



HAL
open science

Effacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le trouble anxieux généralisé

Lorene Honomou

► **To cite this version:**

Lorene Honomou. Effacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée dans le trouble anxieux généralisé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2017. dumas-01912126

HAL Id: dumas-01912126

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01912126v1>

Submitted on 5 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

**Effacité de la stimulation magnétique transcranienne répétée dans le
trouble anxieux généralisé.**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 16 Novembre 2017

Par Madame Lorène HONOMOU

Née le 5 juillet 1989 à Carpentras (84)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. de PSYCHIATRIE

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur LANÇON Christophe

Président

Monsieur le Professeur POINSO François

Assesseur

Monsieur le Professeur GUEDJ Eric

Assesseur

Madame le Docteur RICHIERI Raphaëlle

Directeur

Monsieur le Docteur BORWELL Baptiste

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI

Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Assesseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaire : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Responsable administratif :

- * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Marie-Thérèse ZAMMIT
- * Intérieur : Joëlle FAVREGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	GALLAIS Hervé
	ALDIGHERI René		GAMERRE Marc
	ALLIEZ Bernard		GARCIN Michel
	AQUARON Robert		GARNIER Jean-Marc
	ARGEME Maxime		GAUTHIER André
	ASSADOURIAN Robert		GERARD Raymond
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BAILLE Yves		GIUDICELLI Roger
	BARDOT Jacques		GIUDICELLI Sébastien
	BARDOT André		GOUDARD Alain
	BERARD Pierre		GOUIN François
	BERGOIN Maurice		GRISOLI François
	BERNARD Dominique		GROULIER Pierre
	BERNARD Jean-Louis		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BERNARD Pierre-Marie		HASSOUN Jacques
	BERTRAND Edmond		HEIM Marc
	BISSET Jean-Pierre		HOUEL Jean
	BLANC Bernard		HUGUET Jean-François
	BLANC Jean-Louis		JAQUET Philippe
	BOLLINI Gérard		JAMMES Yves
	BONGRAND Pierre		JOUVE Paulette
	BONNEAU Henri		JUHAN Claude
	BONNOIT Jean		JUIN Pierre
	BORY Michel		KAPHAN Gérard
	BOURGEADE Augustin		KASBARIAN Michel
	BOUVENOT Gilles		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BOUYALA Jean-Marie		LACHARD Jean
	BREMOND Georges		LAFFARGUE Pierre
	BRICOT René		LEVY Samuel
	BRUNET Christian		LOUCHET Edmond
	BUREAU Henri		LOUIS René
	CAMBOULIVES Jean		LUCIANI Jean-Marie
	CANNONI Maurice		MAGALON Guy
	CARTOUZOU Guy		MAGNAN Jacques
	CAU Pierre		MALLAN- MANCINI Josette
	CHAMLIAN Albert		MALMEJAC Claude
	CHARREL Michel		MATTEI Jean François
	CHOUX Maurice		MERCIER Claude
	CIANFARANI François		METGE Paul
	CLEMENT Robert		MICHOTÉY Georges
	COMBALBERT André		MILLET Yves
	CONTE-DEVOLX Bernard		MIRANDA François
	CORRIOL Jacques		MONFORT Gérard
	COULANGE Christian		MONGES André
	DALMAS Henri		MONGIN Maurice
	DE MICO Philippe		MONTIES Jean-Raoul
	DEVIN Robert		NAZARIAN Serge
	DEVRED Philippe		NICOLI René
	DJIANE Pierre		NOIRCLERC Michel
	DONNET Vincent		OLMER Michel
	DUCASSOU Jacques		OREHEK Jean
	DUFOUR Michel		PAPY Jean-Jacques
	DUMON Henri		PAULIN Raymond
	FARNARIER Georges		PELOUX Yves
	FAVRE Roger		PENAUD Antony

FIECHI Marius
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
MM POYEN Danièle
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETES Bernard
VIGOUROUX Robert
WEILLER Pierre-Jean
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les
Professeurs DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les
Professeurs MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les
Professeurs O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-
Bretagne)

1976

MM. les
Professeurs P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les
Professeurs C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les
Professeurs A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les
Professeurs H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les
Professeurs S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les
Professeurs E. MIHICH (U.S.A.)

T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les
Professeurs R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990

MM. les
Professeurs J.G. MC LEOD (Australie)
J. PORTER (U.S.A.)

1991

MM. les
Professeurs J. Edward MC DADE (U.S.A.)
W. BURGDORFER (U.S.A.)

1992

MM. les
Professeurs H.G. SCHWARZACHER (Autriche)
D. CARSON (U.S.A.)
T. YAMAMURO (Japon)

1994

MM. les
Professeurs G. KARPATI (Canada)
W.J. KOLFF (U.S.A.)

1995

MM. les
Professeurs D. WALKER (U.S.A.)
M. MULLER (Suisse)
V. BONOMINI (Italie)

1997

MM. les
Professeurs C. DINARELLO (U.S.A.)
D. STULBERG (U.S.A.)
A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne)
P.I. BRANEMARK (Suède)

1998

MM. les
Professeurs O. JARDETSKY (U.S.A.)

1999

MM. les
Professeurs

J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)
D. COLLEN (Belgique)
S. DIMAURO (U. S. A.)

2000

MM. les
Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)
C. R. CONTI (U.S.A.)

2001

MM. les
Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)
G. HUGUES (Grande Bretagne)
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

2002

MM. les
Professeurs

M. ABEDI (Canada)
K. DAI (Chine)

2003

M. le Professeur
Sir

T. MARRIE (Canada)
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

2004

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

2005

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

2006

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

2007

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHARPIN Denis Surnombre	GORINCOUR Guillaume
ALBANESE Jacques	CHAUMOITRE Kathia	GRANEL/REY Brigitte
ALESSANDRINI Pierre Surnombre	CHAUVEL Patrick Surnombre	GRILLO Jean-Marie Surnombre
ALIMI Yves	CHINOT Olivier	GRIMAUD Jean-Charles
AMABILE Philippe	CHOSSEGROS Cyrille	GROB Jean-Jacques
AMBROSI Pierre	CLAVERIE Jean-Michel Surnombre	GUEDJ Eric
ARGENSON Jean-Noël	COLLART Frédéric	GUIEU Régis
ASTOUL Philippe	COSTELLO Régis	GUIS Sandrine
ATTARIAN Shahram	COURBIERE Blandine	GUYE Maxime
AUDOUIN Bertrand	COWEN Didier	GUYOT Laurent
AUFFRAY Jean-Pierre Surnombre	CRAVELLO Ludovic	GUYS Jean-Michel
AUQUIER Pascal	CUISSET Thomas	HABIB Gilbert
AVIERINOS Jean-François	CURVALE Georges	HARDWIGSEN Jean
AZORIN Jean-Michel	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
AZULAY Jean-Philippe	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOFFART Louis
BAILLY Daniel	DANIEL Laurent	HOUVENAEGHEL Gilles
BARLESI Fabrice	DARMON Patrice	JACQUIER Alexis
BARLIER-SETTI Anne	D'ERCOLE Claude	JOLIVET/BADIER Monique
BARTHET Marc	D'JOURNO Xavier	JOUVE Jean-Luc
BARTOLI Jean-Michel	DEHARO Jean-Claude	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Michel	DELARQUE Alain	KARSENTY Gilles
BARTOLIN Robert Surnombre	DELPERO Jean-Robert	KERBAUL François
BARTOLOMEI Fabrice	DENIS Danièle	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DESSEIN Alain Surnombre	LANCON Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DESSI Patrick	LA SCOLA Bernard
BERBIS Philippe	DISDIER Patrick	LAUGIER René
BERDAH Stéphane	DODDOLI Christophe	LAUNAY Franck
BERLAND Yvon	DRANCOURT Michel	LAVIEILLE Jean-Pierre
BERNARD Jean-Paul	DUBUS Jean-Christophe	LE CORROLLER Thomas
BEROUD Christophe	DUFFAUD Florence	LE TREUT Yves-Patrice Surnombre
BERTUCCI François	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BLAISE Didier	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BLIN Olivier	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie- Pascale
BLONDEL Benjamin	ENJALBERT Alain	LEONE Marc
BONIN/GUILLAUME Sylvie	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BONELLO Laurent	FAKHRY Nicolas	LEPIDI Hubert
BONNET Jean-Louis	FAUGERE Gérard	LEVY Nicolas
BOTTA Alain Surnombre	FELICIAN Olivier	MACE Loïc
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FENOLLAR Florence	MAGNAN Pierre-Edouard
BOUBLI Léon	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MARANINCHI Dominique Surnombre
BOYER Laurent	FLECHER Xavier	MARTIN Claude Surnombre
BREGEON Fabienne	FOURNIER Pierre-Edouard	MATONTI Frédéric
BRETELLE Florence	FRAISSE Alain Disponibilité	MEGE Jean-Louis
BROUQUI Philippe	FRANCES Yves Surnombre	MERROT Thierry
BRUDER Nicolas	FRANCESCHI Frédéric	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BRUE Thierry	FUENTES Stéphane	MEYER/DUTOUR Anne
BRUNET Philippe	GABERT Jean	MICCALEF/ROLL Joëlle
BURTEY Stéphane	GAINNIER Marc	MICHEL Fabrice

CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHABOT Jean-Michel
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET
Emmanuelle
CHARREL Rémi

CHIARONI Jacques
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PAUT Olivier
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIARROUX Renaud
PIERCECCHI/MARTI Marie-
Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
POUGET Jean Surnombre
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine

GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine

GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte

GONCALVES Anthony
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole

SASTRE Bernard Surnombre
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SERRATRICE Jacques
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas

MICHEL Gérard
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MOAL Valérie
MONCLA Anne
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier

NAUDIN Jean
NICCOLI/SIRE Patricia
NICOLAS DE LAMBALLERIE
Xavier
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TRIGLIA Jean-Michel
TROPANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel

VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

FILIPPI Simon

**PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS
PARTIEL**

ALTAVILLA Annagrazia
BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITE - PRATICIEN HOSPITALIER

ACHARD Vincent	FABRE Alexandre	MOTTOLA GHIGO Giovanna
ANDRE Nicolas	FOUILLOUX Virginie	NGUYEN PHONG Karine
ANGELAKIS Emmanouil	FRERE Corinne	NINOVE Laetitia
ATLAN Catherine	GABORIT Bénédicte	NOUGAIREDE Antoine
BACCINI Véronique	GASTALDI Marguerite	OUDIN Claire
BARTHELEMY Pierre	GAUDY/MARQUESTE Caroline	OVAERT Caroline
BARTOLI Christophe	GELSI/BOYER Véronique	PAULMYER/LACROIX Odile
BEGE Thierry	GIUSIANO Bernard	PERRIN Jeanne
BELIARD Sophie	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	RANQUE Stéphane
BERBIS Julie	GOURIET Frédérique	REY Marc
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GRAILLON Thomas	ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée
BEYER-BERJOT Laura	GREILLIER Laurent	ROBERT Philippe
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SABATIER Renaud
BOULAMERY Audrey	GUIDON Catherine	SARI-MINODIER Irène
BOULLU/CIOCCA Sandrine	HAUTIER/KRAHN Aurélie	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BUFFAT Christophe	HRAIECH Sami	SAVEANU Alexandru
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise	JOURDE CHICHE Noémie	SECQ Véronique
CAMILLERI Serge	KASPI-PEZZOLI Elise	SOULA Gérard
CARRON Romain	KRAHN Martin	TOGA Caroline
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TOGA Isabelle
		TREBUCHON/DA FONSECA Agnès
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	TROUSSE Delphine
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VALLI Marc
DADOUN Frédéric (disponibilité)	LAGIER Aude	VELLY Lionel
DALES Jean-Philippe	LAGIER Jean-Christophe	VELY Frédéric
DAUMAS Aurélie	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	VION-DURY Jean
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LEVY/MOZZICONACCI Annie	ZATTARA/CANNONI Hélène
DEL VOLGO/GORI Marie-José	LOOSVELD Marie	
DELLIAUX Stéphane	MANCINI Julien	
DESPLAT/JEGO Sophie	MARY Charles	
DEVEZE Arnaud Disponibilité	MASCAUX Céline	
DUFOUR Jean-Charles	MAUES DE PAULA André	
EBBO Mikael	MILLION Matthieu	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	STEINBERG Jean-Guillaume
BARBACARU/PERLES T. A.	LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise	THOLLON Lionel
BERLAND/BENHAIM Caroline	MARANINCHI Marie	THIRION Sylvie
BERAUD/JUVEN Evelyne (retraite octobre 2016)	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	
BOYER Sylvie	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	RUEL Jérôme	

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

**MAITRE DE CONFERENCES
ASSOCIE à MI-TEMPS**

REVIS Joana

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS**PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (mono-appartenants)****ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

LAGIER Aude (MCU-PH)

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
AUFFRAY Jean-Pierre (PU-PH) Surnombre
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
PAUT Olivier (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

VELLY Lionel (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

ANGLAIS 11**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

ROLL Patrice (PU-PH)

BURKHART Gary (PAST)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)

KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)

LEVY/MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

ROBAGLIA/SCHLUPP Andrée (MCU-PH)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**CARDIOLOGIE 5102**

GUEDJ Eric (PU-PH)

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)

GUYE Maxime (PU-PH)

BONELLO Laurent (PU PH)

MUNDLER Olivier (PU-PH)

BONNET Jean-Louis (PU-PH)

TAIEB David (PU-PH)

CUISSET Thomas (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)

DEHARO Jean-Claude (PU-PH)

RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

FRAISSE Alain (PU-PH) Disponibilité

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)

FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)

VION-DURY Jean (MCU-PH)

HABIB Gilbert (PU-PH)

PAGANELLI Franck (PU-PH)

THUNY Franck (PU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202**BIostatistiques, Informatique Médicale
ET Technologies de Communication 4604**

BERDAH Stéphane (PU-PH)

HARDWIGSEN Jean (PU-PH)

LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre

SASTRE Bernard (PU-PH) Surnombre

SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre

BEYER BERJOT Laura (MCU-PH)

GAUDART Jean (PU-PH)

GIORGI Roch (PU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

CHAUDET Hervé (MCU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)

DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

MOUTARDIER Vincent (PU-PH)

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

SEBAG Frédéric (PU-PH)

MANCINI Julien (MCU-PH)

TURRINI Olivier (PU-PH)

SOULA Gérard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)

BEGE Thierry (MCU-PH)

BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPANO Patrick (PU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEHEL Gilles (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) Surnombre
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)
SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

ALESSANDRINI Pierre (PU-PH) Surnombre
GUYS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,
RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON BARTOLI Gabrielle (MCU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) Surnombre
LEPIDI Hubert (PU-PH)
ACHARD Vincent (MCU-PH)
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
LAUGIER René (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GENETIQUE 4704**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

GAUDY/MARQUESTE Caroline (MCU-PH)

BEROUD Christophe (PU-PH)

LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

KRAHN Martin (MCU-PH)
NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)

ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
NICCOLI/SIRE Patricia (PU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH)
THIRION Xavier (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

BACCINI Véronique (MCU-PH)
CALAS/AILLAUD Marie-Françoise (MCU-PH)
FRERE Corinne (MCU-PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

BERAUD/JUVEN Evelyne (MCF) 65ème section) (retraite octobre 2016)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
 PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
 PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
 PAROLA Philippe (PU-PH)
 STEIN Andréas (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

LAGIER Jean-Christophe (MCU-PH)
 MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
 DISDIER Patrick (PU-PH)
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)
 FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
 GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)
 ROSSI Pascal (PU-PH)
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)
 SERRATRICE Jacques (PU-PH) disponibilité

 EBBO Mikael (MCU-PH)

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
 DELARQUE Alain (PU-PH)

VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

BOTTA Alain (PU-PH) Surnombre
 LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

 BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
 SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

NEPHROLOGIE 5203

FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BERLAND Yvon (PU-PH)
 BRUNET Philippe (PU-PH)
 BURTEY Stéphanne (PU-PH)
 DUSSOL Bertrand (PU-PH)
 MOAL Valérie (PU-PH)

 JOURDE CHICHE Noémie (MCU PH)

ADNOT Sébastien (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
 CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
 GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)

NUTRITION 4404**NEUROCHIRURGIE 4902**

DARMON Patrice (PU-PH)
 RACCAH Denis (PU-PH)
 VALERO René (PU-PH)

DUFOUR Henry (PU-PH)
 FUENTES Stéphane (PU-PH)
 REGIS Jean (PU-PH)
 ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
 SCAVARDA Didier (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH)
 BELIARD Sophie (MCU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
 GRAILLON Thomas (MCU PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)	NEUROLOGIE 4901
CHABANNON Christian (PR) (66ème section) SOBOL Hagay (PR) (65ème section)	ATTARIAN Sharham (PU PH) AUDOIN Bertrand (PU-PH) AZULAY Jean-Philippe (PU-PH) CECCALDI Mathieu (PU-PH) EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
OPHTALMOLOGIE 5502	FELICIAN Olivier (PU-PH) PELLETIER Jean (PU-PH) POUGET Jean (PU-PH) Surnombre
DENIS Danièle (PU-PH) HOFFART Louis (PU-PH) MATONTI Frédéric (PU-PH) RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre	PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904
OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501	DA FONSECA David (PU-PH) POINSO François (PU-PH)
DESSI Patrick (PU-PH) FAKHRY Nicolas (PU-PH) GIOVANNI Antoine (PU-PH) LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH) NICOLLAS Richard (PU-PH) TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH) DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section) ROMAN Stéphane (Professeur associé des universités mi-temps)	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502	BLIN Olivier (PU-PH) FAUGERE Gérard (PU-PH) MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH) SIMON Nicolas (PU-PH) BOULAMERY Audrey (MCU-PH) VALLI Marc (MCU-PH)
DESSEIN Alain (PU-PH) PIARROUX Renaud (PU-PH) CASSAGNE Carole (MCU-PH) L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH) MARY Charles (MCU-PH) RANQUE Stéphane (MCU-PH) TOGA Isabelle (MCU-PH)	PHILOSOPHIE 17
PEDIATRIE 5401	LE COZ Pierre (PR) (17ème section) ALTAVILLA Annagrazia (PR Associé à mi-temps)
CHAMBOST Hervé (PU-PH) DUBUS Jean-Christophe (PU-PH) GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH) MICHEL Gérard (PU-PH) MILH Mathieu (PU-PH) REYNAUD Rachel (PU-PH) SARLES Jacques (PU-PH) TSIMARATOS Michel (PU-PH) ANDRE Nicolas (MCU-PH)	PHYSIOLOGIE 4402
	BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH) BREGEON Fabienne (PU-PH) CHAUVEL Patrick (PU-PH) Surnombre JOLIVET/BADIER Monique (PU-PH) MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH) BARTHELEMY Pierre (MCU-PH) BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH) DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité) DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

AZORIN Jean-Michel (PU-PH)
BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section)
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

GREILLIER Laurent (MCU PH)
MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Christophe LANÇON,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury et de me donner la possibilité de réaliser ce travail au sein de son service.

Veillez trouver ici l'expression de ma profonde et respectueuse reconnaissance.

À ma Directrice de Thèse, Madame le Docteur Raphaëlle RICHIERI,

Vous avez accepté de m'accompagner tout au long de ce travail. Je vous remercie pour votre disponibilité, vos conseils et commentaires toujours pertinents. Cela a été un plaisir de travailler avec vous. Recevez ma sincère gratitude.

À Monsieur le Professeur François POINSO,

Vous me faites l'honneur d'apporter votre expérience à la critique de ce travail en siégeant dans mon jury de thèse. Je vous prie de bien vouloir accepter ma respectueuse considération.

À Monsieur le Professeur Eric GUEDJ

Je vous prie de recevoir mes sincères remerciements pour avoir accepté de participer à la réalisation de cette étude et de juger mon travail. Veuillez croire en l'expression de ma respectueuse considération.

À Monsieur le Docteur Baptiste BORWELL

Vous m'avez accordé votre confiance en me proposant ce sujet de thèse et en élaborant avec moi les prémices du travail que vous me faites l'honneur de juger aujourd'hui. Veuillez trouver ici ma plus grande reconnaissance.

Merci à l'ensemble des équipes des différents services qui ont permis la mise en place de ce projet par leur investissement, leur disponibilité, leur professionnalisme ; et plus particulièrement à :

- Madame Véronique DURIEUX, la reine du rubik's cube des bureaux.
- Madame Nicole FRANCESCHINI et Madame Marie-Hélène CICCAGLIONE pour la réalisation des stimulations et pour leurs capacités de réassurance envers les patients de cette étude.
- Mesdames Coraline TAMBURINI, Valérie LIEUTAUD, Valérie BALDI, Isabelle CARRUGU pour la gestion des rendez-vous d'imagerie.
- Madame Mélanie FAUGÈRE pour la réalisation des statistiques et l'aide dans la recherche bibliographique.

Merci à l'ensemble des patients qui ont accepté de participer à cette étude.

À mes grands-parents,

Merci **Maïa** de m'avoir appris à lire et de m'avoir ainsi permis d'accéder à la connaissance. Tu as posé la toute première pierre à l'édifice.

Merci pour ton investissement passionné lorsqu'il s'agissait de répondre aux « pourquoi » de l'âge de raison, pour les parties de scrabble et les dictées de Pivot.

Merci d'avoir éveillé ma curiosité. Et pour le canard à bonbons.

Merci **Dad** d'avoir nourri un autre type de curiosité, en me faisant lever la tête et découvrir le monde qui m'entourait. J'aurais aimé que tu puisses être parmi nous aujourd'hui.

À ma mère,

Merci maman pour ton soutien inconditionnel ces 28 dernières années, et pour tous les sacrifices que tu as faits et que tu continues à faire pour que je puisse avancer dans la vie.

Merci pour les « désolée, le chien a mangé son devoir que j'avais de toute façon jeté dans le feu », le sang froid face aux « ah ! au fait j'ai un test demain et j'ai oublié le bouquin à l'école », pour les corrections de dissertations à 3h du matin et d'avoir appris à tolérer mon organisation particulière.

Merci d'avoir supporté ma rigidité de P1 et d'avoir servi les repas à midi pile.

Merci d'avoir été là quand je doutais.

Merci d'avoir cru et de croire en moi.

ET surtout merci de m'avoir fait comprendre que tu continuerais à croire en moi même si j'échouais.

Je t'aime.

À ma sœur,

Merci Marielle d'avoir supporté une adolescente tous les WE pendant un an en faisant semblant que ça ne te dérangeait pas. Merci de m'avoir fait sortir du cadre de temps en temps. Merci pour les piercings, tatouages et autres transgressions. Merci de m'inspirer par ta confiance en toi et ton humour.

Merci d'avoir été la première à lire cette thèse.

Big love big sis ☺.

À Steve,

Merci d'avoir rejoint notre famille, de m'avoir aidée à tant de reprises (ahhhh, ce premier appart...) et d'être un « beau » au top ;).

À Florent,

Merci mon amour d'être à mes côtés et de me soutenir tous les jours.
Merci de commencer à apprendre à tolérer mon organisation particulière.
Merci pour les powerpoints et les techniques de marketings.
Merci de détester Word Office 2008 pour MAC presque autant que moi.
Biiii daaaaaa ttiiiiiii !!!

Aux prouts, à leur amitié indéfectible depuis 4 ans et au service Orion sans lequel nos chemins se seraient croisés beaucoup trop tard:

- **Aude**, je pense à ce premier fou rire dans cette fameuse chambre suite à ce fameux événement qui a fait naître notre amitié. Puis la Nuit Rouge qui l'a consolidée. Puis le Poli. Puis la Vie.
- **Camille**, merci pour ta douceur qui fait du bien au milieu de la folie, ta patience et tes réponses à mes appels sos médecins. Comme pour les autres, merci d'avoir dit non pour le prout en braille (mais reste vigilante l'idée pourrait renaître).
- **Laura**, merci pour les psychothérapies gratuites par textos, les conseils, les claquettes, les carrés VIP à Sainte Sophie et en boîte de nuit, les fous rires et l'accent belge. Merci de ne pas juger.
Merci d'avoir dit « allez, re-orion ? ».
J'attends avec impatience notre nouvelle aventure radiophonique.
- **Marie-Monique Degrandi interne**, merci d'avoir accéléré la naissance de cette amitié en nous livrant des détails que nous ne voulions pas entendre alors que tu ne connaissais pas nos prénoms. Merci d'être sourde parce que ça nous a fait quand même beaucoup rire. Merci de nous avoir livré tes secrets de séduction. Et merci pour les vrais conseils de vie aussi.

À la « familleeee », Aude, Léa et Mika,

- **Léa** : Merci à celle de nous deux qui a proposé de se voir en « tête à tête » la première fois et qui a permis l'amitié d'aujourd'hui. Merci de ta générosité et de toujours répondre présente en cas de besoin. Merci pour tes jeux de mots de qualité.
- **Mika** : « Celui qui a toujours fait partie du groupe » dès le premier jour. Merci d'être d'accord avec moi dans le débat sur les intelligents et d'avoir travaillé à l'usine.

À Pierre,

Merci de m'avoir permis de bosser 3 semaines tranquillo bilou.

À Elenou, ma fraisonette moldave qui me suit depuis 9 ans,

Merci pour les « révisions » de P2/D1, pour les thés et le carsino. Merci pour les colles d'externat (big up à JU aussi !), merci pour l'éléphant, merci pour ta gentillesse inégalée, merci de maintenir cette amitié.

À Laeti,

Que le temps passe vite. Je remercie le destin que cette amitié soit sortie du lot. Je sais que peu importe les chemins que chacune emprunte, ils se recroiseront à un moment au *pêle-mêle* (mais pas à l'exit hein !!).

À Damien, Laurie et les jackys qui ont croisé mon chemin.

Merci Daminou d'avoir un nom de famille qui commence par un H. Merci pour les repas de midi d'externat et pour les fous rires qui allaient avec.

Merci Laurie d'être complètemeeeeennnt toquéeeeeeee. Et d'avoir une mèche traître.

À Laurent,

Merci d'être (presque) toujours plus en retard que moi.

À Damien T.,

Merci d'avoir été le meilleur coloc' des Lavandes et de dire tout haut ce que je pense tout bas. Merci de connaître les deux Lorène.

Aux pépites des Baumettes :

Merci Laurine pour les drrraammmmmmaaaaaassssss, les JPP, les BDR, les comme jaja, les versions censurées de Céline, les Petit Paysan, les tin-tin tintintintin tintintin tin tin tintintin (#lalaland), les bénébénéés... Merci de chanter. Et surtout de danser. « Discovery of the year ».

Merci Caroline l'aubergine pour ce souvenir éternel du Réfectoire, ce smile inaltérable et ces joues à bisous.

À SuperBBB :

Merci de nous avoir encadrées, de nous avoir découvertes bébés et de nous avoir fait évoluer à tes cotés pendant un an. Grâce à toi nous sommes devenues des *maîtres ès CRH*.

Merci d'avoir écouté nos anecdotes inaudibles tous les midis. Merci pour la blague du steak haché et Allemagne mère blafarde.

Et surtout, surtout, merci pour les points.

Merci à tous ceux dont j'ai croisé la route ces dix dernières années.

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	3
PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION DES CONCEPTS GÉNÉRAUX.....	5
I. LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ	6
I.1. Définition et épidémiologie	6
I.1.1. Définition et présentation clinique	6
I.1.2. Epidémiologie	7
I.2. Neurobiologie du TAG	9
I.2.1. TAG et génétique	9
I.2.2. TAG et facteurs neuroendocrines	10
I.2.2.1. Système GABAergique	10
I.2.2.2. Système sérotoninergique	11
I.2.2.3. Système noradrénergique	11
I.2.2.4. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	12
I.2.3. TAG et neuroanatomie	12
I.2.3.1. Neuroanatomie structurale	14
I.2.3.2. Neuroanatomie fonctionnelle	14
I.3. Prise en charge thérapeutique du TAG	19
I.3.1. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	19
I.3.2. Traitement pharmacologique	20
I.3.2.1. Antidépresseurs	20
I.3.2.1. Alternatives	21
I.3.3. Prise en charge du TAG « résistant »	21
II. STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRANIENNE RÉPÉTÉE	22
II.1. Principe de traitement et mécanisme d'action	22
II.2. La rTMS en pratique	23
II.3. Effets secondaires	25
II.4. Contre-indications	26
II.5. La rTMS dans le TAG	27
DEUXIÈME PARTIE :	31
EFFICACITÉ DE LA rTMS DANS LE TAG : UNE ÉTUDE PILOTE.....	31
I. OBJECTIF	32
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES.....	33
II.1. Population de l'étude	33
II.2. Protocole de rTMS	34
II.3. Recueil des données	35
II.4. Protocole de SPECT	36
II.5. Analyse statistique des données	37
III. RÉSULTATS	38
III.1. La population de l'étude	38
III.2. Résultats principaux	39
III.3. Résultats secondaires	41
III.4. Résultats SPECT	42
III.5. Évènements indésirables	42
IV. DISCUSSION.....	44
CONCLUSION	50
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	52
ANNEXES.....	63

INTRODUCTION

Le trouble anxieux généralisé (TAG), la « maladie des inquiétudes », est un des troubles anxieux les plus fréquents. Il s'agit d'un trouble d'évolution chronique et invalidant, entraînant une diminution de la qualité de vie des patients qui en souffrent.

Or les études concernant ce trouble, que ce soit concernant sa physiopathologie ou sa prise en charge, restent limitées et de nombreux patients ne répondent pas aux possibilités thérapeutiques de première intention.

Dans ce contexte, il nous a semblé intéressant d'étudier les bénéfices éventuels offerts par de nouvelles stratégies thérapeutiques et plus particulièrement par une technique de neuromodulation non invasive et bien tolérée, la stimulation magnétique transcrânienne répétée (*repeted transcranial magnetic stimulation* en anglais ou rTMS).

Dans une première partie, nous introduirons le contexte général dans lequel se situe notre recherche en rappelant les caractéristiques du trouble anxieux généralisé et de la stimulation magnétique transcrânienne répétée.

Dans une seconde partie, nous présenterons les résultats préliminaires de notre étude pilote sur la rTMS dans la prise en charge du trouble anxieux généralisé.

PREMIÈRE PARTIE : PRÉSENTATION DES CONCEPTS GÉNÉRAUX

I. LE TROUBLE ANXIEUX GÉNÉRALISÉ

I.1. Définition et épidémiologie

I.1.1. Définition et présentation clinique

Le trouble anxieux généralisé est apparu dans la nosographie psychiatrique en 1980, dans la troisième édition du *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM), dans laquelle la névrose d'angoisse de Freud a été divisée en deux sous-ensembles : le trouble panique et le trouble anxiété généralisé.

Il s'agissait alors d'un diagnostic d'exclusion et de faible fiabilité. En 1987, le DSM-III révisé modifie les critères diagnostiques, introduisant la notion d'inquiétude prolongée, exigeant une durée des troubles de 6 mois contre un mois auparavant, et listant un certain nombre de symptômes somatiques associés.

En 1992, le DSM-IV affirme le statut de diagnostic à part entière du TAG, et diminue le nombre de symptômes associés à considérer. Le DSM-V est par la suite venu confirmer les critères diagnostiques proposés dans l'édition précédente.

Ces considérations historiques sont importantes à prendre en compte car une grande partie de nos connaissances sur le TAG repose sur des études utilisant des définitions actuellement dépassées : il est en effet difficile d'affirmer que la forme de TAG définie dans le DSM-III corresponde au concept de TAG tel qu'il est proposé de nos jours (1).

D'après le DSM-V (2), le trouble anxieux généralisé est caractérisé par une anxiété et des soucis excessifs difficiles à contrôler, survenant la plupart du temps, pendant une durée d'au moins six mois. Cette anxiété doit être associée à divers symptômes tels que : agitation ou sensation d'être survolté ou à bout, fatigabilité, difficultés de concentration ou trous de la mémoire, irritabilité, tension musculaire, perturbations du sommeil... (Annexe 1)

La caractéristique principale du TAG est donc une appréhension continue sans événement déclenchant particulier. Le patient a une tendance excessive aux

inquiétudes et aux ruminations, concernant les circonstances de la vie quotidienne diverses et multiples : responsabilités professionnelles, santé des membres de la famille, problèmes financiers ou sujets mineurs tels que travaux domestiques ou le fait d'être en retard à un rendez-vous. Quoiqu'il en soit, l'intensité, la durée ou la fréquence des soucis est hors de proportion avec la probabilité réelle ou l'impact de l'évènement redouté.

Cette symptomatologie anxieuse chronique comprend par ailleurs des symptômes fonctionnels aspécifiques d'expression variée (myalgies, céphalées, troubles du sommeil, troubles digestifs...), retardant fréquemment le diagnostic.

Le TAG évolue en fluctuant en fonction des éléments de vie du patient, alternant entre des phases d'exacerbation avec conséquences dysfonctionnelles, et phases de rémission pendant lesquelles les ruminations et inquiétudes persistent sans interférer dans la vie quotidienne. Il apparaît le plus souvent sur une personnalité déjà marquée par une tendance à l'anxiété et aux ruminations anxieuses, et se révèle alors à l'occasion d'une période de stress aggravant les difficultés émotionnelles du patient. (3)

I.1.2. Epidémiologie

Malgré une minimisation ancienne de l'impact du TAG sur les patients en souffrant, il est aujourd'hui admis que le TAG est un trouble non seulement fréquent mais particulièrement invalidant.

Une revue de la littérature de 2015 (4) retrouve une prévalence vie entière variant de 2,9 à 4,3 % et une prévalence sur les 12 derniers mois variant de 2,8 à 6,2% selon les études.

Au sein de la population française, la prévalence du TAG est estimée à 6% au cours de la vie et à 2,1% sur l'année précédente,(5) le classant parmi les troubles anxieux les plus fréquents derrière les phobies spécifiques. La prévalence vie entière est deux fois plus importante chez les femmes (7%) que chez les hommes (4,8%). Il est par ailleurs retrouvé chez 29,4% des patients consultant en psychiatrie libérale (6).

Le TAG survient plus tardivement que les autres troubles anxieux, avec un âge médian d'apparition de 31 ans et est le trouble anxieux le plus fréquemment retrouvé chez les plus de 65 ans (4)(7).

La durée moyenne d'évolution du trouble avant sa prise en charge est d'environ 6 ans et demi (8). Ce décalage entre apparition du trouble et diagnostic est à mettre en lien avec la tendance, chez les patients TAG, à présenter leurs symptômes somatiques au premier plan. Cette tendance est en effet significativement associée aux difficultés diagnostiques au sein des consultations chez les généralistes (9).

L'évolution du TAG est chronique, émaillée par des complications de type épisodes dépressifs, pathologies addictives (benzodiazépines, alcool, cannabis) ou socioprofessionnelles (arrêts de travail...). Il s'agit donc d'un trouble à forte comorbidité psychiatrique, pouvant être associé à une dépression, un autre trouble anxieux ou une alcoolodépendance dans 70% des cas. On retrouve en particulier un risque élevé d'épisode dépressif majeur associé, avec un odd ratio estimé à 33,7. Les troubles anxieux les plus comorbides au TAG sont, par ordre d'importance, l'agoraphobie (odd ratio à 25,7), le trouble panique, la phobie sociale et spécifique, et le trouble de stress post-traumatique (10).

Il est également à noter que le TAG est associé à un risque suicidaire indépendamment des autres facteurs de risques de suicide et des comorbidités. Ainsi, chez les patients présentant un TAG dans l'étude épidémiologique *National Comorbidity Survey Replication* (11), 38,9% avaient déjà présenté des idées suicidaires et 16,9% avaient déjà tenté de se suicider.

La qualité de vie des patients TAG se retrouve également impactée de façon non négligeable. En 2008, dans une revue de 34 études sur les conséquences fonctionnelles et économiques du TAG, Hoffman et collaborateurs (12) ont conclu à une détérioration de la qualité de vie plus importante que dans les troubles addictifs et comparable à celle d'autres troubles tels que les autres troubles anxieux, la schizophrénie, certaines maladies somatiques, et les troubles du comportement alimentaires. Le TAG pur est associée lui à une diminution de la qualité de vie comparable à celle entraînée par la dépression pure.

Les scores de qualité de vie sont d'autant plus bas que le TAG est sévère, ou accompagné d'autres troubles.

Par rapport aux autres troubles anxieux, le TAG est associé aux dépenses de santé les plus importantes, se situant entre 1303 et 4853 d'euros par an et par patient au niveau européen (7). Ces dépenses, comparables à celle de la dépression (13), sont majorées de 65% en cas de comorbidités associées. Elles pourraient être expliquées notamment par la fréquence des visites chez les médecins généralistes, deux fois plus importante que la population générale.

I.2. Neurobiologie du TAG

Les bases neurobiologiques du TAG connues à ce jour impliquent des anomalies variées de facteurs neurochimiques, neuroendocrines, et neuroanatomiques, ici présentées sur la base de plusieurs revues de la littérature (14–19).

I.2.1. TAG et génétique

Il ressort à ce jour des études génétiques que la contribution génétique est moins importante dans le TAG que dans les autres troubles anxieux.

Une méta-analyse des données issues des études familiales et de jumeaux a été conduite en 2001 afin d'explorer les rôles de la génétique et des facteurs environnementaux dans plusieurs troubles anxieux dont le TAG (20).

Deux études familiales retrouvent une agrégation familiale du TAG et une association significative entre TAG chez les probands et leurs proches du 1^{er} degré. L'analyse des études de jumeaux quant à elle, suggère un rôle au moins modeste de la génétique dans l'agrégation familiale et un rôle incertain de l'environnement commun. Le polymorphisme de plusieurs gènes, dont celui du transporteur de la sérotonine, pourrait être impliqué dans l'émergence du TAG sans que pour l'instant l'imputabilité soit certaine (21).

I.2.2. TAG et facteurs neuroendocrines

Les bases neurochimiques du TAG restent incertaines, avec des résultats le plus souvent contradictoires, malgré l'implication probable d'anomalies du système GABAergique et sérotoninergique.

I.2.2.1. Système GABAergique

L'acide amino-gamma-butirique (GABA) est un neurotransmetteur inhibiteur majeur du système nerveux central. Il joue un rôle important dans le contrôle de l'excitabilité de l'activité neuronale du cerveau en s'opposant au tonus excitateur de base (principalement glutamatergique).

Il régule le tonus excitateur d'autres neurones de types dopaminergiques, cholinergiques, sérotoninergiques. L'augmentation du signal gabaergique a ainsi un effet anxiolytique, anticonvulsivant, amnésiant.

Les benzodiazépines (BZD) se fixent sur un des sous-récepteurs GABA de façon allostérique, réduisant la concentration de GABA nécessaire à la stimulation du récepteur, et augmentant la réponse aux GABA endogènes. Ce complexe de récepteurs GABA/BZD pourrait être impliqué dans le TAG.

En effet, les sujets TAG présentent une diminution des récepteurs aux BZD périphériques présents sur les plaquettes et les lymphocytes, diminution normalisée après traitement par benzodiazépines. D'autres études ont, elles, retrouvées au contraire une plus grande densité de récepteurs périphériques sur les plaquettes.(1)

Enfin, une étude par tomographie par émission monophotonique (22) a retrouvé une liaison du radioligand aux récepteurs BZD au niveau central diminuée par rapport aux sujets contrôles.

Cette dysrégulation des récepteurs BZD périphériques et centraux, dont le sens (diminution ou augmentation) reste incertain, jouerait donc un rôle dans le TAG, comme dans d'autres troubles anxieux, expliquant l'efficacité des BZD dans la diminution des symptômes anxieux. (17)

I.2.2.2. Système sérotoninergique

Les neurones sérotoninergiques proviennent des zones médianes et dorsales des noyaux du raphé dans le tronc cérébral. La sérotonine (5-HT) coordonne de nombreuses fonctions : l'appétit, le sommeil, la régulation neuroendocrine et le contrôle des impulsions...

La 5-HT a été impliquée dans les troubles anxieux depuis que l'on a découvert que les médicaments agissant sur le système sérotoninergique étaient efficaces dans cette indication. D'après Graeff et Zangrossi (23), les projections sur l'amygdale et le cortex préfrontal pourraient augmenter la peur conditionnée et les projections périaqueducquale pourraient atténuer la réponse *fight or flight*.

Il n'est pas clair que la 5-HT soit impliquée via un excès ou un déficit sérotoninergique. Chez les patients TAG, le m-chlorophenylpiperazine, un agoniste de la 5-HT, entraîne une augmentation de l'anxiété et de l'irritabilité. Cependant des taux de 5-HT diminués sont retrouvés dans le liquide cébrospinal dans le TAG par rapport aux sujets contrôles.

Tafet et coll.(24), après avoir mis en évidence in vivo une association entre taux de cortisol plasmatique et taux de recapture de la sérotonine, ont mesuré ce taux après administration de cortisol chez des patients TAG, des patients déprimés et des sujets contrôles. Seul les patients contrôles ont vu leur taux de recapture de la sérotonine se majorer. D'après les auteurs, les capacités de recapture de la sérotonine serait saturées chez ces patients du fait de l'hypercortisolémie plasmatique chronique.

La revue de la littérature de Hilbert et coll.(14) met, elle, en avant une absence d'anomalie de ce système : on ne retrouverait pas de différence significative entre sujets sains et sujets TAG concernant la concentration de sérotonine, le nombre de transporteur sérotoninergique, et l'affinité pour le ligand.

Les résultats sont donc contradictoires et à considérer avec précaution.

I.2.2.3.Système noradrénergique

Le principal neurotransmetteur catécholaminergique dans le cerveau est la noradrénaline. Les récepteurs adrénergiques sont de deux types, alpha et bêta. Les récepteurs alpha post-synaptique sont impliqués dans la régulation de la tension artérielle et l'éveil. Les récepteurs bêta périphériques interviennent dans les effets

périphériques autonomes de l'anxiété (comme l'accélération du rythme cardiaque, les tremblements, la transpiration).

Dans le TAG, des taux plasmatiques de noradrénaline plus importants sont retrouvés par rapport aux sujets sains ou déprimés. De plus, le taux de récepteurs alpha adrénergique serait diminué. L'activité noradrénergique pourrait être majorée chez les sujets TAG, les hauts taux de catécholamines entraînant à terme une diminution des neurones alpha pré synaptiques par rétrocontrôle (25).

Lors de *stress-tests*, les taux plasmatiques de norépinephrine sont équivalents aux sujets contrôles avant le test, et augmentés par rapport aux sujets contrôles après le test (26).

Les résultats, bien qu'inconsistants, semblent donc évoquer une hyperactivité du système noradrénergique.

I.2.2.4. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

Etant l'axe du stress principal, l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, et surtout l'élévation des taux de cortisol potentiellement marqueur d'un axe dysfonctionnel, ont souvent été étudiés. Malheureusement, les résultats sont encore une fois inconsistants : des taux de cortisol tant augmentés (27), que diminués (28) ou inchangés (29) sont retrouvés par rapport aux sujets contrôles.

I.2.3.TAG et neuroanatomie

Il est admis que l'amygdale, structure limbique au centre du « circuit de la peur » soit la structure cérébrale répondant préférentiellement aux stimuli sensoriels représentant ou permettant de prédire une menace, ou plus généralement aux stimuli induisant un sentiment de peur (figure 1).

Cette structure est en connexion avec un réseau complexe comprenant le cortex préfrontal, le thalamus, l'insula et l'hippocampe.

L'amygdale basale, l'amygdale latérale et les noyaux centraux sont plus particulièrement impliqués dans les circuits de la peur. Les stimuli émotionnels reçus par le thalamus sensoriel et les stimuli contextuels reçus par l'hippocampe sont transmis à l'amygdale latérale et au noyau basal, puis transférés aux noyaux

centraux. Les signaux sont également envoyés du cortex sensoriel, de l'insula, et du cortex préfrontal à l'amygdale latérale. Du noyau central de l'amygdale, les informations projettent aux sites effecteurs dans le tronc cérébral et l'hypothalamus qui produisent les manifestations autonomes et comportementales de la réponse de la peur aiguë (augmentation de la fréquence respiratoire via le noyau parabrachial, activation du système sympathique et de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien via l'hypothalamus, activation du système noradrénergique via le locus coeruleus, comportements défensifs comme celui de la réponse *fight or flight* et la réponse de *freezing* via la substance grise périaqueducale).

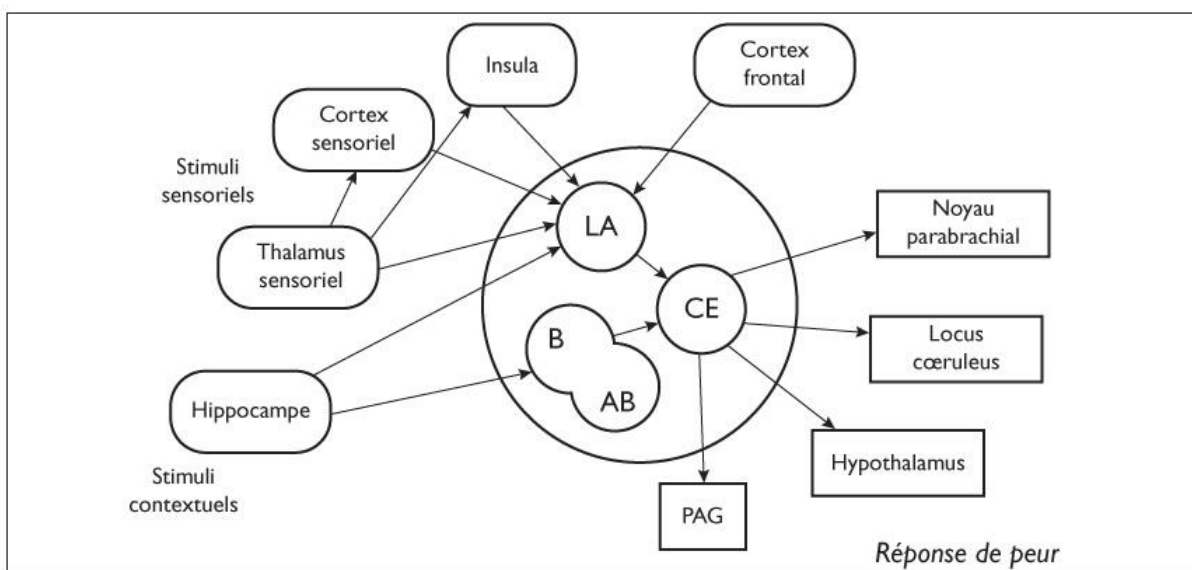


Schéma représentant les afférences et efférences de l'amygdale au centre du circuit de la peur d'après A.Colansati et D.Nutt (2014) ; LA : noyau latéral de l'amygdale ; CE : noyau central de l'amygdale ; B, AB : noyau basal et basal accessoire de l'amygdale.

Le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur, eux, participent aux mécanismes de régulation cognitive des émotions (3).

L'amygdale, le cortex préfrontal dorsolatéral (impliqué dans le changement de l'ensemble de représentations ou de règles en cours, la résolution de problèmes complexes, les stratégies d'organisation...(30)) et le cortex cingulaire antérieur (impliqué dans la modulation de l'attention et des fonctions exécutives, la motivation, la détection des erreurs, l'évaluation de la pertinence des information

émotionnelles...(31)) ont été particulièrement étudiés dans l'ensemble des troubles anxieux et en particulier le TAG (figure 2). (14)

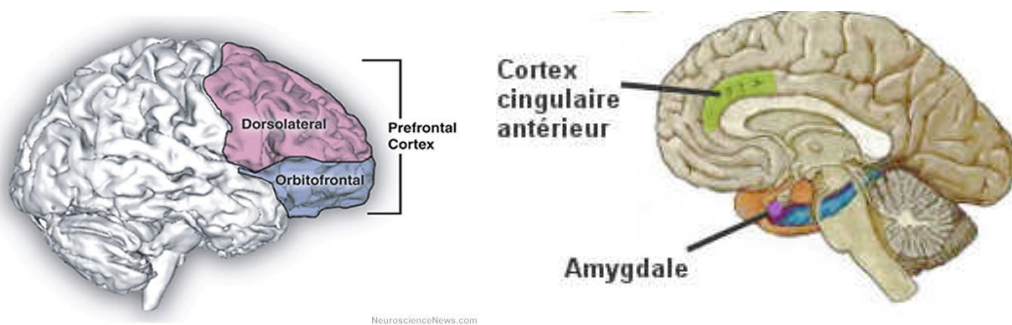


Figure 2. Schématisation des structures cérébrales impliquées dans le TAG : cortex préfrontal, cingulaire antérieur et amygdale.

1.2.3.1. Neuroanatomie structurale

Hilbert et collaborateurs ont effectué une revue de la littérature de l'ensemble des études de neuroimagerie structurale prenant en compte la définition du DSM-IV du TAG (14).

En IRM, le volume de substance grise amygdalienne est majorée chez l'adulte (32) et l'enfant (33) mais ce résultat n'a pas été confirmé chez le sujet âgé (34). Certaines études rapportent un volume de substance grise majoré dans le cortex préfrontal dorsomédial et une augmentation de la densité neuronale dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit (35) non retrouvée chez les enfants (36) et les sujets plus âgés.

Concernant le cortex cingulaire antérieur, certains patients ont montré une diminution de volume de la substance blanche (37).

1.2.3.2. Neuroanatomie fonctionnelle

Dans leur revue de la littérature des études d'imagerie magnétique par résonance (IRM) fonctionnelle dans le TAG, Mochcovitch et collaborateurs (15) proposent de mettre en lien les résultats de ces études avec les différents modèles cognitifs proposés actuellement pour le TAG.

La plupart des études citées soutiennent le modèle de dysrégulation émotionnelle, selon lequel il existerait chez les patients des attitudes négatives envers les

émotions, avec une moins bonne compréhension de leurs propres émotions, responsable d'un hyper-éveil et d'une moins bonne flexibilité cognitive (travaux de Mennin et Thayer) (38). Deux hypothèses neurobiologiques ont été proposées pour soutenir ce modèle.

La première avance que les patients ayant un TAG présentent une hyperactivation du cortex préfrontal (CPF) et du cortex cingulaire antérieur (CCA) durant la régulation émotionnelle, à l'origine d'une stimulation limbique trop importante. Cette hypothèse est essentiellement soutenue par l'étude de Blair et collaborateurs, laquelle a retrouvé ce pattern d'hyperactivation en IRM fonctionnelle lors de la présentation de visages en colère à des adolescents (39).

A contrario, les autres études citées sont plutôt en faveur d'une atténuation de la réponse du CPF et du CCA pendant le processus de régulation émotionnelle. Ainsi Ball et collaborateurs, en 2013 (40), ont demandé à des patients TAG et des patients contrôles de diminuer leurs émotions négatives en prenant du recul ou en générant une interprétation positive, face à des images à valence émotionnelle négative qui leur étaient présentées. Les patients TAG ont montré en IRMf une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex préfrontal dorsomédial pendant cette modulation cognitive émotionnelle. Par ailleurs, cette hypoactivité était significativement corrélée à la sévérité de l'anxiété. Ball et collaborateurs suggèrent dans leur étude que les patients TAG ne parviennent pas à solliciter suffisamment le cortex préfrontal et son rôle de régulation émotionnelle. Cela serait dû à une suractivité chronique du circuit limbique qui épuiserait la régulation « top down » du CPF. Ainsi plus la pathologie serait chronique, moins le CPF serait actif.

D'autres études ont retrouvé des résultats similaires (41)(42). Palm et coll. ont montré une activation du cortex préfrontal atténuée chez les patientes TAG face à des visages exprimant la peur, la colère, la tristesse, la joie et un signal atténué dans le cortex cingulaire antérieur face aux visages exprimant la peur et la joie. En 2010, Etkins et collaborateurs ont montré que les patients TAG ne parvenaient pas à activer le cortex cingulaire antérieur, échouant ainsi à contrôler l'amygdale durant la régulation de conflit émotionnel. Enfin Blair et coll. ont également retrouvé une moindre activité du cortex cingulaire antérieur dorsal par rapport aux contrôles pendant une tâche de réévaluation cognitive après stimuli anxiogène (43).

Ces résultats sont en accord avec celles étudiant l'effet du traitement sur l'activité cérébrale. Maslowsky et coll. (44) ont ainsi retrouvé une majoration de l'activité du

CPF ventrolatéral droit face à des visages en colère après un traitement efficace par TCC ou fluoxétine. Dans le même ordre d'idées, il semble que la réponse au traitement soit positivement corrélée au niveau de réactivité du CCA en prétraitement face à des visages exprimant la peur (45) ou en prétraitement pendant l'anticipation d'un stimulus aversif ou neutre (46).

Au repos, Etkins et coll. (32) ont également retrouvé une connectivité diminuée entre l'amygdale et le CPF, résultat confirmé par Tromp et coll. (47) qui ont révélé la même anomalie entre amygdale et CCA.

D'autres études se sont concentrées sur l'inquiétude excessive, symptôme central du TAG. Elles font écho au modèle « d'évitement par le souci » (travaux de Borkovek (38) : face à un problème, le souci représenterait une stratégie de résolution, en engendrant une activité mentale verbale qui inhiberait les images anxiogènes, les symptômes somatiques et l'activité émotionnelle des individus. En limitant la confrontation aux sensations somatiques et à l'expérience émotionnelle associées à la peur, le souci empêcherait les processus d'habituation et d'extinction, d'où la chronicisation du trouble.

Paulesu et coll. (48), en utilisant des phrases ou des images anxiogènes pendant la réalisation d'une IRM fonctionnelle, ont ainsi montré une activation du CCA et du CPF médial chez l'ensemble des sujets, contrôles et TAG. Cette activation ne persisterait cependant que chez les sujets TAG après la fin de l'induction anxiogène, et serait corrélée au niveau d'inquiétude sur le questionnaire d'inquiétudes de Penn State. Cette hyperactivation serait par ailleurs diminuée après l'administration de citalopram (49).

De même, dans l'étude d'Andreescu et coll. (50), les patients TAG ne parvenaient pas à activer le cortex préfrontal pendant une tâche de suppression de l'inquiétude suite à la présentation d'un stimuli anxiogène.

Le rôle de l'amygdale a également été étudié indépendamment des modèles cognitifs, avec des résultats contradictoires. Ainsi, Monk et coll. (51) et Price et coll. (52) ont montré une activation amygdalienne supérieure à celle des sujets contrôles lors de la réalisation de tâches ciblant l'attention et la vigilance, l'activation amygdalienne étant positivement corrélée à l'intensité des symptômes anxieux.

D'autres ont mis en évidence une activation diminuée ou inchangée lors du même type de tâches (39).

Mochcovitch et coll. proposent pour conclure de voir le TAG comme une pathologie frontale impliquant un déficit dans la connectivité fonctionnelle entre structures frontales (cortex préfrontal et cortex cingulaire antérieur) et amygdale, s'orientant plutôt en faveur de la théorie de Ball et coll. selon laquelle il existerait dans le TAG une régulation top down de l'amygdale déficitaire (figure 3).

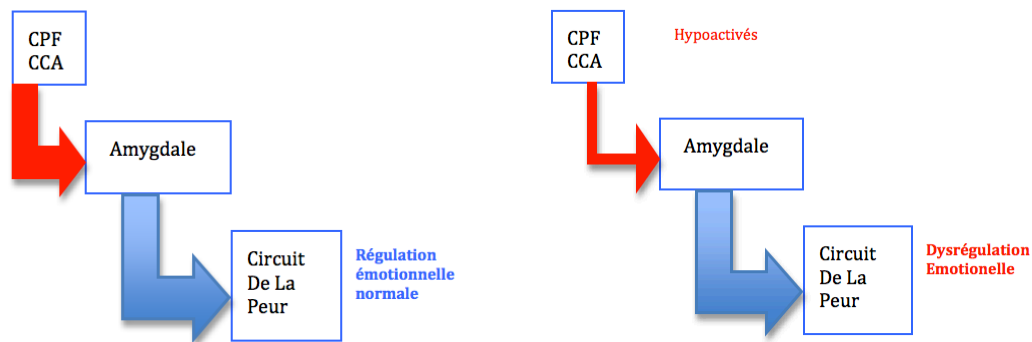


Figure 3 : Schématisation des bases neurologiques du TAG selon Mochcovitch et al.(2015). A gauche : sujet sain. A droite : sujet TAG. En rouge : inhibition, en bleu : stimulation. CPF : cortex préfrontal ; CCA : cortex cingulaire antérieur.

Pour Hilbert et coll., les études en faveur d'une activation majorée du cortex préfrontal dans le TAG ne sont pas forcément incompatibles avec cette théorie. En effet, mises en lien avec les anomalies de connectivité fonctionnelle et structurelle citée plus haut, elles pourraient suggérer une "transformation" déficiente de l'activation du cortex préfrontal vers l'amygdale.

Cette hypothèse serait appuyée par l'existence d'une corrélation négative entre magnitude de la connectivité fonctionnelle entre cortex préfrontal et amygdale et niveau d'anxiété (40,53). Burghy et coll.(54) ont d'ailleurs proposé que cette diminution de la connectivité fonctionnelle soit liée à des taux de cortisol élevés : dans une étude prospective, ils ont montré que chez les femmes, les événements stressants précoces étaient prédictifs d'un taux de cortisol plus élevé dans l'enfance et que cette élévation était elle-même prédictive d'une connectivité fonctionnelle

diminuée entre CPF ventromédial et amygdale à 18 ans. Cette diminution serait enfin corrélée positivement au niveau d'anxiété.

Ainsi Hilbert et coll. proposent un modèle neurobiologique intégratif du TAG. Chez les patients TAG, l'appréhension anticipatoire induirait une hyperactivation amygdalienne ce qui conduirait à une hyperactivité végétative et une hypersécrétion de cortisol. L'inquiétude apparaît chez ces patients comme une stratégie pathologique d'évitement cognitif afin de diminuer l'emballement végétatif. Mais la régulation émotionnelle par le cortex préfrontal et le cortex cingulaire étant perturbée, l'inquiétude semble subjectivement incontrôlable et l'hyperactivité végétative ainsi que la sécrétion de cortisol se chronicise.

Cette sécrétion de cortisol chroniquement élevée diminuerait la connectivité entre l'amygdale et le cortex préfrontal, ce qui majorerait encore l'anxiété et diminuerait les capacités de régulation émotionnelle. De plus cette sécrétion favoriserait la recapture de la sérotonine ce qui expliquerait les symptômes thymiques associés. Cette théorie serait en accord avec l'hypothèse d'une hyperactivation amygdalienne et d'une hyperactivation du cortex préfrontal qui serait liée à une stratégie de coping surstimulée mais inefficace du fait des déficits de connectivité avec l'amygdale (figure 4).

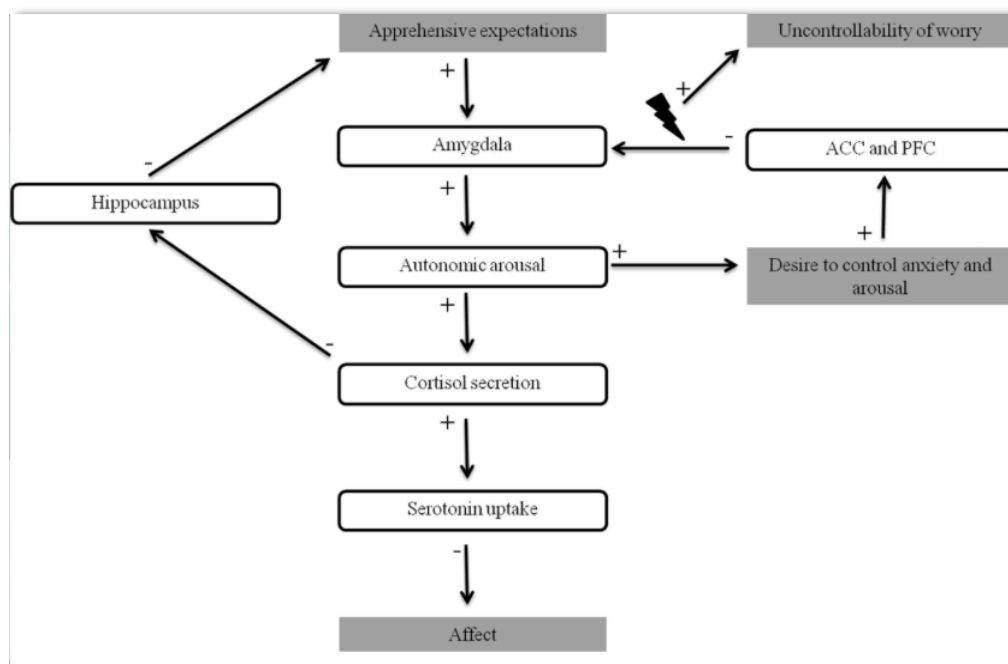


Figure 4 : schématisation du modèle neurobiologique proposé par Hilbert et al. (2014)

Il convient de rester prudent face à l'ensemble des hypothèses rapportées, les études de neuroimagerie concernant actuellement de petits effectifs et utilisant des protocoles peu comparables.

I.3. Prise en charge thérapeutique du TAG

Le traitement du TAG a fait l'objet de plusieurs recommandations internationales au cours des quinze dernières années, reconnaissant comme efficaces les psychothérapies cognitivo-comportementales et les antidépresseurs de type inhibiteur de la recapture de la sérotonine (55–57).

I.3.1. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les TCC consistent en la technique psychothérapeutique de première intention.

Plusieurs études comparatives randomisées en double aveugle ont en effet montré que les TCC individuelles ou de groupe sont significativement efficaces dans le TAG par rapport à une liste d'attente ou au placebo, en fin de thérapie et jusqu'à 2 ans de suivi (58).

La méta-analyse de Gould, menée en 1997, a comparé l'effet anxiolytique à court (moins de 4 mois) et à long terme (6 mois) des TCC et des traitements médicamenteux (essentiellement des benzodiazépines) dans le TAG, sur une sélection de 35 études contrôlées randomisées. Au terme de cette analyse, les TCC se sont avérées aussi efficaces que les psychotropes sur le TAG (59) . Des méta-analyses plus récentes confirment ces résultats, mais en étant plus mesurées lorsque les TCC sont comparées au traitement pharmacologique, les différences s'avérant non significatives (60)(61). Une méta-analyse de 2015 retrouve elle une efficacité moindre que le traitement pharmacologique (62). Ceci s'explique probablement par une prise en compte des antidépresseurs sérotoninergiques et non uniquement des benzodiazépines.

La Haute Autorité De Santé recommande dans son guide de 2007 de privilégier les psychothérapies structurées de type cognitivo-comportementales aux traitements médicamenteux (55).

Les principales techniques utilisées dans le traitement du TAG sont la restructuration cognitive, les techniques de relaxation, les techniques d'exposition et les méthodes de gestion du stress.

Les TCC, bien qu'aussi efficaces et recommandées en première intention, restent moins accessibles que le traitement pharmacologique pour le patient, d'où l'intérêt de pouvoir proposer diverses thérapeutiques médicamenteuses.

I.3.2. Traitement pharmacologique

En traitement de fond, les antidépresseurs doivent être utilisés en première intention, les benzodiazépines et autres anxiolytiques devant se limiter au traitement d'appoint lors des périodes d'exacerbation anxieuse.

I.3.2.1. Antidépresseurs :

L'efficacité des traitements antidépresseurs, plus spécifiquement des antidépresseurs sérotoninergiques, est maintenant clairement établie dans le TAG et confirmée par plusieurs méta-analyses. Parmi ceux-ci, la HAS recommande la paroxétine, l'escitalopram ou la venlafaxine comme traitements de première intention (55).

La clomipramine est à réserver en cas d'échec des traitements de première intention du fait de ses effets secondaires importants.

Le traitement médicamenteux devrait être maintenu pendant au moins 6 mois.

Bien que n'ayant pas l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France, la sertraline a également montré son efficacité dans plusieurs études randomisées. (63)(64)

I.3.2.1. Alternatives

Outre les antidépresseurs, deux autres molécules ont l'AMM dans le TAG en France: la buspirone et la prégabaline.

La prégabaline, analogue du GABA, a montré une efficacité supérieure à la venlafaxine et moins de sorties pour effets secondaires (65). Plusieurs essais cliniques contrôlés versus placebo ont également montré un effet anxiolytique significatif et rapide (dès la première semaine) (66).

La buspirone est un agoniste partiel des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{1A}. À dose supérieure ou égale à 30 mg/j elle s'avère être un traitement efficace du TAG, notamment chez les patients âgés (absence d'effets cognitifs), alcooliques (absence d'interaction avec l'alcool) ou présentant des symptômes dépressifs associés. (58)

I.3.3. Prise en charge du TAG « résistant »

Environ 40 à 50 pourcents des patients ne répondent pas aux stratégies thérapeutiques de première intention (67).

Par ailleurs, le taux de rémission du TAG reste médiocre, évalué à 38% sur 5 ans (68). Bystritsky et coll. (69) et Pollack et coll. (70) citent les éléments suivants comme facteurs prédictifs de résistance des troubles anxieux : degré de sévérité du trouble, comorbidité médicale ou psychiatrique, inobservance ou mauvaise utilisation des antidépresseurs. Plus largement, la méconnaissance de la physiopathologie du TAG, le délai diagnostique, les interventions inappropriées (durée ou posologie du traitement inadéquate) expliquent également ce faible taux de rémission.

À notre connaissance, il n'existe aucune définition stricte du TAG « résistant » (71). Malgré cette absence de définition claire, différentes stratégies ont tout de même été étudiées afin d'améliorer l'action du traitement médicamenteux sur les symptômes du TAG. L'utilisation d'antipsychotiques de deuxième génération en adjonction d'un traitement antidépresseur ou en monothérapie semble efficace. En effet, l'olanzapine, la rispéridone et la quétiapine ont montré des résultats intéressants en adjonction à un antidépresseur de type IRSR (72), sans que cela soit confirmé par l'ensemble des méta-analyses disponibles (73). La quétiapine semble également efficace en monothérapie (74)(75).

Les antipsychotiques sont cependant peu utilisés dans cette indication en pratique courante, notamment du fait des effets secondaires potentiels au long cours.

Il reste donc d'actualité de trouver une alternative efficace avec peu d'effets secondaires, et acceptable par les patients ne répondant pas, ou ne tolérant pas les traitements habituels.

II. STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRANIENNE RÉPÉTÉE

La stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) est une technique de neuromodulation non invasive (76,77).

II.1. Principe de traitement et mécanisme d'action

Le principe de la stimulation magnétique transcrânienne repose sur la loi d'induction électromagnétique décrite par Faraday en 1831: le passage d'un courant électrique alternatif dans une bobine de fil de cuivre produit un champ magnétique autour de la bobine. Si cette bobine est placée en regard d'un tissu conducteur, comme le tissu cérébral, le champ magnétique oscillant va générer un courant électrique ou courant secondaire, lequel pourra dépolariser les membranes des cellules nerveuses.

La possibilité de générer des stimulations cadencées à une fréquence donnée, appliquées sur une zone cérébrale donnée, entraîne des modifications de l'excitabilité corticale dont découle l'utilisation thérapeutique de la TMS. On parle alors de stimulation magnétique transcrânienne répétée ou rTMS.

Les premières applications thérapeutiques dans le domaine des troubles psychiatriques datent des années 90. Depuis, des centaines de publications sont accessibles, relatives aux troubles de l'humeur, à certains symptômes de la

schizophrénie et plus récemment aux addictions et aux troubles anxieux. En 2008, aux Etats-Unis, la *Federal Drug Administration* a validé la rTMS comme traitement antidépresseur en monothérapie après échec d'un seul antidépresseur. Il n'existe cependant pas encore d'autorisation de mise sur le marché en psychiatrie en France.

Les mécanismes d'action de la rTMS à visée thérapeutique restent encore incertains.

Il semblerait que la neuromodulation soit obtenue par l'action de potentialisation (pour la haute fréquence) et de dépression (pour la basse fréquence) à long terme de l'activité synaptique et ce immédiatement après l'application de la stimulation et dans les heures qui suivent. Ainsi il est possible de réduire l'excitabilité corticale de la zone stimulée sous-jacente et celle des réseaux neuronaux et des aires sous corticales qui y sont connectés, ou alors d'activer ces mêmes zones en augmentant l'excitabilité corticale.

Il convient d'être cependant prudent face à cette dichotomie selon la fréquence de stimulation. En effet, il semble que le sens de l'effet soit en réalité plus complexe à appréhender et qu'il dépende d'une multitude d'autres facteurs. Houdayer et coll., montrent par exemple que les deux formes de rTMS, à basse ou haute fréquence, produisent aussi bien des effets inhibiteurs que facilitateurs (78).

II.2. La rTMS en pratique

La rTMS ne nécessite pas d'anesthésie générale, ce qui représente un avantage par rapport à l'électro-convulsivothérapie. Elle peut être administrée en ambulatoire. Le matériel nécessaire et un médecin formé doivent être accessibles en cas de crise comitiale.

Le patient s'assoit dans un fauteuil muni d'un appui-tête limitant les déplacements de la bobine de stimulation. Cette bobine est portée par un bras (éventuellement robotisé) qui facilite son positionnement tangentiellement au cuir chevelu. Le sujet reste immobile et éveillé (le sommeil diminue l'excitabilité corticale, modifiant l'efficacité des stimulations).

Lors de la mise en place du protocole de stimulation, plusieurs paramètres sont à définir :

- ***La cible de stimulation :***

Elle dépend de la physiopathologie du trouble visé. Certains centres possèdent des systèmes de neuronavigation associés à la rTMS, qui permettent d'intégrer les données d'imagerie cérébrale morphologique ou fonctionnelle du patient (en imagerie par résonance magnétique [IRM] ou en tomographie par émission de positons [TEP]) afin de situer le point de stimulation avec précision.

L'étendue de la zone stimulée dépend principalement du type de bobine utilisée et de l'intensité de stimulation. Les bobines circulaires ont un « rayon d'action » assez important qui limite leur utilisation si la stimulation recherchée doit être focale. Une plus grande focalisation du stimulus est obtenue avec des bobines en « figure de 8 » ou « papillon » qui permettent de limiter la zone stimulée à environ 3 centimètres carré.

Au-delà de 3 cm de profondeur, la rTMS n'agit plus, sauf en cas d'utilisation de bobines à forte pénétrance, lesquelles peuvent atteindre des structures cérébrales situées jusqu'à 6 à 8 cm sous le scalp.

- ***La fréquence de stimulation :***

Elle correspond au nombre d'impulsions délivrées par seconde. Par convention, on parle de « basse fréquence » (inhibitrice) inférieure ou égale à 1Hz et de « haute fréquence » (excitatrice) supérieure à 1Hz.

- ***L'intensité de la stimulation :***

L'intensité de la stimulation, équivalente à la dose d'un médicament, est exprimée en pourcentage du seuil moteur.

Le seuil moteur représente l'intensité nécessaire pour déclencher lors d'une série de 10 à 20 stimulations du cortex moteur 50% de potentiels évoqués moteurs d'amplitude supérieure à 50microvolts en état de relaxation musculaire. Ce seuil est déterminé par électromyogramme ou par une méthode « visuelle » moins précise.

La rTMS se pratique à des intensités allant de 80 à 130 % du seuil moteur au repos, d'autant plus basses que la fréquence de stimulation est élevée en raison du risque comitial.

- ***Autres paramètres***

Le train de stimulation se définit par une période exprimée en secondes durant laquelle sont délivrées les impulsions électromagnétiques.

L'intervalle inter-trains, exprimé également en secondes, est la durée séparant deux trains d'impulsions consécutifs.

Le nombre de trains de stimulations par séance, la durée d'un train, la fréquence des séances de stimulations varient selon les protocoles et sont notamment aiguillés par des paramètres de sécurité publiés dans diverses recommandations (79)(77).

II.3. Effets secondaires

La rTMS est une technique particulièrement bien tolérée, les effets secondaires fréquents étant le plus souvent bénins, et les plus graves étant rares (tableau 1).

Le risque principal de la rTMS est l'induction d'une crise comitiale, partielle ou généralisée. Cependant cet effet secondaire reste relativement rare, même chez les patients épileptiques connus, pour lequel il est estimé à 1,4 % dans la méta-analyse de Bae et coll. (80).

Il est à noter qu'aucun cas d'état de mal ou d'épilepsie maladie n'a été rapporté après rTMS à ce jour (77).

Les céphalées de tension et les douleurs localement induites par la stimulation des nerfs de la face et du scalp sont les deux événements indésirables d'occurrences les plus fréquentes : respectivement retrouvés chez 20 à 25 % et 5 à 40% des patients. Ces douleurs cèdent à un analgésique simple et régressent le plus souvent au bout de quelques séances, par l'effet d'accommodation. Elles entraînent un arrêt du traitement dans moins de 2% des cas (76).

Les effets secondaires psychiatriques principaux à considérer sont le risque d'induction de manie/hypomanie et d'états mixtes, notamment chez les patients traités pour dépression bipolaire, avec ou sans antidépresseurs associés. Cependant le risque de survenue d'un épisode maniaque reste inférieur au cours d'un traitement par rTMS que le risque naturellement observé chez les patients souffrant de troubles bipolaires (81).

Enfin, l'altération du seuil auditif dû au bruit intense (jusqu'à 140 DB) accompagnant les stimulations est à prendre en compte. Les études rapportent des augmentations légères et transitoires des seuils auditifs, facilement évitables avec le port de protections auditives.

	rTMS basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$)	rTMS haute fréquence ($>1\text{Hz}$)
Crise d'épilepsie	Rare (effet plutôt protecteur)	Possible (risque : $<1\%$ chez les volontaires sains, $1,4\%$ chez les épileptiques)
Dysfonction de neurostimulateur intracrânien	Possible	Possible
Histotoxicité	Improbable	Improbable
Troubles auditifs	Possible	Possible
Douleurs locales persistantes	Possible à fréquent	Plutôt fréquent
Effets indésirables cognitifs	Négligeable	Négligeable
Effets indésirables psychiatriques	Possible	Possible
Effets indésirables biologiques	Négligeable	Négligeable

^a

Tableau 1 : Effets indésirables potentiels de la TMS en fonction du type de protocole. (Lefaucheur et coll., 2011)

II.4. Contre-indications

Les contres indications absolues de la rTMS sont les suivantes (74):

- les objets métalliques ou magnétiques intracrâniens
- le pacemaker ;
- les pompes implantées ou autre matériel électronique implanté ;
- les antécédents personnels ou familiaux sévères d'épilepsie généralisée (pour la haute fréquence) ;
- les affections cardiaques sévères ;
- l'hypertension intracrânienne ;
- toute situation clinique instable (infections sévères, AVC ou infarctus du myocarde récents...)

Il conviendra d'être particulièrement vigilant dans les situations suivantes :

- grossesse
- enfant, adolescent
- encéphalopathie

- démence
- tumeurs cérébrales
- atrophie corticale
- consommation de toxiques (en particulier alcool, cocaïne)
- antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie (basse fréquence)
- prise de médicaments abaissant le seuil épileptogène
- antécédents de traumatisme crânien ou de chirurgie intracrânienne

A ce jour, aucun effet indésirable n'a été relevé chez les opérateurs de rTMS. En l'absence de recommandations en matière de magnéto-protection, il est préférable de contre-indiquer l'utilisation de la rTMS aux sujets porteurs de pacemaker ou pompes implantées ainsi qu'aux femmes enceintes.

II.5. La rTMS dans le TAG

Les études s'intéressant spécifiquement à l'utilisation de la rTMS dans le TAG sont assez récentes, la première datant de 2008 (82). A l'heure actuelle, elles sont au nombre de 4, parmi lesquelles deux essais randomisés (83–85).

L'hypothèse d'un apport bénéfique de la rTMS dans le TAG succède à la découverte d'effets positifs dans les autres troubles anxieux.

Dans le trouble obsessionnel compulsif, une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés a retrouvé une efficacité supérieure de la rTMS basse fréquence au niveau cortex orbitofrontal (taux de réponse de 35%) par rapport au placebo (sham-rTMS) (taux de réponse de 13%) (86). La stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral ne serait cependant pour l'instant pas probante.

Dans le trouble panique, Mantovani et coll. (87) ont montré une diminution dose-dépendante des attaques de panique (taux de réponse de 50%) en utilisant la rTMS basse fréquence sur le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) droit. Cependant dans leur méta-analyse, Li et coll. (88) citent un autre essai randomisé contrôlé aux résultats non significatifs, ces deux uniques essais ne permettant donc pas de conclure à l'efficacité certaine de la rTMS dans le trouble panique.

Dans le trouble stress post-traumatique, Lefaucheur et coll. concluent à une efficacité possible (recommandation niveau C) de la rTMS haute fréquence ciblant le CPFDL droit (77).

A ce jour, malgré les résultats positifs de certaines études, l'hétérogénéité des méthodes et résultats ainsi que de nombreuses limites (petit échantillon, manque de définition claire des critères d'inclusion et d'exclusion, absence de contrôle des traitements concomitants, absence de standardisation des paramètres de stimulation) les données ne sont pas assez nombreuses pour élaborer des recommandations fiables. (77,89–92)

Dans le TAG, malgré des protocoles de stimulations hétérogènes, tant au niveau de la fréquence que du nombre de séances, et des effectifs limités, cette technique s'avère également prometteuse : une diminution d'au moins 50% des symptômes anxieux est obtenue pour la majorité des patients dans l'ensemble des études. La rémission totale s'observe également fréquemment.

L'effet à long terme reste peu évalué, mais il semble qu'il puisse se maintenir jusqu'à 6 mois après la fin des séances (84,93).

Ces résultats sont d'autant plus intéressants lorsque comparés à ceux retrouvés dans la dépression : 20 à 30% d'amélioration sur l'échelle Hamilton dépression d'après huit méta-analyses (94). Ces comparaisons sont à titre purement indicatif, le TAG ne bénéficiant pour l'instant que de deux essais randomisés dont les critères d'inclusion et les protocoles sont très différents (notamment pas de notion de résistance comme l'essentiel des études dans la dépression).

Le cortex préfrontal dorsolatéral droit est le site de stimulation privilégié de ces études. Les résultats positifs observés ne sont pour l'instant expliqués que de façon hypothétique.

Diefenbach et coll. (84) se sont servis du modèle de dysrégulation émotionnelle décrit précédemment pour expliquer l'effet positif constaté dans leur étude. Ces auteurs suggèrent que le traitement par rTMS à basse fréquence normalise l'activité du CPFDL hypoactif, ce qui restaure la régulation top-down sur les autres régions préfrontales et limbiques. En effet, dans leur étude, l'activation du CPFDL droit augmente significativement en post-rTMS, augmentation corrélée à l'amélioration des symptômes liés à l'inquiétude. Ils ont par ailleurs montré une

amélioration de la régulation émotionnelle en post traitement sur une échelle spécifique (95).

Bystritsky et coll., évoquent eux la possibilité d'une inhibition de l'hyperactivité du CPFDL droit par la stimulation basse fréquence.

Les facteurs prédictifs de réponse n'ont pas été étudiés à ce jour.

Le tableau ci-après résume les caractéristiques et principaux résultats des études publiées à ce jour (tableau 2).

	Bystritsky A. et coll. 2008, USA	White D. et coll. 2015, USA	Diefenbach et coll. 2016, Angleterre	Dilkov D., et coll. 2017, Bulgarie
Objectif	Evaluer l'efficacité de la rTMS guidée par IRMf dans la réduction des symptômes du TAG	Montrer l'efficacité de la rTMS dans le traitement des symptômes anxieux de TAG comorbide dans l'EDM	Evaluer l'efficacité de la rTMS dans le TAG et ses corrélats neuronaux en IRMf	Evaluer l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TAG
Design	Ouvert Non contrôlé	Ouvert Non contrôlé	Contrôlé contre placebo Randomisé Double aveugle	Contrôlé contre placebo Randomisé Double aveugle
Critère de jugement principal	Diminution score HAM-A	*Réponse : diminution $\geq 50\%$ sur la GAD-7 pour le TAG *Rémission : GAD 7 ≤ 5 pour le TAG	*Réponse : Diminution $\geq 50\%$ sur la HAMA *Rémission : HAM-A ≤ 8 et CGI ≤ 2	*Réponse : Diminution $\geq 50\%$ sur la HAM-A *Rémission : HAM-A ≤ 8 et CGI ≤ 2
Effectif	10 patients	13 patients	25 patients *13 rTMS active *12 placebo	40 patients *15 rTMS active *25 placebo
Psychotrope associé	ISRS stable depuis ≥ 3 mois BZD ALD ≤ 2 fois par semaine	Non précisé	Stable depuis ≥ 3 mois Stable ≥ 2 semaines pour les BZD	Stabilisé depuis ≥ 6 semaines
Cible	CPFDL Droit	Bilatérale CPFDL Droit puis gauche	CPFDL droit	CPFDL droit
Protocole stimulation	1 Hz 90% SMR 900 pulse/séance 6 séances sur 3 semaines	CPFDL droit : 1Hz CPFDL gauche : 10 Hz Intensité non spécifiée 1000 pulse/séance sur CPFDL droit 24 à 36 séances /5 à 6 semaines	1Hz 90% SMR 900 pulses / séance 30 séances sur 6 semaines	20Hz 110% SMR 3600 pulse / séance 25 séances sur 6 semaines
Résultats principaux	Diminution significative des scores moyens HAM-A: de 24,80+/- 7,37 à 7,30 +/- 8,02 (t= 6,044 p=0,001) Diminution significative maintenue à 6 mois post traitement : score moyen de 9,10 +/- 2,77 (p=0,01)	Rémission TAG :84,6% p<0,0005	<u>Post traitement :</u> Réponse : 61,5% rTMS VS 16,7% placebo (p=0 ;022) Rémission : différence non significative entre rTMS active vs placebo <u>3 mois post traitement :</u> Réponse : 61,5% rTMS VS 0% placebo (p=0,001) Rémission : 53,8% rTMS VS 0% placebo (p=0,003)	<u>Post traitement :</u> Score moyen HAM-A significativement diminué dans le groupe rTMS par rapport au groupe placebo (hedge g=2,1) 100% de répondeurs dans groupe rTMS <u>1 mois post traitement :</u> Groupe rTMS : rémission 100% Groupe placebo: réponse 8%

Tableau 2 : Résumé des caractéristiques principales des études évaluant l'efficacité de la rTMS dans le TAG. EDM : épisode dépressif majeur ; CPFDL : cortex préfrontal dorsolatéral ; ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ; HAM-A : Hamilton anxiété ; BZD : benzodiazépines ; SMR : seuil moteur au repos

DEUXIÈME PARTIE :

EFFICACITÉ DE LA rTMS DANS LE

TAG : UNE ÉTUDE PILOTE

Il s'agit dans cette seconde partie de présenter le protocole de recherche et les résultats préliminaires d'une étude actuellement en cours.

I. OBJECTIF

Peu d'études ont évaluées l'intérêt thérapeutique de la rTMS dans le TAG. Du fait de la multitude de protocoles de stimulations à notre disposition, il reste pertinent de continuer à réaliser des études préliminaires, afin de guider le choix de certains paramètres de stimulation avant de les utiliser dans des protocoles à plus large échelle. Le peu de connaissances sur la physiopathologie et les modifications cérébrales entraînées par la rTMS encouragent à associer le plus souvent possible une imagerie à ces études afin d'appuyer les hypothèses déjà existantes, ou d'en faire émerger de nouvelles.

Notre objectif principal est donc d'évaluer l'efficacité d'un protocole de rTMS unilatérale droite à basse fréquence sur trois semaines.

Nous faisons l'hypothèse, après 15 séances de rTMS, d'une diminution statistiquement significative des symptômes physiques et psychiques d'anxiété, mesurés sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton, ainsi que de la tendance à s'inquiéter, mesurée sur l'échelle des inquiétudes de Penn State.

Les objectifs secondaires seront d'étudier l'impact de cette thérapeutique sur les symptômes dépressifs souvent associés au TAG, sur la qualité de vie et l'amélioration clinique globale. Les échelles respectives utilisées pour mesurer ces dimensions seront : le questionnaire court sur les symptômes de la dépression, la *Short Form Health Survey* et la *Clinical Global Impression Severity Scale*.

Enfin, les modifications de la perfusion cérébrale liées à la rTMS chez les patients seront évaluées à partir d'une tomographie par émission monophotonique (SPECT) réalisée avant et après traitement.

II. MATÉRIEL ET MÉTHODES

II.1. Population de l'étude

Cette étude a été menée dans le Centre Hospitalier Universitaire Sainte Marguerite, pôle de psychiatrie universitaire, à Marseille. Le recrutement des sujets s'est fait de façon prospective lors d'une consultation ambulatoire avec un médecin psychiatre. Les participants potentiels étaient adressés par des confrères ou se proposaient spontanément en réponse à une annonce publiée sur divers médias. Le psychiatre a confirmé, à partir d'entretiens standardisés, le diagnostic de trouble anxieux généralisé en utilisant les critères DSM-V grâce à la *Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.), version française 5.0.0.(96)*.

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Patient de sexe féminin ou masculin
- Agé de 18 à 65 ans inclus
- Droitier
- Présentant un diagnostic primaire de TAG selon le D.S.M.V
- Ayant déjà bénéficié d'au moins une prise en charge psychothérapeutique ou médicamenteuse de TAG par le passé.

Les critères de non inclusion étaient les suivants :

- Femme enceinte
- Sujet de moins de 18 ans ou de plus 65 ans
- Sujet sous mesure de protection juridique
- Absence des critères DSM-V du TAG
- Présence d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère intercurrent (score sur l'échelle QIDS-SR16 supérieur à 15)
- Antécédent de traumatisme crânien, de retard mental, ou de pathologie neurologique active
- Antécédent de pathologie organique non équilibrée
- Présence d'une comorbidité addictive à une substance psycho

active

- Présence d'un trouble psychotique ou bipolaire décompensé
- Présence d'une épilepsie active ou d'un traitement antiépileptique
- Modification du traitement médicamenteux en nature ou en posologie moins d'un mois avant l'inclusion
- Présence d'une contre-indication à la rTMS

Les patients étaient exclus de l'étude en cas de :

- Refus de participation en cours d'étude
- Evènement intercurrent obligeant à interrompre le traitement par rTMS (ex : décompensation aigue d'un trouble psychiatrique)

II.2. Protocole de rTMS

La stimulation magnétique a été réalisée en utilisant un stimulateur Medtronic MagPro X100 et une bobine en forme de huit couplée à un système de refroidissement hydrique (Medtronic Inc, Minnesota).

Lors de la première session de rTMS, la méthode neurophysiologique permettait de déterminer le seuil moteur. Le seuil moteur a été défini comme l'intensité minimale de stimulation électromagnétique du cortex moteur primaire nécessaire pour entraîner un potentiel évoqué moteur (PEM) supérieur ou égal à 50 μ V au niveau d'un muscle cible controlatéral, ici l'abducteur du pouce gauche brevis après stimulation du cortex moteur droit, la bobine étant placée de façon tangentielle et orientée à 45 ° par rapport au plan sagittal (97).

La bobine a été placée selon la méthode « standard », soit 5 cm en avant dans un plan parasagittal à partir du point ou « hot spot » du seuil moteur déterminé préalablement (98). La rTMS a été délivrée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL) droit à une fréquence de 1 Hz à 110% du seuil moteur gauche. Les paramètres de stimulation comprenaient un train unique de 1800 secondes, soit trente minutes de stimulation. Les 15 séances de stimulation se sont déroulées sur trois semaines, à raison de 5 séances par semaine.

II.3. Recueil des données

Les mesures psychométriques ont été réalisées grâce aux échelles informatisées suivantes :

- ***L'échelle d'anxiété d'Hamilton (HAM-A) (99)*** :

Il s'agit d'une hétéro-évaluation initialement conçue comme indicateur de la névrose d'angoisse. Elle comprend 14 items cotés de 0 à 4 permettant d'obtenir une note d'anxiété psychique, une note d'anxiété somatique et une note d'anxiété totale. La cotation est déterminée par la symptomatologie présentée dans les 7 derniers jours (100). Un score entre 8 et 14 correspond à une anxiété légère, un score de 15 à 23 à une anxiété modérée, un score de 24 ou plus à une anxiété sévère. Un score inférieur à 7 signifie l'absence d'anxiété ou une anxiété minimale (101).

Les propriétés psychométriques de cette échelle sont bonnes. Elle est sensible aux changements et est très utilisée dans les études des médicaments anxiolytiques. (Annexe 2)

- ***Le questionnaire sur les inquiétudes de Penn State (PSWQ) (102)(103)***

Cet auto-questionnaire est composé de seize items évaluant le degré d'inquiétude du patient souffrant de TAG dont la cotation s'effectue sur une échelle de type Likert. Le sujet doit attribuer à chaque item une note de 1 (aucune inquiétude) à 5 (inquiétude extrême). Cette échelle présente de bonnes propriétés psychométriques, ce qui permet de différencier les patients souffrant de TAG des autres sujets anxieux.

La note maximale, correspondant à l'addition des scores du patient, est de 80. La cotation est la suivante : < 29 = niveau d'inquiétude très bas, 29-38 = niveau bas, 39-48 = niveau modéré, 49-59 = niveau sévère, > 59 : niveau très sévère (104). (Annexe 3)

- ***Le questionnaire court sur les symptômes de la dépression (QIDS-SR16)*** :

Il s'agit d'un autoquestionnaire comprenant 16 items, couvrant l'ensemble des symptômes caractérisant l'épisode dépressif majeur dans le DSM-V présentés dans les sept derniers jours. Il permet d'évaluer la sévérité des symptômes dépressifs. Un score supérieur à 15 correspond à une intensité sévère. Ses propriétés psychométriques et sa sensibilité aux changements ont été évaluées dans plusieurs études (105). (Annexe 4)

- **La clinical global impression severity scale (CGI-S)(106) :**

Elle permet une évaluation par le praticien de la sévérité de la maladie sur une échelle de 1 (normal, pas du tout malade) à 7 (parmi les patients plus malades), basée sur son expérience clinique de la maladie et en prenant en compte le fonctionnement global du patient.

- **Le questionnaire de qualité de vie SF-12 (107)**

Cette version abrégée de l'auto-questionnaire SF-36, ne comporte que 12 des 36 questions, mais explore l'ensemble des huit domaines couverts par la SF-36 : fonctionnement physique, douleurs physiques, santé générale, vitalité (énergie et fatigue), fonctionnement et bien-être social, limitations liées à la santé physique et mentale. Chaque réponse est pondérée pour un sujet donné pour obtenir un sous-score composite physique (PCS - *Physical Component Score*) et mental (MCS - *Mental Component Score*). Un sous-score de 50 correspond à une évaluation de qualité de vie moyenne. (Annexe 5)

Les données suivantes ont donc été relevées:

- les caractéristiques démographiques: âge, sexe, statut professionnel
- les caractéristiques cliniques: sévérité des symptômes physiques et psychiques d'anxiété (HAM-A), sévérité des inquiétudes (PSWQ), sévérité des symptômes dépressifs associés (QIDS -SR16), sévérité de la maladie (CGI-S), niveau de qualité de vie (SF-12). Tous les patients ont été évalués à deux reprises avec la HAM-A, la PSWQ, la SF12, et la CGI: avant rTMS (t0, à savoir de base) et après 15 séances de rTMS (t1).

La réponse à la rTMS a été définie comme une réduction d'au moins 50% des scores initiaux à l'échelle HAM-A et la rémission comme un score inférieur à 8.

II.4. Protocole de SPECT

La tomographie par émission monophotonique (SPECT) est une technique isotopique fournissant des informations sur le fonctionnement basal du cerveau au repos, en particulier sur la perfusion tissulaire (ou débit sanguin cérébral), par l'utilisation de traceur radiomarqué dont l'accumulation est proportionnelle au taux d'arrivée du sang dans la région considérée.

Les scintigraphies de perfusion cérébrale ont toutes été réalisées selon un protocole standardisé, dans le même service de médecine nucléaire, au CHU La Timone dans le service du Professeur Eric Guedj. Cet examen était réalisé une première fois durant le mois précédent le traitement et dans les 3 semaines suivant la fin de la rTMS. Une injection intraveineuse de 740 MBq de [^{99m}Tc]-ECD (Neurolite, BMS) était pratiquée chez le patient au repos, les yeux clos, dans un environnement calme, afin de limiter au maximum les stimulations neurosensorielles. L'acquisition était ensuite réalisée 1 heure après l'injection sur une gamma caméra double tête (ECAM; Siemens, Erlangen, Germany) équipée d'un collimateur fan-beam. Les données ont été recueillies en 64 projections de 40 secondes sur 360° en utilisant une matrice de 128 x 128. Puis la reconstruction des coupes tomographiques était réalisée par l'intermédiaire d'un algorithme de rétroprojection filtrée (filtre Butterworth d'ordre 4, fréquence de coupure de 0,4 cm⁻¹).

Une normalisation spatiale était réalisée avant une étape de lissage afin d'éliminer l'influence de variations anatomiques individuelles.

Une fois ces étapes de prétraitement réalisées, les différences entre imagerie pré traitement et post traitement ont été recherchées à l'aide d'analyses voxel-à-voxel afin de dégager des nuages de voxels (ou clusters) de modification de perfusion cérébrale.

II.5. Analyse statistique des données

Les données recueillies ont été traitées sous forme de moyennes et écart-types (déviations standard). Nous avons utilisé une analyse statistique non paramétrique avec un test de Wilcoxon pour les comparaisons des résultats avant et après thérapie des principaux questionnaires utilisés.

Les analyses ont été réalisées grâce au logiciel SPSS version 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Le seuil de significativité retenu pour les tests a été défini pour $p < 0,05$.

III. RÉSULTATS

L'étude étant encore en cours à l'heure actuelle, nous présentons ici des résultats intermédiaires.

III.1. La population de l'étude :

Sur les dix sujets initialement inclus, neuf ont complété l'ensemble du protocole thérapeutique. Une sortie d'étude est à recenser, pour des difficultés à se rendre aux séances du fait d'un éloignement géographique important. Parmi les neuf patients ayant complété le protocole, on compte cinq femmes et quatre hommes, avec une moyenne d'âge de 42 ans ($\pm 14,8$).

Chez la majorité des sujets ($n=7$), on retrouve une comorbidité anxieuse, et pour deux sujets, au moins deux autres troubles anxieux associés. Parmi ces troubles, on relève la phobie sociale en premier rang, suivi de l'agoraphobie, du trouble panique et du trouble obsessionnel compulsif.

Une comorbidité thymique concomitante est notée chez 3 sujets, présentant tous une dysthymie. De plus, quatre sujets ont également présenté un épisode dépressif majeur par le passé. A noter qu'un sujet présentait un trouble bipolaire de type 1, stable à l'inclusion.

6 sujets avaient un traitement psychotrope en cours, dont deux avaient au moins une prescription de benzodiazépines, quatre avaient un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et deux un antidépresseur « autre ». Deux patients étaient sous neuroleptique thymorégulateur (quétiapine), l'un pour trouble bipolaire avéré, l'autre pour une suspicion ancienne de trouble bipolaire non retrouvé à l'inclusion (Tableau 3).

Caractéristiques	Valeurs
Sexe (n)	
<i>Femme</i>	5
<i>Homme</i>	4
Age (an) (moyenne[DS])	42 (14,8)
Situation professionnelle (n)	
<i>Avec emploi</i>	5
<i>Invalidité</i>	3
<i>Sans emploi</i>	1
Comorbidité anxieuse (n)	
<i>Oui</i>	7
<i>≥ 2 autres troubles</i>	2
<i>Agoraphobie</i>	3
<i>Phobie sociale</i>	4
<i>TOC</i>	1
<i>Trouble panique</i>	2
Comorbidité thymique (n)	
<i>Oui</i>	3
<i>Episode dépressif caractérisé actuel</i>	0
<i>Dysthymie</i>	3
<i>Episode dépressif caractérisé passé</i>	4
<i>Trouble bipolaire</i>	1
Traitement psychotrope (n)	
<i>Oui</i>	6
<i>Benzodiazépine</i>	2
<i>Antidépresseur sérotoninergique</i>	4
<i>Antidépresseur autre</i>	1
<i>Neuroleptique thymorégulateur</i>	2

Tableau 3 : Caractéristiques principales des sujets à l'inclusion (n=9)

III.2. Résultats principaux

On retrouve une diminution significative de 42,5% ($Z=-2,668$; $p=0,008$) des scores avant ($23 \pm 5,96$) et après ($13,22 \pm 5,47$) rTMS sur l'échelle Hamilton A.

Sur 9 patients, 5 patients ont répondu positivement, avec une diminution de plus de 50% du score initial après le traitement sur l'échelle HAM-A. (Tableau 4-5)

Parmi ces répondeurs, 2 ont présenté une rémission totale : l'un ayant déjà une anxiété légère (HAM-A t0 =13) initialement, et le second passant d'une anxiété modérée à une anxiété légère.

	HAM-A		PSWQ		QIDS		SF12 PCS SF 12 MCS		CGI	
	t0	t1	t0	t1	t0	t1	t0	t1	t0	t1
1*	22	11	68	44	8	5	54,74 31,57	57,90 44,78	4	2
2	29	17	77	76	6	6	39,85 31,22	54,37 32,08	6	6
3	25	17	34	33	6	5	40,3 61,65	53,77 55,04	4	4
4*	13	6	64	49	16	5	40,09 26,9	48,96 35,39	3	1
5*	20	7	66	50	11	3	60,57 20,71	55,99 34,62	5	2
6*	18	9	68	48	17	10	55,77 22,9	56,17 26,71	4	2
7*	29	14	73	61	15	10	39,85 31,22	56,92 38,16	5	3
8	20	14	70	66	13	8	38,55 37,84	40,02 42,78	5	4
9	31	22	59	67	14	16	26,85 27,31	34,42 27,31	5	5

Tableau 4 : Résultats des scores à t0 et t1 sur les échelles psychométriques. * : patients répondeurs ; en rouge : patients répondeurs ; HAM-A : Hamilton A, PSWQ : Penn State worry questionnaire ; SF 12 : short form health Survey, PCS : qualité de vie relative à la santé physique, MCS : qualité de vie relative à la santé mentale ; CGI : clinical global impression.

Echelles	t0		t1		Wilcoxon	
	moyenne	SD	moyenne	SD	Z	p
n=9						
HAM-A	23.00	5.96	13.22	5.47	-2,668	0.008*
PSWQ	64.33	12.48	54.89	13.50	-2,194	0.028*
QIDS	12.78	3.73	8.56	4.61	-2,243	0.025*
SF12-PCS	44.07	10.72	50.29	8.30	-2,192	0.028*
SF12-MCS	32.38	12.09	37.80	9.86	-2,240	0.025*
CGI	4.56	0.88	3.22	1.64	-2,264	0.024*

Tableau 5 : Évolution des moyennes de scores d'anxiété, de dépression et de qualité de vie avant et après rTMS (n=9). Valeur Z au test de Wilcoxon. En rouge : critère de jugement principal. DS (Déviation Standard) ; HAM-A (Hamilton A); PSWQ (Penn state worry questionnaire); SF-12 (Short Form Survey, échelle de qualité de vie) ; PCS (Physical Component Score, score composite physique) ; MCS (Mental Component Score, score composite mental); CGI (clinical global impression).

* p<0,05

Tous les sujets non répondeurs ont vu leur score HAM-A diminuer, sans cependant correspondre au critère de réponse défini à priori. Ainsi 3 sujets non répondeurs sont passés d'un score correspondant à une anxiété sévère à une anxiété modérée. Le dernier non répondeur est passé d'une anxiété modérée à une anxiété légère.

III.3. Résultats secondaires

La moyenne des scores sur la PSWQ a diminué significativement de 9,44 points, correspondant au passage d'une anxiété très sévère ($t_0 = 64,33 \pm 12,48$) à une anxiété sévère ($t_1 = 54,89 \pm 13,50$) ($Z = -2,194$; $p = 0,028$).

Trois patients avaient un score t_0 sur la QIDS-SR16 associé à des symptômes dépressifs d'intensité sévère, un à des symptômes d'intensité modérée et les autres à des symptômes d'intensité légère. 8 patients présentaient à t_1 des symptômes légers ou absents. L'analyse statistique retrouve une diminution significative ($Z = -2,243$; $p = 0,025$) avant ($t_0 = 12,78 \pm 3,73$) et après ($t_1 = 8,56 \pm 4,61$) rTMS des symptômes dépressifs.

Une amélioration statistiquement significative, est également retrouvée pour les scores de qualité de vie, tant sur le plan psychique ($t_0 = 32,38 \pm 12,9$; $t_1 = 37,80 \pm 9,86$) ($Z = -2,140$; $p = 0,025$) que sur le plan physique ($t_0 = 44,07 \pm 10,72$; $t_1 = 50,29 \pm 8,30$) ($Z = -2,192$; $p = 0,028$). Seuls deux patients, par ailleurs non répondeurs, ont vu leur score de santé mentale diminué ou inchangé à t_1 , le reste des sujets avait un score post-rTMS plus élevé qu'à t_0 sur le versant psychique de la SF12.

Enfin, les modifications pré et post rTMS des scores CGI reflètent les résultats principaux : une diminution de la sévérité des troubles est constatée chez 5 patients, avec une diminution significative moyenne de 1,34 points sur l'échantillon.

III.4. Résultats SPECT

A t0, 6 des 9 patients présentaient des hypoperfusions isolées dans des régions variées selon les patients : régions frontales (orbitaires gauches ou bilatérales, fronto-operculaire gauche, cortex préfrontal mésial) cortex temporal interne gauche, région amygdalienne, carrefour postérieur droit....

Il n'est pour l'instant pas possible sur ce faible échantillon de réaliser les analyses statistiques prévues. Il conviendra donc d'attendre la suite des résultats et l'analyse de l'ensemble des images pour aller plus loin dans les résultats, ici présentés qualitativement à titre indicatif (tableau 6).

III.5. Évènements indésirables:

3 patients ont présenté lors des deux premières séances des céphalées de tension cédant avec la prise de paracétamol. Un patient a présenté une somnolence accrue après les séances. Il n'y a pas eu d'effets secondaires majeurs rapportés à ce jour (notamment absence de convulsion ou de décompensation d'un trouble psychiatrique sous-jacent).

	SPECT pré rTMS	SPECT post rTMS
1*	Hypoperfusion : - Région amygdalienne droite - Carrefour postérieur droit	Hypoperfusion : - Région amygdalienne droite Normalisation du carrefour postérieur droit
2	Hypoperfusion : - Régions orbitaires bilatérales	Hypoperfusion : - Régions orbitaires bilatérales - Région amygdalienne gauche.
3	Perfusion cérébrale conservée	Perfusion cérébrale conservée
4*	Hypoperfusion : - Cortex temporal interne gauche - Région orbitaire gauche	Hypoperfusion : - Régions insulo-operculaires bilatérales - Carrefours postérieurs bilatéraux - Régions occipitales associatives bilatérales - Cortex temporal interne antérieur gauche
5*	Hypoperfusion : - Régions orbitaires bilatérales - Régions fronto-operculaire gauche	Normalisation de l'hypoperfusion : - Région fronto-operculaire gauche - Régions orbitaires bilatérales à une degré moindre
6*	Hypoperfusion : - Cortex préfrontal mésial - Région orbitaire bilatérale - Région fronto-operculaire droite	Hypoperfusion : - Cortex préfrontal mésial - Régions orbitaires bilatérales - Régions fronto-operculaires
7*	Perfusion cérébrale conservée	Hypoperfusion : - Cingulum antérieur, - Régions pariétales supérieures gauches.
8	Hypoperfusion : - Régions frontales avec une prédominance orbitaire, mésiale et operculaire - Cingulum antérieur - Région temporale droite avec une prédominance antérieure incluant la face interne.	Hypoperfusion : - Régions frontales bilatérales à prédominance orbitaire et operculaire Nette amélioration de la perfusion temporale antérieure droite.
9	Perfusion cérébrale conservée	Perfusion cérébrale conservée

*Tableau 6 : Résultats qualitatifs de la tomographie par émission monophotonique réalisée pré et post rTMS. *Patients répondeurs*

IV. DISCUSSION

Les résultats préliminaires de notre étude sont encourageants et montrent que la neuromodulation par rTMS basse fréquence au niveau du CPFDL droit semble diminuer les symptômes anxieux, dépressifs et améliorer la qualité de vie dans le trouble anxieux généralisé.

La majorité des patients de l'échantillon, soit 55,6%, a été considérés comme répondeurs. L'amélioration pour ces patients a été constatée tant sur les échelles d'hétéroévaluation (HAM-A, CGI-S) que sur les échelles d'autoévaluation ciblant plus spécifiquement le degré d'inquiétude (PSWQ). Par ailleurs, ces résultats s'avèrent congruents avec les études précédentes ayant utilisé des protocoles à basse fréquence sur la même cible.

Dans l'étude pilote de Bystrisky et coll. (82), on retrouve une diminution significative de plus de 50% des scores moyens de la HAM-A avant ($24,80 \pm 7,37$) et après rTMS ($7,30 \pm 8,02$) ($t=6,044$, $p=0,001$) et 60% de rémission. L'étude randomisée de Diefenbach et coll. (84) retrouve également un taux de réponse, telle que définie dans notre étude, significativement supérieur dans le groupe rTMS par rapport au groupe placebo (rTMS 61,5%, groupe placebo 16,7%; $\chi^2(1, n=25) = 5,24$, $p=0,022$). Seule cette dernière étude a utilisé l'échelle PSWQ, montrant une diminution significative des scores moyens pré ($69,54 \pm 7,77$) et post rTMS ($61,73 \pm 8,80$) ($t= 2,59$; $p<0,05$) seulement dans le groupe rTMS.

Dans notre étude, 7 sujets sur 9 ont vu une amélioration au niveau des symptômes dépressifs associés mesurés sur la QIDS SR-16, amélioration retrouvée dans les deux études déjà citées mais difficilement comparable du fait de l'utilisation d'échelles différentes.

L'efficacité de la rTMS ne doit pas être évaluée uniquement à partir d'échelles cliniques mesurant la sévérité des symptômes. Une approche plus globale consiste à évaluer l'impact de la rTMS au niveau de la qualité de vie des patients souffrant d'un TAG. À notre connaissance, il n'existe aucune autre étude ayant attiré à la rTMS

dans le TAG qui se soit intéressée à cet indicateur.

La fréquente comorbidité du TAG avec d'autres troubles anxieux et thymiques au sein de l'échantillon peut expliquer les faibles scores de qualité de vie relevés dans cette étude, avec une moyenne de 32,4 (N = 50) pour le sous-score mental MCS avant traitement, témoignant de l'impact du TAG sur le fonctionnement global des sujets (108). Ce score moyen est du même ordre que celui retrouvé dans l'étude épidémiologique de Weisberg et coll. chez les patients TAG avec comorbidités, soit 35,1 (109). En post rTMS, l'ensemble des patients répondeurs ont vu leur score de qualité de vie augmenter.

Nous avons utilisé dans cette étude le même protocole (stimulation basse fréquence du cortex préfrontal dorsolatéral droit) que dans l'étude ouverte de Bystritsky et coll. et l'essai randomisé de Diefenbach et coll.

Cependant dans notre protocole le nombre de séance était moindre que dans l'étude de Diefenbach (15 séances sur 3 semaines contre 30 séances sur 6 semaines) pour un nombre total d'impulsions (27000) identique, du fait d'un plus long train de stimulation, tout en respectant les recommandations internationales (79). Dans l'étude de Diefenbach et coll., la fréquence quotidienne des séances sur 6 semaines a été un motif important de refus de participation et de sortie d'étude. Nous avons donc décidé de diminuer la durée du traitement à 3 semaines. Cependant il semble que le rythme quotidien des séances, même sur un temps plus court, reste difficile à accepter pour les patients, notamment lorsqu'ils travaillent, ayant eu nous aussi un nombre important de refus de participation pour des problématiques de disponibilité. Il reste important de déterminer la combinaison rythme de séance/durée de traitement la plus acceptable pour le patient.

Dans ce contexte, la TMS de type *thêta burst* (*Theta burst stimulation* ou TBS) pourrait avoir un intérêt. La TBS consiste à appliquer des trains d'impulsions ultra-brèves de très haute fréquence (3 pulses d'environ 50 Hz par train) générés à une fréquence thêta de 5Hz. L'intervalle inter-trains détermine l'effet inhibiteur ou excitateur post-stimulation : appliquée de façon intermittente la TBS est excitatrice, et appliquée de façon continue elle est inhibitrice. La TBS présente l'avantage de modifier plus rapidement et de façon plus prolongée l'excitabilité corticale, permettant donc de proposer des protocoles moins lourds (110). Bien que prometteuse dans le

traitement de la dépression (111), cette technique ne semble pas avoir été étudiée dans les troubles anxieux.

Notre étude, comme celle de Bystritsky et Diefenbach, a choisi de cibler le CPFDL droit.

En effet, un effet anxiolytique a été constaté chez les patients déprimés dont cette zone était stimulée (112). Par ailleurs, la stimulation basse du CPFDL a montré une certaine efficacité dans d'autres troubles anxieux (PTSD, trouble panique) sans cependant que ces résultats soient toujours confirmés(90)(89).

Les études de neuroimagerie fonctionnelle restent limitées et contradictoires, mais constatent toutes des anomalies structurelles ou fonctionnelles au niveau du cortex préfrontal, de l'amygdale, des régions limbiques par rapport aux sujets sains. Dans l'étude de Bystritsky, l'IRM fonctionnelle était utilisée pendant la réalisation d'une tâche anxiogène afin de localiser les zones d'activations cérébrales liées à l'anxiété, et ainsi identifier la cible de stimulation : Le CPFDL droit s'est avéré être une de ces zones, l'ensemble des patients présentant un cluster d'activité significatif à ce niveau. Diefenbach et coll. ont par ailleurs montré que la stimulation basse fréquence du CPFDL droit permettait une meilleure activation de cette zone pendant des tâches anxiogènes, activation liée à une meilleure régulation émotionnelle et à une diminution des symptômes anxieux, soutenant le modèle de dysrégulation émotionnelle du TAG impliquant les structures frontales, dont le cortex préfrontal dorsolatéral. L'amélioration des symptômes anxieux post-rTMS dans notre étude va également dans le sens d'un dysfonctionnement au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral ou des structures fronto- limbiques avec lesquelles il est connecté.

Les mécanismes sous-jacents consécutifs à la neuromodulation du CPFDL restent encore méconnus. Dans la dépression, les mécanismes biologiques par lesquelles la stimulation du CPFDL agit incluent la normalisation de facteurs neuroendocrines, neurotrophiques ou de neurotransmetteurs. Le même phénomène pourrait être impliqué dans le TAG, le même type d'anomalies biologiques étant retrouvé.

La stimulation du coté droit semble plus intéressante à explorer à l'heure actuelle devant la tendance à la latéralisation des anomalies neuronales repérées en imagerie : les changements de volume, comme les modifications fonctionnelles ont tendance à être plus prononcées au niveau de l'hémisphère droit (51,53,113).

Concernant la fréquence de stimulation, Dilkov (85) est à ce jour le seul auteur à avoir utilisé la haute fréquence (20 Hz) sur le CPFDL droit dans un essai randomisé qui a également montré une diminution significative des symptômes anxieux par rapport au placebo. Les auteurs ne précisent pas le rationnel derrière le choix de la haute fréquence, mais il pourrait être évoqué la stimulation des zones corticales préfrontales hypoactives. Dans ce protocole, un sujet a présenté une crise tonico-clonique, contrairement aux autres protocoles à basse fréquence, dont le nôtre. Il conviendra de comparer l'intérêt d'un protocole haute fréquence à celui d'un protocole basse fréquence moins à risque d'effets secondaires.

À première vue, plusieurs patients de notre étude présentaient une hypoperfusion au niveau de régions préfrontales, dont orbitaires. Or ces régions sont impliquées dans les processus affectifs et motivationnels à savoir le contrôle du système limbique : inhibition, codage de la valeur motivationnelle d'un stimulus, prise de décisions, contrôle de l'humeur, comportement social...D'autres régions impliquées dans les processus émotionnels et à priori dans le TAG, comme l'amygdale et le cingulum antérieur sont également hypoperfusées chez certains patients. Ces anomalies de perfusion pourraient donc soutenir une participation de ces régions dans le TAG. L'effet de la rTMS sur ces hypoperfusions reste à analyser. Il sera à terme intéressant de définir en neuroimagerie des facteurs prédictifs de la réponse à la rTMS dans le TAG. Il a pour l'instant été montré une association entre la réponse pharmacologique et psychothérapeutique et le niveau d'activation pré-traitement du cortex cingulaire antérieur (corrélacion positive) et de l'amygdale (corrélacion négative) en IRM fonctionnelle, pouvant témoigner d'une régulation émotionnelle conservée par rapport à d'autres patients plus sévères (45)(46). Dans la dépression résistante, les patients non répondeurs à la RTMS, en comparaison avec les répondeurs, présentent en SPECT des hypoperfusions dans des régions profondes (thalamus, uncus, cortex parahippocampique) et éloignées de la bobine, donc peu accessibles en rTMS (114). L'identification de telles anomalies chez les patients TAG non répondeurs permettrait de cibler au mieux les patients pouvant bénéficier au mieux de la rTMS.

Notre étude comprend plusieurs limites.

Les résultats et la discussion présentés sont préliminaires. La taille de l'échantillon est pour l'instant limitée, donc peu généralisable, notamment du fait de difficultés d'inclusion. En effet, les patients TAG sont peu suivis en CHU et consomment davantage les soins de premier niveau.

De plus, le design ouvert est le plus souvent associé à une réponse plus importante que dans un essai contrôlé randomisé versus placebo. Enfin, du fait de la nature en apparence sophistiquée du traitement proposé, l'effet placebo a pu être majoré.

Concernant le protocole de rTMS lui-même, l'absence de neuronavigation et l'utilisation de la méthode empirique de ciblage du CPFDL a pu diminuer l'efficacité de la rTMS par manque de précision. Ainsi dans la dépression résistante, Fitzgerald et coll. ont retrouvé un taux de réponse de 43% en utilisant une IRM cérébrale pour positionner la bobine au dessus du CPFDL, contre 18% en utilisant la méthode standard des 5cm (115). Ceci pourrait expliquer les résultats supérieurs de l'étude de Bystritsky.

De façon semblable aux études précédentes, il s'agit d'une étude add-on avec des traitements non-controlés, et de classes différentes (neuroleptiques, antidépresseurs sérotoninergiques) ce qui rend difficile d'évaluer l'efficacité propre de la rTMS et l'interprétation des modifications neurofonctionnelles à venir. De plus, nous avons décidé d'inclure les patients prenant des benzodiazépines afin d'avoir un échantillon le plus large possible. Cependant les benzodiazépines diminuent l'efficacité des stimulations magnétiques, ce qui a pu minoré les résultats obtenus.

Nous avons utilisé, comme dans de nombreuses études thérapeutiques dans le TAG, l'échelle HAM-A comme mesure du critère de jugement principal. Cette hétéro-évaluation a pu être critiquée, certains auteurs lui reprochant une capacité limitée de distinction des effets anxiolytiques et antidépresseurs et de ne plus correspondre à la définition actuelle du trouble anxieux généralisé, le symptôme central actuel (soucis excessifs) n'étant pas évaluée. Ces auteurs recommandent l'utilisation des échelles plus spécifiques (116)(117).

Dans notre étude les scores sur l'échelle PSWQ, plus spécifique de la

tendance à s'inquiéter ont également diminué. De plus dans une étude comparant les corrélats neuroanatomiques de la HAM-A et du questionnaire d'anxiété STAI Y, Donzuso et coll.(118) ont retrouvé une association significative entre les modifications neuroanatomiques au sein du cortex cingulaire antérieur et les scores sur la HAM-A. Ceci rend pertinente son utilisation dans les études sur le TAG aux vues des hypothèses neurobiologiques précédemment décrites.

Malgré ces limites, cette étude permettrait de soutenir la nécessité de continuer à explorer les différents paramètres de stimulation du CPFDL et de soutenir la théorie d'une hypoactivité des régions frontales dans le TAG. Il s'avérera à terme capital de comparer la rTMS à d'autres stratégies de traitement proposées en seconde intention afin de hiérarchiser la place de la rTMS dans le TAG.

CONCLUSION

Au regard des éléments présentés, les résultats pour l'instant encourageants de notre étude pilote s'inscrivent dans la lignée de plusieurs publications antérieures. Bien que nécessitant de plus amples investigations, notamment davantage d'études contrôlées randomisées à plus large échelle, la rTMS semble proposer une nouvelle alternative chez des patients souvent épuisés par la chronicité de leur trouble, et ce avec un minimum d'effets secondaires.

Outre la rTMS, certains auteurs se penchent sur la possibilité d'utiliser une autre technique de stimulation non invasive, cette fois électrique, la stimulation transcrânienne à courant direct, qui s'est montrée efficace dans un case report (119). La TBS reste également à explorer dans le domaine des troubles anxieux.

Ceci témoigne de l'intérêt croissant de la recherche dans le TAG et de la possibilité de développer de nouvelles thérapeutiques au cours des prochaines années.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Connor KM, Davidson JRT. Generalized anxiety disorder: neurobiological and pharmacotherapeutic perspectives. *Biol Psychiatry*. 1998 Dec 15;44(12):1286–94.
2. American psychiatric association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*, Fifth Edition. 2013.
3. Anseau M, Boulenger J-P. 17. Trouble anxieux généralisé; Lavoisier; 2015
4. Bandelow B, Michaelis S. Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues Clin Neurosci*. 2015 Sep;17(3):327–35.
5. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale*. 2005 Apr 1;31(2):182–94.
6. PÉLISSOLO A, ANDRÉ C, CHIGNON J-M, DUTOIT D, MARTIN P, RICHARD-BERTHE C, et al. Épidémiologie des troubles anxieux en psychiatrie libérale : prévalences, comorbidité et retentissement (étude DELTA).
7. Andlin-Sobocki P, Wittchen H-U. Cost of anxiety disorders in Europe. *Eur J Neurol*. 2005 Jun;12 Suppl 1:39–44.
8. Dell'Osso B, Camuri G, Benatti B, Buoli M, Altamura AC. Differences in latency to first pharmacological treatment (duration of untreated illness) in anxiety disorders: a study on patients with panic disorder, generalized anxiety disorder and obsessive–compulsive disorder. *Early Interv Psychiatry*. 2013 Nov 1;7(4):374–80.
9. Kessler D, Lloyd K, Lewis G, Gray DP. Cross sectional study of symptom attribution and recognition of depression and anxiety in primary care. *BMJ*. 1999 Feb 13;318(7181):436–9.
10. Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 2004;(420):21–7.
11. Coughle JR, Keough ME, Riccardi CJ, Sachs-Ericsson N. Anxiety disorders and suicidality in the National Comorbidity Survey-Replication. *J Psychiatr Res*. 2009 Jun 1;43(9):825–9.
12. Hoffman DL, Dukes EM, Wittchen H-U. Human and economic burden of generalized anxiety disorder. *Depress Anxiety*. 2008;25(1):72–90.
13. Kujanpää T, Ylisaukko-Oja T, Jokelainen J, Linna M, Timonen M. Comparative cost analysis of generalized anxiety disorder and major depressive disorder patients in secondary care from a national hospital registry in Finland. *Nord J Psychiatry*. 2014 Jul;68(5):306–10.

14. Hilbert K, Lueken U, Beesdo-Baum K. Neural structures, functioning and connectivity in Generalized Anxiety Disorder and interaction with neuroendocrine systems: a systematic review. *J Affect Disord.* 2014 Apr;158:114–26.
15. Mochcovitch MD, da Rocha Freire RC, Garcia RF, Nardi AE. A systematic review of fMRI studies in generalized anxiety disorder: evaluating its neural and cognitive basis. *J Affect Disord.* 2014;167:336–42.
16. Chen J, Shi S. A review of neuroimaging studies of anxiety disorders in China [Internet]. *Neuropsychiatric Disease and Treatment.* 2011
17. Nutt DJ, Ballenger JC, Sheehan D, Wittchen H-U. Generalized anxiety disorder: comorbidity, comparative biology and treatment. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2002 Dec;5(4):315–25.
18. Nutt DJ. Neurobiological mechanisms in generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2001;62 Suppl 11:22–27; discussion 28.
19. Jetty PV, Charney DS, Goddard AW. Neurobiology of Generalized Anxiety Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2001 Mar 1;24(1):75–97.
20. Hettrema JM, Neale MC, Kendler KS. A Review and Meta-Analysis of the Genetic Epidemiology of Anxiety Disorders. *Am J Psychiatry.* 2001 Oct 1;158(10):1568–78.
21. Abbas A, Channa A. Narrative review: Genetic findings in patients of generalized anxiety disorder. *Acta Medica Int.* 2015 Jul 1;2(2):143.
22. Tiihonen J, Kuikka J, Räsänen P, Lepola U, Koponen H, Liuska A, et al. Cerebral benzodiazepine receptor binding and distribution in generalized anxiety disorder: a fractal analysis. *Mol Psychiatry.* 1997 Nov;2(6):463–71.
23. Graeff FG, Zangrossi H. The dual role of serotonin in defense and the mode of action of antidepressants on generalized anxiety and panic disorders. *Cent Nerv Syst Agents Med Chem.* 2010 Sep 1;10(3):207–17.
24. Tafet GE, Idoyaga-Vargas VP, Abulafia DP, Calandria JM, Roffman SS, Chiovetta A, et al. Correlation between cortisol level and serotonin uptake in patients with chronic stress and depression. *Cogn Affect Behav Neurosci.* 2001 Dec;1(4):388–93.
25. Sevy S, Papadimitriou GN, Surmont DW, Goldman S, Mendlewicz J. Noradrenergic function in generalized anxiety disorder, major depressive disorder, and healthy subjects. *Biol Psychiatry.* 1989 Jan 15;25(2):141–52.
26. Gerra G, Zaimovic A, Zambelli U, Timpano M, Reali N, Bernasconi S, et al. Neuroendocrine responses to psychological stress in adolescents with anxiety disorder. *Neuropsychobiology.* 2000;42(2):82–92.

27. Mantella RC, Butters MA, Amico JA, Mazumdar S, Rollman BL, Begley AE, et al. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder. *Psychoneuroendocrinology*. 2008 Jul;33(6):773–81.
28. Hek K, Direk N, Newson RS, Hofman A, Hoogendijk WJG, Mulder CL, et al. Anxiety disorders and salivary cortisol levels in older adults: a population-based study. *Psychoneuroendocrinology*. 2013 Feb;38(2):300–5.
29. Steudte-Schmiedgen S, Wichmann S, Stalder T, Hilbert K, Muehlhan M, Lueken U, et al. Hair cortisol concentrations and cortisol stress reactivity in generalized anxiety disorder, major depression and their comorbidity. *J Psychiatr Res*. 2017 Jan;84:184–90.
30. Claire Landmann. Le cortex préfrontal et la dopamine striatale dans l'apprentissage guidé par la récompense, Thèse Université de Paris 6. 2007.
31. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci*. 2000 Jun 1;4(6):215–22.
32. Etkin A, Keller K, Schatzberg A, Menon V, Greicius M. Disrupted amygdalar subregion functional connectivity and evidence for a compensatory network in generalized anxiety disorder. *NeuroImage*. 2009 Jul 1;47:S71.
33. De Bellis MD, Casey BJ, Dahl RE, Birmaher B, Williamson DE, Thomas KM, et al. A pilot study of amygdala volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2000 Jul 1;48(1):51–7.
34. Mohlman J, Price RB, Eldreth DA, Chazin D, Glover DM, Kates WR. The relation of worry to prefrontal cortex volume in older adults with and without generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2009 Aug 30;173(2):121–7.
35. Mathew SJ, Mao X, Coplan JD, Smith ELP, Sackeim HA, Gorman JM, et al. Dorsolateral prefrontal cortical pathology in generalized anxiety disorder: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Am J Psychiatry*. 2004 Jun;161(6):1119–21.
36. De Bellis MD, Keshavan MS, Shifflett H, Iyengar S, Dahl RE, Axelson DA, et al. Superior temporal gyrus volumes in pediatric generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2002 Apr 1;51(7):553–62.
37. Zhang Y, Li L, Yu R, Liu J, Tang J, Tan L, et al. White matter integrity alterations in first episode, treatment-naive generalized anxiety disorder. *J Affect Disord*. 2013 Jun 1;148(2):196–201.
38. Behar E, DiMarco ID, Hekler EB, Mohlman J, Staples AM. Current theoretical models of generalized anxiety disorder (GAD): Conceptual review and treatment implications. *J Anxiety Disord*. 2009 Dec 1;23(8):1011–23.

39. Blair K, Shaywitz J, Smith BW, Rhodes R, Geraci M, Jones M, et al. Response to emotional expressions in generalized social phobia and generalized anxiety disorder: evidence for separate disorders. *Am J Psychiatry*. 2008 Sep;165(9):1193–202.
40. Ball TM, Ramsawh HJ, Campbell-Sills L, Paulus MP, Stein MB. Prefrontal dysfunction during emotion regulation in generalized anxiety and panic disorders. *Psychol Med*. 2013 Jul;43(7):1475–86.
41. Palm ME, Elliott R, McKie S, Deakin JFW, Anderson IM. Attenuated responses to emotional expressions in women with generalized anxiety disorder. *Psychol Med*. 2011 May;41(5):1009–18.
42. Etkin A, Prater KE, Hoeft F, Menon V, Schatzberg AF. Failure of anterior cingulate activation and connectivity with the amygdala during implicit regulation of emotional processing in generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2010 May;167(5):545–54.
43. Blair KS, Geraci M, Smith BW, Hollon N, DeVido J, Otero M, et al. Reduced dorsal anterior cingulate cortical activity during emotional regulation and top-down attentional control in generalized social phobia, generalized anxiety disorder, and comorbid generalized social phobia/generalized anxiety disorder. *Biol Psychiatry*. 2012 Sep 15;72(6):476–82.
44. Maslowsky J, Mogg K, Bradley BP, McClure-Tone E, Ernst M, Pine DS, et al. A preliminary investigation of neural correlates of treatment in adolescents with generalized anxiety disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2010 Apr;20(2):105–11.
45. Whalen PJ, Johnstone T, Somerville LH, Nitschke JB, Polis S, Alexander AL, et al. A Functional Magnetic Resonance Imaging Predictor of Treatment Response to Venlafaxine in Generalized Anxiety Disorder. *Biol Psychiatry*. 2008 May 1;63(9):858–63.
46. Nitschke JB, Sarinopoulos I, Oathes DJ, Johnstone T, Whalen PJ, Davidson RJ, et al. Anticipatory Activation in the Amygdala and Anterior Cingulate in Generalized Anxiety Disorder and Prediction of Treatment Response. *Am J Psychiatry*. 2009 Mar 1;166(3):302–10.
47. Tromp DPM, Grupe DW, Oathes DJ, McFarlin DR, Hernandez PJ, Kral TRA, et al. Reduced structural connectivity of a major frontolimbic pathway in generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2012 Sep;69(9):925–34.
48. Paulesu E, Sambugaro E, Torti T, Danelli L, Ferri F, Scialfa G, et al. Neural correlates of worry in generalized anxiety disorder and in normal controls: a functional MRI study. *Psychol Med*. 2010 Jan;40(1):117–24.
49. Hoehn-Saric R, Schlund MW, Wong SHY. Effects of citalopram on worry and brain activation in patients with generalized anxiety disorder. *Psychiatry Res*. 2004

May 30;131(1):11–21.

50. Andreescu C, Gross JJ, Lenze E, Edelman KD, Snyder S, Tanase C, et al. Altered cerebral blood flow patterns associated with pathologic worry in the elderly. *Depress Anxiety*. 2011 Mar;28(3):202–9.

51. Monk CS, Telzer EH, Mogg K, Bradley BP, Mai X, Louro HMC, et al. Amygdala and ventrolateral prefrontal cortex activation to masked angry faces in children and adolescents with generalized anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2008 May;65(5):568–76.

52. Price RB, Eldreth DA, Mohlman J. Deficient prefrontal attentional control in late-life generalized anxiety disorder: an fMRI investigation. *Transl Psychiatry*. 2011 Oct 4;1:e46.

53. McClure EB, Monk CS, Nelson EE, Parrish JM, Adler A, Blair RJR, et al. Abnormal Attention Modulation of Fear Circuit Function in Pediatric Generalized Anxiety Disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2007 Jan 1;64(1):97–106.

54. Burghy CA, Stodola DE, Ruttle PL, Molloy EK, Armstrong JM, Oler JA, et al. Developmental pathways to amygdala-prefrontal function and internalizing symptoms in adolescence. *Nat Neurosci*. 2012 Dec;15(12):1736–41.

55. Haute Autorité de Santé. Troubles anxieux graves. Guide des Affection De Longue Durée. *Affections psychiatriques de longue durée*; 2007.

56. Bandelow PD med D-PB, Zohar J, Hollander E, Kasper S, Möller H-J, DISORDERS WTFOTGFAO-CP-TS, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Pharmacological Treatment of Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders – First Revision. *World J Biol Psychiatry*. 2008 Jan 1;9(4):248–312.

57. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). Generalised Anxiety Disorder in Adults: Management in Primary, Secondary and Community Care [Internet]. Leicester (UK): British Psychological Society; 2011 [cited 2017 Sep 6]. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance)

58. Etchegaray M, Hardy P. Traitement des troubles anxieux généralisés. *Presse Médicale*. 2008 May 1;37(5):859–66.

59. Gould RA, Otto MW, Pollack MH, Yap L. Cognitive behavioral and pharmacological treatment of generalized anxiety disorder: A preliminary meta-analysis. *Behav Ther*. 1997 Jan 1;28(2):285–305.

60. Cuijpers P, Sijbrandij M, Koole S, Huibers M, Berking M, Andersson G. Psychological treatment of generalized anxiety disorder: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev*. 2014 Mar 1;34(2):130–40.

61. Mitte K. Meta-Analysis of Cognitive-Behavioral Treatments for Generalized Anxiety Disorder: A Comparison With Pharmacotherapy. *Psychol Bull*. 2005 Sep;131(5):785–95.

62. Bandelow B, Reitt M, Röver C, Michaelis S, Görlich Y, Wedekind D. Efficacy of treatments for anxiety disorders: a meta-analysis. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Jul;30(4):183–92.
63. Allgulander C, Dahl AA, Austin C, Morris PLP, Sogaard JA, Fayyad R, et al. Efficacy of sertraline in a 12-week trial for generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep;161(9):1642–9.
64. Brawman-Mintzer O, Knapp RG, Rynn M, Carter RE, Rickels K. Sertraline treatment for generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2006 Jun;67(6):874–81.
65. Montgomery SA, Tobias K, Zornberg GL, Kasper S, Pande AC. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder: a 6-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled comparison of pregabalin and venlafaxine. *J Clin Psychiatry*. 2006 May;67(5):771–82.
66. Frampton JE. Pregabalin: A Review of its Use in Adults with Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*. 2014 Sep 1;28(9):835–54.
67. Reinhold JA, Rickels K. Pharmacological treatment for generalized anxiety disorder in adults: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2015;16(11):1669–81.
68. Yonkers KA, Dyck IR, Warshaw M, Keller MB. Factors predicting the clinical course of generalised anxiety disorder. *Br J Psychiatry*. 2000 Jun 1;176(6):544–9.
69. Bystritsky A. Treatment-resistant anxiety disorders. *Mol Psychiatry*. 2006 Jul 18;11(9):805–14.
70. Pollack MH, Otto MW, Roy-Byrne PP, Coplan JD, Rothbaum BO, Simon NM, et al. Novel Treatment Approaches for Refractory Anxiety Disorders. *FOCUS*. 2008 Oct 1;6(4):486–95.
71. Menezes GB de, Fontenelle LF, Mululo S, Versiani M. [Treatment-resistant anxiety disorders: social phobia, generalized anxiety disorder and panic disorder]. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz 1999*. 2007 Oct;29 Suppl 2:S55-60.
72. Hershenberg R, Gros DF, Brawman-Mintzer O. Role of Atypical Antipsychotics in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*. 2014 Jun 1;28(6):519–33.
73. Patterson B, Van Ameringen M. AUGMENTATION STRATEGIES FOR TREATMENT-RESISTANT ANXIETY DISORDERS: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS. *Depress Anxiety*. 2016 Aug;33(8):728–36.
74. Katzman MA. Current Considerations in the Treatment of Generalized Anxiety Disorder. *CNS Drugs*. 2009 Feb 1;23(2):103–20.

75. Kreys T-JM, Phan SV. A Literature Review of Quetiapine for Generalized Anxiety Disorder. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther.* 2015 Feb 1;35(2):175–88.
76. Galinowski A, Pretalli J-B, Haffen E. Stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) en psychiatrie : principes, utilisation pratique, effets secondaires et sécurité d'emploi. 2010 Jun 14
77. 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. [Httpwwwem-Premiumcomlamauniv-Amufrdatarevues09877053v41i5-6S0987705311001456](http://www.em-premium.com/lamauniv-Amufrdatarevues09877053v41i5-6S0987705311001456) [Internet]. 2011 Oct 12
78. Houdayer E, Degardin A, Cassim F, Bocquillon P, Derambure P, Devanne H. The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp Brain Res.* 2008 May 1;187(2):207–17.
79. Rossi S, Hallett M, Rossini PM, Pascual-Leone A. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol.* 2009 Dec 1;120(12):2008–39.
80. Bae EH, Schrader LM, Machii K, Alonso-Alonso M, Riviello JJ, Pascual-Leone A, et al. Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* 2007 Jun 1;10(4):521–8.
81. Xia G, Gajwani P, Muzina DJ, Kemp DE, Gao K, Ganocy SJ, et al. Treatment-emergent mania in unipolar and bipolar depression: focus on repetitive transcranial magnetic stimulation. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2008 Feb 1;11(1):119–30.
82. Bystritsky A, Kaplan JT, Feusner JD, Kerwin LE, Wadekar M, Burock M, et al. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry.* 2008 Jul;69(7):1092–8.
83. White D, Tavakoli S. Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment of major depressive disorder with comorbid generalized anxiety disorder. *Ann Clin Psychiatry Off J Am Acad Clin Psychiatr.* 2015 Aug;27(3):192–6.
84. Diefenbach GJ, Bragdon LB, Zertuche L, Hyatt CJ, Hallion LS, Tolin DF, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for generalised anxiety disorder: a pilot randomised, double-blind, sham-controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2016 Sep;209(3):222–8.
85. Dilkov D, Hawken ER, Kaludiev E, Milev R. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right dorsal lateral prefrontal cortex in the treatment of generalized anxiety disorder: A randomized, double-blind sham controlled clinical trial. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017 Aug 1;78:61–5.

86. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res.* 2013 Aug;47(8):999–1006.
87. Mantovani A, Aly M, Dagan Y, Allart A, Lisanby SH. Randomized sham controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation to the dorsolateral prefrontal cortex for the treatment of panic disorder with comorbid major depression. *J Affect Disord.* 2013 Jan 10;144(1–2):153–9.
88. Li H, Wang J, Li C, Xiao Z. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for panic disorder in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Sep 17;(9):CD009083.
89. Kar SK, Sarkar S. Neuro-stimulation Techniques for the Management of Anxiety Disorders: An Update. *Clin Psychopharmacol Neurosci Off Sci J Korean Coll Neuropsychopharmacol.* 2016 Nov 30;14(4):330–7.
90. Transcranial Magnetic Stimulation for the Treatment of Adults with PTSD, GAD, or Depression: A Review of Clinical Effectiveness and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2014 . (CADTH Rapid Response Reports).
91. Pigot M, Loo C, Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders. *Expert Rev Neurother.* 2008 Oct;8(10):1449–55.
92. Paes F, Machado S, Arias-Carrión O, Velasques B, Teixeira S, Budde H, et al. The value of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for the treatment of anxiety disorders: an integrative review. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2011 Aug;10(5):610–20.
93. Bystritsky A, Kerwin LE, Feusner JD. A preliminary study of fMRI-guided rTMS in the treatment of generalized anxiety disorder: 6-month follow-up. *J Clin Psychiatry.* 2009 Mar;70(3):431–2.
94. Benadhira R, Braha S, Sidhoumi D, Januel D. rTMS dans le traitement des troubles de l'humeur. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 2010 Jun 1;168(5):387–93.
95. Diefenbach GJ, Assaf M, Goethe JW, Gueorguieva R, Tolin DF. Improvements in emotion regulation following repetitive transcranial magnetic stimulation for generalized anxiety disorder. *J Anxiety Disord.* 2016 Oct;43:1–7.
96. Sheehan DV, Lecrubier Y, Janvas J et al. Mini International Neuropsychiatric Interview Version 4.4 (MINI). Tampa, FL: University of South Florida.; 1994.
97. Rossini PM, Barker AT, Berardelli A, Caramia MD, Caruso G, Cracco RQ, et al. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 1994 Aug;91(2):79–92.

98. George MS, Wassermann EM, Williams WA, Callahan A, Ketter TA, Basser P, et al. Daily repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) improves mood in depression. *Neuroreport*. 1995 Oct 2;6(14):1853–6.
99. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 1959;32(1):50–5.
100. Poirot I. Méthodes d'évaluation des troubles anxieux (2e partie). *Médecine Sommeil*. 2005 Dec 1;2(6):37–40.
101. Kott A, Friedmann B, Miller D. P.4.e.005 Determination of Hamilton anxiety rating scale severity gradation in generalized anxiety disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2007 Oct 1;17(Supplement 4):S522–3.
102. Meyer TJ, Miller ML, Metzger RL, Borkovec TD. Development and validation of the Penn State Worry Questionnaire. *Behav Res Ther*. 1990;28(6):487–95.
103. Gosselin P, Dugas MJ, Ladouceur R, Freeston MH. [Evaluation of worry: validation of a French translation of the Penn State Worry Questionnaire]. *L'Encephale*. 2001 Oct;27(5):475–84.
104. van der Heiden, C., Muris, P., Bos, A.E.R. et al. Normative data for the Dutch version of the Penn State Worry questionnaire. *NEJP*. 2009;65(2):69–75.
105. Rush AJ, Trivedi MH, Ibrahim HM, Carmody TJ, Arnow B, Klein DN, et al. The 16-Item quick inventory of depressive symptomatology (QIDS), clinician rating (QIDS-C), and self-report (QIDS-SR): a psychometric evaluation in patients with chronic major depression. *Biol Psychiatry*. 2003 Sep 1;54(5):573–83.
106. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. *Psychiatry Edgmont*. 2007 Jul;4(7):28–37.
107. Leplège A, Ecosse E, Verdier A, Perneger TV. The French SF-36 Health Survey: translation, cultural adaptation and preliminary psychometric evaluation. *J Clin Epidemiol*. 1998 Nov;51(11):1013–23.
108. Watson HJ, Swan A, Nathan PR. Psychiatric diagnosis and quality of life: the additional burden of psychiatric comorbidity. *Compr Psychiatry*. 2011 Jun;52(3):265–72.
109. Weisberg RB, Beard C, Pagano ME, Maki KM, Culpepper L, Keller MB. Impairment and functioning in a sample of primary care patients with generalized anxiety disorder: results from the primary care anxiety project., Impairment and Functioning in a Sample of Primary Care Patients With Generalized Anxiety Disorder: Results From the Primary Care Anxiety Project. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2010;12, 12(5, 5):189–98.
110. Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta Burst Stimulation of the Human Motor Cortex. *Neuron*. 2005 Jan 20;45(2):201–6.

111. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. *J Psychiatr Res*. 2017 Jul;90:102–9.
112. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. *J Affect Disord*. 2013 Oct;151(1):365–8.
113. Monk CS, Nelson EE, McClure EB, Mogg K, Bradley BP, Leibenluft E, et al. Ventrolateral prefrontal cortex activation and attentional bias in response to angry faces in adolescents with generalized anxiety disorder. *Am J Psychiatry*. 2006 Jun;163(6):1091–7.
114. Richieri R, Boyer L, Farisse J, Colavolpe C, Mundler O, Lancon C, et al. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2011 Sep 1;38(9):1715–22.
115. Fitzgerald PB, Hoy K, McQueen S, Maller JJ, Herring S, Segrave R, et al. A randomized trial of rTMS targeted with MRI based neuro-navigation in treatment-resistant depression. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 2009 Apr;34(5):1255–62.
116. Maier W, Buller R, Philipp M, Heuser I. The Hamilton Anxiety Scale: reliability, validity and sensitivity to change in anxiety and depressive disorders. *J Affect Disord*. 1988 Jan 1;14(1):61–8.
117. Koerner N, Antony MM, Dugas MJ. Limitations of the Hamilton Anxiety Rating Scale as a Primary Outcome Measure in Randomized, Controlled Trials of Treatments for Generalized Anxiety Disorder. *Am J Psychiatry*. 2010 Jan 1;167(1):103–4.
118. Donzuso G, Cerasa A, Gioia MC, Caracciolo M, Quattrone A. The neuroanatomical correlates of anxiety in a healthy population: differences between the State-Trait Anxiety Inventory and the Hamilton Anxiety Rating Scale. *Brain Behav*. 2014 Jul;4(4):504–14.
119. Shiozawa P, Leiva APG, Castro CDC, Silva ME da, Cordeiro Q, Fregni F, et al. Transcranial Direct Current Stimulation for Generalized Anxiety Disorder: A Case Study. *Biol Psychiatry*. 2014 Jun 1;75(11):e17–8.

ANNEXES

ANNEXE 1 - Critères diagnostiques du trouble anxieux généralisé selon le DSM-V

A. Anxiété et soucis excessifs (attente avec appréhension) survenant la plupart du temps durant au moins 6 mois concernant un certain nombre d'événements ou d'activités (tel le travail ou les performances scolaires).

B. La personne éprouve de la difficulté à contrôler cette préoccupation.

C. L'anxiété et les soucis sont associés à trois (ou plus) des six symptômes suivants (dont au moins certains symptômes présents la plupart du temps durant les six derniers mois; N.B. Un seul item est requis chez l'enfant) :

1. agitation ou sensation d'être survolté ou à bout
2. fatigabilité
3. difficulté de concentration ou de mémoire
4. irritabilité
5. tension musculaire
6. perturbation du sommeil (difficultés d'endormissement ou sommeil interrompu ou sommeil agité et non satisfaisant)

D. L'objet de l'anxiété et des soucis n'est pas limité aux manifestations d'un trouble de l'axe 1, par exemple, l'anxiété ou la préoccupation n'est pas celle d'avoir une attaque de panique (comme dans le trouble panique), d'être gêné en public (comme dans la phobie sociale), d'être contaminé (comme dans le trouble obsessionnel-compulsif), d'être loin de son domicile ou de ses proches (comme dans le trouble d'anxiété de séparation), de prendre du poids (comme dans l'anorexie mentale), d'avoir de multiples plaintes somatiques (comme dans le trouble somatisation) ou d'avoir une maladie grave (comme dans l'hypocondrie), et l'anxiété et les préoccupations ne surviennent pas exclusivement au cours d'un état de stress posttraumatique.

E. L'anxiété, les soucis ou les symptômes physiques entraînent une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

F. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale (p. ex., hyperthyroïdie) et ne survient pas exclusivement au cours d'un trouble de l'humeur, d'un trouble psychotique ou d'un trouble envahissant du développement.

ANNEXE 2-Echelle d'anxiété d'Hamilton

Le clinicien explore et cote l'ensemble des catégories de symptômes cités. Les symptômes sont cités à titre d'exemple.

- Le chiffre 0 signifie absent.
- Le chiffre 1 correspond à une intensité légère.
- Le 2 correspond à une intensité moyenne.
- Le 3 correspond à une intensité forte.
- Le 4 correspond à une intensité maximale (invalidante).

1 Humeur anxieuse

Inquiétude - Attente du pire Appréhension (anticipation avec peur) - Irritabilité

2 Tension

Sensations de tension - Fatigabilité - Impossibilité de se détendre - Réaction de sursaut - Pleurs faciles - Tremblements - Sensation d'être incapable de rester en place

3 Peurs

Du noir - Des gens qu'on ne connaît pas - D'être abandonné seul - Des gros animaux - De la circulation - De la foule

4 Insomnie

Difficultés d'endormissement - Sommeil interrompu - Sommeil non satisfaisant avec fatigue au réveil - Rêves pénibles - Cauchemars - Terreurs nocturnes

5 Fonctions intellectuelles (cognition)

Difficultés de concentration - Mauvaise mémoire

6 Humeur dépressive

Perte des intérêts - Ne prend plus plaisir à ses passe-temps - Dépression - Insomnie du matin - Variations de l'humeur dans la journée

7 Symptômes somatiques généraux (de nature musculaire)

Douleurs et courbatures dans les muscles - Raideurs musculaires - Sursauts musculaires - Secousses cloniques - Grincements des dents - Voix mal assurée.

8 Symptômes somatiques généraux (de nature sensorielle)

Tintement d'oreilles - Vision brouillée - Bouffées de chaleur ou de froid - Sensations de faiblesse - Sensations de picotements

9 Symptômes cardiovasculaires

Tachycardie - Palpitations - Douleurs dans la poitrine - Battements des vaisseaux - Sensations syncopales - Extra-systoles.

10 Symptômes respiratoires

Poids sur la poitrine ou sensation de constriction - Sensations d'étouffement - Soupirs - Dyspnée.

11 Symptômes gastro-intestinaux

Difficultés pour avaler - Vents - Dyspepsie : douleurs avant ou après les repas, sensations de brûlure, ballonnement, pyrosis, nausées, vomissements, creux à l'estomac, "Coliques" abdominales - Borborygmes - Diarrhée - Perte de poids - Constipation

12 Symptômes génito-urinaires

Aménorrhée - Ménorragies - Apparition d'une frigidité - Mictions fréquentes - Urgence de la miction - Ejaculation précoce - Absence d'érection - Impuissance

13 Symptômes du système nerveux autonome

Bouche sèche - Accès de rougeur - Pâleur - Tendance à la sudation - Vertiges - Céphalée de tension - Horripilation

14 Comportement lors de l'entretien

Général : Tendus, non à son aise - Agitation nerveuse des mains, tripote ses doigts, serre les poings, tics, serre son mouchoir; Instabilité : va-et-vient - Tremblement des mains - Front plissé - Faciès tendu - Augmentation du tonus musculaire - Respiration haletante - Pâleur faciale.

Physiologique : Avale sa salive - Eructations - Tachycardie au repos - Rythme respiratoire à plus de 20/mn - Réflexe tendineux vifs - Tremblements - Dilatation pupillaire - Exophtalmie - Sudation - Battements des paupières.

La note d'anxiété psychique correspond à la somme des notes des items 1, 2, 3, 4, 5 et chiffre à 14.

La note d'anxiété somatique correspond à la somme des notes des items 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13.

La note totale est la somme des notes de tous les items.

ANNEXE 3- Auto-questionnaire sur les inquiétudes du Penn State (Penn State Worry Questionnaire - PSWQ)

CONSIGNE : Répondez aux 16 items suivants en attribuant une note de 1 à 5 pour chaque réponse :

1 = Cet énoncé ne correspond pas du tout à ce que je ressens

2 = Cet énoncé correspond un peu à ce que je ressens

3 = Cet énoncé correspond assez à ce que je ressens

4 = Cet énoncé correspond beaucoup à ce que je ressens

5 = Cet énoncé correspond tout à fait à ce que je ressens

1. Si je n'ai pas assez de temps pour tout faire, cela ne m'inquiète pas.
2. Mes inquiétudes me submergent.
3. Je n'ai pas tendance à m'inquiéter à propos des choses.
4. Plusieurs situations m'amènent à m'inquiéter.
5. Je sais que je ne devrais pas m'inquiéter, mais je n'y peux rien.
6. Quand je suis sous pression, je m'inquiète beaucoup.
7. Je m'inquiète constamment à propos de tout.
8. Il m'est facile de me débarrasser de pensées inquiétantes.
9. Aussitôt que j'ai fini quelque chose, je commence immédiatement à m'inquiéter au sujet de toutes les autres choses que j'ai encore à faire.
10. Je ne m'inquiète jamais.
11. Quand je ne peux plus rien faire au sujet d'un souci, je ne m'en inquiète plus.
12. J'ai toujours été inquiet tout au long de ma vie.
13. Je remarque que je m'inquiète pour certains sujets.
14. Quand je commence à m'inquiéter, je ne peux plus m'arrêter.
15. Je m'inquiète tout le temps.
16. Je m'inquiète au sujet de mes projets jusqu'à ce qu'ils soient terminés.

ANNEXE 4-Questionnaire bref sur les symptômes dépressifs QIDS SR16

POUR CHAQUE SUJET, VEUILLEZ COCHER LA RÉPONSE QUI VOUS DÉCRIT LE MIEUX DEPUIS LES 7 DERNIERS JOURS.

1. S'endormir :

- 0 Il ne me faut jamais plus de 30 minutes pour m'endormir.
- 1 Moins de la moitié du temps (3 jours ou moins, depuis les 7 derniers jours), il me faut au moins 30 minutes pour m'endormir.
- 2 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), il me faut au moins 30 minutes pour m'endormir.
- 3 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), il me faut plus de 60 minutes pour m'endormir.

2. Sommeil durant la nuit :

- 0 Je ne me réveille pas durant la nuit.
- 1 J'ai un sommeil agité et léger avec quelques brefs réveils chaque nuit.
- 2 Je me réveille au moins une fois par nuit, mais je me rendors facilement.
- 3 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus depuis les 7 derniers jours), je me réveille plus d'une fois par nuit et reste réveillé(e) pendant 20 minutes ou plus.

3. Se réveiller trop tôt :

- 0 La plupart du temps, je ne me réveille pas plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.
- 1 Plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours), je me réveille plus de 30 minutes avant le moment où je dois me lever.
- 2 Je me réveille presque toujours à peu près au moins une heure avant le moment où je dois me lever, mais je me rendors éventuellement.
- 3 Je me réveille au moins une heure avant le moment où je dois me lever et ne peux me rendormir.

4. Trop dormir :

- 0 Sans faire de sieste pendant le jour, je ne dors pas plus de 7 à 8 heures par nuit.
- 1 Incluant les siestes, je ne dors pas plus de 10 heures dans une période de 24 heures.
- 2 Incluant les siestes, je ne dors pas plus de 12 heures dans une période de 24 heures.
- 3 Incluant les siestes, je dors plus de 12 heures dans une période de 24 heures.

5. Se sentir triste :

- 0 Je ne me sens pas triste.
- 1 Je me sens triste moins de la moitié du temps (3 jours ou moins, depuis les 7 derniers jours).
- 2 Je me sens triste plus de la moitié du temps (4 jours ou plus, depuis les 7 derniers jours).
- 3 Je me sens triste presque tout le temps.

Veillez répondre soit au point 6 ou 7 (pas aux deux)

6. Diminution de l'appétit :

- 0 Mon appétit n'a pas diminué.
- 1 Je mange un peu moins souvent ou de moins grandes quantités de nourriture que d'habitude.
- 2 Je mange beaucoup moins que d'habitude et seulement avec effort.
- 3 Je mange rarement à l'intérieur d'une période de 24 heures, et seulement avec un effort extrême ou lorsque les autres m'y encouragent.

7. Augmentation de l'appétit :

- 0 Mon appétit n'a pas augmenté.
- 1 Je ressens le besoin de manger plus fréquemment que d'habitude.
- 2 Je mange régulièrement plus souvent et/ou de plus grandes quantités de nourriture que d'habitude.
- 3 J'éprouve un grand besoin de trop manger à l'heure des repas et entre les repas.

Veillez répondre soit au point 8 ou 9 (pas aux deux)

8. Perte de poids (au cours des 14 derniers jours) :

- 0 Mon poids n'a pas diminué.
- 1 Je me sens comme si j'avais perdu un peu de poids.
- 2 J'ai perdu 2 livres (environ 1 kg) ou plus.
- 3 J'ai perdu 5 livres (environ 2 kg) ou plus.

9. Prise de poids (au cours des 14 derniers jours) :

- 0 Mon poids n'a pas augmenté.
- 1 Je me sens comme si j'avais pris un peu de poids.
- 2 J'ai pris 2 livres (environ 1 kg) ou plus.
- 3 J'ai pris 5 livres (environ 2 kg) ou plus.

10. Concentration/prise de décisions :

- 0 Il n'y a aucun changement dans ma capacité habituelle de me concentrer ou de prendre des décisions.
- 1 Je me sens occasionnellement indécis(e) ou je trouve que mon attention dérive.
- 2 La plupart du temps, j'ai de la difficulté à fixer mon attention ou à prendre des décisions.
- 3 Je ne peux pas me concentrer suffisamment pour lire ou je ne peux pas prendre même de simples décisions.

11. Image de soi :

- 0 Je considère que j'ai autant de valeur que les autres et que je mérite autant d'estime que les autres.
- 1 Je me blâme plus que d'habitude.
- 2 Je crois en grande partie que je cause des problèmes aux autres.
- 3 Je pense presque constamment à mes grands et petits défauts.

12. Pensées de mort ou de suicide :

- 0 Je ne pense ni au suicide ni à la mort.
- 1 J'ai l'impression que la vie est vide ou je me demande s'il vaut la peine de vivre.
- 2 Je pense au suicide ou à la mort plusieurs fois par semaine et pendant plusieurs minutes.
- 3 Je pense au suicide ou à la mort de façon assez détaillée plusieurs fois par jour, ou j'ai fait des plans précis de suicide, ou j'ai réellement tenté de m'enlever la vie.

13. Niveau d'intérêt général :

- 0 Il n'y a pas de changement par rapport à d'habitude dans mon niveau d'intérêt envers les autres personnes ou les activités.
- 1 Je constate que je suis moins intéressé(e) aux gens ou aux activités.
- 2 Je trouve que j'ai de l'intérêt pour seulement une ou deux des activités que je poursuivais auparavant.
- 3 Je n'ai pratiquement plus d'intérêt envers les activités que je poursuivais auparavant.

14. Niveau d'énergie :

- 0 Il n'y a pas de changement dans mon niveau d'énergie habituel.
- 1 Je me fatigue plus facilement que d'habitude.
- 2 Je dois faire un grand effort pour démarrer ou finir mes activités quotidiennes habituelles (par exemple, magasiner, faire mes devoirs, cuisiner, aller travailler).
- 3 Je ne peux vraiment pas faire la plupart de mes activités quotidiennes habituelles car je n'ai tout simplement pas l'énergie.

15. Se sentir au ralenti :

- 0 Je pense, je parle et je me déplace à mon rythme habituel.
- 1 Je trouve que ma pensée est ralentie ou que ma voix semble terne ou monotone.
- 2 Il me faut plusieurs secondes pour répondre à la plupart des questions et je suis convaincu(e) que je pense plus lentement.
- 3 Je suis souvent incapable de répondre à des questions sans effort extrême.

16. Se sentir agité(e) :

- 0 Je ne me sens pas agité(e).
- 1 Je suis souvent agité(e), me tortille les mains ou ai besoin de changer de position lorsque je suis assis(e).
- 2 J'éprouve le besoin soudain de bouger et je suis très agité(e).
- 3 Parfois, je suis incapable de rester assis(e) et j'ai besoin de faire les cent pas.

ANNEXE 5 - Auto-questionnaire de qualité de vie de la SF-12

CONSIGNE : Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours. Veuillez répondre à toutes les questions en cochant une case. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche mais pour chaque question, ne cochez qu'une seule réponse.

Question 1 : En général, vous percevez votre santé comme étant :
Excellente / Très bonne / Bonne / Médiocre / Mauvaise

Question 2 et 3 : Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre-elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel.

2) efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules : Oui, beaucoup limité(e) / Oui, peu limité(e) / Non, pas du tout limité(e)

3) activités intenses, comme par exemple, monter plusieurs étages par l'escalier :
Oui, beaucoup limité(e) / Oui, peu limité(e) / Non, pas du tout limité(e)

Question 4 et 5 : Durant les quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

4) Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?

Oui / Non

5) Avez-vous dû arrêter de faire certaines choses ?

Oui / Non

Question 6 et 7 : Durant les quatre dernières semaines, en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)) :

6) Avez-vous accompli moins de choses que ce que vous auriez souhaité ?

Oui / Non

7) Avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude ?

Oui / Non

Question 8 : Durant les quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités quotidiennes ?

Pas du tout / Un peu / Moyennement / Beaucoup / Enormément

Question 9 : Durant les quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où vous êtes-vous senti(e) calme et détendu(e) ?

En permanence / Très souvent / Souvent / Quelques fois / Enormément / Rarement / Jamais

Questions 10 et 11 : Les questions suivantes concernent votre état d'esprit durant les quatre dernières semaines. Durant les quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où...

10) ... vous êtes-vous senti(e) débordant(e) d'énergie ?

En permanence / Très souvent / Souvent / Quelques fois / Enormément / Rarement / Jamais

11) ... vous êtes-vous senti(e) triste et abattu(e) ?

En permanence / Très souvent / Souvent / Quelques fois / Enormément / Rarement / Jamais

Question 12 : Durant les quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances ?

En permanence / Une bonne partie du temps / De temps en temps / Rarement / Jamais

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.