Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur le trouble anxieux généralisé

Charlotte Hubert

▶ **To cite this version:**

Charlotte Hubert. Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur le trouble anxieux généralisé. Sciences du Vivant [q-bio]. 2020. dumas-03019311

HAL Id: dumas-03019311

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03019311

Submitted on 23 Nov 2020

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.

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

Efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée sur le trouble anxieux généralisé

T H E S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DES SCIENCES MEDICALES ET PARAMEDICALES

DE MARSEILLE

Le 23 Octobre 2020

Par Madame Charlotte HUBERT

Née le 8 novembre 1992 à Saint-Martin-D'heres (38)

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**
Madame le Professeur RICHIERI Raphaëlle	**Assesseur**
Monsieur le Docteur CERMOLACCE Christophe	**Assesseur**
Monsieur le Docteur FISCHER Sheldon	**Assesseur**

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

Doyen	**:**	**Pr. Georges LEONETTI**
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI

Assesseurs :

➢ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➢ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➢ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➢ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➢ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➢ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

Chargés de mission :

➢ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➢ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➢ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➢ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➢ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

ÉCOLE DE MEDECINE

Directeur	**:**	**Pr. Jean-Michel VITON**

Chargés de mission

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON

Faculté des sciences médicales et paramédicales
Aix*Marseille Université

ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

Directrice : **Madame Carole ZAKARIAN**

Chargés de mission

- 1er cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2ème cycle : Madame Cécile NINA

ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

Directeur : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

Chargés de mission

- Masso- kinésithérapie 1er cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2ème cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

Directeur : **Monsieur Sébastien COLSON**

Chargés de mission

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

PROFESSEURS HONORAIRES

MM AGOSTINI Serge
ALDIGHIERI René
ALESSANDRINI Pierre
ALLIEZ Bernard
AQUARON Robert
ARGEME Maxime
ASSADOURIAN Robert
AUFFRAY Jean-Pierre
AUTILLO-TOUATI Amapola
AZORIN Jean-Michel
BAILLE Yves
BARDOT Jacques
BARDOT André
BERARD Pierre
BERGOIN Maurice
BERLAND Yvon
BERNARD Dominique
BERNARD Jean-Louis
BERNARD Pierre-Marie
BERTRAND Edmond
BISSET Jean-Pierre
BLANC Bernard
BLANC Jean-Louis
BOLLINI Gérard
BONGRAND Pierre
BONNEAU Henri
BONNOIT Jean
BORY Michel
BOTTA Alain
BOURGEADE Augustin
BOUVENOT Gilles
BOUYALA Jean-Marie
BREMOND Georges
BRICOT René
BRUNET Christian
BUREAU Henri
CAMBOULIVES Jean
CANNONI Maurice
CARTOUZOU Guy
CAU Pierre
CHABOT Jean-Michel
CHAMLIAN Albert
CHARPIN Denis
CHARREL Michel
CHAUVEL Patrick
CHOUX Maurice
CIANFARANI François
CLAVERIE Jean-Michel
CLEMENT Robert
COMBALBERT André
CONTE-DEVOLX Bernard
CORRIOL Jacques
COULANGE Christian
DALMAS Henri
DE MICO Philippe
DESSEIN Alain
DELARQUE Alain
DEVIN Robert
DEVRED Philippe
DJIANE Pierre
DONNET Vincent
DUCASSOU Jacques

MM DUFOUR Michel
DUMON Henri
ENJALBERT Alain
FAVRE Roger
FIECHI Marius
FARNARIER Georges
FIGARELLA Jacques
FONTES Michel
FRANCES Yves
FRANCOIS Georges
FUENTES Pierre
GABRIEL Bernard
GALINIER Louis
GALLAIS Hervé
GAMERRE Marc
GARCIN Michel
GARNIER Jean-Marc
GAUTHIER André
GERARD Raymond
GEROLAMI-SANTANDREA André
GIUDICELLI Roger
GIUDICELLI Sébastien
GOUDARD Alain
GOUIN François
GRILLO Jean-Marie
GRISOLI François
GROULIER Pierre
HADIDA/SAYAG Jacqueline
HASSOUN Jacques
HEIM Marc
HOUEL Jean
HUGUET Jean-François
JAQUET Philippe
JAMMES Yves
JOUVE Paulette
JUHAN Claude
JUIN Pierre
KAPHAN Gérard
KASBARIAN Michel
KLEISBAUER Jean-Pierre
LACHARD Jean
LAFFARGUE Pierre
LAUGIER René
LE TREUT Yves
LEVY Samuel
LOUCHET Edmond
LOUIS René
LUCIANI Jean-Marie
MAGALON Guy
MAGNAN Jacques
MALLAN- MANCINI Josette
MALMEJAC Claude
MARANINCHI Dominique
MARTIN Claude
MATTEI Jean François
MERCIER Claude
METGE Paul
MICHOTEY Georges
MIRANDA François
MONFORT Gérard
MONGES André
MONGIN Maurice

PROFESSEURS HONORAIRES

MM MONTIES Jean-Raoul
NAZARIAN Serge
NICOLI René
NOIRCLERC Michel
OLMER Michel
OREHEK Jean
PAPY Jean-Jacques
PAULIN Raymond
PELOUX Yves
PENAUD Antony
PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
RIDINGS Bernard
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 Jacques
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

EMERITAT

2008		
M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011
2009		
M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012
2010		
M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
2011		
M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015
2012		
M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015
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

EMERITAT

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
2017		
M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018
2018		
M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019
2019		
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert
ALBANESE Jacques
ALIMI Yves
AMABILE Philippe
AMBROSI Pierre
ANDRE Nicolas
ARGENSON Jean-Noël
ASTOUL Philippe
ATTARIAN Shahram
AUDOUIN Bertrand
AUQUIER Pascal
AVIERINOS Jean-François
AZULAY Jean-Philippe
BAILLY Daniel
BARLESI Fabrice
BARLIER-SETTI Anne
BARTHET Marc
BARTOLI Christophe
BARTOLI Jean-Michel
BARTOLI Michel
BARTOLOMEI Fabrice
BASTIDE Cyrille
BENSOUSSAN Laurent
BERBIS Philippe
BERBIS Julie
BERDAH Stéphane
BERNARD Jean-Paul Retraite au 25/11/2019
BEROUD Christophe
BERTUCCI François
BLAISE Didier
BLIN Olivier
BLONDEL Benjamin
BONIN/GUILLAUME Sylvie
BONELLO Laurent
BONNET Jean-Louis
BOTTA/FRIDLUND Danielle Surnombre
BOUBLI Léon Surnombre
BOUFI Mourad
BOYER Laurent
BREGEON Fabienne
BRETELLE Florence
BROUQUI Philippe
BRUDER Nicolas
BRUE Thierry
BRUNET Philippe
BURTEY Stéphane
CARCOPINO-TUSOLI Xavier
CASANOVA Dominique
CASTINETTI Frédéric
CECCALDI Mathieu
CHAGNAUD Christophe
CHAMBOST Hervé
CHAMPSAUR Pierre
CHANEZ Pascal
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle
CHARREL Rémi
CHAUMOITRE Kathia
CHIARONI Jacques
CHINOT Olivier
CHOSSEGROS Cyrille
COLLART Frédéric
COSTELLO Régis
COURBIERE Blandine
COWEN Didier
CRAVELLO Ludovic
CUISSET Thomas
CURVALE Georges Surnombre
DA FONSECA David
DAHAN-ALCARAZ Laetitia
DANIEL Laurent
DARMON Patrice
D'ERCOLE Claude
D'JOURNO Xavier
DEHARO Jean-Claude
DELAPORTE Emmanuel
DELPERO Jean-Robert Surnombre
DENIS Danièle
DISDIER Patrick
DODDOLI Christophe
DRANCOURT Michel
DUBUS Jean-Christophe
DUFFAUD Florence
DUFOUR Henry
DURAND Jean-Marc
DUSSOL Bertrand
EBBO Mikaël
EUSEBIO Alexandre
FAKHRY Nicolas
FAUGERE Gérard Surnombre
FELICIAN Olvier
FENOLLAR Florence
FIGARELLA/BRANGER Dominique
FLECHER Xavier
FOURNIER Pierre-Edouard
FRANCESCHI Frédéric
FUENTES Stéphane
GABERT Jean
GABORIT Bénédicte
GAINNIER Marc
GARCIA Stéphane
GARIBOLDI Vlad
GAUDART Jean
GAUDY-MARQUESTE Caroline
GENTILE Stéphanie
GERBEAUX Patrick
GEROLAMI/SANTANDREA René
GILBERT/ALESSI Marie-Christine
GIORGI Roch
GIOVANNI Antoine
GIRARD Nadine
GIRAUD/CHABROL Brigitte
GONCALVES Anthony
GRANEL/REY Brigitte
GRANVAL Philippe
GREILLIER Laurent
GRIMAUD Jean-Charles
GROB Jean-Jacques
GUEDJ Eric
GUIEU Régis
GUIS Sandrine
GUYE Maxime
GUYOT Laurent
GUYS Jean-Michel Surnombre
HABIB Gilbert
HARDWIGSEN Jean
HARLE Jean-Robert
HOFFART Louis Disponibilité
HOUVENAEGHEL Gilles
JACQUIER Alexis
JOURDE-CHICHE Noémie
JOUVE Jean-Luc
KAPLANSKI Gilles
KARSENTY Gilles
KERBAUL François détachement
KRAHN Martin
LAFFORGUE Pierre
LAGIER Jean-Christophe
LAMBAUDIE Eric
LANCON Christophe
LA SCOLA Bernard
LAUNAY Franck
LAVIEILLE Jean-Pierre
LE CORROLLER Thomas
LECHEVALLIER Eric
LEGRE Régis
LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
LEONE Marc
LEONETTI Georges
LEPIDI Hubert
LEVY Nicolas
MACE Loïc
MAGNAN Pierre-Edouard
MANCINI Julien
MATONTI Frédéric Disponibilité
MEGE Jean-Louis
MERROT Thierry
METZLER/GUILLEMAIN Catherine
MEYER/DUTOUR Anne
MICCALEF/ROLL Joëlle
MICHEL Fabrice
MICHEL Gérard
MICHEL Justin
MICHELET Pierre
MILH Mathieu
MILLION Matthieu
MOAL Valérie
MORANGE Pierre-Emmanuel
MOULIN Guy
MOUTARDIER Vincent
MUNDLER Olivier Surnombre
NAUDIN Jean
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
NICOLLAS Richard
OLIVE Daniel
OUAFIK L'Houcine
OVAERT-REGGIO Caroline

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien Disponibilité
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PERRIN Jeanne
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RANQUE Stéphane
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES/PHILIP Nicole
SARLON-BARTOLI Gabrielle
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal
THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
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 DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE *A MI-TEMPS*

ADNOT Sébastien
GUIDA Pierre

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES (disciplines médicales)

LOUIS-BORRIONE Claude

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AHERFI Sarah
ANGELAKIS Emmanouil (disponibilité)
ATLAN Catherine (disponibilité)
BARTHELEMY Pierre
BEGE Thierry
BELIARD Sophie
BENYAMINE Audrey
BERGE-LEFRANC Jean-Louis
BERTRAND Baptiste
BEYER-BERJOT Laura
BIRNBAUM David
BONINI Francesca
BOUCRAUT Joseph
BOULAMERY Audrey
BOULLU/CIOCCA Sandrine
BOUSSEN Salah Michel
BUFFAT Christophe
CAMILLERI Serge
CARRON Romain
CASSAGNE Carole
CERMOLACCE Michel
CHAUDET Hervé
CHRETIEN Anne-Sophie
COZE Carole
CUNY Thomas
DADOUN Frédéric (disponibilité)
DALES Jean-Philippe
DAUMAS Aurélie
DEGEORGES/VITTE Joëlle
DELLIAUX Stéphane
DESPLAT/JEGO Sophie
DEVILLIER Raynier
DUBOURG Grégory
DUCONSEIL Pauline
DUFOUR Jean-Charles
ELDIN Carole
FABRE Alexandre
FAURE Alice
FOLETTI Jean- Marc
FOUILLOUX Virginie
FRANKEL Diane
FROMONOT Julien
GASTALDI Marguerite
GELSI/BOYER Véronique
GIUSIANO Bernard
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie
GONZALEZ Jean-Michel
GOURIET Frédérique
GRAILLON Thomas
GUERIN Carole
GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné
GUIDON Catherine
GUIVARCH Jokthan
HAUTIER/KRAHN Aurélie
HRAIECH Sami
KASPI-PEZZOLI Elise
L'OLLIVIER Coralie
LABIT-BOUVIER Corinne
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina
LAGIER Aude (disponibilité)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude
LEVY/MOZZICONACCI Annie
LOOSVELD Marie
MAAROUF Adil
MACAGNO Nicolas
MAUES DE PAULA André
MOTTOLA GHIGO Giovanna
NGUYEN PHONG Karine
NINOVE Laetitia
NOUGAIREDE Antoine
OLLIVIER Matthieu
PAULMYER/LACROIX Odile
PESENTI Sébastien
RADULESCO Thomas
RESSEGUIER Noémie
ROBERT Philippe
ROMANET Pauline
SABATIER Renaud
SARI-MINODIER Irène
SAVEANU Alexandru
SECQ Véronique (disponibilité)
STELLMANN Jan-Patrick
SUCHON Pierre
TABOURET Emeline
TOGA Caroline
TOGA Isabelle
TOMASINI Pascale
TOSELLO Barthélémy
TROUSSE Delphine
TUCHTAN-TORRENTS Lucile
VELY Frédéric
VION-DURY Jean
ZATTARA/CANNONI Hélène

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad
BARBACARU/PERLES T. A.
BERLAND/BENHAIM Caroline
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise
BOYER Sylvie
COLSON Sébastien
DEGIOANNI/SALLE Anna
DESNUES Benoît
MARANINCHI Marie
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky
MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte
POGGI Marjorie
POUGET Benoît
RUEL Jérôme
THOLLON Lionel
THIRION Sylvie
VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
JANCZEWSKI Aurélie
NUSSLI Nicolas
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle
THERY Didier (nomination au 1/10/2019)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

BOURRIQUEN Maryline
EVANS-VIALLAT Catherine
LUCAS Guillaume
MATHIEU Marion
MAYENS-RODRIGUES Sandrine
MELLINAS Marie
REVIS Joana
ROMAN Christophe
TRINQUET Laure

PROFESSEURS DES UNIVERSITES 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)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

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)
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH) disponibilité

ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ; MEDECINE URGENCE *4801*

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MICHEL Fabrice (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)
GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS *11*

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

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

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)
PERRIN Jeanne (PU-PH)

ANTHROPOLOGIE *20*

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
POUGET Benoît (MCF)
VERNA Emeline (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)

AHERFI Sarah (MCU-PH)
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) disponibilité
DUBOURG Grégory (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)
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMONOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
ROMANET Pauline (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE *4403*

ROLL Patrice (PU-PH)

FRANKEL Diane (MCU-PH)
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE *4301*

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

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

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

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

BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION *4604*

GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)
MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)
GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE *5002*

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

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE *4702*

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)
TABOURET Emeline (MCU-PH)

CARDIOLOGIE *5102*

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE *5202*

BERDAH Stéphane (PU-PH)
DELPERO Jean-Robert (PU-PH) Surnombre
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)
DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)
GUERIN Carole (MCU PH)

CHIRURGIE INFANTILE *5402*

GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)
FAURE Alice (MCU PH)
PESENTI Sébastien (MCU-PH)

LOUIS-BORRIONE Claude (PR associé des Universités)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE *5503*

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

FOLETTI Jean-Marc (MCU-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)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE *5104*

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
BOUFI Mourad (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)
SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE *4202*

LEPIDI Hubert (PU-PH)
LEPIDI Hubert (PU-PH)

PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE *5003*

BERBIS Philippe (PU-PH)
DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)
EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)
LUCAS Guillaume (MAST)
MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)
MELLINAS Marie (MAST)
ROMAN Christophe (MAST)
TRINQUET Laure (MAST)

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

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)
CUNY Thomas (MCU PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOLOGIE *5004*

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

BERTRAND Baptiste (MCU-PH)
HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE *5201*

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH) retraite au 25/11/2019
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH) Surnombre
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE *4704*

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE *5403*

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

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION *4601*

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BERBIS Julie (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) Surnombre
THIRION Xavier (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)
RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

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

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)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)
GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)
SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

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

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES *4503*

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
MILLION Matthieu (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

MEDECINE D'URGENCE *4805*

KERBAUL François (PU-PH) détachement
MICHELET Pierre (PU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE *5301*

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)
EBBO Mikael (MCU-PH)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE *4603*

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

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

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

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION *4905*

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL *4602*

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

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

MEDECINE GENERALE *5303*

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
GUIDA Pierre (PR 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)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/10/2019)

NUTRITION *4404*

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

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

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE *5502*

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH) *Disponibilité*
MATONTI Frédéric (PU-PH) Disponibilité

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE *5501*

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
MICHEL Justin (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

NEPHROLOGIE *5203*

BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stépahne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE *4902*

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

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

NEUROLOGIE *4901*

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE *4904*

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE - PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE *4803*

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE *4502*

RANQUE Stéphane (PU-PH)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE *5401*

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE *4903*

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

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE *4302*

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

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE *4802*

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

HRAIECH Sami (MCU-PH)

PHILOSPHIE *17*

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

MATHIEU Marion (MAST)

PHYSIOLOGIE *4402*

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGEON Fabienne (PU-PH)
GABORIT Bénédicte (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE *5101*

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE *5001*

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

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE *4804*

AMBROSI Pierre (PU-PH)
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE *5204*

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

REMERCIEMENTS

Mes sincères remerciements à tous les membres du jury de cette thèse, ainsi qu'à toutes les personnes m'ayant apporté une aide précieuse au cours de son élaboration.

Monsieur le Professeur Lançon, merci d'avoir accepté de présider cette thèse, merci de m'avoir accueilli dans votre service pour sa réalisation. Merci plus particulièrement pour votre implication dans la formation des internes de psychiatrie, merci pour votre écoute attentive lors de nos rendez-vous pour nos projets pédagogiques.

Madame le Professeur Richieri, merci d'avoir placé votre confiance en moi pour ce travail, et de m'avoir accompagnée durant cette année sur ce projet qui m'a fait gagner en organisation et en rigueur. Merci pour votre disponibilité et votre bienveillance, pour toutes vos réponses à mes nombreux emails. Merci de m'avoir intégré à l'équipe de la TMS. Merci pour tout.

A Monsieur le Docteur Cermolacce, merci Michel pour avoir accepté l'invitation et de faire partie de mon jury ce soir. Merci plus particulièrement pour ce stage à VEGA, l'intégration dans cette équipe et plus particulièrement pour ta méthode de travail. Je retiendrai de toi ton approche profondément humaine avec les patients que j'essaye de reproduire dans tous mes stages depuis. J'espère un jour pouvoir jouer à Red Dead en ligne avec toi !

Monsieur le Docteur Fischer, le plus tokyoïte des Marseillais, merci pour ton style incroyable au karaoké merci de m'avoir fait découvrir le saké et d'avoir partagé le meilleur ramen de toute ma vie ! Merci d'être dans mon jury ce soir !

A Nicole et Philippe

Merci pour cette année, merci pour votre patience et votre investissement dans ma thèse ! Merci pour votre bonne humeur ; merci pour votre pédagogie et merci de me réexpliquer 100 fois comment fixer le bras de la machine pour qu'il ne bouge pas ☺.

A Monsieur le Professeur Guedj :

Merci infiniment à vous et votre équipe pour l'organisation des rendez-vous d'imagerie dans votre service durant cette année. Merci pour votre disponibilité et votre aide dans l'interprétation de leurs résultats.

A Madame Fanny Barthelemy

Merci pour votre aide précieuse et votre temps passé avec moi pour récupérer les images en dépit des bugs informatiques.

A Messieurs les Docteurs Fond et Boyer :

Merci pour votre grande contribution dans mon travail de thèse par l'analyse de mes résultats dans ce temps très court qu'il me restait.

Aux équipes des services Centaure et Vega

A Monsieur le Professeur Naudin, merci de m'avoir accueilli à Centaure, Vega et MARSS, ces stages très formateurs durant lesquels j'ai pu rencontrer vos équipes passionnées. Merci pour votre accompagnement aux cours de ces 3 semestres.

A Madame le Docteur Degrandi, Merci Marie pour ta pédagogie, ton soutien et ton humour !! Merci d'être LA Marie Monique, merci de me rappeler que de la bière aromatisée n'est pas de la bière.

A Madame le Docteur Pontier, Merci Magali d'avoir été ma toute première chef, merci de m'avoir inculqué ta méthode rigoureuse (le tableau me suit partout depuis !!)

A Monsieur le Docteur Adida, Marc, merci pour ta gentillesse et ton accompagnement pour ce premier semestre, merci pour toutes les connaissances que tu m'as transmises.

A l'équipe du Service Dassa 2

A Monsieur le Docteur Sciorato, merci pour ces 6 mois dans votre unité ! Merci de nous avoir supportées avec le colonel, je n'oublierai jamais vos pas de danse qui ont enflammé la piste pour notre soirée de départ !

A Monsieur le Docteur Schlama, Merci pour tes baskets, merci pour ces trop nombreux restos qu'on te doit encore avec coton, bientôt aux 3 cyp tu le sais !

A l'équipe du département de psychologie clinique

A Monsieur le Docteur Ben Soussan, merci pour ces 5 mois dans votre unité. Merci de m'avoir donné votre confiance en me laissant de l'autonomie et en même temps merci d'avoir toujours été attentif et disponible lorsque j'avais des questions. Je regrette de déjà devoir quitter l'IPC et surtout votre équipe.

A Yolande, Constance, Marina, Alexia, Niki, Clara, Mathieu, Laura, merci pour tous ces bons moments partagés autour de paninis, merci de m'avoir fait intégrer le HOPE HOSPITAL, merci pour votre accueil et votre gentillesse, merci de m'avoir fait partager votre savoir tant sur le plan de la psychothérapie que sur les recherches facebook avancées ☺, merci pour votre soutien lors des journées fatigantes.

A Mon mari, Nicolas

Mon Craky, mon amour, mon raton. Merci d'être dans ma vie depuis 8 belles années et depuis 2 ans déjà mon mari dont je suis si fière. Merci d'être présent dans tous mes plus beaux souvenirs. Merci pour nos voyages au bout du monde. Merci pour tous les moments où tu m'as soutenue durant ces (trop) longues études quand je doutais. Merci de me laisser prendre le temps de m'habituer à chaque nouveau jeu avant de me filer la manette et d'attendre que je finisse toutes les quêtes secondaires avant de suggérer d'en commencer un nouveau. Merci de me faire un thé même quand tu as la flemme. Merci après tout ça merci d'avoir accepté ce café et de me rendre heureuse. Merci pour nos nombreux projets que je n'attends que de réaliser à tes côtés. Merci pour tout l'amour que tu me donnes, merci d'être toi, je t'aime à l'infini.

A ma famille

A ma sœur Orianne, ma sist juste merci pour tout ce que tu es, la sœur présente et généreuse qui ne compte pas son temps ; celle qui est une tatie dévouée ayant arpenté tous les parcs de la région pour le sushiiii. Merci d'être ma meilleure amie, de toujours me soutenir dans ma vie personnelle et mes projets #FonceDansLeMurNeTeRetournePas. Merci d'être ma meilleure conseillère capillaire. Un jour ce sera toi et moi et « WASH & CO ». Merci d'être mon soleil. Et j'en profite pour te dire qu'en vrai je ne t'en veux plus pour la Barbie cuisine… Je t'aime plus que tout.

A ma Maman, merci pour tout ce que tu fais pour moi depuis 28 ans. Sans toi autant te dire que je ne serais pas en train de passer cette thèse, toi qui m'as couverte quand je faisais des faux mots d'absence au collège, toi qui as quasiment soudoyé mes professeurs pour que je ne redouble pas la seconde et que contre toute attente je puisse passer mon BAC. Toi qui as attendu à 7h du matin rue Estelle pour être sûre que j'ai une place au foyer, et qui par la suite venait m'apporter tes petits plats (et les anchois à l'huile) tous les dimanches. Merci d'avoir supporté mon adolescence et mes crises de P1. Merci pour ta douceur et ta bienveillance ma maman parapluie, qui m'ont très probablement orienté sur cette voie. Je t'aime

A mon Papa, sans toi pas de compétition, sans toi pas d'esprit concours ! Merci de m'avoir transmis cette part de ta personnalité sans laquelle j'aurais déjà lâché ce parcours depuis un petit bout de temps. Merci pour l'ambition et la persévérance dont tu fais preuve et qui m'inspirent chaque jour. Depuis toujours tu me pousses à être meilleure. Merci pour ta tendresse et ton amour de papa, qui s'expriment parfois en me renversant du matelas gonflable de la piscine ou en me disant « on fait un back wash ? », Je suis sûre que ce soir même en octobre l'eau est à 28. Je t'aime (et j'espère que tu auras un exemplaire de cette thèse dans ta voiture).

A Monique et Bernard, Merci pour tous ces merveilleux noëls à votre table, ces beaux déguisements que je garderai toujours, merci pour les pognes et tout ce que vous faites pour moi depuis tant d'années. Grâce à vous je peux dire que les marseillais sont loin d'être les meilleurs joueurs de pétanque ! J'ai énormément de tendresse pour vous.

A Suze, Merci pour toutes ces belles vacances à sauter dans les cascades ou à cueillir des champignons, merci pour tes salades de fleurs et les meilleurs découpages de citrouilles d'halloween. Merci de m'avoir donné goût à la nature ! Je t'embrasse tendrement.

A Christelle, merci d'être la photographe attitrée de chaque évènement familial, merci pour ta sensibilité et ta générosité.

A Eline ma filleule adorée, la vraie Hermione ma petite princesse rose. **A Loulou et Margo** mes vieux cousins qui mettent l'ambiance comme jaja à Noël.

A Marc, merci d'avoir accepté d'être mon parrain, merci d'avoir toujours été présent pendant toutes ces années et d'avoir pris ton rôle très au sérieux. J'ai été et je suis toujours sensible aux valeurs qui sont les tiennes. **Yvonne,** merci d'avoir accompagné Marc dans cette difficile tâche qu'est celle d'être mon parrain. Je vous aime.

Marie, les frayeurs dans la piscine, les vacances à Aix ou Nancy, que de bons souvenirs. Pourquoi pas un jour un cabinet à deux !

A ma belle-famille

A Nathalie, merci de m'avoir accueillie dans ta famille, merci de m'avoir confié ton fils, merci pour tous ces moments précieux que nous partageons ensemble, merci pour ta générosité. Au-delà d'une relation belle-mère/belle-fille, j'ai trouvé avec toi une véritable complicité.

A Romain et Mathilde : Romano, celui que l'on confond trop souvent avec Géralt De Riv, au meilleur photographe de la famille, merci d'être mon plus fidèle follower Insta. Mathilde**,** la meilleure belle-sœur par alliance que je pouvais espérer ! Merci d'être l'âme artistique de la famille, merci d'avoir été plus que présente pour l'organisation de notre mariage. Je vous souhaite à tous les deux le meilleur dans vos nouveaux projets en bombe et de l'amour toujours !

A Margueritte et Albert, merci pour cette transmission de l'Histoire, ce voyage en Pologne inoubliable pour moi. Merci pour ces discussions passionnées. Merci de m'avoir intégré à votre famille et vos traditions ! Je me sens si bien parmi vous.

A Juan, merci car grâce à vous Nicolas me tanne pour regarder des films de kung fu, de boxe et de moto depuis bientôt 8ans. Merci de lui avoir légué ce caractère qui fait de lui un homme tout en discrétion et en sensibilité (bien cachée).

A Anna et Savador, Merci de m'avoir accueillie avec chaleur et bienveillance, qu'il est facile de se sentir à l'aise dans votre foyer.

A mes amis de Marseille

A Julie, mon coton, mon colonel. Merci d'être mon journal intime ; mon principal traitement contre l'anxiété, ma tutrice et mon amie depuis 10 ans. Que seraient les soirées meufs sans tes histoires de vies sur lesquelles nous pouvons tenir des heures. Merci d'être une adepte des paniers bio et du cours Ju, merci de ne pas pointer du doigt les martyrs, merci pour tes pyjamas. Merci d'être disponible à toutes heures du jour ou de la nuit pour des « urgences bestahs ». Merci de partager cette soirée avec moi. PS : trop hâte d'organiser ton mariaaaage !! <3

A Chlochlo, quand tu lis ça tu me fais 150 squats sinon tu le sais…. Merci d'être un papillon de lumière ; merci d'être toujours partante ; de me sortir de ma grenouillère « allez ça va meuf viiiennns, juste un verre…». Merci d'être dans la compet' TMTC ; Merci d'enflammer le dancefloor comme jaja (sans nous en vrai ya pas de soirée). Merci d'être ma bestah. <3

A Julie, notre princesse à tous, merci de ne jamais me faire oublier l'importance du 13 décembre ; merci d'être une des principales représentantes de la fashion police ; parfois intransigeante… merci de nous faire des « Allemoz ». Et par-dessus tout : merci d'avoir partagé ce poteau à Casté qui restera peut-être la meilleure technique pour se faire une bestah. <3

A Alice, merci de m'accompagner faire le tour de Vauban à des heures tardives.. Merci d'être toujours chaude pour un mysterium. Merci de nous rappeler à tous que la soirée n'est jamais vraiment finie et qu'on peut revenir à 5h hyper fraiche. Merci d'être la plus persévérante des « Iris ». <3

A Vanessa, la comtesse, la voleuse de Birk, merci pour ton humour et ton second degré piquant. Merci de répondre à mes messages avec un délai minimum de 2 mois et quand tu décroches « ouai meuf kestuveux chui entrain de drainer làààà ». Merci de m'avoir accordé le privilège de t'appeler « vaness » <3.

A Loulou, au Dolphin que tu es ! Merci d'être mon éternel rival au blind test (tu le sais en vrai ils nous empêchent d'être des associés). Merci de croire qu'un jour peut-être on sera sur les poteaux. J'espère qu'un jour tu verras la beauté intérieure du coquin et que tu sauras être un tonton digne de ce nom.

A Ben, tu es sans doute la personne que je préfère emboucaner sur cette planète. Merci d'être un super bestoh depuis le début, merci d'être à la fois un soutien solide et le pire des râleurs de France (et surement de Belgique), merci d'essayer de me faire aimer Marseille. Je suis TARPIN désolée pour les ambassadeurs …

A Hugo, que dire à part que si tu te présentes à la mairie de Marseille je vote pour toi direct ! Merci de supporter ces soirées entre médecins, merci de connaitre le Glasgow, merci d'être le tueur de Crest-Voland, merci d'être le sannnng.

A Laurent la plus grosse des mulas, merci d'être un pilier du 5.5, merci de m'accompagner (peut-être à tort) faire des shooter au bar à dix minutes de la fermeture.

A Pierre, merci de désespérément tenter de me battre au blind test depuis tant d'années, merci d'avoir accepté le groupe des bestahs comme tes bestahs. Reviens vite avec ta gonz !

A Jules, Merci Pelo d'être là depuis la P1, ce qui est sûr c'est que je ne sais pas si j'aurais réussi cette année-là sans mes 2 acolytes, merci de m'avoir encouragée quand j'étais au bout du roul'z, merci d'avoir eu l'air serein même quand tu ne l'étais pas, merci d'être toujours là. Et surtout, merci d'être le king des potins et mon ami.

A Thib, à toi aussi merci pour cette année de P1, merci d'avoir apporté ta joie et ta bonne humeur à notre trio… DRUIIIIDE

Et à vous 2 pas merci de ne jamais m'avoir conviée à une réunion du 6 ème étage !

A Ambre et Lucas, les 2 quignons parisiens qui reviennent bientôt au terter pour aller kiffer à VTB ! Hâte que vous arriviez !

A Marie-Pierre et Fernand, merci de nous avoir accueillies chez vous durant cette année si difficile qu'a été la D4 et de nous avoir permis de nous ressourcer dans votre belle région grâce aux tartes au Maroual.

<u>A tous mes co-internes et mes amis de promotion</u>

A Marc, le S. Merci d'être aussi perdu que moi dans ta vie, merci d'être mon soutien téléphonique en fonction des dingueries de la journée. Merci pour toutes ces discussions autour du prosecco à se demander ce qu'on fait encore là. Vivement le mi-temps, les vacances aux Maldives et la retraite à 10K !!

A Clotilde, que dire… merci d'avoir partagé plus qu'un stage avec moi, merci d'être la meilleure conseillère d'écriture de mails ! Merci d'être ma seconde tutrice et de m'apprendre à me tempérer. Rappelle-toi de ta vieille co-interne quand tu seras PU !!

A Elsa, merci pour ton caractère et ton franc parlé, merci pour ton côté parisien que personnellement j'adore !

A Béné, merci d'être la représentante officielle de notre promo (M6 s'en rappelle encore !).

Aux Bestahs du poney ACCCOJM+F : du love depuis toujours

A Cha, merci mon petit Buddha, c'est ensemble que l'on s'est lancé dans cette grande aventure des études de santé ! Merci d'avoir été là au foyer, merci de m'avoir laissé squatter ton tapis les soirs où la concentration n'était plus là et pour ton soutien les jours ou le moral retombait. Merci pour la colloc' des coquines ! Merci de m'avoir appris la recette des pates aux œufs. Merci d'être mon amie depuis toujours et mon petit poulet noir.

A Chloé, la Kiche, merci toutes ces vacances UCPA en bombe et les tours de vélo à puyrik', merci pour toutes ces nights sur aix, les coups au Verdun et nos appels de 1h tous les soirs au lycée. Reviens vite tu nous manques par ici !

A Justine, Merci olfactive pour nos soirées chicha à écouter les Jonas Brothers, merci pour les gâteaux à la semoule. Merci de tenir l'imagerie d'Aix en Provence à bout de bras avec tes 100h/semaine

A Agathe, merci d'être la meuf solide de l'équipe, merci pour ton caractère d'ours grognon qui fait qu'on t'aime tant. T'inquiète un jour « la bise » reviendra en force et tu n'auras plus le choix.

A Frasca, merci pour ton humour, merci d'être la meuf qui se pointe en maillot de bain aux mariages. Largement la maman la plus stylée d'Aix (à l'occaz donne-moi ta vie STPPP) . kiss les cheveux lisses !

A Gautier, la fitness girl, merci à la plus grande mais aussi la plus fragile , la gautier toujours cassée en mille morceaux, qui perds sa voix toux les 15 jours <3

A Océane, merci d'être le flan, le feuillage et tant d'autres choses, merci pour tes phrases que le commun des mortels ne peut pas toujours comprendre.

A Antho, merci de rendre heureuse mon amie, merci d'être le désormais très connu créateur de la chaine « les tutos d'antho bricolo », merci pour tous ces bons moments qu'on passe ensembles à Bormes !

Aux amies du lycée

A Camille et Paolo, le couple le plus sexy de France (et du Portugal), les 2 parents les plus en bombe de la région PACA. Je vous souhaite beaucoup d'amour dans votre belle famille.

A Mélou, merci pour tes histoires coquines !!

Blagues à part, merci mes 2 copines pour ces belles années d'amitié, du lycée à maintenant ! merci pour nos dates à l'Orienthé, nos parties de basket entre midi et deux, et nos histoires de love, nous ne nous voyons certainement pas autant que je le voudrais et je compte bien arranger ça une fois cette thèse terminée <3

Aux « taties soleil »

A Louisiane, merci loulou coiffure d'accepter de te faire embrigader dans tous nos plans les plus sombres avec iannou (TMTC), merci d'être l'amie fidèle d'Orianne, toujours bienveillante. Merci d'avoir été une organisatrice à part entière le jour de mon mariage.

A Elisa, à la grande tatie, à la mère de la plus belle des sylv' à doudoune. A la « Bourrelose » qui frappe tant d'hommes chaque année… pire que le covid cette histoire. Merci d'être toujours là pour ma sœur.

Aux amis de Nico qui sont aussi mes bestohs

A toutes les GIRLZZZ :

Manon, Alex, Agathe, Megan, Marie, Elise, Flora, Mathilde, Léa, Emilie, Céline ; Vous êtes toutes en bombe, merci pour toutes ces années, merci de me traquer sur mes crop tops et mes toutes petites valises, merci d'être des danseuses (main en avant/fesses en arrières) qui mettent le feu à toutes les soirées ! Merci d'être mes meilleures voisines et acolytes de mariages ! Merci pour les EVJF endiablés ! Merci de presque me donner envie d'avoir des enfants avec vos petits bouts ;) .

A tous les BOYZZZ :

Martin, Charlie, François, Alex, Val, Vincent, Momo, Antoine, Julian, Jeremy, Geo ;

Merci d'avoir été « les mecs de la BU », « les bandeaux oranges » et tant d'autres, merci d'être les plus gros ambianceurs du WEI/WED, de ne jamais rater une occasion de mettre la machine à fumée et les lasers. Merci pour la plupart d'avoir été les témoins (voir priest) de mon mariage. Merci pour les soirées jeux de société et les tournois de smash du nouvel an.

A vous tous, merci de faire partie de notre vie avec Nico. J'aurais aimé détailler mais je suis clairement trop en retard… vous savez que je vous remercie chacun pour bien plus que ça…

A mon chien

A Kyubi, mon coquinou, mon roi des bêtises, mon chien d'amour, merci mon sushi de me réveiller tous les matins avec ta petite tête toute fluffy et ton haleine pestilentielle, merci de mettre tes poils sur toutes mes robes préférées, merci de me sauter dessus avec tes grosses pates pleines de boue quand tu ne veux pas rentrer du parc. Je t'aime mon good boy.

A toutes les personnes que j'ai eu la chance de croiser durant mon parcours, merci.

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 10
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....12
I.2.2.4. Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien 13
I.2.3.TAG et neuroanatomie 13
1.2.3.1. Neuroanatomie structurelle....15
1.2.3.2. Neuroanatomie fonctionnelle 16
I.3.Prise en charge thérapeutique du TAG....20
I.3.1. Thérapies cognitivo-comportementales (TCC....21
I.3.2. Traitement pharmacologique....22
I.3.2.1. Antidépresseur....22
I.3.2.1. Alternatives....22
I.3.3. Prise en charge du TAG « résistant »....23
II. STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRANIENNE RÉPÉTÉE....24
II.1. Principe de traitement et mécanisme d'action....24
II.2. La rTMS en pratique....25
II.3. Effets secondaires 27
II.4. Contre-indications....28
II.5. La rTMS dans le TAG....29
II.6. La tomographie par émission monophotonique dans le TAG....33

DEUXIÈME PARTIE : 35
EFFICACITÉ DE LA rTMS DANS LE TAG : UNE ÉTUDE PILOTE....35
I. OBJECTIF....36
II. MATÉRIELS ET MÉTHODES....37
II.1. Population de l'étude 37
II.2. Protocole de rTMS....38
II.3. Recueil des données 39
II.4. Protocole de SPECT 41
II.5. Analyse statistique des données 42
III. RÉSULTATS....42
III.1. La population de l'étude 42
III.2. Résultats principaux 43
III.3. Résultats secondaires 45
III.4. Résultats SPECT....46
III.5. Évènements indésirables 47
IV. DISCUSSION....48
CONCLUSION 54
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES 56
ANNEXES....68

INTRODUCTION

L'anxiété est un état émotionnel qui favorise l'adaptation mais qui, quand elle est excessive, est source de détresse pour l'organisme dont elle détériore les performances.

Elle peut être vue comme un continuum : à un bout de l'échelle, l'anxiété légère peut améliorer la motivation et la productivité, tandis qu'à l'autre bout, l'anxiété intense avec la réponse « *fight or flight* » (« combattre ou fuir ») favorise la survie en réponse au danger.

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 la trouble anxiété généralisée.
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, perturbation 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 associé lui à une diminution de la qualité de vie comparable à celle entrainée 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 probants et leurs proches du 1er 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 jour 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 et les résultats comportementaux du changement de la signalisation montrent que la réduction de la transmission par le récepteur GABA provoque des symptômes associés aux troubles anxieux, le sentiment excessif d'une émotion anxieuse, le comportement d'échappement et l'évitement des situations associées (3).

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 endogène. 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 au 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 périaqueducales 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, entraine une augmentation de l'anxiété et de l'irritabilité. Cependant des taux de 5-HT diminués sont retrouvés dans le liquide cérébrospinal 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. Seuls 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 seraient saturées chez ces patients du fait de l'hypercotisolémie 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 entrainant 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 aigüe (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).

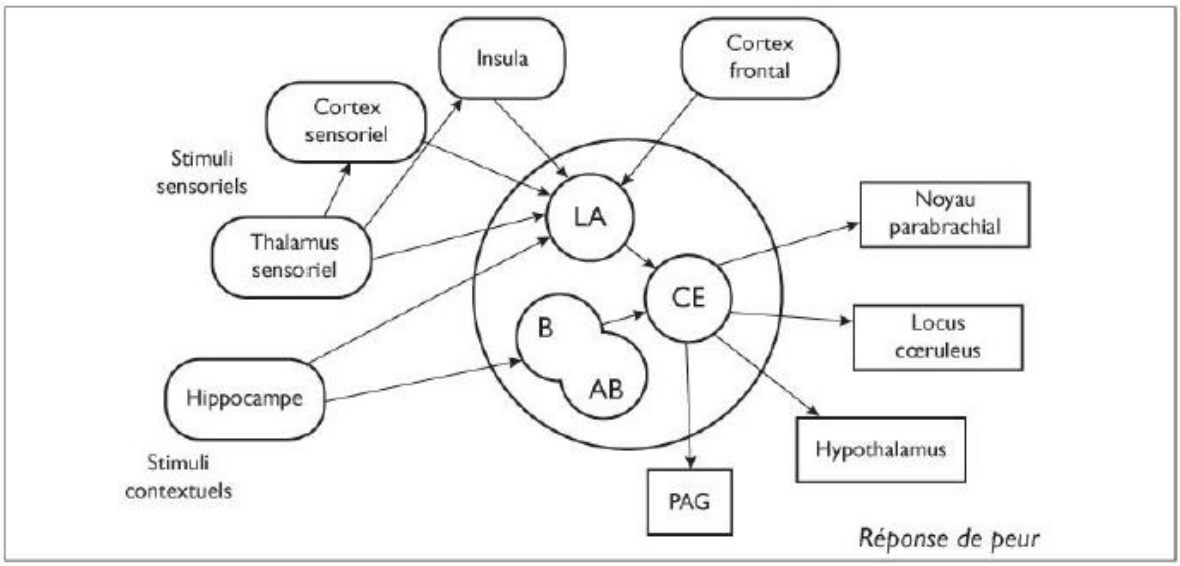

Schéma représentant les afférences et efférences de l'amygdale au centre du circuit de la peur d'après A.Colansati et D.Nutt (2014) ; LA : noyau latéral de l'amygdale ; CE : noyau central de l'amygdale ; B, AB : noyau basal et basal accessoire de l'amygdale.

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

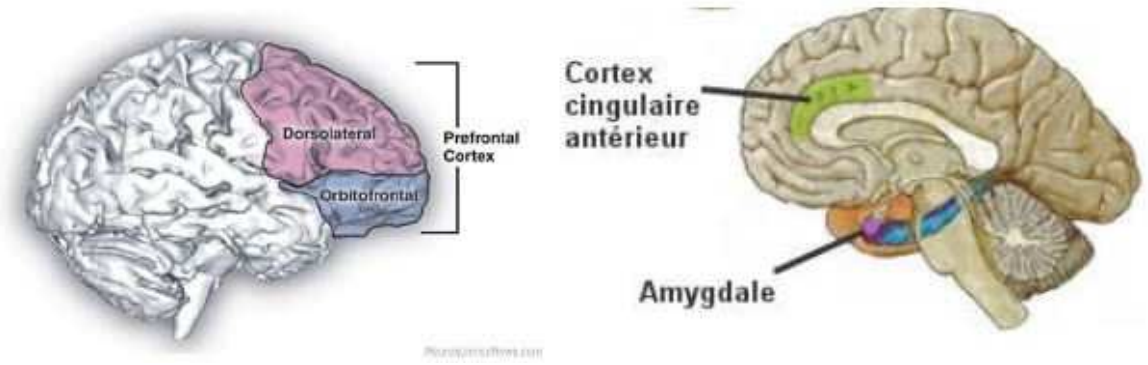

Figure 2. Schématisation des structures cérébrales impliquées dans le TAG : cortex préfrontal, cingulaire antérieur et amygdale.

1.2.3.1. Neuroanatomie structurelle

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

En IRM, le volume de substance grise amygdalienne est majoré 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 par résonance magnétique (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 tache de réévaluation cognitive après stimuli anxiogène (43).
Ces résultats sont en accord avec ceux 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 stimulus 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).

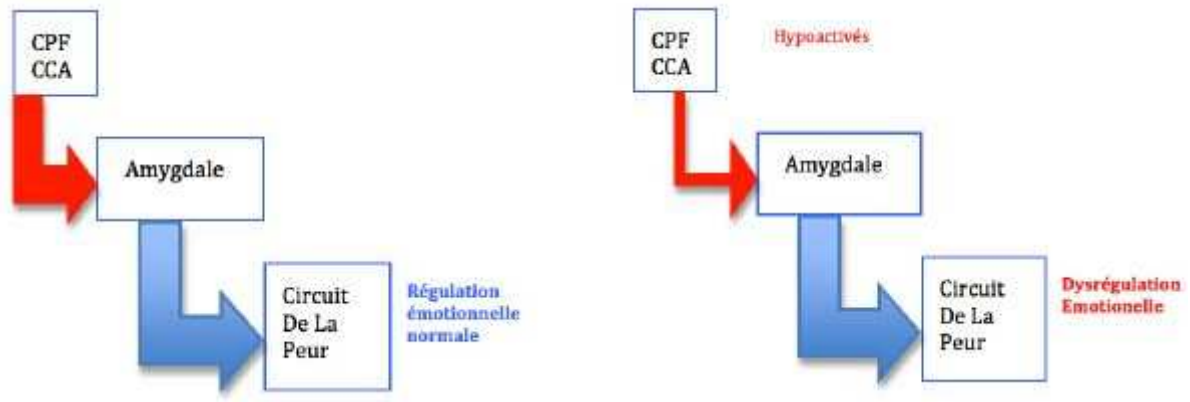

Figure 3 : Schématisation des bases neurologiques du TAG selon Mochcovitch et al.(2015). A gauche : sujet sain. A droite : sujet TAG. En rouge : inhibition, en bleu : stimulation. CPF : cortex préfrontal ; CCA : cortex cingulaire antérieur.

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 évènements 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 apparait 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).

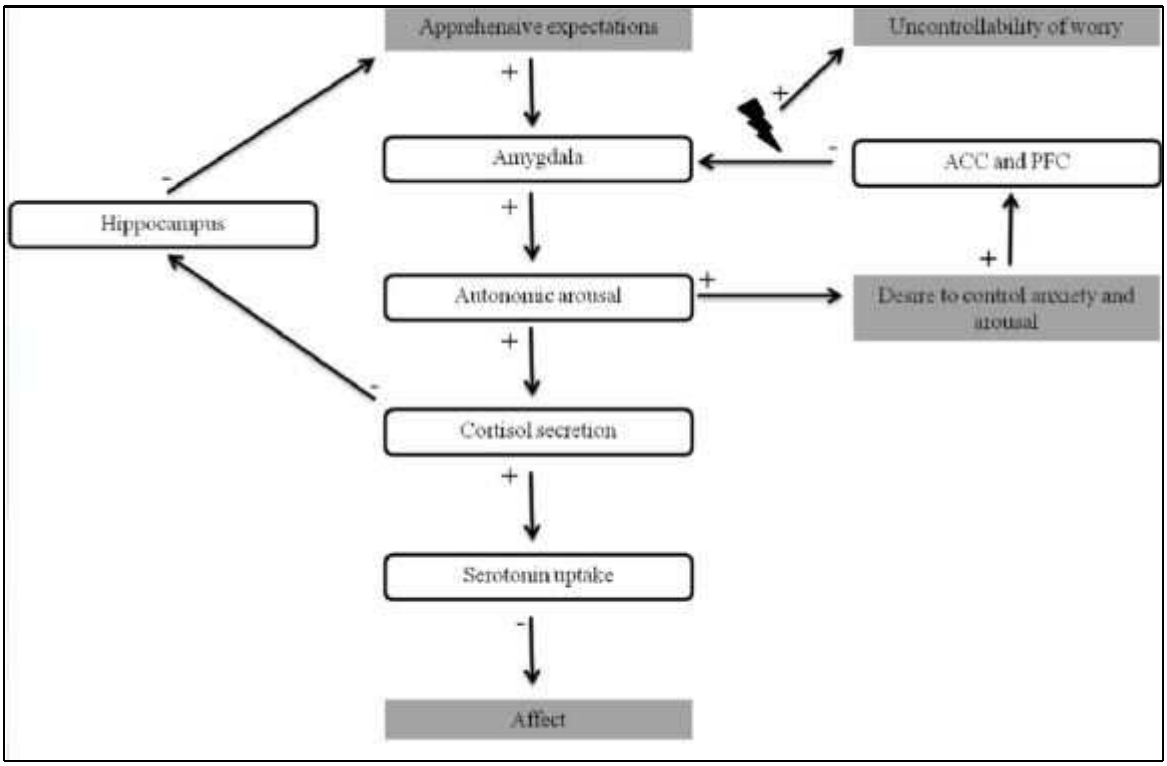

Figure 4 : schématisation du modèle neurobiologique proposé par Hilbert et al. (2014)

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)

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 métaanalyses 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 accessible 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-HT1A. 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 associes. (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 diagnostic, 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 évènements 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 (≤1Hz)	rTMS haute fréquence (>1Hz)
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

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 o 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 cinq, parmi lesquelles trois essais randomisés (83–85-86).

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 (shamrTMS) (taux de réponse de 13%) (87).

La stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral ne serait cependant pour l'instant pas probante. Dans le trouble panique, Mantovani et coll. (88) 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. (89) 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. (77,90–93)

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 (84,94).

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 (95). Ces comparaisons sont à titre purement indicatif, le TAG ne bénéficiant pour l'instant que de trois 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 retrouvé dans deux de ces études. La troisième ciblant le cortex pariétal droit.

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 (96).

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.

Huang et coll. (86) se basent sur les études s'intéressant au TAG en imagerie fonctionnelle montrant une anomalie de la connectivité entre le cortex pariétal postérieur, le CPFLD et l'amygdale (32). Ils font l'hypothèse que la stimulation par rTMS 1 Hz sur le cortex pariétal postérieur droit pourrait moduler le traitement des émotions et les capacités attentionnelles chez les patients présentant un TAG.

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	Huang et coll. 2018, Chine
Objectif	Evaluer l'efficacité de la rTMS guidée par IRMf dans la Réduction des symptômes Du TAG	Montrer l'efficacité de la rTMS bilatérale dans le traitement des symptômes anxieux de TAG comorbide de l'EDM	Evaluerl'efficacité de la rTMS dans le TAG et ses corrélats neuronaux en IRMf	Evaluer l'efficacité thérapeutique de la rTMS dans le TAG	Evaluation de l'efficacité thérapeutique de la rTMS basse fréquence sur les symptômes d'anxiété et d'insomnie
Design	Ouvert Non contrôlé	Ouvert non contrôlé	Contrôlé contre placebo Randomisé Double aveugle	Contrôlé contre placebo Randomisé Double aveugle	Contrôlé contre placebo Randomisé Double aveugle
Critère de jugement principal	Diminution score HAM-A	*__Réponse__ : diminution ≥50% sur la GAD-7 pour le TAG *__Rémission :__ GAD 7 ≤5 pour le TAG	*__Réponse :__ Diminution ≥ 50% sur la HAMA *__Rémission__ : HAM-A ≤ 8 et CGI ≤ 2	*__Réponse :__ Diminution ≥ 50% sur la HAM-A *__Rémission__ : HAM-A ≤ 8 et CGI ≤ 2	*__Réponse :__ Diminution ≥ 50% sur la HAM-A *__Rémission__ : HAM-A ≤ 8
Effectif	10 patients	13 patients	25 patients : *13 rTMS active *12 placebopaint	40 patients : *15 rTMS active *25 placebo	36 patients TAG et insomnie : *18 rTMS active *18 placébo
Psychotropes associés	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	ISRS stable ≥ 3 mois BZD demi-vie courte ≤ 3 fois par semaine
Cible	**CPFDL Droit**	**Bilatérale** CPFDL Droit puis gauche	**CPFDL droit**	**CPFDL droit**	**Cortex pariétal droit**
Protocole de 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	**1Hz** 90% SMR 1500 pulse/séance 10 jours consécutifs
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 pacebo** (hedge g=2,1) 100% de répondeurs dans groupe rTMS <u>1 mois post traitement :</u> **Groupe rTMS : rémission 100%** Groupe placebo : réponse 8%	<u>Post traitement :</u> **Réponse : 44% RTMS 0% placébo** (p=0,003) **Rémission : 27,78% RTMS 0% placébo (p=0,045)** <u>A 1 mois :</u> **Réponse :** 55.56%, RTMS 0.06% placébo (p=0.003) **Rémission** : Non significatif

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

III. La Tomographie par émission monophotonique dans le TAG

La première démonstration de tomographie par émission monophotonique (SPECT) a été faite par Kuhl et Edwards en 1963 (97). Le SPECT est un examen d'imagerie de médecine nucléaire qui utilise des marqueurs radioactifs comme traceurs de l'activité de substances naturelles non radioactive. Il fournit 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. La concentration du marqueur est observée grâce aux rayons gamma émis depuis l'intérieur de l'organisme par désintégration radioactive du traceur administré. Ces rayons sont détectés par gamma caméra en rotation autour du patient. L'image obtenue doit ensuite être reconstruite puis analysée (98)(99).

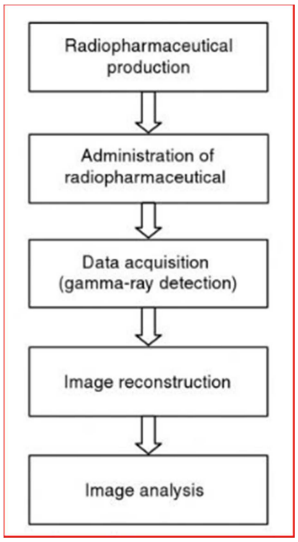

Figure 5 : étapes clefs dans la production de l'image (Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT De Miles N. et coll)

Quelques études se sont intéressées à la perfusion cérébrale en SPECT chez les patients atteints de TAG.

Zhuang et coll a exploré l'utilité de l'imagerie cérébrale 99mTC-ECD SPECT/CT pour évaluer les changements de perfusion corticale et sous-corticale dans le cerveau de patients présentant différents niveaux (faible, modéré, sévère) de trouble anxieux généralisé à partir de l'échelle d'anxiété GAD-7. La perfusion dans le gyrus cingulaire et paracingulaire moyen droit, le précuneus bilatéral et le thalamus gauche du

cerveau avaient tendance à être corrélés négativement avec le niveau de sévérité du TAG. Les patients avec des scores GAD-7 plus élevés avaient plus de modifications de perfusion cérébrale que ceux avec un score faible comparé au groupe témoin (100).

Les modifications de perfusion cérébrale dans le contexte d'un traitement par rTMS ont été plus particulièrement étudiées pour la dépression résistante.

Jha et coll ont utilisé le SPECT pour définir la zone de stimulation de rTMS chez les patients atteints de dépression résistante et ont montré que l'administration de rTMS sur une zone d'hypoperfusion spécifiée par SPECT dans le cortex préfrontal peut avoir un meilleur résultat clinique par rapport au protocole standard (CPFDL gauche) (101).

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 (102). L'identification de telles anomalies chez les patients TAG non répondeurs permettrait de cibler au mieux les patients pouvant bénéficier de la rTMS.

A ce jour aucune étude ne s'est encore intéressée à l'intérêt du SPECT dans le traitement du trouble anxieux généralisé par rTMS. 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 prétraitement du cortex cingulaire antérieur (corrélation positive) et de l'amygdale (corrélation négative) en IRM fonctionnelle, pouvant témoigner d'une régulation émotionnelle conservée par rapport à d'autres patients plus sévères (45)(46).

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 entrainées 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*.(104). La collecte des données s'étend sur la période 2017- 2020, ce travail s'inscrit dans la continuité d'une étude réalisée sur le même sujet en 2017 (103).

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 psychothérapique 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 psychoactive
- 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 entrainer un potentiel évoqué moteur (PEM) supérieur ou égal à 50 µV au niveau d'un muscle cible controlatéral, ici le court abducteur du pouce gauche après stimulation du cortex moteur droit, la bobine étant placée de façon tangentielle et orientée à 45 ° par rapport au plan sagittal (105).

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 (106). 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) (107)* :

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 (108). 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 (109).

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)* (110) (111)

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 (112). (Annexe 3)

- *Le questionnaire court sur les symptômes de la dépression (QIDSSR16)* :

Il s'agit d'un auto-questionnaire 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 (113). (Annexe 4). 0-5= absence de dépression, 6- 10= dépression légère, 11-15= dépression modérée, 16-20= dépression sévère, 21-27= dépression très sévère.

- *La clinical global impression severity scale (CGI-S)* (114) :

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* (115) :

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 et marital

- les caractéristiques cliniques : durée d'évolution de la maladie, nombre d'antidépresseurs essayés, 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

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 [99mTc]-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 (déviation 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. Le seuil de significativité retenu pour les tests a été défini pour $p < 0,05$.

III. RÉSULTATS

III.1. La population de l'étude :

Sur les vingt sujets initialement inclus, dix-sept ont complété l'ensemble du protocole thérapeutique. Trois sorties d'étude sont à recenser ; une pour des difficultés à se rendre aux séances du fait d'un éloignement géographique important, une autre pour des difficultés d'organisation et d'emploi du temps, un sujet a dû être exclu de l'analyse statistique car son dossier d'imagerie n'a pas pu être retrouvé. Parmi les dix-sept patients ayant complété le protocole, on compte douze femmes et six hommes, avec une moyenne d'âge de 41,71 ans.

Chez la majorité des sujets (n=10), on retrouve une comorbidité anxieuse, et pour quatre 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 neuf sujets, la plus fréquente étant un épisode dépressif persistant. De plus, cinq sujets ont également présenté un épisode dépressif caractérisé par le passé.

Quinze sujets avaient un traitement psychotrope en cours, dont six avaient au moins une prescription de benzodiazépines, onze avaient un antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine et trois un antidépresseur « autre ». Deux patients étaient sous neuroleptique thymorégulateur (quétiapine, aripiprazole), l'un pour une suspicion ancienne de trouble bipolaire non retrouvé à l'inclusion et l'autre pour un trouble bipolaire stable durant notre étude (Tableau 3).

La durée moyenne d'évolution de la maladie au moment du début du protocole était de 9,92± 6,88 ans. Le nombre moyen de traitements antidépresseurs essayés avant l'inclusion était de 3,23± 2,58 par patient.

Caractéristiques	Valeurs
Sexe (n)	
Femme	11
Homme	6
Age (an) (moyenne {DS})	41,71 (11,51)
Situation professionnelle (n)	
Avec emploi	6
Sans emploi	2
Invalidité	9
Statut Marital (n)	
Marié	5
Célibataire	6
Divorcé	2
Non précisé	4
Comorbidité anxieuse (n)	
Oui	10
≥2 autres troubles	4
Phobie sociale	5
Agoraphobie	4
Phobie spécifique	3
TOC	3
Trouble panique	4
Comorbidité thymique (n)	
Oui	9
Episode dépressif caractérisé actuel	0
Episode dépressif caractérisé passé	5
Episode dépressif persistant	6
Traitement psychotrope associé (n)	
Oui	15
Benzodiazépine	6
ISRS et ISRNa	11
Antidépresseur autre	3
Neuroleptique thymorégulateur	2

Tableau 3 : Caractéristiques principales des sujets à l'inclusion (n=18)

III.2. Résultats principaux

La diminution des scores avant (25,41± 5,52) et après traitement (17,00± 6,823)sur l'échelle d'anxiété d'Hamilton étaient de 33,1% soit de 8,41± 5,60 points. Cette différence était statistiquement significative (Z= -3,48 ; p<0,001).

Les patients répondeurs étaient au nombre de sept et représentaient 41,18% de l'effectif. 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 T0	HAM-A T1	PSWQ T0	PSWQ T1	QIDS T0	QIDS T1	SF12 PCS T0	SF12 PCS T1	SF12 MCS T0	SF12 MCS T1	CGI T0	CGI T1	SPECT OCC T0	SPECT OCC T1
1	22	11	68	44	8	5	54,74	57,9	31,57	44,78	4	2	65,63	70,75
2	29	17	77	76	6	6	39,85	54,37	31,22	32,08	6	6	73,22	73,29
3	25	17	34	33	6	5	40,3	53,77	61,65	55,04	4	4	65,66	75,21
4	13	6	64	49	16	5	40,09	48,96	26,9	35,39	3	1	70,18	74,09
5	20	7	66	50	11	3	60,57	55,99	20,71	34,62	5	2	70,30	73,12
6	18	9	68	48	17	10	55,77	56,17	22,9	26,71	4	2	70,30	73,12
7	29	14	73	61	15	10	39,85	56,92	31,22	38,16	5	3	77,38	77,38
8	20	14	70	66	13	8	38,55	40,02	37,84	42,78	5	4	72,29	75,89
9	25	23	77	72	17	15	DM	30,96	DM	40,19	4	4	80,66	91,81
10	24	28	54	79	9	9	58,79	59,06	33,05	20,48	5	5	84,71	84,18
11	33	16	77	75	20	2	42,04	39,51	14,58	46,45	5	3	78,55	80,77
12	29	24	61	62	11	8	54,85	47,343	28,51	39,67	3	3	64,21	66,34
13	34	20	66	59	18	15	42,71	44,7	28,81	37,74	5	3	75,21	75,85
14	29	24	71	65	14	11	56,38	58,05	30,44	35,9	4	3	72,16	77,73
15	30	22	69	52	18	13	40,05	51,59	32,31	17,11	5	5	72,59	80,67
16	25	11	47	24	14	4	15,72	23,4	48,8	54,81	3	1	79,62	82,98
17	27	26	76	75	8	5	54,28	57,58	23,86	24,85	DM	DM	82,39	84,06

*Tableau 4 : Résultats des scores à t0 et t1 sur les échelles psychométriques. * : 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 SPECT OCC : Modifications de la perfusion cérébrale du lobe occipital. DM : données manquantes.*

Echelles	**t0**		**t1**		**Wilcoxon**	
n=17	*moyenne*	*DS*	*Moyenne*	*DS*	*Z*	*p*
HAM-A	25,41	5,52	17,00	6,82	-3,48	<0,001*
PSQW	65,76	11,53	58,24	15,68	-2,70	0,007*
QIDS	13,00	4,46	7,88	4,01	-3,42	0,001*
SF12-PCS	45,92	11,50	50,32	9,63	-2,10	0,036*
SF12-MCS	31,52	11,03	36,65	10,99	-1,75	0,079
CGI	4,38	0,89	3,19	1,42	-2,91	0,004*
SPECT OCC	73,83	6,02	77,45	6,11	-3,43	0,001*

*Tableau 5 : Évolution des moyennes de scores d'anxiété, de dépression et de qualité de vie avant et après rTMS (n=17). 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) ; SPECT OCC : Modifications de la perfusion cérébrale du lobe occipital. * p<0,05*

La majorité des patients non répondeurs présentaient également une diminution significative du score HAM-A d'en moyenne 5,70 points (± 5,27, p= 0,008) sans pour autant remplir le critère de jugement principal.

Chez les patients non répondeurs (n=10), six patients sont passés d'un niveau d'anxiété sévère à modéré, un patient d'un niveau modéré à léger et quatre sont restés à un niveau sévère. Chez un seul sujet, une augmentation du score d'anxiété d'Hamilton a été observée, sujet présentant avant et après le protocole un niveau sévère d'anxiété.

III.3. Résultats secondaires

La tendance aux inquiétudes mesurée sur l'échelle de Penn State diminuait significativement de 7,53 points en moyenne correspondant au passage d'une anxiété très sévère (t0 : 65,76± 11,53) à une anxiété sévère (t1 : 58,24± 15,68).

L'analyse statistique retrouve une diminution significative (Z= -3,42, p= 0,001) avant (13,00± 4,46) et après (7,88± 4,01) rTMS des symptômes dépressifs. Leur sévérité passait donc de modérée (t0) à légère (t1). Sept sujets avaient à t0 un score de QIDS >15 correspondants à des critères de symptômes dépressifs sévère. A la fin du protocole de rTMS, sept patients ne présentaient plus de symptômes dépressifs avec un score ≤5 sur l'échelle QIDS.

Une amélioration statistiquement significative, est également retrouvée pour le score de qualité de vie physique (t0 = 45,92 ±11,50 ; t1 = 50,32 ±9,63) (Z=-2,10 ; p= 0,036). Une augmentation des scores de qualité de vie psychique avant et après rTMS était observée sans pour autant être significative (t0 : 31,52±11.03 ; t1 : 36,65±10,99, Z= -1.75, p=0.079).
Quatre patients, par ailleurs non répondeurs, ont vu leur score de santé mentale diminué ou inchangé à t1, le reste des sujets avait un score post-rTMS plus élevé qu'à t0 sur le versant psychique de la SF12.

Enfin, les modifications pré et post rTMS des scores CGI reflètent les résultats principaux : une diminution significative de la sévérité des troubles est constatée avant et après le protocole (t0 : 4,38± 0,89, t1 :3,19± 1,42, Z= -2.91, p=0,004)

III.4. Résultats SPECT

L'analyse des résultats de SPECT avant et après le protocole de rTMS, a mis en évidence des hypoperfusions du cortex visuel primaire ou cuneus (t0 :73,83±6,02), améliorées après 3 semaines de stimulations (t1 :77,45± 6,11) (Z= -3,43, p= ,001).

Il a été retrouvé comme statistiquement significative, l'association entre l'hypoperfusion occipitale à t0 et l'amélioration du score PSWQ à t1 (p=0.019).

Cette hypoperfusion serait donc un biomarqueur de la réponse à la rTMS.

n=17	Perfusion occipitale t0	Perfusion occipitale DR
PSWQ t1 Coefficient de corrélation Signification asymptotique	 0,563 0,019	
PSQW DA Coefficient de corrélation Signification asymptotique		 -0,528 0,029

Tableau 6 : analyse statistique, corrélations non paramétriques.

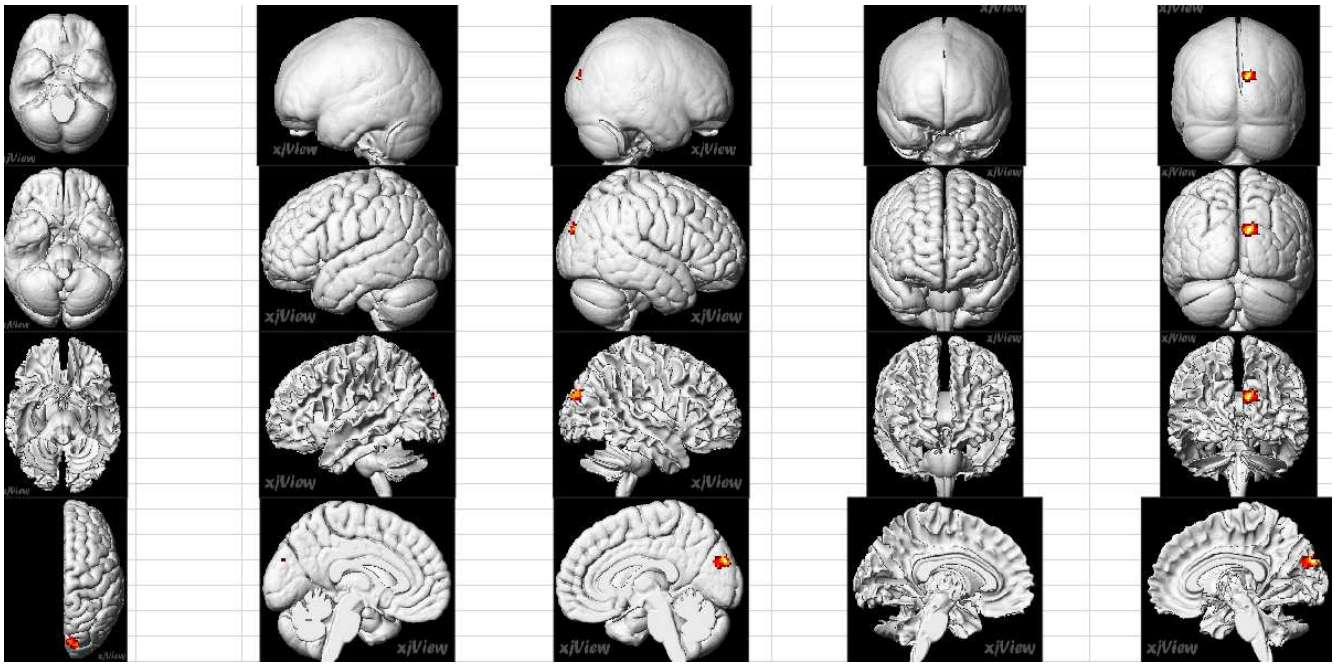

Figure 6, analyse voxel à voxel des SPECT pré et post TMS, mise en évidence d'une hypoperfusion du cortex occipital.

III.5. Evènements indésirables

6 sujets ont présenté des céphalées après les premières séances la plupart cédant spontanément ou après la prise d'un antalgique de palier 1. 4 sujets décrivaient une somnolence ou une plus grande fatigabilité en début de protocole.
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).

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. 41,18% des sujets ont été considérés comme répondeurs selon le critère de jugement principal. 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 Bystristky et coll. (82), on retrouve une diminution significative de plus de 50% des scores moyens de la HAM-A avant (24,80± 7,37) et après rTMS (7,30 ±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 ± 7,77) et post rTMS (61,73 ±8,80) (t= 2,59 ; p<0,05) seulement dans le groupe rTMS.

Dans notre étude, 15 sujets sur 17 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 attrait 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 31,52 pour le sous-score mental MCS avant traitement, témoignant de l'impact du TAG sur le fonctionnement global des sujets (116). 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 (117). En post rTMS, l'ensemble des patients répondeurs ont vu leur score de qualité de vie psychique 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 avions 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 ultrabrèves 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 (118). Bien que prometteuse dans le traitement de la dépression (119), 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 (120). 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 (91)(90).

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 tache 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 côté 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, 121).

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.

Une récente méta-analyse incluant les articles évoqués précédemment conclue à une haute hétérogénéité des études disponibles en termes de paramètres de stimulation ne permet pas de conclure à des recommandations sur un protocole unique. En effet, sur les 4 essais réalisés seuls ceux de Diklov et coll et de Difenback et coll sont considérées comme à haut niveau de preuve du fait des nombreux biais et limitations présents dans les 2 autres. Les auteurs proposent cependant de soutenir l'utilisation d'une basse fréquence de 1 Hz TMS pendant 15 min (900 impulsions totales; 90% du seuil moteur au repos) sur la droite DLPFC pendant au moins 5 séances par semaine pendant 4 semaines(132).

Notre étude a montré une hypoperfusion occipitale sur les imageries de SPECT pré rTMS. Nos résultats suggèrent un lien significatif entre la diminution de perfusion cérébrale au niveau du cuneus et l'amélioration des scores d'anxiété sur l'échelle de Penn State. Le cortex visuel est la région corticale principale du cerveau qui reçoit, intègre et traite les informations visuelles transmises par les rétines. Les études en IRMf ont retrouvé une activité plus faible du cuneus lors de la présentation de stimuli anxiogènes aux patients TAG (122) (123).

Il a également été identifié une anomalie de la connectivité fonctionnelle du cuneus avec d'autres structures cérébrales chez les patients TAG (124), et dans l'étude de Cui et coll, elle était corrélée à la sévérité des symptômes (125). La connectivité fonctionnelle du cuneus était améliorée chez les personnes âgées après 3 semaines de traitement antidépresseur selon Karim et coll (126).

Le lien entre l'activité du cortex visuel primaire et le TAG est encore peu étudié et nos résultats doivent être confirmés sur de plus grands échantillons. Les imageries fonctionnelles retrouvant habituellement des anomalies au niveau des structure frontales et limbiques (45)(46).

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.

Les difficultés d'inclusions sont aussi en lien avec la réalisation des SPECT avant et après traitement par rTMS, examens vécus comme particulièrement anxiogènes par les patients de notre étude.

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, Fitgzerald 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 (127). 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 minorer 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 (128) (129).

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. (130) 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.
L'imagerie cérébrale associée à une thérapie par rTMS a mis en avant des régions cérébrales encore peu explorées dans ce trouble, ces résultats nécessitant également des études sur un plus grand nombre de sujet afin de mieux appréhender les bases neurophysiologiques du TAG et de déterminer la valeur prédictive des modifications de perfusion cérébrale dans la réponse à la rTMS.

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 (131).
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.

REFERENCES 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. Ansseau M, Boulenger J-P. 17. Trouble anxieux généralisé; Lavoisier; 2015

3. Ansseau 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 lapopulation 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. Cougle 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. Hettema 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 JPsychiatry. 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 metaanalysis. 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, placebocontrolled 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 [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. Huang Z, Li Y, Bianchi MT, Zhan S, Jiang F, Li N, Ding Y. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the right parietal cortex for comorbid generalized anxiety disorder and insomnia: A randomized, double-blind, sham-controlled pilot study. Brain Stimulation Sep-Oct 2018;11(5):1103-1109.

87. Berlim MT, Neufeld NH, Van den Eynde F. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory metaanalysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res. 2013 Aug;47(8):999–1006.

88. 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.

89. 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.

90. 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.

91. 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).

92. Pigot M, Loo C, Sachdev P. Repetitive transcranial magnetic stimulation as treatment for anxiety disorders. Expert Rev Neurother. 2008 Oct;8(10):1449–55.

93. 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.

94. 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.

95. 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.

96. 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.

97. BF Hutton. The origins of SPECT and SPECT/CT. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2014 May;41 Suppl 1:S3-16.

98. MN. Wernick, JN. Aarsvold. Emission Tomography: The Fundamentals of PET and SPECT. ELSEVIER 2004

99. BL Holman, SS Tumeh. Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Applications and Potential. JAMA 1990 Jan 26;263(4):561-4.

100. L Zhuang, S Shenxun, L Xingdang. [Evaluation of 99mTc-ECD SPECT/CT brain imaging with scenium analysis in patients with generalized anxiety disorder]**.** Zhonghua Yi Xue Za Zhi. 2015 Apr 7;95(13):1017-20.

101. S Jha, RK Chadda, N Kumar, CS Bal. Brain SPECT guided repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in treatment resistant major depressive disorder. Asian J Psychiatr . 2016 Jun;21:1-6.

102. R Richieri, L Boyer, J Farisse, C Colavolpe, O Mundler, C Lancon, E Guedj. Predictive value of brain perfusion SPECT for rTMS response in pharmacoresistant depression. Eur J Nucl Med Mol Imaging . 2011 Sep;38(9):1715-22.

103. Efficacité de la stimulation magnétique transcranienne répétée dans le trouble anxieux généralisé. THÈSE, FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE. 16 Novembre 2017 Par Madame Lorène HONOMOU

104. Sheehan DV, Lecrubier Y, Janvas J et al. Mini International Neuropsychiatric Interview Version 4.4 (MINI). Tampa, FL: University of South Florida.; 1994.

105. 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

106. 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.

107. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. Br J Med Psychol. 1959;32(1):50–5.

108. Poirot I. Méthodes d'évaluation des troubles anxieux (2e partie). Médecine Sommeil. 2005 Dec 1;2(6):37–40.

109. 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.

110. 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.

111. 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.

112. 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.

113. 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.

114. Busner J, Targum SD. The Clinical Global Impressions Scale. Psychiatry Edgmont. 2007 Jul;4(7):28–37.

115. 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.

116. 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.

117. 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.

118. 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.

119. Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory metaanalysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res. 2017 Jul;90:102–9.

120. Diefenbach GJ, Bragdon L, Goethe JW. Treating anxious depression using repetitive transcranial magnetic stimulation. J Affect Disord. 2013 Oct;151(1):365–8.

121. 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.

122. T. Huff, N. Mahabadi, P. Tadi. Neuroanatomy, Visual Cortex. StatPearls Publishing; 2020 Jan.020 Jul 31

123. SchmoleskyHelga Kolb, E. Fernandez, R. Nelson. The Primary Visual Cortex M. The Organization of the Retina and Visual System. University of Utah Health Sciences Center; 1995–.2005 May 1 [updated 2007 Jun 14].

124. CM. Moon, GJ. Jeong. Functional neuroanatomy on the working memory under emotional distraction in patients with generalized anxiety disorder. Psychiatry Clin Neurosci. 2015 Oct;69(10):609-19. Epub 2015 Apr 21.

125. F. Yang, L. Fan, T. Zhai. Decreased Intrinsic Functional Connectivity in First-Episode, Drug-Naive Adolescents With Generalized Anxiety Disorder. Front Hum Neurosci. 2019 Jan 11;12:539.

126.. Karim, D. Larisa Tudorascu, H. Aizenstein. Emotion Reactivity and Cerebrovascular Burden in Late-Life GAD: A Neuroimaging Study. H.. Am J Geriatr Psychiatry. 2016 Nov;24(11):1040-1050

127. 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 treatmentresistant depression. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. 2009 Apr;34(5):1255–62.

128. 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.

129. 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.

130. 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.

131. 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.

132. Sagliano L, Atripaldi D, De Vita D, D'Olimpio F, Trojano L. Non-invasive brain stimulation in generalized anxiety disorder: A systematic review. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2019 Jul 13;93:31-38.

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 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, ballonement, 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 : Tendu, 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 REPONSE QUI VOUS DECRIT 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.

Veuillez 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.

Veuillez 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 perse, 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 positon 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 admise 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.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés.
Reçue 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.

Contexte

Le trouble anxieux généralisé (TAG) est un des troubles anxieux les plus fréquents, avec une prévalence vie entière de 6% en France. Il s'agit d'un trouble à forte comorbidité, dont l'évolution est émaillée par des complications psychiatriques et socioprofessionnelles à l'origine d'une qualité de vie diminuée. Or, le taux de rémission chez les patients TAG est médiocre, nombre d'entre eux ne répondant pas au traitement de première intention. Objectif

Nous avons cherché à évaluer l'efficacité d'une technique de stimulation cérébrale non invasive, la stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) dans l'amélioration des symptômes anxieux, dépressifs et de la qualité de vie dans le TAG ainsi que la valeur prédictive des modifications de perfusion cérébrale sur la réponse à la rTMS.

Méthodologie

20 patients ont été inclus dans l'étude. Le protocole de rTMs consistait en 15 séances de stimulations à basse fréquence (1Hz) sur trois semaines, ciblant le cortex préfrontal dorso-latéral droit. La réponse était définie comme une diminution post rTMS de 50% du score de base sur l'échelle Hamilton anxiété (HAM-A) et la rémission comme un score inférieur ou égal à 8 sur cette même échelle. La tendance à l'inquiétude, les dimensions dépressives et la qualité de vie étaient mesurées respectivement par les échelles PSWQ, QIDS-SR16 et la SF-12. Un SPECT avec mesure de la perfusion cérébrale a été réalisé pré et post rTMS.

Résultats

17 patients ont complété le protocole à ce jour. 7 patients sont répondeurs, dont 2 en rémission. On retrouve une diminution significative de 33,1% ($Z = -3,48$; $p = <0,001$)des scores avant (25,41 ±5,52) et après (17,00 ±6,82) rTMS sur l'échelle Hamilton-A.

Des améliorations statistiquement significatives sont constatées pour l'ensemble des critères de jugements secondaires. L'analyse de la perfusion cérébrale retrouve une hypoperfusion du cuneus pré rTMS associée de manière significative avec une diminution des scores d'anxiété en post rTMS.

Discussion

Ces résultats sont congruents aux études réalisées précédemment, utilisant cependant des protocoles de stimulations différents. Notre étude est la seule à s'être intéressée à l'impact de la rTMS sur la qualité de vie globale des patients, qui s'est avéré positif. Devant le faible effectif de notre échantillon, il conviendra de tester les paramètres utilisés dans une étude randomisée à plus grand effectif.

Conclusion

Les résultats de cette étude confirment l'intérêt de la rTMS dans la prise en charge de l'ensemble des symptômes accompagnant le TAG, et ouvrent de futures perspectives autres que pharmacologiques et psychothérapiques pour les patients résistants à ces thérapeutiques.

Mots clés : trouble anxieux généralisé, stimulation magnétique transcrânienne, trouble anxieux généralisé résistant, SPECT