gratitude.

A Madame le Professeur Françoise Debiais,

Professeur des Universités en Rhumatologie à la Faculté de Médecine de Poitiers. Chef de service de Rhumatologie au CHU de Poitiers.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Recevez ici, Madame le Professeur, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Madame le Docteur Marion Albouy Llatty,

Maître de Conférence Universitaire en Santé Publique à la Faculté de Médecine de Poitiers. Praticien Hospitalier en Santé Publique au CHU de Poitiers.

Je vous remercie pour votre aide statistique et méthodologique précieuse sans laquelle ce projet n'aurait pu aboutir.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Recevez ici l'expression de toute ma gratitude et de mon plus profond respect.

A Monsieur le Docteur Antoine Dupuis,

Maître de Conférence Universitaire en Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Poitiers. Praticien Hospitalier dans le service de Pharmacie au CHU de Poitiers.

Je vous remercie d'avoir accepté de juger mon travail.

Recevez ici, Monsieur, l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect

A Madame le Docteur Elodie Charrier,

Praticien au Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur.

Je te remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et d'avoir élaboré ce projet à mes côtés.

Je ne te remercierai jamais assez pour toute l'aide que tu m'as apporté, pour ton encadrement et ta disponibilité.

Reçois ici l'expression de ma reconnaissance et de mon plus profond respect.

Je tiens à remercier Monsieur le Docteur Bakari Diallo, chef de service du Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur du CHRU Poitiers qui a rendu ce travail possible et pour la qualité de son enseignement au cours de mon stage au sein de son service.

Je remercie Madame le Docteur Lorraine Misbert Praticien Hospitalier au sein du Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur pour son travail d'élaboration du protocole de stimulation magnétique transcrânienne mais également pour ses conseils et son enseignement.

Je remercie le Docteur Antoine Rose pour son enseignement de rhumatologie, sa maîtrise de l'ostéopathie et nos goûts communs pour la gastronomie et le golf.

Je remercie les médecins du service de Soins Palliatifs du CHRU de Poitiers : messieurs les docteurs Laurent Montaz, Camille Desforges et Antoine Vignon ainsi que mes co-internes Mathilde, Mathieu et Robin pour leur soutien, leur humanité et leur humour, mais également pour les parties de baby-foot établissant une ambiance de (saine) compétition à l'internat.

Je remercie Monsieur Steeve Rouillon, Interne en Pharmacie en stage en Santé Publique pour son aide précieuse et sa disponibilité.

Un grand merci à Me Bordage, secrétaire à la faculté de médecine de Poitiers pour son professionnalisme.

Merci aux infirmières de consultation SMT pour leur aide.

Je remercie tous les co-internes et les chefs côtoyés pendant ces 3 années d'internat.

Dédicaces

A mes parents, pour leur support dans ces épreuves que sont les études de médecine. Merci de l'amour que vous m'apportez.

A Cynthia pour tout le soutien qu'elle a su m'apporter et pour le bonheur que nous avons à être ensemble.

A mes frères, Olivier et Sylvain et à Patricia pour leurs encouragements et tous les bons moments passés ensemble.

A mes amis de toujours (ou presque) Zell, Chloé, Camille, Alexis, Adé ma fillotte, PA, Milenko, Fred, Doudou, Raph, Val, Caillou, Johan pour les joies et les fêtes que nous avons partagés et celles à venir.

A tous mes co-internes de premier semestre d'Angoulême pour cette période magique de mon internat et pour leur amitié par la suite : AB, Anais, Léna, Flo, Antoine, Cyril, Airelle, Thomas (adopté), Mathieu, Cynthia, Eva.....
Et bien sûr notre libanais préféré Bob.

	Page
<u>Table des matières</u>	
Introduction	p14
Première partie : le syndrome fibromyalgique	p16
<u>1. Etat des lieux</u>	p16
<u>2. La Clinique</u>	p17
<u>3. Epidemiologie</u>	p19
<u>4. Prise en charge thérapeutique</u>	p20
a) <u>Traitements médicamenteux</u>	p20
b) <u>Traitements non médicamenteux</u>	p22
Deuxième partie : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive	p24
<u>1. Développement</u>	p24
<u>2. Principe général de la SMTr</u>	p25
<u>3. Déroulement d'une séance type</u>	p27
<u>4. Contre indications et précautions d'emploi</u>	p30
a) <u>Contre-indications</u>	p30
b) <u>Effets indésirables</u>	p31
<u>5. Indications</u>	p32
a) <u>Douleur chronique</u>	p33
b) <u>Psychiatrie</u>	p33
c) <u>Neurologie</u>	p33
Troisième partie : pourquoi utiliser la SMTr pour traiter la FM ?	p35
<u>1. Physiopathologie de la FM, les apports de la neuro-imagerie</u>	p35
<u>2. Place de la SMTr dans le traitement des douleurs chroniques</u>	p36
<u>3. Utilisation de la SMTr dans la fibromyalgie</u>	p37
Objectifs	p38
Méthodologie	p39
<u>1. Recrutement des patients</u>	p40
<u>2. Critères d'inclusion et d'exclusion</u>	p41
<u>3. Critères de jugements</u>	p41

<u>4. Outils de mesure</u>	p42
<u>5. Protocole d'étude</u>	p44
<u>6. Caractéristiques de stimulation</u>	p45
<u>7. Comparaison de notre protocole avec les données de la littérature</u>	p45
<u>8. Analyses statistiques</u>	p49
Résultats	p50
<u>1.Épidémiologie</u>	p51
<u>2. Résultats à l'inclusion dans l'étude</u>	p54
<u>3. Résultats à la 10^{ème} séance</u>	p56
<u>4. Résultats à la 15^{ème} séance</u>	p60
Discussion	p64
<u>1. Discussion des résultats</u>	p66
a) <u>Résultats du critère de jugement principal : le FIQ</u>	p66
b) <u>Résultats des END</u>	p68
c) <u>Résultats de l'échelle HAD</u>	p69
d) <u>Résultats des échelles ENF/EVS</u>	p70
e) <u>Résultats des effets indésirables</u>	p71
f) <u>Consommation médicamenteuse</u>	p73
<u>2. Implications pratiques</u>	p73
<u>3. Limites de l'étude et perspectives d'avenir</u>	p76
CONCLUSION	p78
Bibliographie	p80
Annexes	p85
Résumé et mots clés	p92
Serment	p93

Liste des abréviations

EDM : Episode Dépressif Majeur
EULAR : the EUropean League Against Rheumatism
EVA : Echelle Visuelle Analogique
END : Echelle Numérique Douleur
ENF : Echelle Numérique Fatigue
EVS : Echelle Verbale Sommeil
HAS : Haute Autorité de santé
FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire
FM : fibromyalgie HAD : (échelle) Hospital Anxiety and Depression
IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique
M1 : (cortex) moteur primaire
NMDA : N-méthyl-D-aspartame
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
PFDL : (cortex) Pariéto-Fronto-Dorso-Latéral
SMTr : Stimulation Magnétique Transcrânienne répétitive
SMT : Stimulation Magnétique Transcrânienne
SPECT : Single-Photon Emission Photon Tomography
TEP : Tomographie par Emission de Positron

Introduction

La fibromyalgie (FM) est une pathologie dont l'existence est reconnue depuis peu de temps mais qui prend une place de plus en plus importante dans notre société et notre système de santé. En effet, 1,6% de la population française est concernée par cette maladie qui évolue de façon chronique. Aucun traitement curatif n'a démontré son efficacité jusqu'à présent et l'évolution de la FM est souvent invalidante du fait de difficultés professionnelles, de la désocialisation et des comorbidités l'accompagnant.

Les recommandations thérapeutiques prônent l'association de traitements médicamenteux et non médicamenteux. Parmi ceux-ci, une technique émerge depuis quelques années : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr).

L'objectif de ce travail de thèse était l'évaluation de l'efficacité d'un traitement par SMTr selon le protocole du Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur (CRETD) du CHU de Poitiers sur une période longue.

Nous présenterons tout d'abord une synthèse des données actuelles sur la FM et la SMTr. Nous discuterons ensuite de l'intérêt de cette prise en charge.

Première partie : le syndrome fibromyalgique

1. Etat des lieux

L'existence d'états douloureux chroniques sans substratum organique et sans explication plausible est connue depuis le XIX^{ème} siècle. En France, ils ont tout d'abord été référencés, à la suite des travaux du Dr Charcot et de son école, comme relevant de « troubles fonctionnels ». Cette situation a perduré jusqu'à la fin des années 1970, où ils furent étiquetés comme troubles psychosomatiques, sans faire l'objet d'études ni de recherches notables.

Les auteurs de langue anglaise ne faisaient pas mieux en désignant ces états douloureux sous le terme de *fibrositis*, vocable créé en 1904. Appliqué aux douleurs chroniques diffuses, ce terme supposait l'existence de lésions inflammatoires des muscles ou des septa intermusculaires. Bien que de telles lésions, un moment évoquées, n'aient jamais été retrouvées par la suite, le terme de *fibrositis* a été utilisé jusqu'aux années 1980.

C'est en 1977 que deux Canadiens, Smythe et Moldowsky, ont créé le terme de fibromyalgia – fibromyalgie (FM) – qui est encore mondialement utilisé et figure sous l'identifiant M 790 dans la classification internationale des maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Ils attiraient surtout l'attention sur deux éléments appelés à fonder la singularité de l'entité : l'existence de points douloureux à la pression, et la coexistence de fatigue et de troubles du sommeil.

La FM est officiellement classée par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis 1992 comme maladie rhumatismale (n° M 79.0) puis en 2006 comme maladie à part entière (n° M 79.7).

La FM n'est pas reconnue comme affection à longue durée par l'état français car elle ne remplit pas les critères d'évaluation, notamment du fait de la durée d'évolution variable des symptômes et de l'absence de traitement spécifique (1).

Aujourd'hui, la FM est encore considérée dans notre pays avec réserve. Cette méconnaissance, le scepticisme - et parfois le rejet - du corps médical conduisent à

une situation complexe, car le seul examen vraiment caractéristique est la recherche des points musculo-tendineux douloureux (test de l'American College of Rheumatology). De plus, les malades ne présentent pas de perturbations physico-chimiques ou d'examens médico-techniques spécifiques.

Cependant, les résultats obtenus en neuro-imagerie en début du siècle, rendant la douleur de la FM « visible », ont apporté une crédibilité bienvenue à cette pathologie.

2. La Clinique

La FM est une affection chronique évoluant sur plusieurs années.

Selon le rapport de la haute autorité de santé (2), le syndrome fibromyalgique ou fibromyalgie (ces deux termes sont utilisés indifféremment dans la littérature internationale) se caractérise par « des douleurs diffuses persistantes ayant un retentissement sur les capacités fonctionnelles, en les amoindrissant de manière variable selon les personnes et dans le temps ».

La douleur chronique est le symptôme principal. Elle est diffuse, variable selon le moment, elle peut parfois prendre la forme d'une hyperalgésie ou d'une allodynie. Elle se situe généralement au niveau des muscles, des tendons et des articulations et s'accompagne fréquemment d'un dérouillage matinal.

Les patients souffrent également d'asthénie avec une fatigue générale exacerbée au réveil, une fatigabilité à l'effort et des troubles du sommeil.

Il s'agit d'un symptôme très fréquent (80%) et c'est l'élément clinique dont le score reste le plus élevé au cours du suivi (3).

Il s'associe fréquemment à ce syndrome des migraines ou des céphalées de tension (50%), des troubles digestifs fonctionnels (30%), plus rarement un syndrome de Raynaud, des paresthésies distales, des acouphènes, des dysménorrhées et/ou une instabilité vésicale.

La FM s'accompagne fréquemment d'un syndrome dépressif et anxieux dans une proportion similaire à celle des patients douloureux chroniques. Par ailleurs, il n'a pas été démontré de profil psychiatrique spécifique à la FM.

Le reste de l'examen physique est aspécifique.

En 1990, l'American College of Rheumatology (ACR) établit des critères de classification encore utilisés actuellement dans la pratique médicale et les études afin d'homogénéiser les échantillons de patients fibromyalgiques.

Il comporte deux critères :

- 1) **une douleur diffuse d'une durée d'évolution d'au moins trois mois**
- 2) **18 points douloureux à la pression** représentés sur la figure 1 ci-dessous. Au moins 11 des 18 points préalablement définis doivent être douloureux (et pas seulement sensibles) sous une pression digitale d'environ 4 kg.

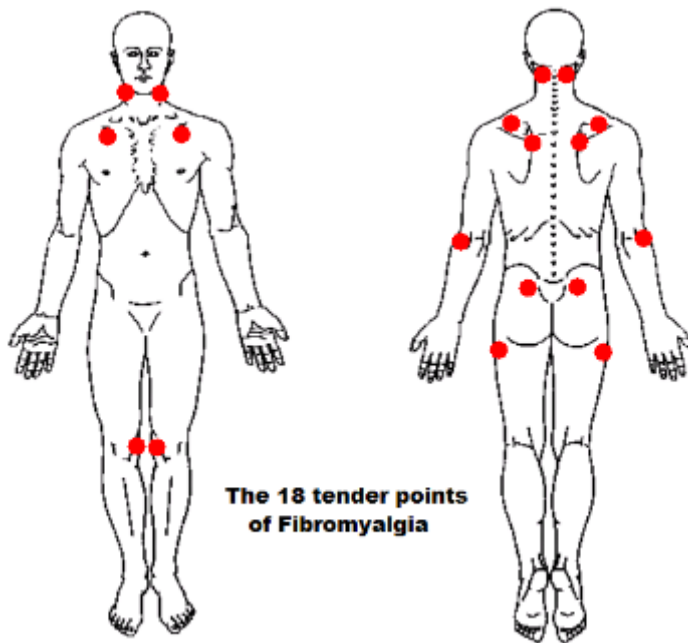


Figure 1 : les 18 points douloureux à la pression

L'article princeps de l'ACR (3) assure que l'association de ces deux critères à une sensibilité de 88,4% et une spécificité de 81,1% en faveur du diagnostic de FM. Il se base sur une comparaison entre un groupe de 293 patients FM et un groupe de 265 patients suivis pour des manifestations douloureuses chroniques musculo-squelettiques de causes diverses dans 16 centres.

En mai 2010, encore sous l'égide de l'ACR a été publiée une étude (4) visant à proposer une méthode alternative de diagnostic prenant en compte les symptômes décrits par les patients et leur sévérité, la FM est dès lors reconnue comme un syndrome.

Cette classification a ainsi remplacé l'identification de points douloureux par l'examen clinique au profit d'une auto-évaluation par le patient de l'existence ou non d'une douleur au cours de la semaine précédente au niveau de 19 sites corporels définis (sans appréciation de son intensité) : le score Widespread Pain Index.

Il lui est combiné un score évaluant la sévérité des symptômes les plus fréquents.

Cette méthode permet d'identifier 88,1 % des patients dont la FM est diagnostiquée à l'aide des critères de 1990 de l'ACR.

Par ailleurs, elle est plus facilement utilisable par les médecins non spécialistes et permet un suivi longitudinal des patients par l'évaluation des symptômes.

3. Epidémiologie

La fibromyalgie est la pathologie douloureuse chronique diffuse la plus fréquente.

La prévalence mondiale est variable selon les pays et les études ; elle serait plus faible dans les pays en voie de développement. Les Américains du Nord et les Canadiens l'estiment entre 2 et 8 % de la population générale (5). Ces chiffres semblent très importants et varient selon les critères diagnostiques utilisés (6) (7).

En France, elle serait de 1,6 %, selon l'étude DEFI réalisée en 2009 par Perrot et al (8) dépistant 3081 personnes recrutées dans la population générale en utilisant la version traduite du questionnaire « London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire »(9).

L'ensemble des études retrouvent une prédominance féminine, la FM touche sept à dix fois plus les femmes que les hommes (10). Lors d'une étude regroupant 536 patients atteints de FM (11), examinés de façon consécutive, il y avait 469 femmes et 67 hommes (12,5%). Comparés aux femmes, les hommes montraient des symptômes moins nombreux, avec moins de points douloureux, moins de douleur diffuse, moins de fatigue, en particulier au lever, et moins de colopathie fonctionnelle. Par contre il n'y avait pas de différence entre les sexes pour l'évaluation globale de l'état de santé, de la gêne fonctionnelle et de l'intensité de la douleur.

L'âge moyen au moment du diagnostic se situe dans la cinquième décennie et ce quelque l'origine géographique. Dans une étude multicentrique réalisée aux états unis (5), il se situe entre 45,1 ans et 52,8 ans.

En France, 10% des patients des CRETD sont suivis pour une fibromyalgie selon une étude conduite en 2004 auprès de 149 centres en France (12).

4. Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de traitement étiologique spécifique de la FM. Les ressources dont nous disposons sont à visée symptomatique uniquement.

En France, aucun médicament n'a d'autorisation de mise sur le marché spécifique pour l'indication « fibromyalgie ».

Par ailleurs, les traitements médicamenteux utilisés habituellement ne sont pas dénués de risque : sédation, addiction, interactions médicamenteuses et potentialisation du risque suicidaire.

C'est pourquoi les recommandations actuelles préconisent une prise en charge multimodale médicamenteuse et non médicamenteuse associée.

L'European league against rhumatisme (EULAR) a publié des recommandations en 2006 (13) à partir d'une analyse de 145 études réalisée par un groupe de travail composé d'experts de spécialités complémentaires (rhumatologues, algologues, psychiatres, rééducateurs, épidémiologistes...).

Leur travail donne le niveau de preuve de différents traitements.

a) Traitements médicamenteux

La douleur étant au premier plan de cette pathologie, les médicaments sont choisis pour leur action antalgique périphérique, pour leur effet modulateur central de la douleur ou pour une activité mixte sur les symptômes douloureux.

Le prescripteur doit également tenir compte de leurs effets sur les symptômes associés comme les troubles du sommeil, l'anxiété ou l'intolérance au stress.

- Traitements antalgiques

Dans cette catégorie, seul le tramadol a démontré son efficacité (14), seul ou en association au paracétamol, sur la douleur mais aussi sur les indices fonctionnels et de qualité de vie. Ceci est probablement lié à son action noradrénergique qui est associée à sa propriété opioïde faible.

Le paracétamol et les AINS seuls n'ont pas montrés d'efficacité (14), les opioïdes forts et les corticostéroïdes ne sont pas recommandés (14) (15).

- Traitements antidépresseurs

Les antidépresseurs sont efficaces à court terme, mais leur effet thérapeutique s'épuise avec le temps, ce qui ne peut en faire l'unique traitement de la FM.

Leur action antalgique est certainement liée à leur inhibition du contrôle diffus nociceptif par accroissement des taux de sérotonine et noradrénaline (16).

L'amélioration constatée avec les antidépresseurs est en partie indépendante de leur action sur l'humeur. En effet, leur action sur les symptômes de la FM est plus précoce que dans le traitement de la dépression et les doses nécessaires sont plus faibles.

La première molécule utilisée est l'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique. Elle a montrée son efficacité dans la douleur, les troubles du sommeil et le bien-être des patients dans plusieurs études (17).

Une méta-analyse effectuée de 21 études (1437 patients) réalisée en 2012 par la Cochrane (18) n'a cependant pas pu démontrer d'effet bénéfique chez les patients traités. Cela pose la question de son efficacité réelle malgré plusieurs années de succès thérapeutiques.

Les inhibiteurs mixtes de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline tels que minalcipran, duloxétine et venlafaxine ont montré leur efficacité, au cours d'études de bonne qualité méthodologique, sur un nombre important de patients (17)(19). Leur effet est plus prolongé que celui des autres molécules. Les NNT pour obtenir un soulagement de 30 % sont respectivement de 7,2 pour la duloxétine et 19 pour le milnacipran (20).

- Traitements antiépileptiques

Cette classe thérapeutique, utilisée depuis les années 1970 pour le traitement de la douleur neuropathique chronique est efficace sur la douleur, la fatigue et la qualité de sommeil des patients FM.

Ces médicaments ont un effet neuromodulateur, qui vise à atténuer l'excitabilité neuronale (20). Ils agissent sur divers sites, incluant les canaux ioniques sensibles à la tension, les canaux ioniques sensibles à un ligand, les récepteurs du glutamate et N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ainsi que les récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et de la glycine (21).

Une méta-analyse publiée en 2009 a rapporté parmi cinq études randomisées contrôlées l'efficacité respective de la prégabaline et de la gabapentine dans le traitement de la fibromyalgie sur les paramètres habituels et les comorbidités (22). Le NNT de la prégabaline pour obtenir un soulagement de 30 % est de 8,6 (23).

- Autres traitements médicamenteux

Les médicaments antagonistes des récepteurs du N-méthyl-D-aspartate (NMDA) comme la kétamine auraient une efficacité sur les douleurs locales mais leur utilisation dans un contexte extra hospitalier semble difficile.

Les benzodiazépines au long cours sont contre-indiquées car elles aggravent la désorganisation du sommeil.

b) Traitements non médicamenteux

- Exercices physiques

Des programmes d'exercices individualisés incluant des exercices aérobies et de renforcement peuvent être bénéfiques (EULAR, niveau de preuve IIa, force B), une prise en charge par kinésithérapie pour réentraînement à l'effort ou balnéothérapie peut être d'un soutien important. Les étirements musculaires n'ont pas démontré d'efficacité.

Les bains en eau chaude avec ou sans exercices sont recommandés (EULAR, niveau de preuve IIa)

- Psychothérapies

Une méta-analyse américaine portant sur 23 études (24) montre que toutes les psychothérapies confondues ont une efficacité statistiquement significative, mais modeste sur la douleur à court terme. Elles sont plus efficaces sur le long terme (7 mois). (niveau de preuve 1A)

Les thérapies cognitivo-comportementales sont celles qui ont les meilleurs effets à court terme et les meilleurs effet-taille, même si ceux-ci sont modestes (25).

Les thérapies de soutien psychologique et la relaxation peuvent être proposées selon les besoins individuels des patients (EULAR, niveau de preuve IIb — force C).

- Thérapies complémentaires

Les patients ont fréquemment recours à des stratégies complémentaires, parmi celles-ci, on peut citer l'acupuncture, le tai-chi, le yoga, la nutrition et la musicothérapie. Il n'existe cependant pas d'étude de bonne qualité méthodologique pour en démontrer l'efficacité. L'hypnose avec auto-apprentissage est également très utilisée avec de bons résultats sur le catastrophisme et la qualité de sommeil (25).

La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) s'inscrit dans cet arsenal thérapeutique.

Deuxième partie : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive

1. Développement

L'idée d'utiliser des stimulations centrales à visée antalgiques remonte aux années 1950. Le développement fut lent, car à l'époque il fallait implanter chirurgicalement des électrodes pour la stimulation du thalamus et des zones périventriculaires.

En 1985, le premier appareil de stimulation magnétique transcrânienne était mis au point par Barker et al. à l'aide d'une bobine conductrice placée au-dessus du scalp ou circule un courant électrique produisant un champ magnétique perpendiculaire non atténué par le passage à travers la boîte crânienne et induisant courant électrique au niveau du cortex superficiel provoquant une dépolarisation des neurones.

La première utilisation avait un but pronostique et diagnostique visant à étudier les vitesses de conduction sur les voies motrices pyramidales par l'enregistrement des potentiels évoqués moteurs. En effet, une stimulation magnétique, délivrée à différents niveaux du système moteur, peut fournir des informations sur l'excitabilité du cortex moteur, l'intégrité fonctionnelle des structures neuronales intracorticales, la conduction dans les voies corticospinales ou transcalleuses, ainsi que sur les racines nerveuses et les nerfs périphériques jusqu'aux muscles. Les informations fournies par ces explorations peuvent aider à localiser le niveau d'une lésion, orienter vers un caractère de démyélinisation ou de lésion axonale et orienter le pronostic fonctionnel après un traumatisme. Les données n'ont toutefois pas de caractère spécifique d'une maladie et doivent être interprétées selon la clinique et l'imagerie.

La SMT a également un intérêt dans la recherche en neuroscience, permettant l'étude de l'excitabilité corticale et la cartographie des fonctions cérébrales de façon non invasive et simple.

Dans les années 1990, grâce à l'amélioration du système de refroidissement, il a été possible de réaliser des stimulations répétées afin de moduler l'excitabilité neuronale, soit vers une facilitation soit vers une inhibition de leur fonction.

C'est ainsi qu'est née la stimulation corticale répétitive non invasive.

2. Principe général de la SMTr

La stimulation magnétique est basée sur deux principes de l'électromagnétisme décrits par André-Marie Ampère et par Michael Faraday :

- Un champ magnétique est généré par un courant électrique alternatif rapide (délivré sous forme de brèves impulsions) passant au travers d'une bobine métallique
- Les variations du champ magnétique induisent un champ électrique secondaire, à l'origine d'un courant électrique au niveau d'une surface conductrice.

Dans la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), la bobine de stimulation est placée en surface du crâne. Lors du passage du courant alternatif, le champ magnétique induit pénètre sans résistance à travers le scalp et le crâne et atteint le cerveau (figure 2). Il provoque un champ électrique qui entraîne une dépolarisation des membranes neuronales correctement orientées, à l'origine du déclenchement possible d'un potentiel d'action si l'intensité du stimulus est suffisante.

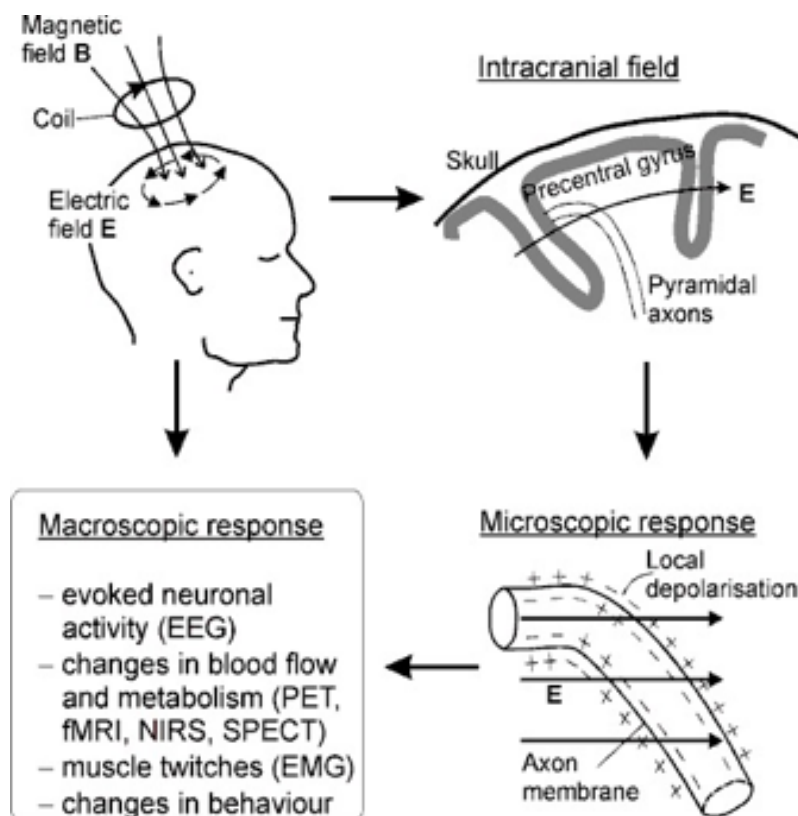


Figure 2 : schéma de fonctionnement de la SMT

Une stimulation brève à un seuil infra liminaire a un effet fugace, on réalise donc des stimulations répétées cadencées à une fréquence donnée : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive. Par convention, les basses fréquences inférieures ou égales à 1Hz ont un effet inhibiteur sur le fonctionnement cortical et les fréquences hautes supérieures à 5 Hz ont un effet excitateur.

Les mécanismes de l'antalgie induite par la stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex moteur ne sont pas totalement élucidés. Ils semblent s'apparenter à ceux observés lors de la stimulation du cortex moteur par électrode épidurale implantée chirurgicalement. Cette méthode est utilisée pour l'antalgie de certaines douleurs neuropathiques réfractaires dès les années 1990 (26). Ce procédé permet un soulagement durable pour environ la moitié des personnes opérées (27) mais il n'était alors pas possible d'identifier avant implantation les patients potentiellement répondeurs à cette technique. La SMTr appliquée sur le cortex moteur est donc utilisée pour mimer cette action et définir les bons candidats à la stimulation implantée.

Deux hypothèses ont été proposées en s'appuyant sur des travaux réalisés chez l'animal et chez l'homme pour tenter d'expliquer les mécanismes d'action de la stimulation du cortex moteur :

- une activation *top-down* des systèmes de contrôle descendant de la douleur, du cortex vers le thalamus puis vers les noyaux du tronc cérébral et la moelle épinière.
- une diminution des réactions affectives à la douleur par l'activation du cortex cingulaire orbitofrontal.

Par ailleurs, une étude oriente vers l'existence d'une sécrétion d'opioïdes endogènes suite aux stimulations (28). Celle-ci a évaluée l'analgésie à une stimulation douloureuse après stimulation de M1, du CPFLD et par bobine sham chez 12 volontaires sains avant et après administration d'un antidote à la morphine (naloxone). L'antidote diminue significativement l'antalgie de la stimulation de M1 mais pas celle du placebo ni de celle du CPFLD.

La zone utilisée dans le cadre de la fibromyalgie est classiquement le cortex moteur primaire M1 (aire 4 de Brodman) en raison de ses propriétés antalgiques connues en neurochirurgie pour les douleurs neuropathiques réfractaires (27) (28) (29).

Plus rarement, certaines études utilisent le cortex préfrontal dorso-latéral (CPFDL) bien connu en psychiatrie dans les épisodes dépressifs majeurs (30).

Dans la FM, les stimulations sont réalisées à gauche car les études montrent une asymétrie de l'excitabilité corticale avec une hypoexcitabilité de l'hémisphère gauche et une hyperexcitabilité de l'hémisphère droit (31) (32).

3. Déroulement d'une séance type

Le champ magnétique est créé par des bobines de cuivre, son intensité décroît rapidement en fonction de la distance et, en terme de profondeur, seuls les premiers centimètres du cortex sont concernés.

Concernant la surface stimulée, la focalisation du champ électrique induit dépend du **type de bobine**, trois types de bobines sont habituellement utilisées :

- La bobine circulaire (figure 3) générant un champ plutôt diffus.
- La bobine hélicoïdale (ou en 8) (figure 4) : composée de deux bobines circulaires accolées dont l'intersection produit un courant électrique induit plus important, permettant une stimulation plus focalisée (le champ électrique induit étant alors maximal en regard du centre de la bobine, à la réunion des 2 champs).
- 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.

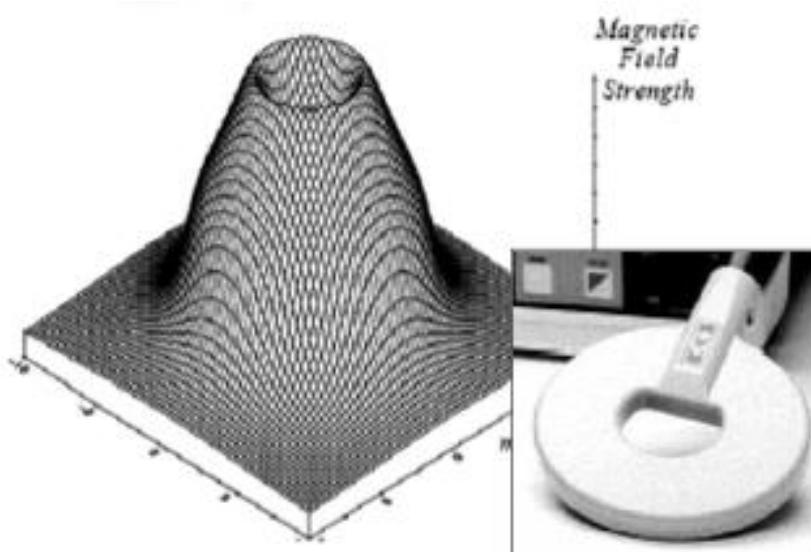


Figure 3 : bobine circulaire et champ magnétique induit

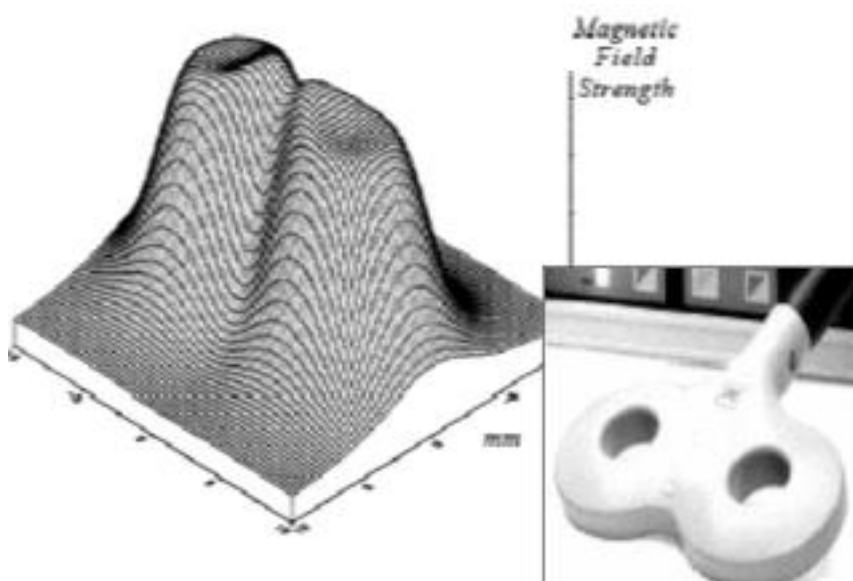


Figure 4 : bobine hélicoïdale et champ magnétique induit

L'opérateur peut contrôler différents paramètres :

- **L'intensité** du courant traversant la bobine et donc du champ magnétique induit. Celle-ci est définie en pourcentage du seuil moteur au repos, c'est à dire la plus petite intensité nécessaire pour provoquer un mouvement en stimulant le cortex moteur. En pratique, on détermine ce seuil moteur par 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 tentatives. Il est également possible de s'appuyer sur un tracé électromyographique du muscle en question. Dans la plupart des études, l'intensité est comprise entre 80 % et 120 % du seuil moteur
- **La fréquence de stimulation**, soit le nombre de stimuli par seconde. Par consensus, on considère la stimulation basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$) comme «inhibitrice» et celle à haute fréquence ($\geq 5\text{ Hz}$) comme «facilitatrice» de l'activation pyramidale.
- **L'intervalle inter-trains** est le temps de repos entre 2 séries de stimulations. Il est nécessaire car la réalisation de stimulations continues risquerait d'induire des crises convulsives et d'entraîner un dysfonctionnement mécanique par échauffement de la machine.

- **La durée de la séance** en fonction du nombre de stimulations voulues (dans la plupart des études entre 1000 et 2000) soit 20 à 30 minutes.
- **Le nombre de séances** : ce point ne fait pas l'objet d'un consensus, faute d'étude, cependant les protocoles s'accordent sur la nécessité d'une phase d'attaque avec des séances plus rapprochées puis d'une phase d'entretien car l'effet s'atténue dans le temps.

Le patient est installé dans un siège équipé d'un appui tête limitant ses mouvements afin de limiter les risques de s'écarter de la zone cible.

La zone utilisée dans le cadre de la fibromyalgie est classiquement le cortex moteur primaire M1 (aire 4 de Brodmann) comme expliqué précédemment.

Le repérage de la zone cible M1 se fait généralement de façon empirique en recherchant le meilleur site de stimulation corticale pour entraîner la contraction du fléchisseur du pouce ou de l'abducteur du pouce contrôlé par enregistrement électromyographique ou de façon visuelle.

Pour le CPFDL, on déplaçait horizontalement la bobine de 5 cm en avant de cette zone.

Le ciblage de la zone cible peut également être effectué par **neuronavigation**.

Cette méthode consiste à intégrer la position de la zone cible repérée sur une IRM tridimensionnelle préalablement réalisée. Ces points permettent de déduire un système de coordonnées relatives au cadre mis en place sur la tête du patient afin d'obtenir la position de la cible dans ce nouveau référentiel.

Cette méthode permet un repérage stéréotaxique en temps réel des zones à stimuler, un ciblage précis et l'adaptation mécanique en cas de décalage des bobines pendant la séance.

En raison de son coût élevé, cette technique n'est utilisée qu'à visée préopératoire ou dans les protocoles de recherche.

4. Contre indications et précautions d'emploi

Les recommandations concernant les règles de sécurité de la pratique de la SMTr ont bénéficié d'une actualisation lors de la publication en 2011 d'une analyse exhaustive de la littérature (33) suite à la réunion des principaux experts dans les domaines de la neurophysiologie, la neurologie, la psychiatrie et des neurosciences utilisant cette technique pour la recherche et les applications cliniques.

a) Contre-indications

La seule contre-indication absolue est la présence de matériel ferromagnétique ou de dispositifs implantés de neurostimulation (stimulateur cérébral implanté, implants cochléaires...) en contact étroit avec la bobine (moins de 10cm) (34) en raison du risque de déplacement ou de dysfonctionnement.

La SMTr est réalisable avec les autres dispositifs de stimulation comme les pacemaker ou défibrillateurs cardiaque et les dispositifs de stimulation du nerf vague ou médullaire sous réserve de placer un écran d'une épaisseur supérieure à 10cm pour les protéger d'un dysfonctionnement lié à une stimulation magnétique.

D'autres contre-indications relatives sont à souligner. Pour toutes ces situations, il convient d'étudier soigneusement le rapport bénéfice/risque. Il s'agit d'une épilepsie mal contrôlée, une encéphalopathie, une instabilité neurochirurgicale (traumatisme crânien sévère ou chirurgie intracrânienne récente, hypertension intracrânienne), la présence de prothèses dentaires non fixées.

La SMTr est également déconseillée pour les femmes enceintes, et les patients souffrants de troubles auditifs et les enfants de moins de 2 ans. Cette précaution est essentiellement liée au manque de données.

b) Effets indésirables

La survenue d'une **crise d'épilepsie** est l'événement indésirable aigu le plus grave pouvant survenir au cours d'une séance. Cependant, ce risque est très faible et dépend notamment de la fréquence de stimulation (haute) et de l'intervalle entre les trains de stimulation (court).

Les autres facteurs de risques sont liés au patient (antécédent personnel d'épilepsie non traitée ou mal équilibrée, antécédent de lésions cérébrales, privation de sommeil, sevrage médicamenteux ou prise de substance ou médicament abaissant le seuil épiléptogène).

Les crises rapportées sont survenues pendant ou immédiatement après les trains de SMTr, mais jamais à distance et aucun cas d'état de mal ou d'épilepsie-maladie n'a été rapporté après une séance.

Même chez les patients épileptiques connus, le risque comitial de la SMTr est relativement faible, y compris à haute fréquence : il a été estimé à 1,4 % dans la méta-analyse de Bae et al (35). Chez des patients sains, le risque est de moins de 1%.

Les deux événements indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de la SMTr sont des **céphalées de tension** d'intensité modérée et cédant à un analgésique simple (28% des patients (36)) et **des douleurs localement induites** par la stimulation des nerfs de la face et du scalp (5 à 40 % des cas).

Leurs causes sont encore mal connues (contractions musculaires, activation de nocicepteurs localisés dans le scalp...), mais le plus souvent, un effet d'accommodation se met en place et ces douleurs entraînent rarement l'interruption de traitement (<2 %) (30). Aucune crise de migraine n'a été recensée tant chez les sujets sains que migraineux (37).

L'impulsion de SMT produit un bruit intense à large bande qui peut dépasser 140 dB de niveau sonore. Si des études ont montré de petites augmentations transitoires des seuils auditifs après SMTr (38) sans protection auditive, ceci n'est pas observé avec le port de bouchons d'oreille (39)(40).

C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser des protections auditives validées, 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 séance et de ne réaliser ce traitement uniquement en cas de rapport bénéfice/risque favorable chez des sujets présentant une perte d'audition connue ou recevant un traitement concomitant par des médicaments ototoxiques.

Le réchauffement des tissus cérébraux est, quant à lui minime et estimé à moins de 0,1°C. En effet, la circulation cérébrale génère une forte déperdition de chaleur et assure une marge de sécurité importante (41).

En raison de ces effets, les séances sont toujours surveillées par un médecin ayant accès au matériel nécessaire à une aide médicale d'urgence.

Par ailleurs, même si les effets neuropsychiques semblent négligeables à long terme, un suivi par des évaluations objectives est recommandé dans un contexte de stimulations rapprochées.

Les opérateurs sont, quant à eux exposés plusieurs heures par jour pendant des années aux champs magnétiques générés par la SMTr. Une directive européenne a introduit des valeurs maximales tolérables d'exposition aux champs électromagnétiques pour les travailleurs. Une étude (42) a montré que ces limites d'exposition sont transgressées à une distance d'environ 70cm de la bobine.

5. Indications

De nos jours, la SMTr est principalement utilisée en psychiatrie mais tend à se développer en algologie, en neurologie et en rhumatologie. Cette expansion est néanmoins limitée par le coût de l'appareil (de 40000 euros jusqu'à 120000 euros pour les modèles équipés de système de neuronavigation).

Les recommandations françaises publiées en 2011 (33) proposent une revue bibliographique exhaustive permettant de répertorier les indications de cette technique et leur niveau de preuve avec des recommandations de grade A (preuve scientifique établie), B (présomption scientifique) et C (faible niveau de preuve scientifique).

b. Douleur chronique

La SMTr obtient un niveau de preuve A pour son effet antalgique sur les **douleurs chroniques neuropathiques** dans le cadre de stimulations à haute fréquence du cortex moteur primaire controlatéral au siège de la douleur. Les stimulations à basse fréquence du cortex moteur n'ont en revanche pas démontrées d'effet (niveau de preuve A).

Aucun autre site de stimulation n'a pu être évalué compte tenu du faible nombre d'étude réalisé.

La pratique de la SMTr pour les **douleurs non neuropathiques** est moins répandue et les données de la littérature sont limitées, ainsi les effets antalgiques dans le cadre de la FM bénéficient d'un niveau de preuve B et ceux pour le syndrome douloureux régional complexe de type 1 d'un niveau B. Ceci est susceptible de changer avec la publication d'autres études, notamment quant aux effets sur les migraines.

c. Psychiatrie

En France, la pratique de la SMTr est bien établie pour le traitement de certaines pathologies psychiatrique et permet un recul de plus de 15 ans.

Un niveau de preuve A est acquis pour l'effet antidépresseur à haute fréquence sur le cortex préfrontal dorso-latéral gauche et à basse fréquence sur le cortex préfrontal dorso-latéral droit.

La même recommandation est acquise pour la SMTr à basse fréquence sur le cortex temporo-pariétal gauche pour le traitement des hallucinations auditives chez les patients atteints de schizophrénie.

d. Neurologie

L'utilisation de la SMTr est beaucoup moins répandue et aucune pathologie ne fait l'objet de recommandation de niveau A.

Dans le cadre de la maladie de Parkinson, une recommandation de niveau B pour l'amélioration clinique des symptômes moteurs a été proposée pour la stimulation à haute fréquence de l'aire motrice supérieure, à basse ou haute fréquence de la M1

de la main, ou la stimulation à haute fréquence combinée sur différents sites des cortex moteurs primaires.

Les protocoles de SMTr haute fréquence appliqués au niveau de l'hémisphère lésé ou de SMTr basse fréquence appliquée au niveau de l'hémisphère sain ont une recommandation de niveau B pour améliorer les performances motrices dans les déficits moteurs post-AVC. L'intérêt clinique est néanmoins à nuancer car les résultats sont dépendants du délai de réalisation après l'AVC (meilleure efficacité en phase aigue) et du risque comitial important pendant les stimulations haute fréquence du cortex lésé.

Concernant l'aphasie non fluente (de Broca), il existe une possible efficacité de la SMTr inhibitrice de la pars triangularis du gyrus frontal inférieur de l'hémisphère sain. Dans les autres types de déficit post-AVC, aucune recommandation de la pratique de la rTMS ne peut être émise à ce jour.

Il existerait également un effet probable des SMTr à basse fréquence sur le cortex temporo-pariétal pour les acouphènes, de la SMTr prémotrice à basse fréquence pour les dystonies et de la SMTr basse fréquence du cervelet dans le tremblement essentiel.

POURQUOI UTILISER LA SMT POUR TRAITER LA FM ?

1. Physiopathologie de la FM, les apports de la neuro-imagerie

Malgré de nombreux travaux de recherche, aucune explication physiopathologique n'a trouvée un consensus. Ceci tient certainement au fait que la FM n'est pas une pathologie d'organe.

Une **anomalie du contrôle central** de la douleur est le plus souvent citée. Ce mécanisme est suggéré par les signes classiques de la fibromyalgie que sont l'hyperalgie, l'allodynie et la diffusion des douleurs à partir des zones de stimulation.

Cette hypothèse est soutenue par les études récentes de neuro-imagerie révélant l'existence d'un dysfonctionnement global des processus centraux de la douleur.

Les études du débit sanguin cérébral utilisant la tomographie par émission monophotonique ou single photon emission computed tomography (SPECT) ont tout d'abord mis en évidence des modifications de la vascularisation d'aires cérébrales impliquées dans le contrôle de la douleur chez des patients FM au repos en les comparant à des témoins non douloureux chroniques. Ainsi, on a constaté des aires d'hypoperfusion sous-corticales, impliquant notamment le thalamus et le noyau caudé (43) mais également une augmentation de la perfusion du cortex somatosensoriel et une hypoperfusion de plusieurs aires du cortex frontal, du cortex cingulaire, de la partie interne du lobe temporal et du cervelet (44).

En IRM fonctionnelle, une étude a comparé les images cérébrales après stimulation nociceptive d'intensité variable (45). Les résultats ont montré que des régions cérébrales communes étaient activées chez les témoins et les patients fibromyalgiques en provoquant une pression suffisante pour entraîner des sensations douloureuses identiques dans les 2 groupes. En revanche, pour une intensité de stimulation identique dans les 2 groupes provoquant une sensation douloureuse dans le groupe FM, mais pas chez les témoins, l'activité et la répartition des régions cérébrales activées étaient qualitativement et quantitativement différentes entre témoins et FM. Ces travaux démontrent que les traitements centraux des signaux

douloureux sont différents au cours de la FM avec une diminution des seuils nociceptifs par rapport aux sujets normaux.

De plus, l'IRM fonctionnelle a objectivé l'existence de perturbations des systèmes de perception et de modulation de la douleur. Le système limbique, le cortex frontal qui amplifient les messages douloureux et modifient les capacités des contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs, sont perturbés dans le syndrome fibromyalgique.

La douleur de la fibromyalgie, qui est le principal symptôme de cette affection, semble avoir une composante centrale et est donc accessible aux thérapies actives sur la douleur neuropathique.

2. Place de la SMTr dans le traitement des douleurs chroniques

Une revue de la littérature proposée par un groupe d'experts présidé par le Pr Lefaucheur (34) a recensé les publications traitant de l'action de la SMTr dans la douleur neuropathique chronique. Le comité a ainsi sélectionné les essais contrôlés de plus de 10 patients évaluant l'effet antalgique rémanent, c'est-à-dire perdurant plusieurs jours suivant la séance.

Quinze études traitant de la SMTr à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) de M1 ont été retenues. Une amélioration significative (diminution de la douleur de plus de 30%) a été retrouvée dans huit études de classe I ou II et trois études de classe III. Elles portaient au total sur 325 patients.

Il est à noter que sur ces onze études ayant un résultat positif, neuf ne comportaient qu'une séance, une en comportait cinq et la dernière en comportait dix. Pour celles ayant un résultat négatif, 2 comportaient une séance et 2, deux séances.

Des publications ont montré que l'effet antalgique et sa rémanence augmentent avec la répétition des séances(36), davantage études comportant un plus grand nombre de séance semble nécessaire.

Quatre études de classe I ou II et deux études de classe III, portant au total sur 138 patients ont toutes montré que la rTMS à basse fréquence (1,5-2Hz) n'induisait pas d'effet antalgique (niveau de preuve A).

Pour ce qui concerne les autres aires corticales impliquées dans la régulation de la nociception, une seule étude utilise un système de SMTr guidée par neuronavigation (étude portant sur 20 patients). Celle-ci retrouve une efficacité de la stimulation de M1 mais aucun effet antalgique en réponse à la stimulation de l'aire sensitive primaire, du cortex prémoteur ou de l'aire motrice supplémentaire.

Ainsi, la SMTr à haute fréquence du cortex moteur a un effet sur les douleurs d'origine centrale. Les études montrent un effet antalgique rémanent plus important lors de la répétition des séances ce qui implique la nécessité de définir un protocole efficace avec un nombre établi de séances d'entretien. Par ailleurs, la stimulation du DLPFC présente de bons résultats en psychiatrie dans le traitement des épisodes dépressifs. Serait-elle indiquée dans le cadre de la FM ?

3. Utilisation de la SMTr dans la fibromyalgie

Tenant compte de ces données, les effets de la SMTr chez les patients atteints de FM ont été évalués dans plusieurs études. Une revue de la littérature (46), publiée en 2012, répertorie l'ensemble des études de bonne qualité : 5 essais cliniques randomisés, réalisés contre placebo et en double aveugle pour 4 d'entre eux (et simple aveugle pour le dernier).

2 études évaluant les effets de la SMTr haute fréquence sur M1 (40 et 30 patients) montrent une amélioration significative des symptômes douloureux, de la qualité de vie mais pas d'amélioration du score de dépression.

Parmi les 3 études évaluant les effets de la SMTr sur DLPFC, 2 d'entre elles montrent une amélioration significative des symptômes douloureux avec des rapports inférieurs à la stimulation de M1.

Ainsi, la SMTr du cortex moteur primaire est une stratégie supplémentaire dans le traitement symptomatique si difficile de la FM compte tenu de son efficacité et de ses faibles effets secondaires.

Par ailleurs, les études réalisées constatent un épuisement de l'effet thérapeutique quand on espacement les séances.

Objectif

Notre étude était observationnelle rétrospective et monocentrique. Elle visait à évaluer l'efficacité du traitement symptomatique de la fibromyalgie par SMTr haute fréquence du cortex M1 gauche réalisé au CHU de Poitiers selon notre protocole sur une durée de 5 mois. Nous avons utilisé pour cela un marqueur spécifique de la qualité de vie des patients fibromyalgiques : le Fibromyalgia Index Questionnaire dans sa version francophone. Notre hypothèse était une amélioration de 30%.

Les objectifs secondaires étaient l'évaluation des effets sur les symptômes les plus fréquents de la FM : la douleur, la fatigue, la qualité de sommeil, les états anxieux ou dépressifs. Nous souhaitions également estimer la diminution des traitements antalgiques.

Méthodologie

1. Recrutement des patients

Les patients inclus dans cette étude étaient suivis au sein du Centre Régional d'Évaluation et de Traitement de la Douleur (CRETD) du Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Poitiers pour un syndrome fibromyalgique.

La proposition de traitement était effectuée en consultation par les médecins du Centre Régional d'Étude et de Traitement de la Douleur du CHU de Poitiers pour tout patient qui résidait à Poitiers ou dans sa périphérie et n'était pas soulagé par les traitements recommandés.

Les patients ont été recrutés de septembre 2011 à juin 2015 après une consultation d'inclusion menée par un médecin référent du centre qui réalisait un entretien individuel reprenant de façon claire et détaillée les informations concernant les modalités des séances, les contre indications et les précautions nécessaires pour limiter les effets indésirables et optimiser l'efficacité des séances (boire 1 litre d'eau dans l'heure suivant la séance pour limiter le risque de céphalée, repos complet 1 heure après séance, venir accompagné si possible...). Dans le même temps, un bilan clinique permettait de s'assurer que le patient répondait bien aux critères.

Les patients étaient également informés du déroulement du protocole puis remplissaient et signaient un formulaire de consentement éclairé au protocole de SMTr (annexe). Le médecin consultant remplissait dans le même temps un formulaire attestant qu'il avait délivré l'information et recueilli le consentement du patient (annexe).

Au décours de cette séance était remis un formulaire à amener lors de la première séance de SMTr recueillant les données initiales :

- La pathologie justifiant l'inclusion dans le protocole de traitement
- Le médecin référent dans le centre anti douleur
- Le traitement actuel
- L'absence de contre indication et l'attestation que le formulaire de consentement éclairé avait bien été remplis (annexe).

2) Critères d'inclusion et d'exclusion

Pour être inclus dans cette étude, les patients devaient être âgés de 18 à 70 ans, avoir un syndrome fibromyalgique diagnostiqué par un médecin du service, ressentir les douleurs depuis plus de six mois (douleur chronique) et avoir signé le formulaire de consentement éclairé.

Etaient exclus de l'étude les patients qui présentaient :

- Une contre indication à la SMTr (introduction)
- Une pathologie psychiatrique évoluant au premier plan
- Une absence à l'une des 10 premières séances
- Un éloignement géographique important (plus de 150km)
- Une comorbidité somatique ou psychiatrique non équilibrée
- Une hospitalisation durant le protocole (quelle qu'en soit la cause)
- Un traitement interférant avec la SMTr introduit récemment (<1 mois) et pendant l'étude.

La prise d'un traitement concomitant pour la douleur ou les troubles du sommeil n'était pas un critère d'exclusion tant que la dose était stable le mois précédent le début du protocole.

3) Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la diminution du score du **Questionnaire d'Impact de la Fibromyalgie (FIQ)** entre la première séance et celle réalisée 5 mois plus tard.

Une étude publiée en 2009 (38), analysant les données de 2228 patients, a déterminée qu'une diminution cliniquement significative du score FIQ serait d'au moins 14%.

Nous avons fixé un objectif préalable d'au moins 30% pour qu'il soit significatif et cohérent avec notre protocole.

Les critères de jugement secondaires sont :

- **L'évolution de l'échelle numérique douleur**
- **L'évolution de l'échelle numérique fatigue**
- **L'évolution de l'échelle verbale simple sommeil**
- **L'évolution du score dépression anxiété Hospital Anxiety and Depression scale**
- **La diminution ou non du traitement antalgique à la fin de la période d'évaluation**

4) Outils de mesure

L'évolution de l'**impact du syndrome fibromyalgique sur la qualité de vie** des patients a été mesurée par l'échelle d'auto-évaluation « **Fibromyalgia Impact Questionnaire** » (FIQ). (47)

Il est utilisé depuis 1980 pour évaluer l'aspect pluridimensionnel de cette pathologie grâce à 10 items qui mesurent les retentissements physiques, psychologiques et sociaux de la FM sur la qualité de vie.

Nous avons utilisés la version qui a été traduite, validée et adaptée en langue française sous le nom de « Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie » (FIQ). (48)

Le premier item s'intéresse à la fonction physique dans les tâches de la vie quotidienne (faire les courses, la lessive en machine, la vaisselle à la main, les lits, du jardinage, préparer à manger, passer l'aspirateur, marcher plusieurs centaines de mètres, monter des escaliers, voir des amis ou la famille, conduire une voiture). Chaque tâche est mesurée par l'échelle suivante : toujours=0, la plupart du temps=1, de temps en temps=2, parfois=3. L'item 2 mesure le nombre de jours où le sujet s'est senti bien au cours de la semaine passée. Les items 3 et 4 évaluent les répercussions de la maladie et de la douleur dans l'activité professionnelle au cours de la semaine passée (échelle de 0 à 7). Les items 5 à 10 évaluent respectivement la dépression, l'anxiété, le sommeil, la douleur, la raideur, la fatigue et l'asthénie matinale sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 10. Le score global varie de 0 à 100.

Il constitue l'un des outils les plus utilisés dans les études portant sur l'évaluation des FM. Il a en effet été cité dans plus de 300 articles et traduit dans 14 langues.

Le **retentissement thymique** a été évalué au moyen de l'échelle d'auto évaluation « **Hospital Anxiety and Depression scale** » (HAD).

Cet outil est utilisé depuis les années 1980 pour identifier la symptomatologie anxiodépressive et en évaluer la sévérité en excluant tout item concernant les aspects somatiques qui pourraient être confondus entre la maladie physique et mentale.

Il comporte 14 items cotés de 0 à 3 répartis en deux sous-échelles : 7 pour évaluer la dépression et 7 autres items pour évaluer l'anxiété permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

Les items de dépression et d'anxiété sont alternés et il y a également une alternance dans l'ordre des cotations (de 0 à 3 ou de 3 à 0) pour éviter le biais lié à leur répétition.

Un score supérieur à 11 dans une sous échelle signe une symptomatologie certaine et un score supérieur à 8 est en faveur d'une symptomatologie douteuse. Par ailleurs, un score global supérieur ou égal à 19 traduit un épisode dépressif majeur et un score total supérieur ou égal à 13 correspond à des troubles de l'adaptation ou une dépression mineure.

La variation de ce score au cours du temps permet de rendre compte d'une évolution de la symptomatologie anxieuse ou dépressive.

L'évolution de la **douleur** a été évaluée par une échelle numérique cotant l'intensité douloureuse des 24 dernières heures (END) sur une échelle unidimensionnelle allant de 0 (absence de douleur) à 10 (douleur maximale imaginable). Cette auto-évaluation a l'avantage d'être simple et rapide à remplir par le patient.

L'évolution de la **fatigue** (ENF) a été évaluée par une échelle numérique reprenant la même cotation, c'est à dire de 0 (absence de fatigue) à 10 (fatigue maximale).

Le **sommeil** a été quantifié par échelle verbale simple (EVS) cotant la qualité de sommeil de 0 (sommeil d'excellente qualité) à 4 (sommeil très mauvais).

Les informations concernant la diminution du **traitement antalgique** à la fin de la période de traitement étaient issues des données de consultation des médecins du CETD du CHU Poitiers.

5) Protocole d'étude

Le recueil des données d'évaluation était réalisé :

- avant chaque séance pour l'évaluation des END, ENF et EVS.
- avant les séances 1, 10 et 15 pour le FIQ et le HAD anxiété dépression.
- au début et en fin de traitement pour les données concernant la diminution du traitement antalgique.

Le protocole de traitement durait 5 mois et comportait 3 périodes :

- **L'induction** : 4 séances la première semaine avec 1 séance par jour, 4 jours de suite.
- **La consolidation** : 5 séances avec 1 séance par semaine pendant 5 semaines, puis une 10ème séance 2 semaines plus tard.

Le protocole n'était poursuivi qu'en cas d'effet thérapeutique positif, c'est à dire une diminution d'au moins 30% du FIQ et/ou des critères de douleur ou de fatigue inférieurs à 5/10.

Par ailleurs, toute absence à l'une des 10 séances entraînait l'exclusion du protocole car l'effet thérapeutique était altéré.

La décision de poursuite ou d'arrêt devait être prise en concertation avec le patient lors d'une consultation dédiée évaluant le bénéfice ressenti du patient.

- **L'entretien** : 1 séance toutes les 2,3 puis 4 semaines en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Soit un total de 15 séances sur 5 mois.

6) Caractéristiques de stimulation

Les séances duraient en 20 minutes. Elles consistaient en 20 séries de 20 secondes de stimulation à une fréquence de 10Hz (haute fréquence) avec 100 impulsions par série et 40 secondes de pause, soit 2000 stimulations par séance, à une puissance de 80% du seuil moteur adaptée selon la tolérance des patients. L'appareil de stimulation est un Rapid2 de la marque Magstim®.

La bobine utilisée était une bobine en forme de 8.

La zone stimulée était le cortex moteur M1 gauche dont le repérage se faisait de façon visuel.

Le traitement était réalisé par les médecins et internes du CETD avec l'assistance des infirmières des consultations de neurologie.

Toute la séance se déroulait sous surveillance médicale et le matériel nécessaire à la prise en charge des effets indésirables et complications était à disposition dans la salle.

7) Comparaison de notre protocole avec les données de la littérature

Nous avons recensé 5 essais contrôlés contre placebo (bobine sham) de plus de 10 patients évaluant les effets de la SMTr sur la fibromyalgie.

Nous ajoutons la thèse du Dr Dumont (48) qui est une étude réalisée en 2014, comparant 2 protocoles de séances répondant à des paramètres de stimulation similaires.

Le tableau a résumé leurs caractéristiques.

4 études avaient pour cible le cortex M1 gauche qui est la plus utilisée dans les douleurs chroniques d'origine centrale. Toutes ont des résultats significatifs sur les critères de jugement évaluant l'antalgie.

2 études ciblaient le cortex PFDL dont l'efficacité sur les symptômes de la dépression bénéficie d'un bon niveau de preuve. Elles posaient l'hypothèse d'un effet antalgique se superposant à l'amélioration thymique.

L'étude de Short et al (49) ciblant le cortex PFDL gauche à haute fréquence n'a pas démontré d'amélioration significative des douleurs moyennes entre le début et la fin de l'étude par rapport au groupe placebo. Celle-ci est cependant limitée par son faible nombre de sujet (20).

L'étude de Carretero (50) et al ciblant le cortex PFDL à basse fréquence n'a pas retrouvé d'amélioration significative de la douleur par rapport au groupe placebo. Cette étude est la seule de notre revue à avoir été réalisée à basse fréquence (1Hz) et avec un nombre de chocs plus faible (1200).

L'étude de Short (51) et al ciblant le cortex PFDL gauche à haute fréquence montre une amélioration non significative des échelles de douleur par rapport au placebo en fin d'étude.

Ces résultats sont confortés par une étude réalisée par Fregni et al (51) en 2006 évaluant l'efficacité d'une technique de neuro-modulation cérébrale non invasive s'apparentant à la SMTr : la stimulation électrique transcrânienne à courant continu. Ses résultats démontraient que la stimulation de M1 entraînait une amélioration des douleurs de patients FM significativement plus importante que les stimulations du cortex PFDL ou placebo.

La zone de stimulation M1 semble donc la plus pertinente compte tenu des données de la littérature et de son utilisation historique en douleur chronique.

Tableau a : caractéristique des protocoles de stimulation

Etudes	Cible	Fréquence, intensité de stimulation	Nombre de chocs par séance	Nombre de séances	Nombre impulsion par train	Nombre de trains	Durée des trains	Durée inter train
Passard et al. 2007	M1 gauche	10Hz, 80%SMR	2000	10 séances	80	25	8 s	52 s
Mhalla et al. 2011	M1 gauche	10Hz 80% SMR	2000	14 séances	100	20	10s	50s
Dumont 2014	M1 gauche	10Hz 100%SMR	2000	2 protocoles 15 et 11 séances	100	20	10s	50s
Boyer et al 2014	M1 gauche	10Hz 90% SMR	2000	14 séances	100	20	10s	50s
Carretero et al. 2009	PFDL droit	1Hz 110%SMR	1200	20 séances	60	20	60s	45s
Short et al. 2011	PFDL gauche	10Hz 120% SMR	4000	10 séances	50	80	5s	10s

Les études de Passard (52), Mhalla (53) et Dumont et Boyer utilisaient une fréquence de stimulation haute de 10Hz.

Les études de Passard et Mhalla utilisaient une intensité de stimulation de 80% du seuil moteur de repos avec des effets antalgiques significatifs. Celle de Dumont, qui utilisait une intensité de 100%, choisie pour se rapprocher des caractéristiques de stimulation des protocoles utilisés en psychiatrie avait également des résultats positifs.

Devant les résultats significativement positifs de ces études, nous avons optés pour une fréquence de stimulation haute de 10Hz et une intensité à 80% du seuil moteur afin de limiter le risque épileptogène.

Les études de Mhalla et al, Boyer et al (54) et Dumont présentent toutes une phase d'induction au début de l'étude pendant lequel les séances sont plus rapprochées puis d'entretien avec un espacement progressif.

Nous avons opté pour ce protocole car les résultats des 3 études sont significativement positifs et l'espacement progressif des séances lors de la phase d'entretien semble plus compatible avec une utilisation clinique.

8) Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel SAS 9.4 de SAS institute® ainsi que le tableur EXCEL de Microsoft Office®.

Le nombre nécessaire de patients pour évaluer le critère de jugement principal était de 12.

- **Analyse Descriptive**

Les variables qualitatives ont été décrites selon leur moyenne, écart type et valeurs extrêmes.

Les variables quantitatives ont été décrites selon leur effectif et pourcentage.

- **Analyse comparative**

Nous avons comparé les variables quantitatives au moyen d'un test de Khi2.

Résultats

1. Épidémiologie

Tableau b : Caractéristiques sociodémographiques de la population étudiée			
		Nombre de patients	Proportion (%) / (moyenne +/- écart type)
Age (années)		78	(50 +/- 11,3)
Sexe	Femme	68	87,2%
	Homme	10	12,8%
Département de résidence	86	54	69,23%
	79	12	15,38%
	16	2	2,56%
	17	5	6,41%
	37	2	2,56%
	85	2	2,56%
	36	1	1,28%
Activité professionnelle	Oui	54	69,23%
	Non	24	30,77%

Nous avons inclus 78 patients dans notre étude. Cette population était constituée en majorité de femmes (tableau b).

L'âge moyen des patients était de 50 ans avec une faible dispersion des effectifs, l'écart type (ET) étant de 11,3 ans (tableau b).

75% des patients étaient âgés de plus de 45 ans.

La plupart de nos patients, environ 70%, venaient du département de Vienne (86) où est situé notre centre. Les départements les plus représentés sont limitrophes à celui-ci. 93.6% de nos patients habitaient dans la région Poitou-Charentes (tableau b).

On note 2 patients venant de Vendée et 1 venant d'Indre.

Tableau c : traitements des patients à l'inclusion		
	Nombre de patients	Proportion (%)
Traitement antalgique palier 1	35	44,87%
Traitement antalgique palier 2	40	51,28%
Traitement antalgique palier 3	23	29,49%
Prise d'au moins un traitement antalgique	65	83,33%
Traitement antidépresseur	39	50%
Traitement antiépileptique	47	60,26%

Le tableau c détaille les traitements en place pour nos patients lors de l'inclusion.

La plupart d'entre eux, 83,3%, avaient un traitement antalgique quelque soit le palier. Parmi ceux-ci, 44,87% avaient un traitement antalgique de palier 1, 51,28% avaient un traitement antalgique de palier 2 et 29,49% avaient un traitement antalgique de palier 3.

Par ailleurs, 50,00% des patients avaient un traitement antidépresseur et 60,26% un traitement antiépileptique.

Tableau d : résultats des évaluations de l'END, ENF, EVS et FIQ aux séances 1, 10 et 15.			
		Moyenne	Ecart-type
END 1ere séance		5,79	2,08
ENF 1ere séance		7,15	1,99
EVS 1ere séance		2,74	1,52
FIQ 1ere séance		63,78	15,07
END 10^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-17,29	45,76
	Données de la 10 ^{ème} séance	4,43	2,20
END 15^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-17,51	46,41
	Données de la 15 ^{ème} séance	4,15	2,08
ENF 10^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-25,69	31,98
	Données de la 10 ^{ème} séance	5,30	2,19
ENF 15^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-31,44	31,19
	Données de la 15 ^{ème} séance	4,63	2,38
EVS 10^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-16,35	52,65
	Données de la 10 ^{ème} séance	1,94	1,03
EVS 15^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-19,04	61,85
	Données de la 15 ^{ème} séance	1,80	0,97
FIQ 10^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-18,53	19,07
	Données de la 10 ^{ème} séance	44,55	18,70
FIQ 15^{ème} séance	Amélioration comparée à la 1ere séance (%)	-30,75	34,04
	Données de la 15 ^{ème} séance	41,96	19,77

Tableau e : résultats des évaluations thymique des patients au début de l'étude, aux séances 10 et 15.				
		Séance 1	Séance 10	Séance 15
Effectif		78	66	34
Score HAD total	Episode dépressif majeur (n/%)	41 / 52%	13 / 19,7%	9 / 26,5%
	Episode dépressif mineur (n/%)	23 / 29,5%	16 / 24,2%	5 / 14,7%
Sous score HAD	Symptomatologie anxieuse certaine	35 / 44,9%	15 / 22,7%	11 / 32,3%
	Symptomatologie dépressive certaine	26 33,3%	6 /1,5%	9 /26,5%

2. Résultats à l'inclusion dans l'étude

Le tableau d reprend les données des paramètres d'évaluation recueillies au début du protocole.

L'END des dernières 24 heures précédant la 1ere séance était en moyenne de 5,79 sur une échelle de 0 à 10 (ET 2,08). Les valeurs extrêmes allaient de 0 à 10.

L'ENF était en moyenne de 7,15 sur une échelle de 0 à 10 (ET 1,99) et des valeurs allant d'un minimum de 2 à un maximum de 10.

L'EVS était en moyenne de 2,74 sur une échelle de 0 à 4 (ET 1,52). Les valeurs extrêmes allaient de 0 à 4.

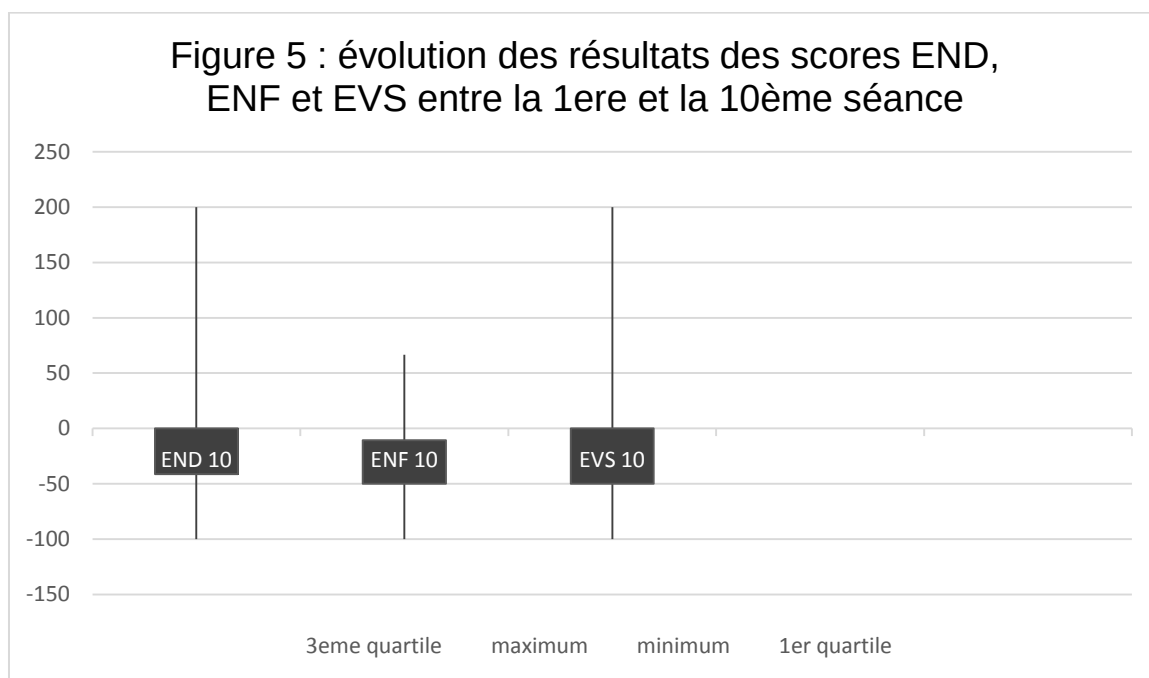
Le FIQ moyen était de 63,78 sur une échelle de 0 à 100 (ET 15,07). La valeur minimale était de 26,29 et la maximale était de 98,26.

Concernant les scores HAD repris dans le tableau e, à l'inclusion dans l'étude, 41 patients répondent aux critères d'un épisode dépressif majeur et 23 patients à ceux d'un épisode mineur selon les critères du score **HAD total**.

Le score total à l'inclusion était ainsi de 19,08 (ET 6,74).

L'analyse des sous-scores révèle une symptomatologie anxieuse certaine pour 35 patients avec une moyenne de **HAD anxiété** à 10,21 (ET 4,11) ainsi qu'une symptomatologie dépressive certaine pour 26 patients avec une moyenne de l'**HAD dépression** à 8,96 (ET 3,96).

3. Résultats à la 10^{ème} séance



Les données concernant les paramètres d'évaluation de la douleur, la fatigue et la qualité de sommeil sont répertoriées dans le tableau d. Ces valeurs ont été recueillies chez 66 patients.

L'END à la 10^{ème} séance était en moyenne de 4,4 sur 10 (ET 2,2), les valeurs extrêmes s'étendaient de 0 à 10 avec une médiane à 4,7 (tableau d).

Entre le début de l'étude et la 10^{ème} séance, les scores de douleurs diminuaient de 17,3% (ET 45,7).

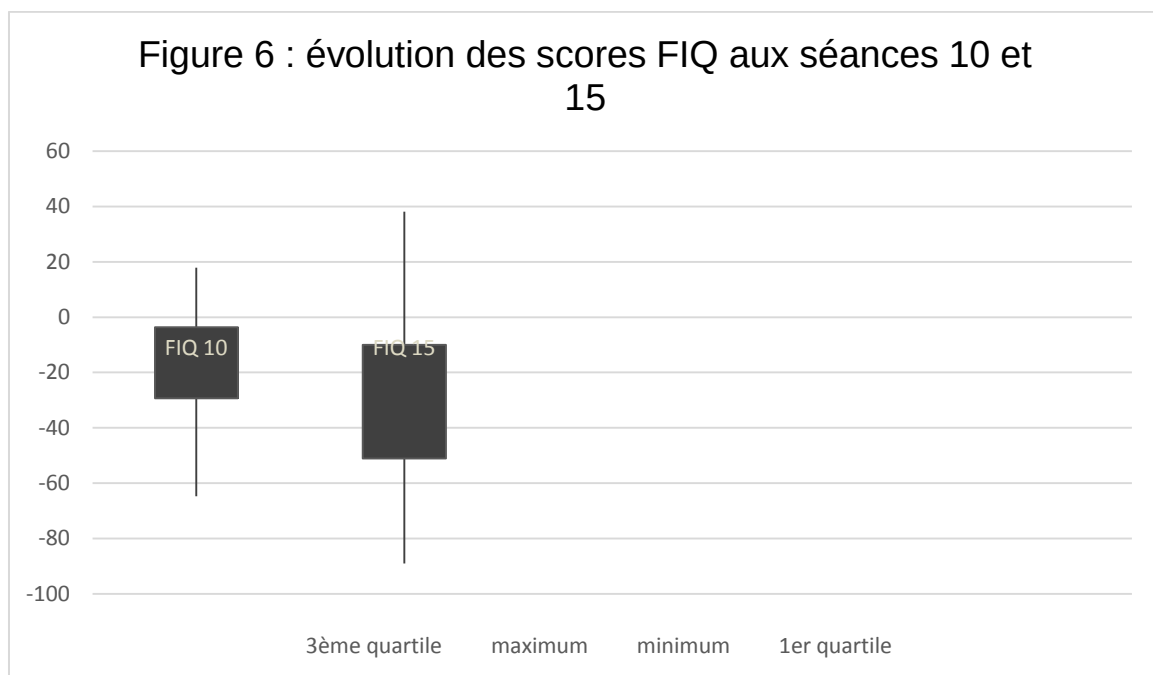
Pour l'**ENF**, les scores étaient en moyenne de 5,3 sur 10 (ET 2,19) avec des valeurs extrêmes entre 0 et 10 et une médiane à 5. (tableau d)

Comparé à ceux de l'inclusion, les scores de fatigues diminuaient de 25,7% (ET 32).

Concernant l'**EVS**, les scores étaient en moyenne de 1,9 sur 4 (ET 1) et les valeurs extrêmes allaient de 0 à 4 avec une médiane à 2. (tableau d)

Les scores diminuaient de 16,3% (ET 52,6) entre l'inclusion et la 10^{ème} séance.

La figure 5 met en évidence la dispersion importante des valeurs.



Concernant le **FIQ** à la 10^{ème} séance, sa valeur moyenne est de 44,5 (ET 18,7). Les données ont été recueillies chez 66 patients.

La figure 6 met en évidence l'évolution du score de FIQ entre le début de l'étude et la 10^{ème} séance, on observe ainsi que le score diminue de **18,5%** en moyenne (ET 19,07).

Les données du score **HAD** de 66 patients sont disponibles à la 10^{ème} séance (tableau e). 13 patients répondaient aux critères HAD d'un épisode dépressif majeur soit 19,7% de l'effectif et 16 patients à celui d'un épisode mineur soit 24,2% (tableau e).

Le score HAD total moyen était de 14,05 (ET 7) soit une diminution de 24,46 % (ET 30,6) par rapport à l'évaluation réalisée avant la première séance.

Concernant les sous-scores d'**HAD anxiété**, 15 patients avaient une symptomatologie anxieuse certaine avec une moyenne de 8,08 (ET 3,88), soit une diminution de 17,16 % (ET 36,86) comparé aux résultats de la première évaluation. Par ailleurs, 6 patients avaient une symptomatologie dépressive certaine avec un score **HAD dépression** moyen de 5,95 (ET 4,12), soit une diminution de 30,08 % (ET 39,71) par rapport au début de l'étude.

Le diagramme de flux ci-dessous (fig 7) met en évidence les démarches qui ont conduit à l'arrêt ou la poursuite du protocole à la 10^{ème} séance pour chaque patient.

6 patients ont arrêté le protocole avant la 10^{ème} séance :

- 3 patients pour bénéfice des séances ressenti comme insuffisant
- 3 patients pour effets indésirables gênants

Lors de la 10^{ème} séance, une sélection des sujets poursuivant ou non le protocole est réalisé en fonction des critères suivants :

- La diminution du FIQ de 30% par rapport à sa valeur à l'inclusion
- Des valeurs de l'END ou de l'ENF inférieures à 5

Parmi les 67 patients restant, 31 ont eu une amélioration supérieure ou égale à 30% du score FIQ réalisé lors de la 10^{ème} séance comparé à celui de la 1^{ère}. Ceci était notre premier critère de sélection des patients répondeurs.

Dans ce groupe de patients, 3 n'ont pas poursuivi le protocole. Les scores d'END ou ENF étaient supérieurs ou égaux à 5/10 pour 2 d'entre eux. L'autre patient, qui présentait des scores inférieurs à 5/10, n'avait pas d'effet secondaires.

Les 28 patients restant ont poursuivi le protocole malgré le fait que 24 d'entre eux avaient des effets indésirables. Les résultats étaient satisfaisants car 3 patients seulement avaient des scores de douleur ou de fatigue supérieurs ou égaux à 5.

Parmi les 36 patients pour lesquels la diminution du FIQ à la 10^{ème} séance était inférieure à 30%, 19 ont poursuivis les séances. 9 d'entre eux avaient des scores END ou ENF satisfaisant. Parmi les 10 patients restant, dont les score END et ENF étaient supérieur à 5, 7 avaient des effets indésirables.

17 patients ont arrêté les stimulations, 4 d'entre eux avaient un score de douleur ou de fatigue supérieur à 5 et 6 un score inférieur à 5. Parmi ces derniers, 2 n'avaient pas d'effet indésirable.

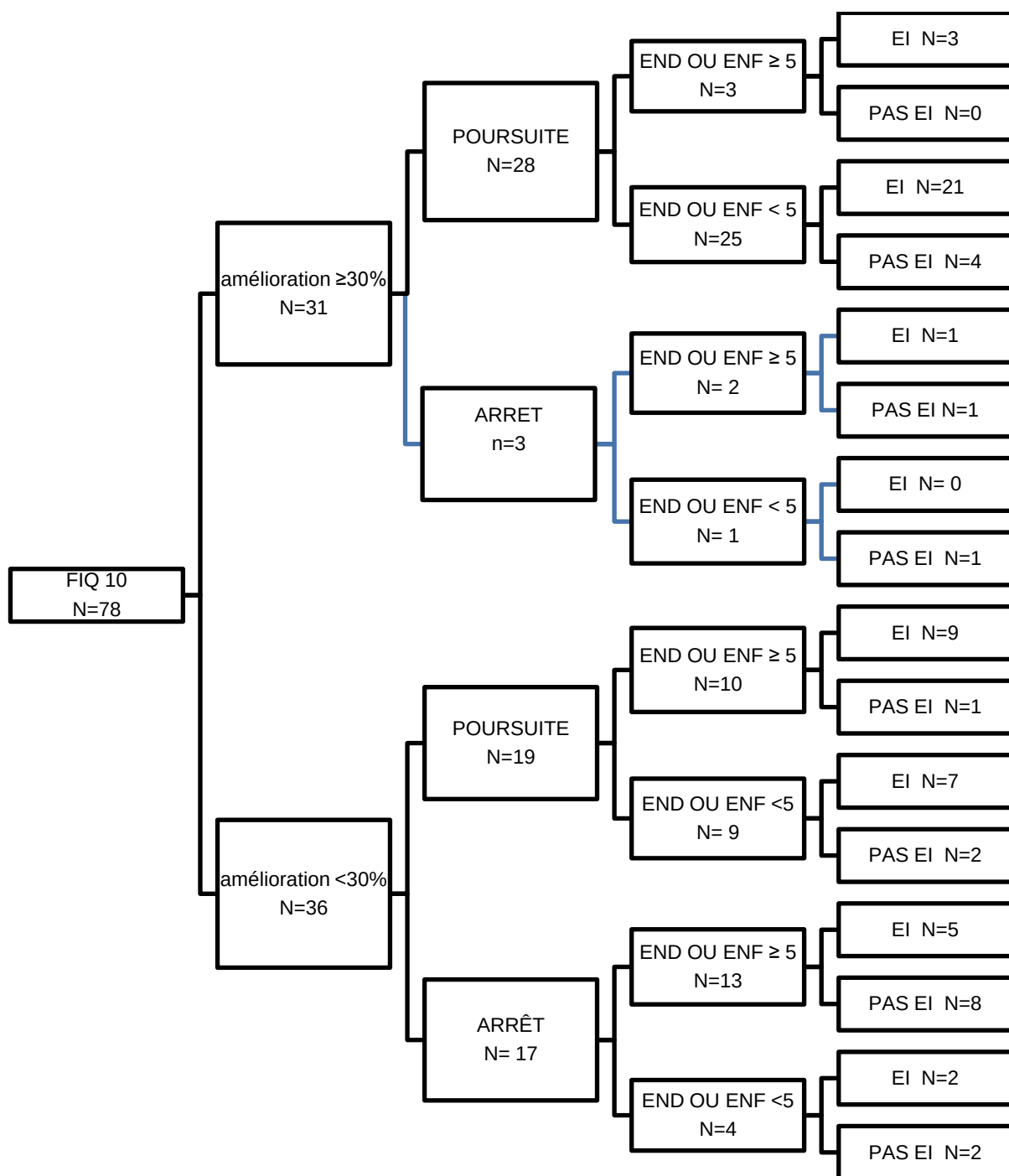
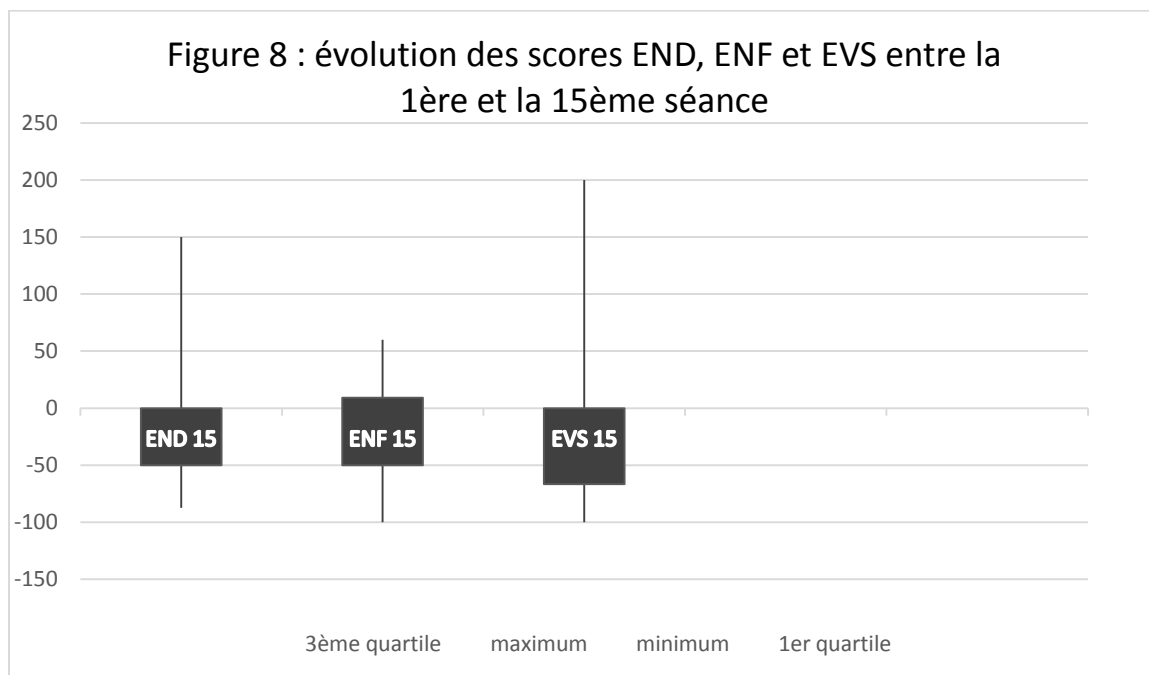


Figure 7 : Diagramme de flux des évaluations réalisées à la 10^{ème} séance

4. Résultats à la 15^{ème} séance



Les données concernant les paramètres d'évaluation de la douleur, la fatigue et la qualité de sommeil répertoriées dans le tableau d ont été recueillies chez 42 patients. Nous avons eu 26 perdus de vue entre la 10^{ème} et la 15^{ème} séance.

Concernant l'**END** à la 15^{ème} séance, la valeur moyenne était de 4,15 (ET 2,08). Cela correspondait à une diminution de 17,51 % (ET 46,41) par rapport à l'évaluation réalisée au début du traitement.

Pour les scores **d'ENF**, la valeur moyenne était de 4,63 (ET 2,38) soit une diminution de 31,44% (ET 31,19) par rapport au début du protocole.

L'**EVS** moyen était de 1,80 (ET 0,97) soit une diminution de 19,04 % (ET 61,85). La figure 8 montre une grande dispersion des valeurs.

Le FIQ à la fin du protocole ou FIQ final à été réalisé pour 37 patients. La moyenne était de 41,96 (ET 19,77) soit une diminution de 30,75% (ET 34,04) par rapport à l'évaluation réalisée au début du protocole.

La figure 6 montre que, si l'amélioration est numériquement supérieure à celle observée à la séance 10, la dispersion des données est plus importante.

34 patients ont complété le questionnaire **HAD** à la 15^{ème} séance. 9 d'entre eux répondaient aux critères d'épisode dépressif majeur de l'HAD et 5 à ceux d'un épisode mineur. (tableau e)

La moyenne du **score HAD total** était de 15,68 (ET 7,6) soit une diminution de 21,3% (ET 49,2) comparé à celui de la première séance.

L'analyse du **sous-score HAD anxiété** mettait en évidence que 11 patients sur 34 avaient une symptomatologie anxieuse certaine. Le score moyen était de 8,65 (ET 4,14), soit une diminution de 13,38% (ET 58,7) par rapport à la première séance. (tableau e)

Le **sous-score HAD dépression** montrait que 5 patients avaient une symptomatologie dépressive certaine. Le score moyen était de 7,29 (ET 4,66) soit une diminution de 22,47% (ET 57,03) comparé au début du protocole.

Nous avons recherché une corrélation entre le nombre de patients qui avaient une amélioration du score FIQ supérieure ou égale à 30% à la 10^{ème} séance, c'est à dire ceux qui avaient un EDM selon les critères du score HAD total.

Tableau f : diminution des traitements		
	Nombre de patients	Chez les patients qui prenaient ce traitement
Diminution palier 1	7	20%
Diminution palier 2	13	32,5%
Diminution palier 3	10	43,5%
Diminution antidépresseur	2	5,1%
Diminution antiépileptique	16	34%

A la fin du protocole, comme répertorié dans le tableau f, 9,1% des patients avaient diminués leur traitement de palier 1, 16,67% leur palier 2 et 12,82% leur palier 3. Pour ce qui est des co-analgésiques, 20,51% des patients avaient diminués leur traitement antiépileptique et 2,56% leur traitement antidépresseur.

Tableau g : Effets indésirables		
	Nombre de patients (n)	Proportion (%)
Céphalées	40	51,28%
Asthénie	14	17,95%
Douleurs locale	9	11,54%
Paresthésies	4	5,13%
Nausées	2	2,56%
Acouphènes	1	1,28%
Autres effets indésirables	6	7,69%
Au moins 1 effet indésirable	58	74,3%

Parmi les symptômes recensés (tableau g), les plus fréquents étaient les céphalées à raison de 51,28%. On note également que 17,95% des patients se sont plaint d'asthénie, 11,54% de douleurs locales (au voisinage des bobines), 5,13% de paresthésies et 1,28% d'acouphènes.

Nous observions 6 sorties d'étude en raison d'effets indésirables mal tolérés par le patient. Parmi ceux-ci, on compte 5 arrêts pour des céphalées et 1 pour des douleurs locales. La plupart des arrêts étaient précoces : 5 dans les dix premières séances et 1 à la 19^{ème}.

Les autres effets indésirables étaient tous minimes et brefs dans le temps (moins de 3 séances). La plupart se manifestaient dans les 10 premières séances.

Nous n'avons pas observé de crise convulsive malgré notre protocole à haute fréquence.

On signale également 6 autres effets indésirables plus ponctuels :

- 1 épisode de douleurs diffuses,
- 2 épisodes de vertiges,
- 1 épisode transitoire d'irritabilité,
- 1 épisode de spasme musculaire (du mollet),
- 1 épisode de sensation fébrile.

Discussion

Nous avons retrouvé dans notre étude une **amélioration de 30.75% du FIQ** au terme de notre protocole. Parmi les résultats des critères secondaires, on observait une amélioration des scores de douleur de 17.5%, des scores de fatigue de 31.4% et de la qualité de sommeil de 19% à la fin de l'étude.

Tableau h : caractéristique des protocoles des études de la revue de la littérature

Etudes	Cible / fréquence	Contrôle	Nombre de patients	Phase d'induction (nombre de séances / semaines)	Phase d'entretien (nombre de séances / semaines)	Durée de l'étude
Passard et al. 2007	M1 gauche/ Haute fréquence	Bobine sham	30	10 séances 2 semaines		60 jours
Mhalla et al. 2011	M1 gauche/ Haute fréquence	Bobine sham	40	5 séances 1 semaine	9 séances 21 semaines	25 semaines
Dumont 2014	M1 gauche/ Haute fréquence	Bobine sham	20	Protocole dépression : 15 séances / 3 semaines Protocole douleur : 11 séances / 5 semaines		90 jours
Boyer et al 2014	M1 gauche/ Haute fréquence	Bobine sham	33	10 séances 2 semaines	4 séances 8 semaines	11 semaines
Carretero et al. 2009	CPFDL droit/ Basse fréquence	Bobine sham	26	20 séances 4 semaines		8 semaines
Short et al., 2011	CPFDL gauche/ Haute fréquence	Bobine sham	20	10 séances 2 semaines		2 semaines

Nous allons discuter de la signification de ces résultats dans les chapitres suivants. Nous nous appuierons sur une comparaison avec les données de la littérature. Nous avons ainsi extrait 6 études récentes évaluant différents protocoles de stimulation par SMTr, leurs caractéristiques sont reprises dans le tableau h.

1. Discussion des résultats

a) Résultats concernant le critère de jugement principal : le FIQ

L'objectif principal de notre étude était de démontrer une amélioration de plus de 30% du FIQ entre la 1^{ère} et la 15^{ème} séance. Celui-ci a été atteint avec une **amélioration de 30,75%**.

Une amélioration des scores de qualité de vie est retrouvée dans trois études qui avaient un protocole similaire au nôtre.

Dans l'étude de **Mallah et al** (53), les patients recevaient une phase d'induction de 5 séances quotidiennes puis un entretien par 3 séries de 3 séances espacées de 1 puis 2 semaines puis 1 mois pour un total de 22 semaines. L'évaluation à la 25^{ème} semaine retrouvait une amélioration significative du FIQ dans le groupe de stimulation active de **16%** par rapport au groupe placebo (de 5,8%) ($p=0,03$).

Pour l'étude de **Boyer et al** (54), les patients recevaient un traitement sur 10 semaines avec une phase d'induction de 10 séances réparties en 2 semaines puis 4 séances espacées chacune de 2 semaines. L'évaluation à la 11^{ème} semaine retrouvait une amélioration significative du FIQ de **14%** dans le groupe de stimulation active contre 3% dans le groupe placebo ($p=0,032$)

L'étude de **Dumont** (48), comparait 2 protocoles. L'un inspiré des protocoles utilisés en médecine de la douleur avec 5 séances quotidiennes à la suite puis des séances bi-hebdomadaires pendant 2 semaines et enfin 2 séances espacées d'1 semaine. L'autre protocole était similaire à ceux utilisés dans le traitement de la dépression avec 5 séances quotidiennes par semaine répétées 3 fois. Les évaluations réalisées au 90^{ème} jour ne retrouvaient **pas d'amélioration globale significative du FIQ** avec une diminution de 10,8% pour le protocole « douleur » et de 8,3% pour le « protocole dépression ». Ces résultats pourraient être expliqués par l'intervalle libre important entre la dernière stimulation et l'évaluation (presque 2 mois). D'autant plus que les

scores FIQ réalisés à la fin des protocoles douleur et dépression étaient bien supérieurs avec une amélioration de respectivement 17.2% et 30% par rapport au début de l'étude.

On observe une amélioration cliniquement significative de ce score **sur l'ensemble de notre étude** car la comparaison entre le **FIQ de la 1^{ère} et la 10^{ème} séance** montrait une diminution de **18,53%**. La signification de ce score est à nuancer. En effet, celui-ci était probablement dévalué car le calcul prend en compte les résultats des patients non répondeurs qui ne poursuivaient pas le traitement après la 10^{ème} séance.

Une efficacité rapide de cette technique a également été relevée dans l'étude de Mhalla et al avec une amélioration de 15% du FIQ après 5 jours de traitement (soit 5 séances). L'étude de Passard (52) retrouvait une amélioration après 15 jours de traitement de 25,35%.

Plusieurs études de SMTr sur les douleurs chroniques neuropathiques ont retrouvées un effet antalgique immédiat après une seule séance de stimulation, ce qui va dans le sens de nos observations.

Le score de FIQ au début de l'étude était de 63,78 (ET 15.07).

Il n'existe pas de norme pour ce score, parmi les études disponibles, on peut citer celle de Goldenberg et al (55) portant sur 332 patients FM avec un score moyen de 54.8 (ET 19.6) et celle de Fitzcharles and Esdaile (56) sur 82 patients dont le score moyen était de 57 (ET 20.5).

On peut donc estimer que notre score de FIQ était légèrement supérieur aux données de la littérature. Ces données vont dans le sens de nos observations sur un degré de sévérité plus important de nos patients inclus.

Le résultat du critère de jugement principal de notre étude montre donc une amélioration cliniquement significative de plus de 30% des scores de qualité de vie après 5 mois de traitement par SMTr.

Nos résultats orientent également vers un effet rapide des séances.

b) Résultats concernant les échelles numériques de douleur

Notre étude retrouvait une **diminution de 17,5%** de la moyenne des scores numériques de douleur à l'issue de notre protocole.

A la 10^{ème} séance, l'amélioration était de 17,29%, soit assez stable par rapport à la fin de l'étude.

Nous n'avions pas de groupe contrôle pour comparer ces données, toutefois, il est communément admis qu'une diminution cliniquement importante des échelles de douleur est d'au moins 30% (57).

Ainsi, on ne peut pas conclure à une action antalgique directe. Ces résultats sont tout de même intéressants en pratique clinique car ils ont montré une amélioration numérique.

Parmi les 6 études référencées précédemment, 2 ont des résultats positifs.

L'étude de **Passard et al**, où les patients recevaient 10 séances en 2 semaines, on retrouvait une diminution significative de la douleur de **28 %** dans le groupe de stimulation active comparé au groupe placebo ($p=0,05$) à l'issue du traitement (c'est à dire à 2 semaines) mais celui-ci ne se maintenait pas aux évaluations à 30 et 60 jours.

Dans l'étude de **Mhalla et al**, on observait une diminution significative des intensités de douleur sur l'ensemble de la durée du traitement dans le groupe de stimulation active comparé au groupe placebo ($p=0,007$). Les valeurs numériques ne sont malheureusement pas mentionnées.

Dans l'étude de **Short et al**, une amélioration de **29%** des scores de douleur a été retrouvée dans le groupe recevant les stimulations actives du cortex PFLD à haute fréquence au terme des 2 semaines du protocole de 10 séances. Ce résultat est toutefois discutable car l'étude n'a pas mis en évidence de différence significative entre ce résultat et celui du groupe contrôle placebo.

L'étude de **Dumont** retrouvait une diminution globale de **20,2%** au 90^{ème} jour. Cette valeur est certainement atténuée par l'intervalle sans stimulation d'environ 2 mois entre la fin du protocole et cette évaluation. D'ailleurs, les résultats à la fin des

protocoles montraient une diminution de 48,7% pour le « groupe dépression » et 36% pour le « groupe douleur ».

Nos résultats moins bons que ceux de la littérature peuvent s'expliquer par notre recrutement. En effet, nous avons privilégié l'inclusion des patients pour qui les autres traitements (médicamenteux ou non) n'étaient pas ou plus efficaces, ce qui implique un degré de gravité de la maladie plus important. Ainsi, il est possible que le degré de sévérité de nos patients soit un facteur influant sur l'évaluation de la douleur et donc que l'antalgie soit plus difficile à obtenir que pour les patients issus de la population « générale » des FM dont sont issus ceux des autres études.

Par ailleurs, l'écart type de l'évolution des scores de douleur à la 15^{ème} séance est de 46,41, ce qui traduit une large amplitude de dispersion des valeurs que le diagramme box plot (figure 8, p60) met en évidence. Ceci met en évidence une hétérogénéité importante des réponses.

L'étude de **Boyer et al** n'évaluait pas les scores de douleur. On peut tout de même noter que la dimension douleur du score SF-36 était moins affectée par les séances de SMTr que les composantes émotionnelles et sociales. Ainsi, dans cette population, les effets psycho sociaux semblent prédominer.

c) Résultats concernant l'échelle HAD

Nous observons une **diminution du score HAD total de 21,3%** entre le début du protocole et la 15^{ème} séance. De même, les sous scores évaluant les symptômes d'anxiété et de dépression sont concernés par cette baisse.

Ainsi, la proportion de patients qui présentaient les critères d'EDM passait de la moitié au début de l'étude à un quart à la 15^{ème} séance. On observait une évolution comparable des effectifs de patients présentant un épisode dépressif mineur avec une proportion de 29,5% au début de l'étude diminuant à 14,7% à la 15^{ème} séance.

La diminution de ces scores est plus prononcée au terme de la séance 10 qu'à celui de la séance 15. Cela pourrait être lié à l'augmentation de l'espacement des séances entre les séances 10 et 15.

L'étude de **Dumont** retrouvait une amélioration significative du score de Beck pour l'ensemble de l'échantillon au terme de la période de suivi de 90 jours.

Les études de **Mhala et al** et de **Passard et al** ne retrouvaient pas d'amélioration significative des scores de thymie.

Il est intéressant de noter que l'étude de **Dumont** a conclu à une corrélation entre l'amélioration du score de Beck, l'EVA et les scores de qualité de vie pendant les 3 premières semaines indépendamment du score de dépression initiale.

Dans notre étude, nous ne retrouvons **pas de corrélation significative** entre les scores HAD de dépression majeure au début de l'étude et la probabilité d'une amélioration du score FIQ supérieure à 30% à la 10^{ème} séance ($\chi^2=1,23$; $p=0,26$).

Ainsi, si nos résultats indiquent une amélioration thymique liée aux séances de stimulations, l'effet semble diminuer avec l'espacement des séances.

La réponse semble indépendante du degré de sévérité d'anxiété ou de dépression initial.

d) Résultats concernant les échelles ENF et EVS

Nous avons observé une diminution de 31,4% des valeurs moyennes des scores de **fatigue** entre la 1^{ère} et la 15^{ème} séance avec cependant une grande dispersion des données, l'écart type de 31,2 révélait une hétérogénéité importante des effets.

Ces résultats concordent avec l'amélioration du FIQ car les symptômes de fatigue sont au premier plan chez les patients FM et altèrent la qualité de vie.

On observe une amélioration de la qualité de **sommeil** de **19%** entre le début de l'étude et la 15^{ème} séance. L'amélioration de ce score, moins important que l'amélioration de la fatigue, laisse penser que la qualité de sommeil n'est pas le seul paramètre qui influe sur l'asthénie diurne.

Parmi les études précédemment citées, on retrouve des résultats corroborant les nôtres. L'étude de **Dumont** retrouvait une amélioration significative de la qualité de

sommeil jusqu'au 90^{ème} jour dans l'ensemble de l'échantillon et celle de **Passard et al** retrouvait une amélioration des composantes « sommeil » du score Brief Pain Inventory du début de l'étude jusqu'au 30^{ème} jour.

Ainsi, nous observons une diminution de la fatigue et une amélioration de la qualité de sommeil qui sont des symptômes cardinaux de la fibromyalgie. L'amélioration significative de la qualité de vie en dépit d'une faible action sur la douleur pourrait s'expliquer notamment par l'évolution de ces deux scores.

e) Résultats concernant les effets indésirables

Les 3 quarts de nos patients ont eu au moins un effet indésirable.

Ceux-ci étaient cependant bien tolérés car nous n'avons eu que 6 arrêts pour cette raison. Ils étaient également précoces car se manifestant avant les 10 premières séances.

Les céphalées étaient de loin les plus fréquents effets indésirables, comptant pour plus de la moitié. Celles-ci étaient transitoire et de faible intensité, cédant après la prise de paracétamol ou le repos.

Aucune crise de migraine n'est à signaler au décours des stimulations.

Parmi les effets indésirables que nous avons recensés, on note également 14 épisodes d'asthénie transitoires après la séance, 9 épisodes de douleurs locales et 4 de paresthésies, 2 épisodes de nausées et 1 acouphène transitoire.

Ces données sont comparables à celles de la littérature, ainsi, les effets indésirables les plus fréquemment relevés dans les études évaluant la SMTr sont les céphalées de tension et les douleurs locales.

Dans les études précédemment citées, la tolérance a été assez bonne. Ainsi, on retrouve 9 épisodes de céphalées sur les 40 patients de l'étude de **Mhalla et al** et 1 patient ayant eu des vertiges.

Parmi les 20 patients de l'étude de **Passard et al**, 9 patients ont eu des céphalées, 1 patient des nausées, 2 acouphènes et 1 épisode de vertige. Ces effets étaient

transitoires et peu intenses, on comptait 1 seule sortie d'étude pour effet indésirable dans le groupe traitement.

Dans l'étude de **Dumont**, 3 patients ont eu des effets secondaires modérés (céphalées ou asthénie) et aucune sortie n'est en lien.

6 épisodes de céphalées légères ou douleur de nuque sont recensés dans l'étude de **Carretero et al** sans sortie d'étude en rapport.

Les études de **Short et al** et **Boyer et al** ne retrouvaient aucun effet indésirable.

Ainsi, la SMTr est bien tolérée malgré un nombre important d'effets indésirables mineurs et transitoires.

Il est par ailleurs intéressant de comparer nos chiffres à ceux des études évaluant les traitements médicamenteux de référence, 2 antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, la duloxétine et le milnacipran ainsi qu'un antiépileptique, la prégabaline.

L'amélioration des scores de douleur sous traitement par duloxétine (58) (59) (60) est en moyenne de 30 à 36% selon des études de 3 à 6 mois. L'amélioration des scores de FIQ varie de 12 à 32% et ne semble pas corrélé aux doses. Cependant, ces résultats s'accompagnent de 17 à 22% de sorties d'étude pour effet indésirable mal toléré.

Le traitement par milnacipran (61) a pour effet une amélioration des scores de douleur de 42% à 27 semaines mais s'accompagne de 27% de sorties d'étude pour effet indésirable.

Pour la prégabaline (22) (62), on observe 18 à 29% d'amélioration des scores de douleur selon la posologie à 2 mois mais 8 à 32% de sortie d'étude pour effet indésirable.

Nos résultats concernant l'amélioration des scores de douleur sont donc inférieurs numériquement à ceux des traitements médicamenteux de référence mais la tolérance du traitement par SMTr dans notre étude est meilleure car nous n'avons eu que 7,7% de sorties pour effet(s) indésirable(s).

La SMTr a donc une balance bénéfices/effets indésirables plus favorable que l'ensemble des galéniques prescrits dans cette indication et en fait donc un traitement de choix dans la fibromyalgie. Le problème reste cependant les conditions d'accessibilité à la technique.

f) Résultats concernant la consommation médicamenteuse

La diminution des traitements médicamenteux est un marqueur de l'efficacité antalgique de la SMTr car signe une diminution de l'intensité des symptômes.

Les antiépileptiques étaient les co-analgésiques les plus utilisés au début de l'étude. 34% des 47 patients qui en prenaient ont diminué ou arrêté ce traitement pendant l'étude.

En revanche, seuls 5% des patients traités par antidépresseurs les ont diminués ou arrêtés. Cela peut être expliqué par l'association fréquente de co-morbidités psychiatriques chez les patients FM interdisant l'arrêt de cette classe thérapeutique.

On observe une nette diminution des antalgiques de palier 2 (32,5%) qui sont le traitement de première intention de la douleur des patients FM. Les paliers 1 ont été moins diminués, seulement 20%, pourtant 45% des patients en utilisaient. Ce chiffre est peut-être en rapport avec la banalisation de la consommation de ce type d'antalgique et de la bonne tolérance.

Les antalgiques de palier 3 ont été diminués ou arrêtés par 43,5% des 23 patients qui en prenaient.

Nous montrons donc une diminution des prises médicamenteuses pouvant être attribuées à l'efficacité des séances de SMTr.

Ces résultats sont néanmoins à nuancer car nous ne disposons pas de données sur la reprise des traitements après l'arrêt du protocole.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude évaluant ces paramètres.

2. Implications pratiques

Ces résultats démontrent que la SMTr à haute fréquence du cortex M1 gauche constitue une thérapie adjuvante intéressante pour une population de patients fibromyalgiques peu répondeurs aux traitements recommandés.

Ceci est d'autant plus vrai que le nombre élevé de patients dans l'étude permettait de conclure à une bonne tolérance de cette technique, les effets indésirables étant fréquents mais bien tolérés et transitoires.

Dans l'étude de **Boyer et al**, une analyse du métabolisme cérébral a été réalisée par TEP-scanner au fluorodésoxyglucose au début et à la fin du protocole. Celle-ci met en évidence une augmentation significative du métabolisme du cortex limbique droit en fin de protocole comparé au groupe placebo ($p < 0,001$). Ces résultats sont corrélés à l'amélioration des scores de qualité de vie, surtout pour les dimensions émotionnelles (sensation de bien-être, dépression, asthénie, qualité de travail...).

Le cortex limbique droit est impliqué dans la composante émotionnelle de la douleur et des études par IRM fonctionnelle ont objectivées l'existence de perturbations de cette zone chez les patients FM.

Dans notre étude, la SMTr semble plus efficace sur les paramètres de qualité de vie et la thymie que sur la douleur. Du fait du caractère multidimensionnel de la douleur chronique (douleur elle-même mais également qualité de vie, environnement socio-professionnel, thymie...), les évaluations unidimensionnelles comme l'END comportent de nombreux biais.

Au regard de ces résultats, on peut penser que la SMTr a une action prédominant sur la composante émotionnelle de la douleur.

Ceci constitue peut-être une orientation vers une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de la FM et nécessite d'autres études.

Ce travail n'a pas montré de corrélation entre la sévérité du syndrome dépressif initial et la réponse au traitement par SMTr à la 10^{ème} séance. Cette donnée suggère que l'intensité du syndrome dépressif ne semble pas être un critère permettant de prédire la réponse au traitement par SMTr dans notre étude.

Ce résultat fournit ainsi une information importante pour nos inclusions ne devant pas être restreintes par l'existence d'un syndrome dépressif marqué. On précisera néanmoins que lorsque l'état de santé est dominé par le trouble psychiatrique, le traitement de première intention sera avant tout du ressort de la psychiatrie.

Le constat d'une efficacité rapide des séances conforte la nécessité d'une évaluation à la 10^{ème} séance pour sélectionner au plus tôt les patients pour qui la SMTr n'apporte pas de bénéfice.

Le diagramme de flux résumant les résultats des évaluations de la 10^{ème} séance (figure 7, p59) est utile pour représenter les démarches qui ont conduit à sélectionner les patients répondeurs.

Parmi les 28 patients qui avaient une amélioration du score FIQ supérieure ou égale à 30% et qui poursuivaient, seul 3 avaient un score de douleur ou fatigue supérieur à 5. Ces 25 patients, représentant près d'un tiers des patients, constitue les meilleurs répondeurs en dépit d'une forte proportion d'effets secondaires (pour 85% d'entre eux). Ces effets étaient cependant bien tolérés car il n'y a pas eu d'arrêt en rapport.

On observe des données discordantes pour 13 patients :

- 1 patient arrêta malgré des scores de FIQ, de douleur ou fatigue satisfaisant et pas d'effet secondaire expliquant l'arrêt.
- 2 patients arrêtaient avec une évolution des scores de FIQ inférieure à 30% mais des scores de douleur ou de fatigue satisfaisant et pas d'effet secondaire expliquant l'arrêt.

La décision de poursuivre ou non le protocole s'est fait en concertation avec les patients et tenait compte du bénéfice ressenti.

Ainsi, il arrive que les résultats des tests montrent une efficacité significative mais que le patient ne ressente pas pleinement le bénéfice des séances. Cela peut être lié à de nombreux critères tels que l'histoire de vie du patient (événement familial grave pour l'un des 3 patients pendant le protocole), l'éloignement géographique rendant le déplacement pénible ou une activité professionnelle dans laquelle les absences répétées posent problème.

- 10 patients poursuivaient malgré un score de FIQ, de douleur et de fatigue non satisfaisant et des effets secondaires.

Pour les patients résistants aux thérapeutiques mises en place conformément aux recommandations, la SMTr constitue parfois le traitement qui apporte le plus de bénéfice ressenti avec le moins d'effet secondaire, même si la réponse ne satisfait pas aux critères de pleine efficacité.

3. Limites de l'étude et perspectives d'avenir

Notre étude était de faible puissance statistique car rétrospective et non contrôlée par un groupe placebo. Si cette méthodologie limite la significativité des résultats, cela nous a en revanche permis d'inclure un grand nombre de sujets.

Nos résultats à la 15^{ème} séance avaient un biais de mesure car tenaient compte des résultats des 10 patients non répondeurs à la séance 10 et poursuivant le protocole.

On peut reprocher à ce travail l'absence de suivi au delà du protocole de 15 séances chez tous les patients. Cela tient au caractère rétrospectif de notre étude dont les données ont été recueillies sur 3 années. Ainsi, une évaluation téléphonique des patients (dont ceux ayant arrêté) aurait été source de biais de mémorisation.

En conséquence, nos conclusions ne valent que pour la période pendant laquelle s'est déroulée l'étude sans présager de l'effet à plus long terme.

De plus, certaines études suggèrent que l'effet des séances de SMTr s'atténue avec leur espacement.

Dans l'étude de **Dumont**, les évaluations réalisées au 90^{ème} jour ne retrouvaient pas d'amélioration globale significative du score FIQ contrairement à celles du 21^{ème} jour et les scores des évaluations de douleur évoluaient dans le même sens. L'étude montre cependant que le protocole « douleur » comportant une phase d'induction et d'entretien a un effet rémanent semblant supérieur.

Par ailleurs, l'étude de **Passard et al**, organisée en 10 séances réparties sur 2 semaines, retrouve également une diminution significative du FIQ à 30 jours mais pas à 60 jours ainsi qu'une diminution des scores de douleur à l'issue du traitement mais pas à 30 ni 60 jours.

Nous n'avons pas analysé l'influence de l'espacement des séances sur les paramètres analysés. Ces informations seraient utiles pour évaluer les limites de l'effet rémanent des stimulations car pour l'instant, aucune recommandation pour un protocole optimal de séances dans le cadre du traitement de la douleur n'a été établi.

Il pourrait être intéressant d'évaluer ce paramètre dans un prochain travail.

Conclusion

La FM est une pathologie de prévalence élevée et considérée comme difficile à prendre en charge. Elle est associée à des comorbidités potentiellement sévères du fait de l'invalidité qu'elle provoque. Cette pathologie devient ainsi un véritable enjeu de santé publique en raison de l'altération de la qualité de vie des patients et des coûts de santé publique directs (médicaments, hospitalisations, errance diagnostique avec examens complémentaires) et indirects (arrêts de travail, invalidité...).

Des études récentes ont montré que les médicaments antalgiques et co-antalgiques peuvent avoir des effets bénéfiques, néanmoins ceux-ci sont modestes et la tolérance souvent mauvaise réduit l'observance.

Notre travail place la SMTr du cortex M1 comme une thérapeutique adjuvante non médicamenteuse efficace dans la prise en charge des patients atteints de FM sévère et résistant aux autres traitements. Les séances permettent une amélioration de la qualité de vie des patients avec une diminution de la fatigue, une amélioration de la qualité de sommeil, de la thymie et dans une moindre mesure de la douleur.

Nous montrons également que cette technique est bien tolérée, les effets indésirables restant mineurs.

Il apparaît nécessaire de poursuivre les études sur cette technique afin d'optimiser un protocole permettant un traitement au long cours avec un espacement des séances efficace, bien supporté et compatible avec la vie professionnelle et personnelle des patients.

Bibliographie

1. Ministère des affaires sociales et de la santé. Reconnaissance de la fibromyalgie. 14ème législature. Journal officiel du Sénat oct 7, 2014 p. 1674. Disponible sur: <http://www.senat.fr/seances/s201405/s20140515/s20140515.pdf>
2. HAS. Syndrome fibromyalgique de l'adulte - Rapport d'orientation. 2010 [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-10/syndrome_fibromyalgique_de_ladulte_-_rapport_dorientation.pdf
3. 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. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* févr 1990;33(2):160-72.
4. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* mai 2010;62(5):600-10.
5. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* janv 1995;38(1):19-28.
6. Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, Arnold LM, Choi H, Deyo RA, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* janv 2008;58(1):26-35.
7. McNally JD, Matheson DA, Bakowsky VS. The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada. *Chronic Dis Can.* 2006;27(1):9-16.
8. Perot et al. Prevalence of Fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). . [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: <http://www.biomedcentral.com/1471-2474/12/224/>
9. White KP, Harth M, Speechley M, Ostbye T. Testing an instrument to screen for fibromyalgia syndrome in general population studies: the London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire. *J Rheumatol.* avr 1999;26(4):880-4.
10. Arnold LM, Clauw DJ, McCarberg BH. Improving the Recognition and Diagnosis of Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc.* mai 2011;86(5):457-64.
11. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. *J Rheumatol.* févr 2000;27(2):485-90.
12. Service évaluation économique et Santé Publique. Douleur chronique : les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisée. Avril 2009. HAS 2009.
13. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis.* avr 2008;67(4):536-41.
14. Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med.* mai 2003;114(7):537-45.
15. González LE, Nishishinya MB, Carmona L, Peloso PMJ, Walitt B, Darko G, et al. NSAIDs, analgesics and opioids agents for fibromyalgia syndrome. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2007 [cité 15 sept 2015]. Disponible sur: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD006554/abstract>
16. Perrot S, Dickenson AH, Bennett RM. Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* juin 2008;8(3):177-89.
17. Clauw DJ. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA.* 16 avr 2014;311(15):1547-55.
18. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD008242.
19. Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *JAMA.* 14 janv 2009;301(2):198-209.

20. Rogawski MA, Löscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med.* juill 2004;10(7):685-92.
21. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol.* févr 2006;6(1):108-13.
22. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* avr 2005;52(4):1264-73.
23. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain.* sept 2009;145(1-2):69-81.
24. Glombiewski JA, Sawyer AT, Gutermann J, Koenig K, Rief W, Hofmann SG. Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *Pain.* nov 2010;151(2):280-95.
25. Picard P, Jusseume C, Boutet M, Dualé C, Mulliez A, Aublet-Cuvellier B. Hypnosis for management of fibromyalgia. *Int J Clin Exp Hypn.* 2013;61(1):111-23.
26. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1991;52:137-9.
27. Fontaine D, Hamani C, Lozano A. Efficacy and safety of motor cortex stimulation for chronic neuropathic pain: critical review of the literature. *J Neurosurg.* févr 2009;110(2):251-6.
28. Taylor JJ, Borckardt JJ, Canterberry M, Li X, Hanlon CA, Brown TR, et al. Naloxone-reversible modulation of pain circuitry by left prefrontal rTMS. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol.* juin 2013;38(7):1189-97.
29. Afif A, Mertens P. Stimulation du cortex moteur à visée antalgique dans la douleur neuropathique : corrélations anatomo-cliniques. *Neurochirurgie.* décembre 2014;60(6):347-8.
30. Galinowski A, Pretalli J-B, Haffen E. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie : principes, utilisation pratique, effets secondaires et sécurité d'emploi. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* juin 2010;168(5):382-6.
31. 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.* avr 2000;13(2):119-24.
32. Pascual-Leone A, Valls-Solé J, Wassermann EM, Hallett M. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Brain J Neurol.* août 1994;117 (Pt 4):847-58.
33. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Poulet E, Devanne H, Haffen E, Londero A, et al. Recommandations françaises sur l'utilisation de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) : règles de sécurité et indications thérapeutiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol.* déc 2011;41(5-6):221-95.
34. Kumar R, Chen R, Ashby P. Safety of transcranial magnetic stimulation in patients with implanted deep brain stimulators. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* janv 1999;14(1):157-8.
35. 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 EB.* juin 2007;10(4):521-8.
36. Loo CK, McFarquhar TF, Mitchell PB. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP.* févr 2008;11(1):131-47.

37. 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.* 15 déc 2004;227(1):67-71.
38. 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.* 1 avr 2001;49(7):615-23.
39. Janicak PG, O'Reardon JP, Sampson SM, Husain MM, Lisanby SH, Rado JT, et al. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of major depressive disorder: a comprehensive summary of safety experience from acute exposure, extended exposure, and during reintroduction treatment. *J Clin Psychiatry.* févr 2008;69(2):222-32.
40. Folmer RL, Carroll JR, Rahim A, Shi Y, Hal Martin W. Effects of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on chronic tinnitus. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* déc 2006;(556):96-101.
41. Brix G, Seebass M, Hellwig G, Griebel J. Estimation of heat transfer and temperature rise in partial-body regions during MR procedures: an analytical approach with respect to safety considerations. *Magn Reson Imaging.* janv 2002;20(1):65-76.
42. Karlström EF, Lundström R, Stensson O, Mild KH. Therapeutic staff exposure to magnetic field pulses during TMS/rTMS treatments. *Bioelectromagnetics.* févr 2006;27(2):156-8.
43. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, Jarrett R, Chew J, Rowe C, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia - Single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *ARTHRITIS Rheum.* déc 2000;43(12):2823-33.
44. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2007;34(1):130-4.
45. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* mai 2002;46(5):1333-43.
46. Marlow NM, Bonilha HS, Short EB. Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Pract Off J World Inst Pain.* févr 2013;13(2):131-45.
47. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* oct 2005;23(5 Suppl 39):S154-62.
48. Dumont J-C, Bertin P, Vergne-Salle P, Malauzat D, Girard M, Treves R. Étude de faisabilité d'un traitement par rTMS dans la fibromyalgie, à propos de 20 patients. *Douleurs Eval - Diagn - Trait.* sept 2014;15(4):174-91.
49. Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, 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.* nov 2011;152(11):2477-84.
50. Carretero B, Martín MJ, Juan A, Pradana ML, Martín B, Carral M, et al. Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med Malden Mass.* juin 2009;10(4):748-53.
51. Fregni F, Gimenes R, Valle AC, Ferreira MJL, Rocha RR, Natalle L, et al. A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* déc

2006;54(12):3988-98.

52. Passard A, Attal N, Benadhira 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 J Neurol.* oct 2007;130(Pt 10):2661-70.
53. Mhalla A, Baudic S, de Andrade DC, Gautron M, Perrot S, Teixeira MJ, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *PAIN®.* juill 2011;152(7):1478-85.
54. Boyer L, Dousset A, Roussel P, Dossetto N, Cammilleri S, Piano V, et al. rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology.* 8 avr 2014;82(14):1231-8.
55. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol.* déc 1995;22(12):2313-8.
56. Fitzcharles MA, Esdaile JM. Nonphysician practitioner treatments and fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* mai 1997;24(5):937-40.
57. Farrar JT, Young JP, LaMoreaux L, Werth JL, Poole RM. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* nov 2001;94(2):149-58.
58. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* 15 déc 2005;119(1-3):5-15.
59. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* sept 2004;50(9):2974-84.
60. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, 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.* juin 2008;136(3):432-44.
61. Mease PJ, Clauw DJ, Gendreau RM, Rao SG, Kranzler J, Chen W, et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol.* févr 2009;36(2):398-409.
62. Mease PJ, Russell IJ, Arnold LM, Florian H, Young JP, Martin SA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* mars 2008;35(3):502-14.

Annexes

Séances	Espacées		Avec
1	1/j	Évaluation complète	douleur EN /fatigue EN/ sommeil EVS/ FIQ / HAD / DN4
2	1/j		douleur EN /fatigue EN/ sommeil EVS
3	1/j		Idem
4	1/j		Idem
5	À 1 semaine		Idem
6	À 1 semaine		Idem
7	À 1 semaine		Idem
8	À 1 semaine		Idem
9	À 1 semaine		Idem
10	À 2 semaines	Évaluation complète comme à la 1 ^è	douleur EN /fatigue EN/ sommeil EVS/ FIQ / HAD / DN4

POLE NEUROSCIENCES - LOCOMOTEUR
CENTRE REGIONAL D'ETUDE ET DE TRAITEMENT DE LA
DOULEUR

Réf:

Poitiers, le

Dr Bakari DIALLO
Anesthésie Réanimation
Traitement de la Douleur
Soins Palliatifs
Hypnose Médicale
86 102 487 5
Email : b.diallo@chu-poitiers.fr

Dr Lorraine MISBERT
Traitement de la Douleur
Soins Palliatifs
86 101 934 7
Email : l.misbert@chu-poitiers.fr

Dr M.B. GIRARD
Psychiatrie - Psychothérapie
86 101 256 5

Dr J.P. COLIN
Homéopathie - Acupuncture
86 101 265 5

Dr Antoine ROSE
Rhumatologue
86-1-02706-8

Dr Marie Ange RICHARD
Traitement de la Douleur
86-1-02 396-8

Dr Michel DELCOUSTAL
Psychiatre
86 101 270 6

Etiquette patient

Madame,
Monsieur,

Vous allez bénéficier d'un traitement de stimulation magnétique trans-crânienne ou RTMS ou SMT, qui vous a été proposé par votre médecin référent du Centre de Traitement de la Douleur du CHU de Poitiers, dans le cadre de votre pathologie douloureuse chronique (_____)

Les modalités, contre-indications, et précautions vous ont déjà été expliquées mais nous vous les rappelons dans ce document, qui fait figure de consentement éclairé et doit être validé par vous-même avec engagement à respecter sauf cas de force majeure l'intégrité de la phase d'induction et de consolidation, soit les 10 premières séances. Toute absence à une des 10 premières séances entraînera votre exclusion du protocole car on ne pourra pas juger de l'efficacité du traitement.

La RTMS consiste à appliquer une série d'impulsions magnétiques à travers le crâne par l'intermédiaire d'une bobine placée au-dessus du cuir chevelu. La séance dure quelques minutes, mais chaque phase de stimulation ne dure que quelques secondes. La RTMS permet une modulation réversible et locale de l'activité de certains circuits de neurones responsables de vos douleurs.



Les contre-indications : si vous avez un pace-maker, une grossesse, une épilepsie non contrôlée.

Le protocole de traitement : il y a 3 périodes

- l'induction : la première semaine avec 1 séance par jour 4 jours de suite
- la consolidation : 1 séance par semaine pendant 5 semaines
- l'évaluation à la 10^è séance à 15 jours : si effet positif on continue avec
- l'entretien : 1 séance toutes les 2 ou 3 puis 4 semaines puis plus espacées selon chacun

Réévaluation tous les 3 mois

La séance : se déroule dans le calme, en présence d'un médecin et d'une infirmière, dure 20 minutes, indolore, nécessite :

- un repos complet pendant 1 heure après la séance : vous devez donc venir accompagné(e)
- de boire 1 litre d'eau dans l'heure qui suit la séance

Il n'y a pas d'effets secondaires particuliers sauf des maux de tête éventuels que l'on évite en se reposant et en buvant comme on vous le recommande.

Le prix d'une séance est de 66,79 € et est prise en charge par la Sécurité Sociale.

Le traitement a lieu au niveau de la Tour Jean Bernard du CHU et vous devez vous rendre au niveau - 2 couloir D Consultations de Neurologie.

Le traitement sera réalisé par les médecins et internes du Centre de Traitement de la Douleur, et en présence des infirmières des consultations de Neurologie et/ou du Centre de Traitement de la Douleur.

Docteurs DIALLO et MISBERT

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ECLAIRE

Je soussigné(e), Monsieur, Madame, Mademoiselle :

Déclare avoir été informé(e) par le Docteur sur le traitement de stimulation magnétique trans-crânienne.

Je consens à ce traitement et j'en accepte toutes les modalités et reconnais avoir reçu, lors de la consultation médicale individuelle et conformément à l'article n°145-15-4 du code de la santé publique, les informations concernant ma maladie et le traitement proposé.

Fait à Poitiers, le Signature

ATTESTATION DU PRESCRIPTEUR

Je soussigné(e) Docteur :

Certifie avoir informé le (ou la) patient(e) des caractéristiques du traitement de stimulation magnétique trans-crânienne proposé et d'avoir recueilli le consentement du (ou de la) patient(e) dans les conditions de l'article n°145-15-4.

Fait à Poitiers, le Signature

Cachet

Echelle du retentissement émotionnel : HAD

Les médecins savent que les émotions jouent un rôle important dans la plupart des maladies. Si votre médecin est au courant des émotions que vous éprouvez, il pourra mieux vous aider. Ce questionnaire a été conçu de façon à permettre à votre médecin de se familiariser avec ce que vous éprouvez vous-même sur le plan émotif.

Ne faites pas attention aux chiffres et aux lettres imprimés à gauche du questionnaire. Lisez chaque série de questions et soulignez la réponse qui exprime le mieux ce que vous avez éprouvé au cours de la semaine qui vient de s'écouler.

Ne vous attardez pas sur la réponse à faire, votre réaction immédiate à chaque question fournira probablement une meilleure indication de ce que vous éprouvez, qu'une réponse longuement méditée.

D	A	
3		Je me sens tendu ou énervé
2		la plupart du temps ☐
1		souvent ☐
0		de temps en temps ☐
		jamais ☐
0		Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois :
1		oui, tout autant ☐
2		pas autant ☐
3		un peu seulement ☐
		presque plus ☐
3		J'ai une sensation de peur comme si quelque chose
2		d'horrible allait m'arriver :
1		oui, très nettement ☐
0		oui, mais ce n'est pas grave ☐
		un peu, mais cela ne m'inquiète pas ☐
		pas du tout ☐
0		Je ris facilement et vois le bon côté des choses :
1		autant que par le passé ☐
2		plus autant qu'avant ☐
3		vraiment moins qu'avant ☐
		plus du tout ☐
3		Je me fais du souci
2		très souvent ☐
1		assez souvent ☐
0		occasionnellement ☐
		très occasionnellement ☐
3		Je suis de bonne humeur
2		jamais ☐
1		rarement ☐
0		assez souvent ☐
		la plupart du temps ☐

*Source : Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire. ANAES, Février 1999.

D	A	
		Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté :
	0	oui, quoi qu'il arrive ☐
	1	oui, en général ☐
	2	rarement ☐
	3	jamais ☐
		J'ai l'impression de fonctionner au ralenti :
	3	presque toujours ☐
	2	très souvent ☐
	1	parfois ☐
	0	jamais ☐
		J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué :
	0	jamais ☐
	1	parfois ☐
	2	assez souvent ☐
	3	très souvent ☐
		Je ne m'intéresse plus à mon apparence :
	3	plus du tout ☐
	2	je n'y accorde pas pas autant d'attention que je le devrais ☐
	1	il se peut que je n'y fasse plus autant attention ☐
	0	j'y prête autant d'attention que par le passé ☐
		J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place :
	3	oui, c'est tout à fait le cas ☐
	2	un peu ☐
	1	pas tellement ☐
	0	pas du tout ☐
		Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses
	0	autant qu'auparavant ☐
	1	un peu moins qu'avant ☐
	2	bien moins qu'avant ☐
	3	presque jamais ☐
		J'éprouve des sensations soudaines de panique :
	3	vraiment très souvent ☐
	2	assez souvent ☐
	1	pas très souvent ☐
	0	jamais ☐
		Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou de télévision :
	0	souvent ☐
	1	parfois ☐
	2	rarement ☐
	3	très rarement ☐

*Source : Evaluation et suivi de la douleur chronique chez l'adulte en médecine ambulatoire ANAES, Février 1999.

FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQ)

1. durant la semaine dernière, pouviez-vous :

	Toujours 0	Souvent 1	Parfois 2	Jamais 3
a. Faire le marché				
b. Faire la lessive				
c. Faire la cuisine				
d. Faire la vaisselle				
e. Passer l'aspirateur				
f. Faire les lits				
g. Marcher > 1 Km				
h. Visiter des amis				
i. Faire du jardinage				
j. Conduire une voiture				

2. Sur les 7 derniers jours, combien de jours étiez-vous bien?

3. Combien de jours sur les 7 derniers vous êtes-vous absenté du travail ?

4. Quand vous travaillez, combien la douleur vous gêne t-elle dans votre travail ?

pas de problème _____ grande difficulté

5. Quel était votre degré de douleur ?

pas de douleur _____ très sévère douleur

6. Quel était votre degré de fatigue ?

pas de fatigue _____ très fatigué

7. Comment vous sentiez-vous au lever le matin ?

bien reposé _____ très fatigué

8. Quel était votre degré de raideur ?

pas de raideur _____ très raide

9. Quel était votre degré de tension nerveuse et d'anxiété ?

pas de tension _____ très tendu

10. Quel était votre degré de dépression ?

pas de dépression _____ très déprimé

Mode de calcul :

L'item 1 explorant la fonction varie de 0 à 3 (la moyenne des questions aux quelles le patient a répondu). Puis il est multiplié par 3,3.

Les items 2 et 3 varient de 0 à 7. Pour la question 2, il faut donner 7- le chiffre annoncé par le malade et pour la question 3, on note directement le chiffre annoncé. Pour les 2, on multiplie par 1,43.

Les items 4 à 10 varient de 0 à 100. Le score global varie donc de 0 à 100

Résumé

Introduction : La fibromyalgie est une maladie fréquente, invalidante et de prise en charge difficile. Parmi les traitements non médicamenteux, une technique se développe : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) du cortex moteur primaire gauche.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie de patients fibromyalgiques après 5 mois de traitement suivant notre protocole. Nous évaluerons secondairement l'évolution des symptômes cardinaux de cette pathologie : douleur, fatigue, qualité de sommeil et thymie.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective a été menée au sein du Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers entre septembre 2011 et juin 2015. 78 patients fibromyalgiques recevaient une induction thérapeutique par 4 séances, une par jour, puis une consolidation par 5 séances, une par semaine, suivi d'un entretien par des séances espacées de 2 puis 3 et 4 semaines selon leur efficacité et leur tolérance. Le critère de jugement principal était évalué par le score FIQ aux séances 1 et 15. Les critères secondaires étaient l'évolution de la douleur (END), fatigue (ENF) et qualité de sommeil (EVS) des 24 dernières heures mesurés avant chaque séance ainsi que l'anxiété et la dépression par le questionnaire HAD mesuré aux séances 1, 10 et 15.

Résultats : Nous avons observé une amélioration de 30.75% du FIQ chez 37 patients avec un écart type (ET) de 34. Les critères secondaires montraient une amélioration des END de 17.5% (ET 46.4), des ENF de 31.4% (ET 31.19), des EVS de 19% (ET 61.8) et de l'HAD de 21,28% (ET 49,2). 73% de nos patients ont eu au moins un effet indésirable, le plus souvent mineur et transitoire.

Discussion : Ces résultats démontrent que la SMTr à haute fréquence du cortex moteur primaire gauche constitue une thérapie adjuvante intéressante pour une population de patients fibromyalgiques résistant aux traitements recommandés.

Mot clés

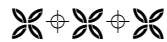
Fibromyalgie/ stimulation magnétique transcrânienne répétitive/ FIQ

SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans 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 le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Introduction : La fibromyalgie est une maladie fréquente, invalidante et de prise en charge difficile. Parmi les traitements non médicamenteux, une technique se développe : la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (SMTr) du cortex moteur primaire gauche.

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'amélioration de la qualité de vie de patients fibromyalgiques après 5 mois de traitement suivant notre protocole. Nous évaluerons secondairement l'évolution des symptômes cardinaux de cette pathologie : douleur, fatigue, qualité de sommeil et thymie.

Matériel et méthode : Cette étude rétrospective a été menée au sein du Centre Régional d'Etude et Traitement de la Douleur du Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers entre septembre 2011 et juin 2015. 78 patients fibromyalgiques recevaient une induction thérapeutique par 4 séances, une par jour, puis une consolidation par 5 séances, une par semaine, suivi d'un entretien par des séances espacées de 2 puis 3 et 4 semaines selon leur efficacité et leur tolérance. Le critère de jugement principal était évalué par le score FIQ aux séances 1 et 15. Les critères secondaires étaient l'évolution de la douleur (END), fatigue (ENF) et qualité de sommeil (EVS) des 24 dernières heures mesurés avant chaque séance ainsi que l'anxiété et la dépression par le questionnaire HAD mesuré aux séances 1, 10 et 15.

Résultats : Nous avons observé une amélioration de 30.75% du FIQ chez 37 patients avec un écart type (ET) de 34. Les critères secondaires montraient une amélioration des END de 17.5% (ET 46.4), des ENF de 31.4% (ET 31.19), des EVS de 19% (ET 61.8) et de l'HAD de 21,28% (ET 49,2). 73% de nos patients ont eu au moins un effet indésirable, le plus souvent mineur et transitoire.

Discussion : Ces résultats démontrent que la SMTr à haute fréquence du cortex moteur primaire gauche constitue une thérapeutique adjuvante intéressante pour une population de patients fibromyalgiques résistant aux traitements recommandés.

Mot clés

Fibromyalgie/ stimulation magnétique transcrânienne répétitive/ FIQ