
12

Neuro-imagerie et neuro-modulation non invasive dans le syndrome fibromyalgique

Le syndrome fibromyalgique (SFM) est caractérisé par des douleurs diffuses chroniques associées à d'autres symptômes dont des troubles du sommeil, un trouble cognitif et des symptômes anxio-dépressifs (Wolfe et coll., 2013 ; Walitt et coll., 2015). Si des pistes émergent quant aux mécanismes à l'origine de la douleur diffuse chronique dans la fibromyalgie (FM) comme souligné dans le chapitre « Neurobiologie de la douleur chronique dans la fibromyalgie et biomarqueurs », les mécanismes physiopathologiques à l'origine de syndrome restent très mal compris. Avec le développement de méthodes non invasives d'analyse du fonctionnement du cerveau en neuro-imagerie, de nouvelles pistes se sont ouvertes quant à l'exploration des bases cérébrales de la douleur (pour revues voir Kupers et Kehlet, 2006 ; Apkarian, 2010 ; Tracey 2011 ; Garcia-Larrea et Peyron, 2013). Les travaux utilisant ces techniques d'analyse ont montré que l'application d'un stimulus nociceptif induisait l'activation d'un ensemble d'aires corticales et sous-corticales appelé matrice de la douleur. Au niveau cortical, cet ensemble inclut le cortex somatosensoriel primaire (SI), le cortex somatosensoriel secondaire (SII), le cortex postérieur pariétal (PPC), l'insula, le cortex cingulaire antérieur (ACC), la partie rostrale (subgénual) de l'ACC (rACC), le cortex préfrontal dorsolatéral (DL-PFC) et orbitofrontal (OrbitofrC) ainsi que le cortex moteur supplémentaire (SMA). Les structures sous-corticales qui sont classiquement liées à la matrice de la douleur sont le thalamus, l'amygdale, la substance grise périaqueducale (PAG) et les noyaux accumbens (NAccumb). Quelques remarques s'imposent ici. Toutes ces zones ne sont pas nécessairement activées dans leur ensemble en réponse à une stimulation douloureuse. De plus, il n'y a pas de réel consensus quant au nombre minimal de structures considérées comme devant être activées pour générer une sensation de douleur. Ensuite, les zones de la matrice de la douleur ne sont pas exclusivement activées par des stimuli nociceptifs : elles peuvent l'être par des stimulations non douloureuses comme par exemple le toucher, la chaleur,

les caresses ou encore par des stimuli intéroceptifs comme la faim, la soif ou la conscience du battement du cœur. Certains auteurs ont suggéré que le concept de matrice de la douleur était trop aspécifique et que la plus grande partie des réponses des zones la composant reflétait l'activité des processus attentionnels ou cognitifs et non des réponses spécifiques à la douleur (Mouraux et coll., 2011 ; Mouraux et Iannetti, 2018). Sur la base des travaux de Melzack et Wall, il est possible de regrouper les zones de la matrice de la douleur selon les fonctions spécifiques qu'elles jouent dans les mécanismes et la modulation de la douleur (Melzack et Wall, 1965). La figure 12.1 illustre ces zones cérébrales qui font partie de la matrice de la douleur. Les structures faisant partie du système ascendant latéral spinothalamique, comme les noyaux ventro-postérieurs du thalamus, le SI, SII et l'insula postérieure, seraient davantage impliquées dans l'aspect sensori-discriminatif de la douleur. L'insula antérieure, l'ACC et les zones qui font partie du système spinothalamique médian, comme le tronc cérébral, les noyaux ventro-médians du thalamus, le système limbique et le cortex orbitofrontal, seraient quant à eux davantage impliqués dans les aspects affectifs et motivationnels de la douleur. Le troisième sous-circuit, qui inclut le cortex inférieur pariétal, est impliqué dans des fonctions associatives de la douleur. Enfin, le PAG, le rACC et le DL-PFC sont impliqués dans la modulation de la douleur (Garcia-Larrea et Peyron, 2013).

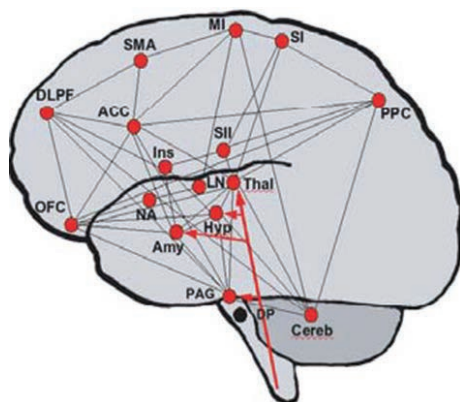


Figure 12.1 : Représentation schématique latérale d'un cerveau et localisation de la matrice de la douleur (adaptée de Kupers et Kehlet, 2006)

Les structures cérébrales anatomiques sont représentées par des points rouges. Le trait rouge représente l'information nociceptive ascendante. Les traits gris représentent les connexions entre les régions composant la matrice de la douleur au sein du cerveau. Abréviations : ACC : *anterior cingulate cortex* ; Amy : *amygdala* ; Cereb : *cerebellum* ; DLPF : *dorsolateral prefrontal cortex* ; Hyp : *hypothalamus* ; Ins : *insula* ; LN : *lenticular nucleus* ; MI : *primary motor cortex* ; NA : *nucleus accumbens* ; PAG : *periaqueductal grey* ; OFC : *orbitofrontal cortex* ; SI : *primary sensory cortex* ; SII : *secondary somato-sensory cortex* ; Thal : *thalamus*.

Un concept important pour la compréhension de ce chapitre est le *default mode network*¹⁷³ (DMN). Ce réseau neuronal est composé de zones fonctionnelles du cerveau fortement corrélées entre elles qui se désactivent en réponse à une stimulation externe, douloureuse ou autre (Raichle, 2015). Les structures cérébrales qui font partie du DMN sont le cortex cingulaire postérieur et le précuneus, le cortex médial préfrontal ventral et dorsal, le cortex latéral temporal, le lobule inférieur pariétal et le complexe hippocampique (figure 12.2). Ce réseau est fortement activé lorsque la personne est dans un état de « vagabondage d'esprit » ou de rêvasserie. Le DMN est également actif lorsque la personne pense aux autres, pense à elle-même, se souvient du passé et planifie pour l'avenir.

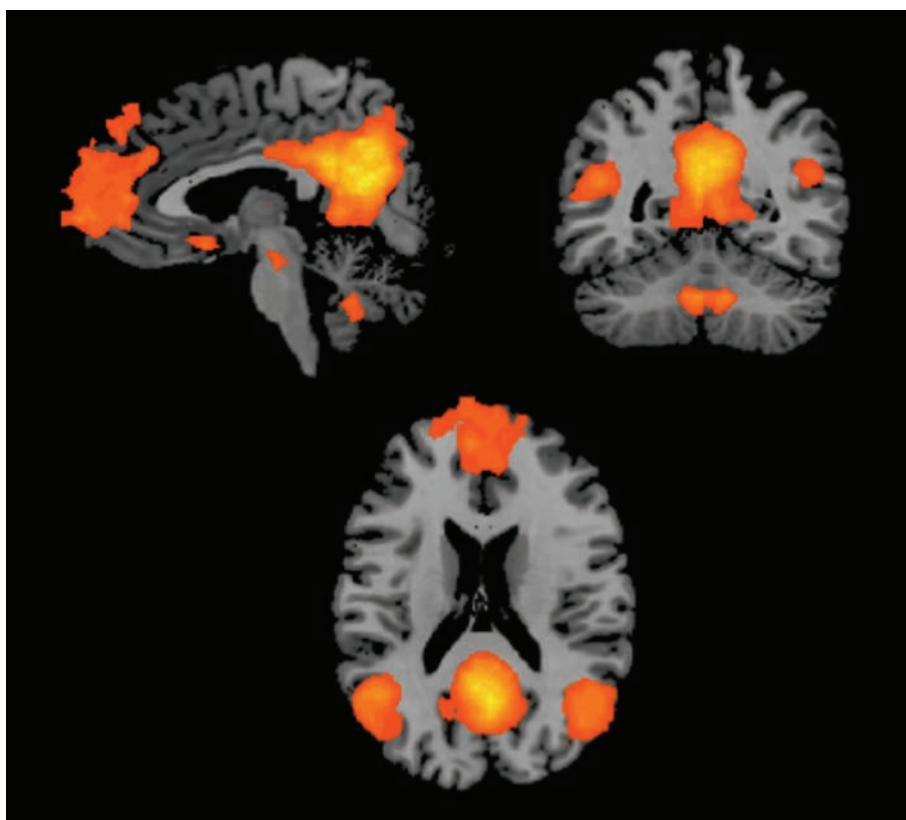


Figure 12.2 : Localisation du *default mode network* (DMN) du cerveau sur des images en IRM en coupe sagittale (en haut, à gauche), coronale (en haut, à droite) et horizontale (en bas). Les régions en couleur font partie du DMN et sont activées plus fortement quand le sujet se concentre sur ses propres pensées.

173. Que l'on peut littéralement traduire par le « réseau du mode par défaut ».

Le DMN est perturbé dans plusieurs situations pathologiques comme la maladie d'Alzheimer, la dépression, les troubles du spectre autistique ou encore la schizophrénie (Whitfield-Gabrieli et Ford, 2012) et dans des situations de douleurs chroniques (Baliki et coll., 2008). L'activité du DMN et sa connexion avec la matrice de la douleur sont de plus en plus utilisées pour mieux comprendre les mécanismes centraux qui sous-tendent la sensation chronique de douleur (Baliki et coll., 2014).

Diverses techniques d'imagerie sont utilisables pour étudier le fonctionnement du cerveau de manière non invasive : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), tomographie par émission de positons (TEP), magnétoencéphalographie (MEG), spectroscopie (H-MRS), électroencéphalographie (EEG), laser-Doppler tomographie, tomographie par émission monophotonique (TEP) et spectroscopie dans l'infrarouge proche (SPIR). Les techniques les plus couramment utilisées de nos jours sont l'IRMf et la TEP (Raichle, 2009).

Neuro-imagerie dans le syndrome fibromyalgique

Études menées en imagerie fonctionnelle

Altérations des réponses aux stimuli douloureux évoqués

Un total de 16 études, incluant 324 patients atteints de FM et 276 contrôles sains, a été retenu dans cette analyse (Staud et coll., 2008 ; Burgmer et coll., 2009 ; Jensen et coll., 2009a ; Pujol et coll., 2009 ; Burgmer et coll., 2010 ; Diers et coll., 2011 ; Duschek et coll., 2012 ; Jensen et coll., 2012b ; Staud et coll., 2012 ; Fallon et coll., 2013 ; Maestu et coll., 2013 ; López-Solá et coll., 2014 ; Uceyler et coll., 2015 ; Kosek et coll., 2016 ; Montoro et coll., 2016 ; López-Solá et coll., 2017). L'âge moyen des patients était de 48 ± 7 ans et 99 % des participants étaient des femmes (tableau 12.I). La durée moyenne de la FM était de 11 ± 7 années (de 5 à 24 ans). La vaste majorité des études utilise de l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle ou IRMf ($n = 11$), alors que l'échographie Doppler ($n = 2$), la magnétoencéphalographie (MEG, $n = 1$), l'imagerie spectroscopique proche infrarouge (*Near-Infrared Spectroscopy* ou NIRS ; $n = 1$) et l'électroencéphalogramme (EEG, $n = 1$) sont plus rarement utilisés. Deux de ces études comprennent un deuxième groupe contrôle composé de patients atteints de polyarthrite rhumatoïde (PR) (Burgmer et coll., 2010) ou de dépression majeure (Uceyler et coll., 2015). Les stimulations nociceptives utilisées sont une pression mécanique (souvent sur l'ongle du pouce) ($n = 9$), une incision de la peau ($n = 3$) et la

Tableau 12.I : Quelques caractéristiques des études menées en imagerie cérébrale sur des patients atteints de fibromyalgie

Approches	Patients atteints de fibromyalgie						Sujets contrôles			
	Nombre d'études	N	X	Âge	% F	Durée de la FM (ans)	N	X	Âge	% F
Imagerie fonctionnelle de la douleur, hyperalgésie	16	324	18	48	99	11±7	276	19	43	99
Imagerie fonctionnelle, réseau au repos (<i>resting state networks</i>)	12	223	21	43	97		243	19	42	93
Imagerie fonctionnelle, processus cognitifs	17	438	26	47	94		244	19	44	93
Imagerie fonctionnelle, procédures interventionnelles	16	289	18	45	92		134	15	43	95
Études d'imagerie cérébrale structurale	13	302	20	47	99	14 ± 7	291	21	45	98
Études de liaison des neurorécepteurs	8	125	16	44	99		110	14	44	99
Études combinées IRM-spectroscopie	10	145	15	40	93		125	14	39	93
Perfusion	3	62	21	47	94		53	18	49	93
Ensemble des études	95	1 908	19	45	96		1 476	17	44	95

N : nombre total de patients ou contrôles ; X : nombre moyen de patients ou de contrôles par étude ; % F : pourcentage de femmes étudiées.

potentialisation progressive des réponses évoquées des fibres C (*C-fibre wind-up*) en utilisant des stimuli thermiques douloureux ($n = 2$). La chaleur douloureuse, la brosse et l'injection de prostaglandines ne sont utilisées qu'une seule fois. Le nombre de patients inclus dans les études est en moyenne de 18 (de 6 à 37).

- ***Imagerie en résonance magnétique fonctionnelle (IRMf)***

L'IRMf est une application de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui permet de mesurer l'activité neuronale d'une manière non invasive et qui ne présente pas de risque pour la santé des sujets. Cette technique d'imagerie est le plus souvent utilisée pour l'étude du fonctionnement du cerveau, mais elle peut être aussi utilisée pour explorer le fonctionnement de la moelle épinière. L'IRMf mesure des petites variations hémodynamiques cérébrales locales lorsque les zones sont activées suite à une stimulation externe ou une activité interne (par exemple une activité cognitive ou le ressenti d'une émotion). Le signal mesuré le plus commun est l'effet BOLD (pour *Blood Oxygen Level Dependant*), qui reflète le débit sanguin cérébral régional.

Trois études menées par un même groupe (Burgmer et coll., 2009, 2010, 2012) ont utilisé l'IRMf pour mesurer les réponses cérébrales à une incision de la peau sur 4 mm, un modèle de douleur aiguë que les auteurs considèrent le plus approprié pour étudier ce type de douleur dans le SFM. Comparés aux contrôles, le cortex fronto-cingulaire, le cortex moteur supplémentaire et le thalamus des patients sont activés plus fortement, bien que les foyers d'activation augmentés en réponse à cette douleur induite soient de petite taille. Les auteurs concluent que « le système de douleur médian » est plus fortement activé chez ces patients. Dans l'étude suivante, les auteurs ont évalué la spécificité de cette réponse cérébrale en incluant un groupe contrôle constitué de patients atteints de PR (Burgmer et coll., 2010). Les résultats montrent que les 17 patients atteints de SFM se distinguaient des 16 patients atteints de PR par des moindres réponses du cortex médian préfrontal et du thalamus. Cependant, les auteurs n'ont pas reproduit les résultats précédents, à savoir une activation plus forte du système de douleur médian (Burgmer et coll., 2009a). D'autre part, les patients atteints de SFM présentaient une corrélation négative entre l'activité de base dans des aires préfrontales (cortex cingulaire antérieur, gyrus précentral et SMA) et la douleur rapportée en réponse à une incision de la peau, alors que la corrélation était positive chez les patients atteints de PR. Dans leur 3^e étude, ce groupe a examiné les réponses cérébrales liées à l'hyperalgésie causée par une stimulation mécanique de la peau autour de l'incision (Burgmer et coll., 2012). Alors que les sujets contrôles montraient une corrélation négative entre l'activité du cortex

préfrontal dorsolatéral et l'amplitude de l'hyperalgésie secondaire, la corrélation était positive chez les 17 patientes atteintes de SFM évaluées.

Les réponses cérébrales au *C-fibre wind-up*, qui correspond à une augmentation progressive de la douleur liée à une sommation temporelle en réponse à une activation répétitive lente des fibres C¹⁷⁴, ont été explorées dans 2 études d'un même groupe (Staud et coll., 2008 ; Craggs et coll., 2012). Dans leur 1^{re} étude, les auteurs montrent que la température nécessaire pour provoquer un même niveau de douleur est plus basse chez les 14 patientes atteintes de SFM évaluées comparées aux contrôles (Staud et coll., 2008). En utilisant des températures qui provoquent la même intensité de douleur chez les 2 groupes, les auteurs ne trouvent pas de différence dans les réponses cérébrales entre patientes et contrôles. Les mêmes données d'imagerie ont été utilisées dans leur 2^{de} étude, dans laquelle les auteurs ont caractérisé la connectivité effective entre des régions définies *a priori* comme impliquées dans le traitement d'un signal douloureux (Craggs et coll., 2012). Les résultats montrent que, malgré des ressemblances, les patientes présentent des changements dans la connectivité entre SI, SII et l'insula postérieure comparées aux contrôles. Il n'y avait pas de corrélation entre ces changements et les niveaux de douleur.

Plusieurs études ont testé les réponses cérébrales à une stimulation mécanique douloureuse exercée sur l'ongle du pouce. Dans l'étude menée par Jensen et coll. (2009), 83 patientes atteintes de SFM et 16 femmes contrôles ont été soumises à une stimulation mécanique induisant une douleur identique. Si la pression nécessaire pour induire la même intensité de douleur était moins élevée chez les patientes, aucune zone cérébrale n'était activée plus fortement comparées aux contrôles. Au contraire, 2 zones fortement impliquées dans la modulation endogène de la douleur, le rACC et le tronc cérébral, étaient significativement moins activées chez les patientes. Ces résultats suggèrent un dysfonctionnement des mécanismes endogènes de modulation de la douleur chez ces dernières. Dans une seconde étude suivante, le même groupe a examiné la connectivité fonctionnelle du rACC et du thalamus en réponse à une douleur mécanique (Jensen et coll., 2012b). Les résultats montrent une connectivité réduite entre le rACC et l'amygdale, l'hippocampe et le tronc cérébral, et le thalamus et le cortex orbitofrontal chez les 28 patientes atteintes de FM étudiées comparées aux 14 contrôles. Aucune zone ne montrait une connectivité augmentée avec le thalamus ou le rACC chez les patientes. Au contraire, une connectivité réduite dans le

174. Les fibres nerveuses C sont des fibres nociceptives qui propagent un influx électrique vers le cerveau en réponse à l'activation de nocicepteurs périphériques mécano-thermiques ou polymodaux, c'est-à-dire sensibles à la fois aux effets mécaniques, chimiques, et à la température.

réseau inhibiteur de la douleur pendant une stimulation douloureuse externe a été observée, qui pourrait être à la base de la permanence de la douleur dans la FM.

Pujol et coll. (2009) ont également utilisé l'IRMf pour étudier les réponses cérébrales à une stimulation mécanique exercée sur l'ongle du pouce. Ces auteurs ont comparé un groupe de 9 patientes à 2 groupes de 9 contrôles, l'un recevant la même intensité de stimulation mécanique (donc apparié pour le stimulus), et le second recevant un stimulus d'intensité variable permettant de ressentir une douleur de même intensité (donc apparié pour l'intensité de la douleur). Comme dans les études précédentes, les patientes avaient un seuil de douleur plus bas que les contrôles. Quand le même stimulus en termes d'intensité a été utilisé dans les 2 groupes, la matrice de douleur était activée chez les patientes mais pas chez les contrôles. En appliquant chez les patientes une stimulation d'intensité moins forte que chez les contrôles pour reproduire la même intensité de douleur, les auteurs ont observé une activité BOLD¹⁷⁵ plus forte dans l'insula antérieure, le cortex cingulaire antérieur et les noyaux sous-corticaux que chez les contrôles. Ces résultats confirment de nouveau l'existence d'une activité accrue chez les patientes atteintes de FM dans des régions de la matrice de la douleur, surtout celles qui sont impliquées dans les aspects émotionnels de cette dernière, comparées à des contrôles.

Une des études les plus récentes est celle menée par López-Solá et coll. (2017) qui compare des réponses BOLD à une stimulation mécanique douloureuse (pression sur l'ongle du pouce droit) entre un large échantillon de patientes atteintes de FM (n = 37, critères ACR 1990) et un groupe contrôle de 35 femmes en bonne santé. Les auteurs ont utilisé à la fois des tests de douleur mécanique et des réponses à différentes stimulations sensorielles non-douloureuses (visuelles, auditives et motrices) pour 1) caractériser les altérations du traitement sensoriel propres à la FM ; et 2) pour établir des relations entre ces caractéristiques physiopathologiques et les symptômes des patientes. Les auteurs ont appliqué des algorithmes d'apprentissage automatique développés par Wager et coll. (2013) pour différencier les patientes des contrôles sains en fonction de leurs réponses cérébrales à une douleur à la pression combinée à une stimulation motrice, visuelle, auditive ou tactile non douloureuse. Pour mener leurs analyses, les auteurs ont distingué les réponses en signature neurologique de la douleur (SND) positive ou négative selon que la douleur induisait respectivement une augmentation ou une

175. BOLD : *blood-oxygen level dependent* (dépendant du niveau d'oxygène sanguin). Le signal BOLD reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène en fonction de l'activité neuronale du cerveau.

diminution du signal BOLD. Des zones SND positives typiques sont le thalamus, SI, SII, insula, et ACC, tandis que le pgACC et le PCC sont des zones SND négatives typiques. Quand les patientes et les contrôles ont été soumises à un stimulus de même intensité, une activité plus élevée a été observée dans des régions SND positives et SDN négatives chez les patientes. Quand le niveau de douleur ressentie était identique entre les patientes et les contrôles, les différences entre les deux groupes disparaissaient. Les chercheurs ont ainsi proposé un modèle de classification « douleur fibromyalgique », qui permet de distinguer les patientes atteintes de FM des contrôles avec une précision de 70 % dans leur échantillon. Ils ont également proposé un modèle de classification « multisensoriel, non-douloureux », qui distingue les patientes atteintes de FM des contrôles. Ce dernier modèle repose sur une activité accrue des régions hétéromodales associées à une intégration multisensorielle (insula/operculum) et des régions du DMN (comprenant le cortex cingulaire postérieur (CCP)/précuneus et le cortex préfrontal dorso-médian) chez les patientes atteintes de FM. En revanche, une activité réduite chez les patientes atteintes de FM apparaîtrait dans les zones sensorielles primaires et secondaires, qui sont associées au traitement des informations visuelles et auditives, respectivement. Appliqué à de nouveaux participants, le modèle multisensoriel a permis de distinguer les patients atteints de FM des contrôles avec une précision de 89 %. Enfin, l'utilisation combinée des modèles SND, « douleur fibromyalgique » et « multisensoriel, non douloureux » a permis de distinguer des patientes avec FM de témoins avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 94 % dans un échantillon indépendant (López-Solá et coll., 2017). Ces résultats confirment des résultats précédents selon lesquels les patients atteints de FM ont une hypersensibilité de leur matrice de douleur (Pujol et coll., 2009). De plus, ils suggèrent que les patients se distinguent des contrôles par leurs réactions aux stimulations sensorielles non-nociceptives. L'utilisation des modèles d'activation cérébrale proposés par cette équipe pourrait constituer un outil de diagnostic de FM d'une grande spécificité s'ils étaient confirmés par d'autres, ce qui n'est pas le cas à ce jour.

Kosek et coll. (2016) ont étudié la corrélation entre un polymorphisme génétique fonctionnel dans le gène codant la protéine TSPO (pour *translocator protein* 18 kDa)¹⁷⁶ et l'activité cérébrale en réponse à une douleur générée par une pression calibrée individuellement. Ils ont ainsi montré dans un groupe de 24 patients atteints de FM une corrélation entre le génotype « liaisons d'affinité TSPO élevées », une sévérité de la douleur et des symptômes

176. La protéine TSPO est une protéine mitochondriale dont les fonctions varieraient en fonction des tissus.

plus sévères, et une connectivité fonctionnelle plus prononcée entre la zone préfrontale dorsolatérale et le cortex pariétal droit. Cette étude montre qu'il peut être également important de prendre en compte des facteurs génétiques dans l'interprétation des résultats.

- ***Imageries fonctionnelles autres que l'IRMf***

D'autres techniques non invasives d'imagerie fonctionnelle permettent d'évaluer la réponse cérébrale en réponse à un stimulus douloureux ou autre : l'imagerie fonctionnelle spectroscopique proche infrarouge (*functional near infrared spectroscopy* ou fNIRS) et l'échographie au laser Doppler transcrânienne. La première est une technique qui mesure de manière indirecte l'activité du cerveau via les changements hémodynamiques associés à l'activité neuronale au moyen de capteurs optiques placés sur le cuir chevelu. L'échographie au laser Doppler transcrânienne quant à elle mesure la vitesse de circulation des globules rouges dans les troncs artériels cérébraux.

Trois études ont utilisé ces approches pour étudier les réponses à une stimulation mécanique douloureuse (Maetsu et coll., 2013 ; Uceyler et coll., 2015 ; Montoro et coll., 2016). En utilisant la fNIRS, Uceyler et coll. (2015) ont étudié les réponses cérébrales à une stimulation mécanique douloureuse de l'avant-bras chez 25 patients atteints de FM (93 % de femmes), des sujets contrôles et des patients sans douleur mais souffrant d'un épisode dépressif majeur unipolaire. Comme dans les autres études, les patients atteints de FM avaient un seuil de douleur plus faible que les autres groupes. De plus, la stimulation douloureuse induisait une activation corticale bilatérale. Enfin, le cortex préfrontal dorsolatéral des patients avec FM était plus fortement activé comparé aux patients souffrant d'un épisode dépressif majeur.

L'échographie transcrânienne au laser Doppler a été utilisée dans une seule étude pour mesurer les réponses cérébrales à une stimulation mécanique douloureuse chez 24 patientes et 20 volontaires sains (Montoro et coll., 2016). Deux niveaux de stimulation ont été appliqués : une pression fixe et une pression calibrée évoquant la même douleur chez tous les participants. Les réponses cérébrales ont été enregistrées avant la stimulation (phase anticipative) et pendant celle-ci. Une réponse anticipative était mesurable seulement dans le groupe FM et spécifiquement dans l'artère cérébrale antérieure (ACA) qui irrigue des régions médianes-antérieures du cerveau. Le groupe FM montrait également une forte augmentation du signal échographique pendant la phase initiale post-stimulation dans la condition pression fixe. Les auteurs ont aussi observé une corrélation entre sévérité de la douleur clinique et les réponses dans l'artère cérébrale médiane qui irrigue des régions latérales impliquées dans les aspects sensoriels de la douleur. Ces résultats

renforcent l'hypothèse de l'implication des structures antéro-médianes, telles que l'ACC et le cortex préfrontal ventromédian, dans le traitement anticipatif de la douleur. La réponse cérébrale anticipative chez les patients peut être liée à divers mécanismes cognitifs, émotionnels ou comportementaux qui sont impliqués dans la chronologie de la survenue de la sensation douloureuse.

- ***Conclusion des études d'imagerie fonctionnelle en réponse à une douleur évoquée***

Malgré des différences importantes entre les études, il est possible de conclure qu'en général, la matrice de la douleur chez les patients atteints de FM est activée en réponse à des stimuli qui sont non douloureux chez les contrôles. En utilisant des protocoles comparables, les résultats des études analysées diffèrent cependant en termes de zones, allant d'une désactivation dans l'une à une activation accrue dans l'autre. Mises à part quelques exceptions, la plupart des études ont comparé les réponses chez des patients atteints de FM à celles de sujets sains. Il est donc impossible de conclure si la FM est associée à un profil de réponses cérébrales spécifiques comparées à d'autres formes de douleurs chroniques. Il est également important de souligner que des facteurs comme la présence d'anxiété, d'une dépression, de troubles du sommeil ou l'usage de médicaments (antalgiques, antidépresseurs...) n'ont pas toujours été pris en compte dans ces études alors qu'ils peuvent influencer sur les observations. La seule étude qui ait investigué l'influence d'un facteur génétique (polymorphisme fonctionnel du gène codant pour la protéine TSPO) a montré qu'il affectait les réponses cérébrales des patients atteints de FM, soulignant l'importance de considérer les facteurs biologiques dans ces analyses.

Altérations dans les réseaux de repos

Douze études, dont 11 en IRMf et une en magnétoencéphalographie (MEG)¹⁷⁷, ont étudié comment la FM peut modifier les réseaux de repos dans le cerveau (Cifre et coll., 2012 ; Kim et coll., 2013 ; Flodin et coll., 2014 ; Ichescio et coll., 2014 ; Pujol et coll., 2014 ; Kim et coll., 2015 ; Fallon et coll., 2016 ; Ichescio et coll., 2016 ; Truini et coll., 2016 ; Hsiao et coll., 2017 ; Kutch et coll., 2017 ; Basu et coll., 2018). Ces études ont inclus un total de 223 patients et 243 contrôles. Le nombre moyen de patients par étude s'élève à 21. Quatre études n'incluent pas plus de 20 patients et le plus

177. La MEG est une technologie d'imagerie cérébrale fonctionnelle non invasive qui mesure les très faibles champs magnétiques produits par l'activité des neurones.

grand nombre de patients par étude est de 40. L'âge moyen des patients est de 43 ± 4 ans et 97 % des participants sont des femmes.

Pujol et coll. (2014) ont évalué les éventuels changements des connectivités fonctionnelles (CF) cérébrales entre la substance grise périaqueducale (PAG, une structure cruciale dans la modulation endogène de la douleur) et le cortex somatosensoriel, en particulier le SII. Ils ont observé une CF réduite entre la PAG et l'insula antérieure d'une part, et entre SII (et SI) et le cortex visuel et auditif d'autre part, chez les patients atteints de FM. En revanche, les patients ont une CF augmentée entre le SII et le DMN¹⁷⁸ d'une part, et entre le SII, le cortex cingulaire postérieur et l'insula ventrale d'autre part. Le niveau de douleur spontanée est positivement corrélé aux mesures de CF entre le SII et le PCC, l'ACC et le cortex préfrontal. Ces résultats indiquent que la baisse de CF dans la FM s'étend au-delà du domaine somatosensoriel et implique d'autres modalités sensorielles. Les auteurs suggèrent qu'un affaiblissement général de l'intégration sensorielle est à l'origine de la douleur clinique dans la FM.

Des 2 études qui ont exploré la CF du DMN chez des patients atteints de FM, l'une montre des augmentations du CF entre DMN et ACC, l'hippocampe et le lobe pariétal supérieur (Fallon et coll., 2016), alors que l'autre rapporte une diminution de CF entre DMN et insula (Hsiao et coll., 2017). Après une stimulation mécanique tonique de la jambe dans 2 études, IchESCO et coll. ont décrit des combinaisons complexes d'augmentations et de diminutions de CF entre insula et cortex cingulaire (IchESCO et coll., 2014), tandis que l'autre mentionne une augmentation de CF entre insula et ACC d'une part, et insula et hippocampe d'autre part (IchESCO et coll., 2016).

Les travaux étudiant la CF de la matrice de la douleur sont également divergents en termes de résultats. Une étude rapporte des diminutions de la CF entre le thalamus et le cortex prémoteur, entre l'insula et SI, et entre SII et le cortex préfrontal (Flodin et coll., 2014). Une autre étude, effectuée sur un très petit nombre de patients (9 comparés à 11 contrôles), rapporte une dizaine de zones de la matrice de la douleur avec une CF augmentée, et autant de zones avec une CF réduite chez les patients comparés aux contrôles (Cifré et coll., 2012). Les résultats de l'étude de Truini et coll. (2016) sont moins ambigus. Ces auteurs ont exploré les changements de CF entre la PAG et d'autres régions cérébrales chez 20 patients comparés à 15 sujets contrôles. Ils montrent une augmentation de CF entre PAG et insula, PAG et ACC, et PAG et cortex préfrontal. Les modifications de CF sont corrélées à l'intensité de la douleur et la présence d'une dépression. Finalement, une

étude effectuée chez 35 patients comparés à 14 contrôles a exploré la CF du SI (Kim et coll., 2015). Les auteurs ont défini 12 régions d'intérêt (ROI) dans l'aire SI, basées sur la représentation somatique de différentes parties du corps. Au repos, les patients ont une CF réduite entre les différentes sous-régions de SI comparés aux contrôles. En réponse à une stimulation douloureuse mécanique et tonique de la jambe, la CF entre SI et l'insula antérieure augmente plus dans le groupe FM comparé au groupe contrôle. Cette augmentation était corrélée à l'intensité de la douleur chronique dans le groupe FM.

Une dernière étude a comparé la CF d'un groupe de 23 patients atteints de FM à un groupe contrôle composé de 110 patients atteints de syndrome douloureux pelvien chronique urologique (*Urological Chronic Pelvic Pain Syndrome* ou UCPPS) (Kutch et coll., 2017). Les patients atteints d'UCPPS avec douleur généralisée avaient une CF entre le réseau de saillance¹⁷⁹ (*salience network*) et un cluster dans les structures SI/MI (*somatosensory/primary motor cortex*) plus importante, comparés à des patients atteints d'UCPPS dont la douleur était plus focalisée. Une même corrélation entre localisation de la douleur et importance de la CF entre le réseau de saillance et les structures SI/MI a été retrouvée chez les patients atteints de FM. De plus, un total de 37 paires de régions cérébrales montrait une CF augmentée dans le cas « douleur largement répandue » comparé à « douleur focalisée », à la fois dans le groupe UCPPS et dans le groupe FM. Enfin, les auteurs ont observé une corrélation entre l'étendue corporelle de la douleur et le volume de matière grise du cortex moteur supplémentaire droit et bilatéral dans les structures SI/MI.

En conclusion, les résultats des études analysées ici ne sont pas concordants. Les raisons possibles sont méthodologiques : échantillons modestes, non ajustés à des variables autres que la douleur telles qu'anxiété, dépression, durée de la FM, usage médicamenteux, etc.

Processus cognitifs dans la fibromyalgie

Dix-sept études, dont 12 en IRMf, 2 en échographie au laser Doppler, 2 en EEG¹⁸⁰ et 1 en fNIRS, ont évalué les bases cérébrales des processus cognitifs chez les patients atteints de FM (Gracely et coll., 2004 ; Jensen et coll., 2010 ; Burgmer et coll., 2011 ; Glass et coll., 2011 ; Seo et coll., 2012 ; Lee et coll., 2013 ; Brown et coll., 2014 ; Fallon et coll., 2015 ; Loggia et coll.,

179. Le réseau de saillance est une structure cérébrale qui détermine, parmi la multitude de stimuli internes et externes, ceux qui sont signifiants et dignes d'attention.

180. L'électroencéphalographie ou EEG est une méthode d'exploration qui mesure l'activité électrique du cerveau à l'aide d'électrodes placées sur le cuir chevelu.

2015 ; Montoro et coll., 2015 ; Rahm et coll., 2015 ; Reyes del Paso et coll., 2015 ; Gonzalez-Roldan et coll., 2016 ; Chou et coll., 2018 ; Lee et coll., 2018 ; Martinsen et coll., 2018 ; Martucci et coll., 2018). Ces études ont inclus un total de 438 patients et 244 sujets contrôles. L'âge moyen des patients était de 47 ± 4 ans, et 94 % des participants étaient des femmes. Le nombre moyen de patients s'élève à 26 (médiane : 19) et celui de contrôles à 19. Huit études incluent plus de 20 patients. Trois études évaluent l'anticipation d'une stimulation douloureuse, 4 l'effet du catastrophisme, 4 les fonctions exécutives, 2 l'empathie pour la douleur et 2 la mémoire de travail.

Les résultats des études d'imagerie cérébrale des fonctions cognitives dans la FM sont peu concordants et sont parfois contradictoires. Dans le cadre d'une anticipation d'une stimulation douloureuse par exemple, Gonzalez-Roldan et coll. (2016) rapportent une activité augmentée dans l'hippocampe chez les patients atteints de FM comparés aux contrôles, alors que Burgmer et coll. (2011) rapportent une augmentation dans le cortex dorsolatéral préfrontal, la PAG et le cortex pariétal postérieur. Une 3^e étude, menée en EEG, rapporte quant à elle une augmentation dans l'insula et une diminution dans le cortex dorsolatéral préfrontal (Brown et coll., 2014).

Jensen et coll. (2010) ont exploré l'effet de l'anxiété et du catastrophisme chez 83 patients atteints de FM, mais sans inclure de groupe contrôle. Il est important de noter que les données exploitées dans ce travail viennent du bras placebo d'une étude pharmacologique soutenue financièrement par une compagnie pharmaceutique. Les participants de cette étude ont été classés en 4 groupes en fonction de leur niveau de dépression, allant d'absente à sévère. De façon surprenante, les auteurs ne trouvent pas de différences d'activation corticale entre les patients avec un haut ou un faible niveau de dépression, ni entre patients présentant des niveaux différents de catastrophisme ou d'anxiété. Une étude antérieure, réalisée chez 29 patients atteints de FM, montrait au contraire qu'un haut niveau de catastrophisme était associé à une activité unilatérale plus importante dans le SII et l'ACC et à une activité bilatérale du nucleus lentiforme bilatéral (Gracely et coll., 2004). Une étude plus récente a mesuré l'activité cérébrale pendant la période d'anticipation d'une stimulation douloureuse dans un groupe de 31 patients (Loggia et coll., 2015). Ces auteurs rapportent que le niveau d'activité dans le cortex latéral préfrontal, le cortex pariétal supérieur et le *precuneus* est corrélé au niveau de catastrophisme. De plus, ils montrent que l'activité dans le cortex latéral préfrontal sous-tend l'association entre catastrophisme et intensité de la douleur.

Deux études ayant examiné la mémoire de travail rapportent des résultats discordants bien qu'elles utilisent la même tâche (n-back mémoire de travail). Ceko et coll. (2015) ne rapportent pas de différence entre les performances des 28 patients évalués et celles des contrôles, alors que l'activité du DMN était plus importante chez les patients pendant la tâche. Seo et coll. (2012) trouvent quant à eux une baisse de la performance chez les patients, qui est associée à une réduction de la réponse BOLD au niveau du cortex ventrolatéral préfrontal, du thalamus, et du cortex infrapariétal, associées à un niveau élevé de symptômes dépressifs et d'anxiété. Rappelons que dans l'étude de Jensen et coll. (2010), ces deux facteurs n'ont pas d'effet sur le signal BOLD.

Montoro et coll. (2015) ont exploré par échographie Doppler transcrânienne 45 patients contre 32 sujets sains lors de la réalisation d'une tâche de calcul mental. Les auteurs rapportent l'absence de réponse cérébrale précoce au niveau de l'artère cérébrale moyenne (MCA) et l'artère cérébrale antérieure (ACA) dans le groupe FM, alors qu'une telle réponse apparaît chez les sujets normaux immédiatement après un signal d'avertissement indiquant que la tâche va suivre. L'ACA irrigue les régions cérébrales médio-antérieures associées à la douleur et à la cognition (ACC, cortex préfrontal médian), alors que la MCA alimente les zones cérébrales latérales associées à la composante sensorielle de la douleur (SI, lobule pariétal, etc.). Une seconde étude ayant utilisé le paradigme du temps de réaction avec amorçage (*cued reaction time*) rapporte que les patients ont un déficit dans la composante de vigilance de l'attention, à la fois au niveau comportemental, de la perfusion cérébrale sanguine et de la réponse autonome (mesure du rythme cardiaque montrant une bradycardie) (Reyes Del Paso et coll., 2015). Ces résultats peuvent être interprétés comme étant dus à une activation cérébrale moindre pendant une tâche cognitive chez les patients comparés aux contrôles.

Finalement, deux études ont examiné les réponses EEG lors de la visualisation d'images montrant des personnes ou des parties corporelles dans des situations douloureuses. Pendant que l'étude de Fallon et coll. (2015) rapporte une augmentation du composant tardif du potentiel évoqué aux images douloureuses et neutres chez des patients atteints de FM, celle de Lee et coll. (2013) observe une diminution de la réponse cérébrale dans plusieurs zones de la matrice de la douleur (Lee et coll., 2013).

En conclusion, comme pour les études en CF des états de repos, les résultats de l'évaluation des processus cognitifs en imagerie fonctionnelle dans la FM ne sont aujourd'hui pas concordants.

Évaluation en imagerie fonctionnelle de l'effet d'interventions thérapeutiques

Seize études, dont 9 en IRMf, 2 en *resting state* (sf)IRM, 2 en multimodal, 2 en tomographie par émission monophotonique (SPECT pour *Single Photon Emission Computed Tomography*) et 1 en EEG, ont testé l'effet d'interventions thérapeutiques chez des patients atteints de FM (Usui et coll., 2010 ; Jensen et coll., 2012a ; Napadow et coll., 2012 ; Harris et coll., 2013 ; Kamping et coll., 2013 ; Schmidt-Wilcke et coll., 2014 ; Schmidt-Wilcke et coll., 2014 ; Efrati et coll., 2015 ; Flodin et coll., 2015 ; Rahm et coll., 2015 ; Ellingson et coll., 2016 ; Derbyshire et coll., 2017 ; Lazaridou et coll., 2017 ; Ahmed et coll., 2018 ; Goldway et coll., 2018 ; Martinsen et coll., 2018). La plupart de ces études ont examiné l'effet d'une intervention cognitive ($n = 6$), celui d'agents pharmacologiques ou d'une activité physique ($n = 3$ pour chacun). Ces études ont inclus un total de 289 patients et 134 sujets contrôles. L'âge moyen des patients était de 45 ± 5 ans et 92 % des participants étaient des femmes. Le nombre moyen de patients par étude s'élève à 18 et celui de contrôles sains à 15. Quatre études incluent plus de 20 patients. Pour la plupart des études, il manque une intervention de type « contrôle », ce qui rend l'interprétation des résultats problématique. Parmi les 3 études explorant l'effet d'une intervention pharmacologique, 2 ont été soutenues par l'industrie pharmaceutique.

De nouveau, les résultats ne sont pas concordants. Par exemple, Lazaridou et coll. (2017) comparent l'effet d'un programme de thérapie cognitive-comportementale (TCC) à un programme éducatif de 4 semaines (informations sur la FM) dans un groupe de 16 patients. À la fin de l'essai, les patients du programme TCC avaient des seuils de douleur et des niveaux de catastrophisme plus réduits comparé au groupe contrôle, associés à une diminution de la CF entre l'insula et le SI. Une autre étude rapporte qu'un traitement de 2 semaines avec de la prégabaline réduisait la douleur et était associé à une diminution de la CF entre l'insula postérieure et les structures du DMN (Harris et coll., 2013).

L'étude de Goldway et coll. (2018) mérite d'être détaillée en raison de la qualité de leur méthodologie. Ces auteurs ont testé l'effet d'une neuromodulation volontaire (*neurofeedback*) de l'activité de l'amygdale sur la douleur, la dépression, la fatigue et la qualité du sommeil. Trente-quatre patients ont été répartis de façon aléatoire entre « traitement par neuromodulation volontaire » ou « traitement par une procédure thérapeutique simulée (*sham*) ». Deux sessions de neuromodulation par semaine ont eu lieu sur 5 semaines. Les auteurs ont mesuré l'effet immédiat du traitement et à 3 ans. Parmi les sujets qui ont suivi le programme de neuromodulation volontaire, 13 ont été classés comme de bons modulateurs et 12 comme de mauvais

modulateurs. La latence du sommeil paradoxal et l'index objectif de la qualité du sommeil étaient en nette amélioration uniquement dans le groupe « neuromodulation volontaire », et plus particulièrement chez les bons modulateurs. L'évaluation à 3 ans révélait une amélioration de la douleur chronique et de la qualité du sommeil mesurée de manière subjective dans le groupe « neuromodulation volontaire ». Les effets cliniques sur la douleur étaient prédits par les améliorations immédiates du sommeil (évaluation objective) et des mesures affectives (évaluation subjective).

En résumé, la majorité des critiques exprimées dans le contexte des études précédentes s'appliquent également ici. Beaucoup d'études ont un nombre trop limité de participants, omettent une intervention « contrôle » ou n'ont pas examiné les effets thérapeutiques sur le long terme.

Études en imagerie structurale

Les études d'imagerie cérébrale structurale se concentrent sur les aspects anatomiques plutôt que fonctionnels du cerveau. Ces études examinent les changements dans la substance grise (par exemple l'épaisseur ou la surface corticale) ou dans la substance blanche (par exemple les caractéristiques microstructurales des tractus de la substance blanche). Un total de 14 études, dont 7 en morphométrie basée sur l'analyse du voxel (VBM pour *Voxel-Based Morphométrie*), 1 en imagerie du tenseur de diffusion (DTI pour *Diffusion Tensor Imaging*) et 5 en multimodal (le plus souvent VBM-DTI), ont testé l'éventuel effet de la FM sur la structure du cerveau (Kuchinad et coll., 2007 ; Schmidt-Wilcke et coll., 2007 ; Lutz et coll., 2008 ; Burgmer et coll., 2009b ; Hsu et coll., 2009 ; Puri et coll., 2010 ; Robinson et coll., 2011 ; Ceko et coll., 2013 ; Jensen et coll., 2013 ; Kim et coll., 2014 ; Kim et coll., 2015 ; Diaz-Piedra et coll., 2016 ; Puiu et coll., 2016 ; Pomares et coll., 2017). Elles ont inclus un total de 302 patients et 291 sujets contrôles. L'âge moyen des patients est de 47 ± 7 ans et 99 % des participants sont des femmes. La durée moyenne des symptômes est de 14 ± 7 années. Le nombre moyen par étude est de 20 patients et 21 contrôles.

Morphométrie basée sur le voxel et imagerie DTI

Kuchinad et coll. (2007) sont parmi les premiers auteurs à avoir recherché des modifications structurelles dans le cerveau de patients atteints de FM. Ils rapportent une diminution de l'ensemble du volume de la substance grise avec l'âge qui serait 3 fois plus importante chez 10 patients comparés aux contrôles. Ils rapportent également des diminutions régionales de la substance grise dans le cortex cingulaire postérieur, l'insula gauche, le

parahippocampe et le cortex médian frontal. Burgmer et coll. (2009) n'ont pas confirmé cette diminution volumétrique chez 14 patients comparé à 14 contrôles et rapportent des diminutions de la substance grise dans des régions différentes de l'étude précédente (amygdale, cortex cingulaire antérieur et cortex préfrontal latéral). Hsu et coll. (2009) ne trouvent également pas de diminution de l'ensemble du volume de la substance grise dans 2 échantillons de patients (chacun composé de 29 patients, dont un avec épisode dépressif, comparés à 29 contrôles). Une analyse en ROI indique cependant une diminution du volume de la substance grise dans l'insula gauche chez les patients atteints de FM et de dépression, corrélée au niveau d'anxiété. Une diminution volumétrique de l'insula est également rapportée dans l'étude de Robinson et coll. (2011). Ces derniers auteurs rapportent également des diminutions dans la partie médiane et rostrale du cortex cingulaire, mais aucun de ces changements morphométriques n'était associé aux scores de dépression (Robinson et coll., 2011). Ceci contraste avec l'étude menée par Diaz-Piedra et coll. (2016) qui rapporte une perte globale de la substance grise chez des patients atteints de FM qui serait attribuable pour plus d'un tiers à de l'anxiété, de la détresse, de la consommation d'antalgiques ou à des troubles du sommeil. Ces auteurs rapportent de plus une association particulière d'augmentation et de diminution de la substance grise dans plusieurs régions cérébrales chez les patients atteints de FM.

Ceko et coll. (2013) ont évalué l'effet de la durée de la FM sur les changements morphométriques cérébraux. Ils ont divisé leur échantillon de 28 participants en 2 groupes : patients « jeunes » (29 à 49 ans, âge moyen de 43 ans) et « âgés » (51 à 60 ans, âge moyen de 55 ans). Les auteurs rapportent des différences importantes entre les 2 groupes, les patients « âgés » ayant exclusivement des diminutions de substance grise (ACC, cortex préfrontal médian et dorsolatéral et cortex cingulaire postérieur), alors que les patients « jeunes » ont des augmentations (insula, putamen, nucleus accumbens, globus pallidus et cortex préfrontal ventrolatéral). Alors que les diminutions de substance grise dans le cortex cingulaire postérieur étaient liées à une augmentation du seuil de douleur expérimentale chez les patients âgés, l'augmentation de la substance grise au niveau de l'insula chez les patients jeunes était corrélée à un seuil de douleur plus bas, ce qui suggère l'implication de mécanismes endogènes de modulation de la douleur.

L'imagerie de la diffusion de tenseur (DTI) est une technique d'imagerie de résonance magnétique qui permet de mesurer la distribution des directions de diffusion des molécules d'eau dans le tissu nerveux. Cette diffusion étant contrainte par la composition du tissu dans lequel les molécules d'eau se

déplacent, la DTI permet d'estimer l'orientation et l'anisotropie¹⁸¹ des faisceaux de substance blanche dans le cerveau. Une seule étude a utilisé cette technologie dans la FM : Kim et coll. (2014) rapportent une diminution de l'anisotropie fractionnelle (FA pour *Fractional Anisotropy*) au niveau du corps calleux, reliant les SMI des deux hémisphères cérébraux, chez 19 patients comparés à 21 contrôles.

Analyses par imagerie multimodale

L'imagerie multimodale consiste à combiner deux ou plusieurs modalités de neuroimagerie chez les mêmes sujets. Les données peuvent être acquises au même moment (par exemple en utilisant une TEP-IRM, ou des signaux EEG acquis pendant une session d'IRMf) ou à différents moments. Les études d'imagerie cérébrale multimodale permettent une meilleure compréhension du cerveau et de son fonctionnement. De telles études peuvent en effet renseigner sur la relation entre la structure et la fonction du cerveau et sur la façon dont cette relation peut être altérée.

Seules 4 études en imagerie multimodale ont été publiées dans la FM. Dans l'étude de Lutz et coll. (2008), qui inclut 30 patients atteints de FM et 30 contrôles, les auteurs ont combiné la DTI au VBM. Une réduction volumétrique de la substance grise et une diminution de la FA ont été observées dans le SI, l'ACC, l'amygdale, l'hippocampe et le gyrus frontal supérieur. Une diminution de la FA a été observée dans le thalamus, l'insula et les voies thalamocorticales. Plusieurs mesures DTI étaient corrélées à des symptômes tels que la douleur, la fatigue ou le déconditionnement physique, mais aucune de ces corrélations n'a été retrouvée avec les mesures en VBM. Une seconde étude multimodale incluant 42 patients et 63 contrôles a combiné le VBM à la DTI, cette fois pour réaliser une analyse du type « *structural covariance network analysis* » qui permet d'estimer la manière dont le volume de substance grise dans une région cérébrale varie avec celui d'autres régions (Kim et coll., 2015). Cette analyse a montré que les patients atteints de FM avaient plus de connexions dans le cervelet, alors que les contrôles en avaient plus dans le cortex préfrontal. Un sous-module distinct a été identifié chez les patients : ce sous-module, dont le volume de substance grise corrélé avec le niveau de dépression, contenait des connexions cérébelleuses aux lobes pariétaux médian préfrontaux, temporaux et inférieurs. Le volume d'un autre sous-module englobant les cortex latéraux orbitofrontaux, frontaux, post-centraux, temporaux latéraux et insulaires corrélait avec le niveau de douleur évoquée.

181. Mesure de l'intégrité de la substance blanche.

Enfin, Pomares et coll. (2017) ont conduit une étude de très grande envergure incluant la VBM, la spectroscopie de résonance magnétique du proton (H-MRS), la tomographie par émission de positons (TEP)¹⁸² avec le marqueur [^{18F}] flumazénil pour mesurer la concentration des récepteurs GABA_A, et la relaxométrie basée sur le voxel. Les 3 dernières mesures permettent d'explorer les bases neuropathologiques de modifications volumétriques. Les résultats en VBM ont montré des réductions de substance grise dans le cortex insulaire, cingulaire antérieur et postérieur, et précentral et le precuneus dans l'échantillon de 26 patientes atteintes de FM (âgées de 50 à 75 ans) comparées à 25 contrôles. Cependant, les diminutions régionales de la substance grise observées chez ces patientes pourraient ne pas être le reflet d'une atteinte de l'intégrité neuronale, dont le marqueur indirect est ici la concentration du récepteur GABA_A. En effet, elles pourraient également résulter du temps de relaxation T1 dans la substance grise, qui est une mesure indirecte du contenu en eau du tissu. De plus, le N-acétylaspartate (NAA, mesuré par H-MRS) qui est un marqueur de la viabilité neuronale, ne différait pas entre les patientes et les contrôles. Ces résultats suggèrent que la réduction de volume de substance grise n'est pas le résultat d'une atteinte de l'intégrité neuronale.

Conclusion

De nouveau, on retrouve une grande variabilité dans les résultats des études morphométriques publiées. Malgré les divergences, les 2 structures qui semblent le plus affectées sont l'ACC (5 études) et l'insula (3 études). La technique de VBM est très sensible au nombre de sujets étudiés et des échantillons de moins de 24 participants ne sont pas suffisants pour émettre des conclusions solides. De plus, les études VBM sont influencées par des facteurs comme l'anxiété, la dépression, l'activité physique et intellectuelle ou encore des troubles de sommeil, qui n'ont pas été explorés dans ces études.

Étude des neurotransmetteurs par imagerie

Considérations générales

La TEP permet de mesurer la distribution, la densité et l'activité des récepteurs dans le cerveau humain en activité. Des traceurs TEP sélectifs sont disponibles pour étudier les différents types de neurotransmission, permettant d'évaluer la distribution des récepteurs correspondants dans le cerveau. Des études ont ainsi été menées sur : les récepteurs de la dopamine pour le

182. La TEP est une méthode d'imagerie médicale mesurant une activité métabolique d'un organe grâce aux émissions produites par les positons issus d'un produit injecté.

diagnostic des troubles du mouvement et le traitement des récompenses ; les récepteurs opioïdes pour la détection des altérations de la perception de la douleur et de la réponse émotionnelle à la douleur ; les récepteurs de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) et les récepteurs de la nicotine pour évaluer la cognition et la mémoire ; et les récepteurs γ -aminobutyric acid A (GABA_A) pour mesurer l'intégrité neuronale (Heiss et Herholtz, 2006). Plus récemment, des ligands sélectifs ont été développés pour mesurer la neuroinflammation (Narayanaswami, et coll., 2018).

Études menées dans la fibromyalgie

Huit études ont évalué les neurotransmetteurs cérébraux dans la FM dont 6 en TEP unique et 2 en TEP combinée à une autre technique (IRMf ou VBM ; Harris et coll., 2007 ; Wood et coll., 2007 ; Wood et coll., 2007 ; Wood et coll., 2009 ; Albrecht et coll., 2016 ; Kosek et coll., 2016 ; Ledermann et coll., 2016 ; Schrepf et coll., 2016). Ces études ont inclus un total de 125 patients (dont 99 % de femmes) et 110 contrôles ayant un âge moyen de 44 ± 8 ans (tableau 12.I). Le nombre moyen par étude était de 16 patients et 14 contrôles (6 à 31 patients). Deux études incluaient plus de 20 patients. Cinq études ont investigué le système dopaminergique, deux le système opioïdergique et deux autres la neuro-inflammation corticale. Comme peu d'études ont utilisé les mêmes traceurs, il n'est pas possible de comparer les résultats obtenus entre ces études.

Harris et coll. (2007) ont examiné le système opioïdergique en utilisant le traceur [¹¹C] carfentanil, qui se lie au récepteur opioïde du type mu (*mu-opioid binding*), chez 17 patients et 17 contrôles. Les résultats indiquent des diminutions dans la fixation au récepteur opioïde mu dans plusieurs zones de la matrice de la douleur comme la partie dorsale de l'ACC, l'amygdale et le nucleus accumbens. Le potentiel de fixation du carfentanil dans le nucleus accumbens corrélait négativement avec les scores de la composante affective de la douleur. Schrepf et coll. (2016) ont combiné leurs données TEP avec celles d'IRMf obtenues chez les mêmes sujets et ont montré que dans le cortex préfrontal dorsolatéral et l'ACC (zones qui jouent un rôle anti-nociceptif), une disponibilité réduite des récepteurs opioïdes du type mu était associée à une diminution de l'activité neurale évoquée par la douleur. La disponibilité réduite des récepteurs opioïdes du type mu dans le nucleus accumbens était aussi associée à une activation cérébrale plus faible de cette structure par des stimuli douloureux. Ces résultats suggèrent qu'une dérégulation du système opioïde endogène dans la FM pourrait conduire à une moindre excitation des régions cérébrales anti-nociceptives par une stimulation nociceptive, entraînant une hyperalgésie et une allodynie (voir

également chapitre « Neurobiologie de la douleur chronique dans la fibromyalgie et biomarqueurs »).

Trois études de Wood et coll. (2007) ont examiné des changements dans le système dopaminergique chez des patients atteints de FM. Dans une de ces études, les auteurs ont induit une douleur tonique en injectant de l'eau hypertonique dans un muscle chez 11 patients atteints de FM et 11 contrôles, douleur qui était ressentie plus fortement par les patients. Alors que chez les sujets contrôles, une libération de dopamine était manifeste après injection, ce n'était pas le cas chez les patients. Dans une étude suivante, les mêmes auteurs ont corrélié la réduction du métabolisme dopaminergique observée à des diminutions de la substance grise (Wood et coll., 2009).

Une étude de Lederman et coll. (2016) a comparé la fixation de la dopamine (utilisation de raclopride¹⁸³) dans le striatum chez 3 groupes de sujets : patients atteints de FM avec dépression (FM+), patients sans dépression (FM-) et groupe contrôle. Des différences ont été observées entre les 3 groupes : alors que le groupe FM- a un potentiel de fixation du raclopride plus élevé dans le striatum ventral gauche, celui du groupe FM+ est réduit dans le noyau caudé gauche. Comparés aux contrôles, les 2 groupes FM ont un potentiel de fixation du raclopride réduit dans le nucleus accumbens gauche. Chez les FM-, le potentiel de fixation dans le noyau caudé gauche est corrélé négativement avec le seuil de détection de la douleur thermique, alors que cette corrélation négative a été observée dans le noyau caudé droit chez les FM+. Cela suggère un dysfonctionnement dopaminergique dans le cerveau ventral préfrontal chez les patients atteints de FM. La réactivité dopaminergique réduite chez les patients pourrait être un facteur critique de la douleur et de l'inconfort généralisés : en effet, la dopamine joue un rôle central dans la modulation de la douleur et de l'analgésie dans les aires comme l'insula, le thalamus, les ganglions basaux, le cortex cingulaire antérieur et le gris périaqueducal. Un faible niveau de dopamine ou une neurotransmission dopaminergique anormale sont également associés aux symptômes douloureux dans la maladie de Parkinson, le syndrome de la bouche brûlante et la neuropathie diabétique douloureuse (Wood, 2008).

Une seule étude en imagerie cérébrale a évalué l'activation gliale du cerveau dans la FM au repos bien qu'il y ait des éléments en faveur d'un rôle de la neuro-inflammation dans la physiopathologie de la FM (Littlejohn et Guymer, 2018) (voir également chapitre « Neurobiologie de la douleur chronique dans la fibromyalgie et biomarqueurs »). Dans cette étude réalisée par Albrecht et coll. (2018) sur 31 patients et 27 contrôles, les auteurs ont utilisé

le traceur TEP [^{11}C]PBR28, qui se lie à la protéine TSPO dont l'expression est augmentée dans les astrocytes¹⁸⁴ et la microglie activée. Onze autres patients atteints de FM et 11 témoins ont été évalués à l'aide du [^{11}C]L-déprényl-D2, un traceur TEP qui reflète le signal astrocytaire mais pas microglial. Des élévations corticales généralisées du [^{11}C]PBR28 ont été observées chez les patients, plus prononcées dans les parois médianes et latérales des lobes frontaux et pariétaux. Aucune région n'a montré de différence entre les groupes dans le signal [^{11}C]L-déprényl-D2, y compris celles présentant un signal élevé de [^{11}C]PBR28 chez les patients. Cela suggère donc une activation spécifique microgliale dans la FM.

Conclusion

Relativement peu d'études en TEP ont été menées chez des patients atteints de FM, ce qui fait qu'aucune conclusion solide ne peut être émise.

Études en spectroscopie

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM, ou H-MRS pour proton *Magnetic Resonance Spectroscopy*) est une technique d'IRM non invasive utilisée pour étudier les changements métaboliques dans le cerveau en cas d'accident vasculaire cérébral, de convulsions, de maladie d'Alzheimer, de tumeurs cérébrales, de dépression ou autres conditions pathologiques du cerveau. La SRM peut être utilisée pour déterminer les concentrations relatives et les propriétés physiques d'une variété de produits biochimiques, souvent appelés « métabolites » en raison de leur rôle dans le métabolisme, comme la choline, la créatine, le myo-inositol, le glucose, le N-acétylaspartate (NAA), le lactate, le glutamate et le GABA.

Dix études utilisant cette technologie ont été réalisées dans la FM, dont 2 interventionnelles, 7 en SRM unique et 3 en SRM combinée à une autre technique (IRMf, rsIRMf ou DTI) (Emad et coll., 2008 ; Harris et coll., 2008 ; Petrou et coll., 2008 ; Harris et coll., 2009 ; Wood et coll., 2009 ; Fayed et coll., 2010 ; Feraco et coll., 2011 ; Fayed et coll., 2012 ; Foerster et coll., 2012 ; Harris et coll., 2013). Six études ont mesuré le taux de glutamate, 3 le NAA et 1 le GABA. Ces études ont inclus un total de 145 patients (9 à 21 patients par étude, 93 % de femmes) et 125 contrôles avec un âge

184. Les astrocytes et les cellules microgliales (ou microglie) forment, avec les oligodendrocytes et les cellules NG2, la glie du système nerveux central qui a une fonction cruciale dans le support et la protection des neurones. Elles influencent ainsi leur activité et donc le fonctionnement cérébral. Les cellules microgliales correspondant à des macrophages résidents du système nerveux central qui orchestrent les réactions inflammatoires en réponse à des lésions du système nerveux central.

moyen de 40 ± 3 années (tableau 12.I). Le nombre moyen par étude était de 16 patients et 14 contrôles. Seule une étude inclut plus de 20 patients. Quatre études ont effectué leurs mesures dans l'insula, 3 dans l'hippocampe, 2 dans la matrice de la douleur, 1 dans le cortex cingulaire postérieur et 1 dans le thalamus et le cortex préfrontal ventrolatéral.

Évaluation du niveau de glutamate

Harris et coll. (2009) ont mesuré des changements dans les concentrations de glutamate dans l'insula pendant une stimulation mécanique douloureuse. Ils ont ainsi montré qu'une stimulation douloureuse augmentait la concentration de glutamate dans l'insula postérieure, mais pas dans l'insula antérieure et que cette augmentation était associée à des seuils de douleur plus bas chez les patients. Dans une autre étude du même groupe (Harris et coll., 2008), les auteurs ont mesuré les concentrations de glutamate dans l'insula avant et après intervention thérapeutique « acupuncture ». Ils rapportent une diminution de la concentration de glutamate dans l'insula après traitement chez les patients qui est corrélée à l'augmentation du seuil de la douleur et de la réponse BOLD de la même zone en réponse à une stimulation douloureuse. Fayed et coll. (2010, 2012) ont quant à eux mesuré les concentrations de glutamate et d'autres métabolites au repos chez des patients et des contrôles. Bien que ces auteurs ne trouvent pas de différence entre les 2 groupes concernant les concentrations de glutamate dans l'insula contrairement au groupe précédent, ils rapportent une augmentation de glutamate dans le precuneus/cortex cingulaire postérieur corrélée à de moins bons scores cliniques (*Fibromyalgia Impact Questionnaire* ou FIQ), de dépression (*Hospital Anxiety Depression Scale*) ou de catastrophisme. Petrou et coll. (2008), au contraire, n'ont pas trouvé de différences dans les concentrations de glutamate au repos dans la matrice de la douleur chez 21 patients comparés à 27 contrôles.

Évaluation du niveau de GABA

Une seule étude a été publiée sur l'évaluation de la concentration du GABA chez des patients atteints de FM, qui montre une diminution dans l'insula antérieure droite (Foerster et coll., 2012). S'il n'y avait pas de changement dans les concentrations de GABA dans l'insula postérieure droite, les niveaux de GABA dans cette zone corrélaienent avec les seuils de douleur à la pression mécanique chez les patients.

Rapport N-acétylaspartate sur créatine (NAA/Cr)

L'hippocampe est un centre du cerveau sensible aux effets de l'exposition au stress. Il a été démontré qu'il est affecté par des troubles dont l'apparition est associée à une expérience stressante (McEwen, Nasca et Gray, 2016). Comme décrit plus haut, certaines études structurelles ont démontré des changements volumétriques dans cette zone dans la FM. Wood et coll. (2009) ont donc examiné des changements métaboliques dans l'hippocampe chez un groupe de 16 patients atteints de FM et 8 sujets contrôles. Ils montrent une réduction significative du rapport NAA sur créatine (NAA/Cr) chez les patients comparés aux contrôles dans l'hippocampe droit. Le rapport NAA/Cr étant considéré comme un marqueur métabolique reflétant le statut fonctionnel des neurones et des axones dans le cerveau, une diminution indiquerait une perte ou un dysfonctionnement neuronal. L'analyse de corrélation a mis en évidence une corrélation négative significative entre le rapport NAA/Cr dans l'hippocampe droit et les scores au FIQ. Cette diminution du rapport NAA/Cr dans l'hippocampe a été confirmée dans une étude indépendante menée par Ehmadi et coll. (2008). Dans cette dernière, le rapport NAA/Cr était réduit dans l'hippocampe droit et gauche. En contradiction avec l'étude de Wood et coll. (2009), aucune corrélation n'a été observée entre le rapport NAA/Cr et les scores FIQ.

Conclusion

Comme pour les études TEP, relativement peu d'études en SRM ont été menées chez des patients atteints de FM et aucune conclusion solide ne peut être émise à ce stade.

Utilisation de la neuromodulation non invasive dans la fibromyalgie

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT ou TMS pour *Transcranial Magnetic Stimulation*) et la stimulation transcrânienne à courant continu (STCC) sont deux techniques non invasives de stimulation du cerveau qui ont été utilisées chez les patients atteints de FM. Des deux, la TMS est la technique la plus ancienne et fait depuis quelques années partie des outils thérapeutiques utilisés en neurophysiologie clinique. Peu d'études ont comparé l'efficacité de la rTMS par rapport à la STCC.

La SMT utilise un champ magnétique variable pour faire circuler, par induction électromagnétique, un courant électrique dans une région ciblée du cerveau. La SMT est couramment utilisée en clinique à des fins diagnostiques

pour mesurer l'intégrité des interactions entre le système nerveux central et les muscles squelettiques. La SMT est aussi utilisée à des fins thérapeutiques. Dans ce cas, elle est appliquée sous forme de trains continus, appelée SMT répétitive (SMTr), qui peuvent induire des changements dans l'excitabilité neuronale persistant longtemps après l'arrêt de la stimulation. La SMTr est utilisée chez des patients atteints par exemple de dépression majeure ou de douleurs neuropathiques. La SMTr à basse fréquence (≤ 1 Hz) induit une diminution de l'excitabilité corticale, tandis que la SMTr à fréquence élevée (entre 5 et 20 Hz) augmente l'excitabilité corticale.

La STCC (ou tDCS pour *transcranial Direct Current Stimulation*) est une forme de stimulation qui utilise un courant continu constant et faible, délivré par des électrodes positionnées sur la tête pour modifier l'excitabilité des neurones corticaux. Ceci peut être réalisé par l'application d'électrodes de polarité différente à plusieurs endroits à la surface du crâne pour exciter le tissu neural sous-jacent. La stimulation anodique augmente l'excitabilité corticale tandis que la cathodique a un effet inverse (Nitsche et Paulus, 2000). La STCC produit non seulement des effets pendant l'application mais aussi à plus long terme en fonction de la durée de la stimulation et de l'intensité du courant appliqués (Nitsche et Paulus, 2001). Bien que ses mécanismes d'action ne soient pas encore élucidés, une récente étude en spectroscopie par résonance magnétique a montré que la réduction de la douleur liée à la STCC du cortex moteur primaire est associée à des augmentations des rapports Glx/Cr et NAA/Cr dans le cortex cingulaire antérieur (Auvichayapat et coll., 2018).

Contrairement à la SMT, la STCC est une technique peu coûteuse et facile à utiliser. Cela a conduit à une augmentation très importante de son utilisation, à la fois dans des applications expérimentales et cliniques. La disponibilité d'appareils STCC en vente libre pour une utilisation à domicile a rendu cette technique populaire pour l'amélioration cognitive et le traitement de l'anxiété, la dépression ou encore la dépendance.

Stimulation magnétique transcrânienne (SMTr)

Sept études ont évalué l'utilisation de SMTr dans la FM (Passard et coll., 2007 ; Carretero et coll., 2009 ; Mhalla et coll., 2011 ; Short et coll., 2011 ; Baudic et coll., 2013 ; Boyer et coll., 2014 ; Fitzgibbon et coll., 2018) (tableau 12.II). Dans 4 études, la cible était le cortex moteur primaire gauche, le cortex dorsolatéral préfrontal droit dans deux, et le cortex dorsolatéral préfrontal gauche dans une autre. Le choix de ces 2 régions corticales, qu'on retrouvera aussi dans les études en STCC (voir paragraphe ci-dessous),

s'explique comme suit. Le cortex moteur primaire est une cible classique pour le traitement de la douleur neuropathique, qui utilise des méthodes invasives avec des électrodes implantées dans le cerveau (Peyron et coll., 2007). Le cortex dorsolatéral est une région importante du cerveau pour le traitement des émotions et la réduction de conditions affectives comme la douleur. Il joue également un rôle important dans plusieurs processus cognitifs comme la flexibilité cognitive, la mémoire de travail et la planification (Barbey et coll., 2013). Enfin, cette zone joue un rôle important dans la modulation endogène de la douleur (Seminowicz et Moayed, 2017).

Tableau 12.II : Résumés de quelques caractéristiques des études menées sur la neuromodulation cérébrale dans la fibromyalgie

Approche	Nombre d'études	Traitement actif					Traitement Sham			
		N	X	Âge	% F	Durée de la FM (ans)	N	X	Âge	% F
SMTr	7	112	16	50	98	10±5	106	15	50	93
STCC	11	157	20	49	96	10±6	157	14	48	96
Ensemble des études	18	269	18	50	97		263	14	49	94

SMTr : stimulation magnétique transcrânienne répétitive ; STCC : stimulation transcrânienne à courant continu ; N : nombre total de patients ou contrôles ; X : nombre moyen de patients ou de contrôles par étude ; % F : pourcentage de femmes étudiées.

Les études en SMTr ont inclus un total de 112 patients soumis à un traitement SMTr (de 10 à 20 patients par étude) et 107 patients soumis à une intervention de stimulation simulée. L'âge moyen des patients était de 50 ± 3 ans et 98 % des participants étaient des femmes. La durée moyenne des symptômes était de 10 ± 5 années. Le nombre moyen par étude était de 16 patients en SMTr et 15 en simulation. L'intensité de la stimulation utilisée dans les 7 études était comprise entre 80 (cortex moteur) et 120 % (cortex préfrontal) du seuil moteur de repos (RMT pour *resting state motor threshold*). À l'exception d'une étude dans laquelle les auteurs ont utilisé une stimulation à basse fréquence (1 Hz), toutes ont utilisé une stimulation à haute fréquence (10 Hz). Le nombre moyen de stimulations par session était de 2 200 (de 1 200 à 4 000 stimuli par session). Six des 7 études utilisaient des sessions répétées avec une moyenne de 14 ± 5 sessions sur une période de 8,5 semaines en moyenne (de 2 à 25 semaines).

Passard et coll. (2007) rapportent des effets positifs de 10 sessions SMTr au niveau du cortex moteur primaire gauche sur 2 semaines en utilisant une intensité (80 % du RMT) à haute fréquence (10 Hz). Un effet significatif sur les scores de douleur a été observé, qui commençait dès la 5^e journée de traitement. Cet effet antalgique restait présent jusqu'au lendemain de la dernière session (jour 15) mais avait disparu aux jours 30 et 60. Les scores

douleur au questionnaire McGill (MPQ-sensory) suivaient le même profil pendant que les scores affectifs restaient différents jusqu'à 15 jours après la fin de l'intervention SMTr. Ces résultats suggèrent des effets différentiels sur les structures cérébrales impliquées dans les aspects sensoriels et affectifs de la douleur. En dehors de cet effet sur la douleur, la SMTr améliorait aussi plusieurs aspects de la qualité de vie, y compris la fatigue, l'activité générale et le sommeil pendant un maximum de 2 semaines après la fin du traitement.

Mhalla et coll. (2011) ont évalué les effets du maintien à long terme de l'analgésie induite par la SMTr. Trente patients atteints de FM ont été assignés à une condition de 14 sessions de SMTr active ($n = 16$) ou fictive ($n = 14$). Le protocole de stimulation a commencé par une phase « d'induction » de 5 séances quotidiennes, suivie d'une phase « d'entretien » de 3 séances par semaine, 3 séances par quinzaine et 3 séances par mois (25 semaines de traitement). La SMTr active a significativement réduit l'intensité de la douleur du jour 5 à la semaine 25, avec une légère diminution de la taille de l'effet pendant la période de stimulations mensuelles. À la fin de l'essai, une différence moyenne d'un point sur une échelle d'évaluation de la douleur de 10 a été observée entre les 2 conditions. Les effets analgésiques de ce protocole de TMS étaient associés à une amélioration à long terme des éléments liés à la qualité de vie comme la fatigue matinale, l'activité générale, la marche et le sommeil, et étaient directement corrélés aux changements de l'inhibition intracorticale.

Short et coll. (2011) ont comparé l'effet de 10 sessions de SMTr étalées sur 2 semaines au niveau du cortex dorsolatéral préfrontal gauche ($n = 10$) avec la stimulation simulée ($n = 10$). À noter que l'un des auteurs a reçu des subventions de recherche du fabricant de l'instrument et détient des brevets pour la technologie SMT. Dans cette étude, les auteurs ont utilisé un nombre de stimuli SMT beaucoup plus élevé par session (4 000) par rapport aux autres études (2 200 en moyenne). La SMTr préfrontale a induit un effet antalgique significatif qui était présent dès la seconde semaine de stimulation et qui se maintenait jusqu'à deux semaines après la fin des sessions. La réduction de la douleur était de 29 % à la fin du traitement, un effet qui durait jusqu'à 2 semaines après l'intervention. Deux semaines après le traitement, les auteurs observaient aussi une amélioration significative des symptômes dépressifs.

Une étude de Boyer et coll. (2014) a utilisé un protocole de SMTr du cortex moteur primaire gauche semblable à celui de Passard et coll. (2007) sur une durée et une période plus longues (15 sessions sur 10 semaines). En dehors des mesures cliniques, les auteurs ont mesuré l'effet de la SMTr sur le métabolisme cortical en utilisant la TEP au [18F]fluorodéoxyglucose. Les résultats

ont montré une amélioration significative de la SMTr sur la qualité de vie (FIQ et SF-36) après les 15 sessions. L'analyse TEP a montré une augmentation significative de l'absorption de glucose dans le lobe temporal médian, incluant l'hippocampe et le parahippocampe droits après 2 semaines, c'est-à-dire avant l'amélioration des mesures de qualité de vie. Cet effet devenait plus important à la fin de l'intervention SMTr. Par ailleurs, l'augmentation du métabolisme dans le lobe temporal médian entre sa mesure de base (avant la SMTr) et en semaine 11 corrélait positivement avec l'augmentation du niveau de qualité de vie mesuré aux mêmes moments. Il faut cependant souligner deux points particuliers : l'absence d'une augmentation du métabolisme au niveau du cortex moteur primaire stimulé est surprenante d'une part et d'autre part les effets métaboliques de la SMTr impliquaient des structures cérébrales contralatérales.

Baudic et coll (2013) ont testé si un protocole de SMTr de plusieurs semaines avait des effets sur les fonctions cognitives de patients atteints de FM. Utilisant un essai randomisé et contrôlé, les patients ont été assignés aux 11 séances de SMTr actives ($n = 20$) ou fictives ($n = 18$). La SMTr a été appliquée sur le cortex moteur gauche (10 Hz à 80 % du seuil moteur au repos). Les tests neuropsychologiques ont évalué la mémoire épisodique, l'attention sélective et divisée, et les fonctions exécutives avant le traitement et 3 et 7 semaines après sa mise en place. Aucune différence dans la performance cognitive globale par rapport au niveau de référence n'a été observée entre les deux groupes, bien que les patients du groupe SMTr aient montré une amélioration légère mais statistiquement significative pour certaines mesures de la fonction attentionnelle et exécutive (*Symbol Digit Modalities Test* et *Stroop Color Word Test*).

Les deux études qui n'ont rapporté aucun effet de la SMTr dans la FM utilisaient le cortex préfrontal dorsolatéral comme cible (Carretero et coll., 2009 ; Fitzgibbon et coll., 2018). Dans l'étude menée par Carretero et coll. (2009), 28 patients atteints de FM et de dépression majeure ont reçu 20 séances de SMTr réelle ou simulée dans le cortex préfrontal dorsolatéral droit à basse fréquence. Les auteurs n'ont pas trouvé de différences significatives entre les groupes avec et sans dépression majeure, ni dans les scores de douleur ni au niveau de la fatigue. Dans leur étude plus récente, Fitzgibbon et coll. (2018) ont testé l'effet de SMTr (une séance par jour sur 5 jours pendant 4 semaines) au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche sur la douleur (critère principal d'évaluation, évaluée à l'aide du *short-form McGill Pain Questionnaire*, du *short form of the Brief Pain Inventory* et du *Numerical Pain Rating Scale*), sur la qualité du sommeil et sur la qualité de vie chez 14 patients atteints de FM (critères ACR 2010 confirmés à l'aide

des critères ACR 2016) comparés à 12 patients chez lesquels le traitement STMr a été simulé. Les auteurs n'ont pas trouvé d'effet de la SMTr sur la douleur. Cependant, les patients du groupe actif présentaient une amélioration significativement plus importante dans les échelles de fatigue physique et générale (questionnaire *Multidimensional Fatigue Inventory-20*) à un mois de suivi. Il est important de remarquer que sur les 40 patients initialement prévus, seuls 26 ont été finalement inclus dans l'analyse et que l'étude a été soutenue par un fabricant d'appareils SMT.

La stimulation transcrânienne à courant continu (STCC)

Onze études ont évalué l'effet de la STCC dans la FM (Fregni et coll., 2006 ; Valle et coll., 2009 ; Mendonca et coll., 2011 ; Riberto et coll., 2011 ; Villamar et coll., 2013 ; Fagerlund et coll., 2015 ; Castillo-Saavedra et coll., 2016 ; Mendonca et coll., 2016 ; Khedr et coll., 2017 ; Silva et coll., 2017 ; Santos et coll., 2018 ; tableau 12.II). Dans 5 d'entre elles, la cible était le cortex moteur primaire gauche, dans 2 le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, dans 2 le cortex moteur primaire gauche et le cortex préfrontal dorsolatéral gauche, et dans la dernière le cortex moteur primaire gauche et le cortex préfrontal dorsolatéral droit. Les études ont inclus un total de 214 patients soumis à un traitement STCC (de 11 à 30 patients par étude, 97 % de femmes) et 157 patients soumis à une intervention simulée. L'âge moyen des patients était de 49 ± 7 ans. La durée moyenne des symptômes était de 10 ± 6 années. Le nombre moyen par étude était de 21 ± 6 patients en STCC et 14 ± 7 en simulation. Cinq études incluaient plus de 20 participants. À l'exception d'une seule étude dans laquelle une intensité de 1 mA a été utilisée, toutes ont utilisé une intensité de 2 mA pendant 20 minutes. Huit des 11 études utilisaient des sessions multiples avec une moyenne de 14 ± 5 sessions sur une période moyenne de 3 semaines (de 1 à 10 semaines). Dans 3 études, la STCC a été utilisée en combinaison avec une autre intervention thérapeutique comme des exercices physiques aérobie (Mendonca et coll., 2016), un programme de réhabilitation multidisciplinaire (Riberto et coll., 2011) ou une tâche de mémoire de travail (Santos et coll., 2018). Des 10 études, 8 ont considéré la réduction de la douleur comme critère principal d'évaluation, les autres ont considéré l'amélioration des fonctions cognitives.

Une seule étude n'a pas trouvé d'effet thérapeutique (Riberto et coll., 2011). L'âge moyen des participants de cette étude était le plus élevé (58 ± 12 ans) et la fréquence des sessions STCC était la plus basse (1 session par semaine).

542 Les 7 autres études rapportaient une diminution de la douleur variant de 14

à 44 %. Fagerlund et coll. (2015) ont étudié les effets de 5 séances consécutives de 20 minutes de STCC (2 mA anodale) dirigée vers le cortex moteur primaire chez 48 patients atteints de FM. Les auteurs ont rapporté une réduction modeste de l'intensité de la douleur (14 %) à partir du 4^e jour de STCC, un effet perdurant 1 mois plus tard. Fregni et coll. (2006) ont comparé les effets de 5 sessions consécutives de STCC du cortex moteur primaire gauche avec ceux du cortex préfrontal dorsolatéral. La stimulation du cortex moteur primaire gauche a induit une diminution de la douleur dès le lendemain de la première session de stimulation pour atteindre 38 % après le 5^e jour de STCC. L'effet analgésique était encore présent 2 semaines plus tard. Dans la même étude, les auteurs n'ont pas observé d'effet antalgique en stimulant le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Des résultats opposés ont été cependant rapportés par Mendonca et coll. (2011). Ces auteurs rapportent un effet antalgique d'une seule session de STCC du cortex préfrontal dorsolatéral droit (diminution de 44 %) mais pas du cortex moteur primaire gauche. Une 3^e étude qui a comparé l'effet thérapeutique de ces 2 cibles rapporte quant à elle que la STCC du cortex moteur primaire gauche et du cortex préfrontal dorsolatéral gauche induit un effet antalgique proche de 30 % (Valle et coll., 2009). La seule différence entre les deux groupes était que l'effet thérapeutique de la stimulation du cortex moteur primaire gauche persistait jusqu'à 2 mois après la fin de la thérapie, ce qui n'était pas le cas pour la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche. En utilisant les mêmes paramètres que Fregni et coll. (2006), Fagerlund et coll. (2015) rapportent une diminution de la douleur après stimulation du cortex moteur primaire de seulement 14 % contre 38 % pour Fregni et coll. (2006). Bien que la plupart des auteurs n'aient utilisé que la stimulation anodique parce que cette forme de stimulation est censée augmenter l'excitabilité neuronale corticale, Villamar et coll. (2013) indiquent que les effets antalgiques de la stimulation cathodique et anodique sont très semblables.

Les 2 études qui ont testé l'effet de la STCC sur les fonctions cognitives chez des patients atteints de FM ont pris le cortex préfrontal dorsolatéral gauche comme cible. Dans une de ces études, les auteurs ont montré un effet positif sur les fonctions attentionnelles après une seule session de STCC à 1 mA (Silva et coll., 2017). La STCC augmentait aussi le seuil de la douleur et la tolérance à la douleur thermique. Dans une étude plus récente menée par Santos et coll. (2018), la STCC a été utilisée en combinaison avec un entraînement dans une tâche de mémoire de travail. Les résultats montrent que la STCC active, combinée avec l'entraînement de la mémoire de travail, augmente les fonctions cognitives spécifiques liées à la mémoire épisodique à court et à long terme et les fonctions exécutives.

Conclusion

La SMTr et la STCC sont deux formes de neuromodulation non invasive utilisées dans le traitement de plusieurs conditions neurologiques et psychiatriques. Un nombre d'études relativement modeste et essentiellement sur la SMTr (mais qui reste sur un nombre de cas inférieur à 100), a testé l'effet de ces deux techniques dans la FM.

Il semblerait que les résultats des études en STCC soient cohérents avec des effets positifs sur la douleur ou sur les fonctions cognitives. Néanmoins, il subsiste d'importantes divergences entre les études concernant notamment la cible corticale à choisir. Par exemple, alors que certains essais rapportent des résultats favorables avec la stimulation du cortex moteur primaire mais pas avec celle du cortex préfrontal dorsolatéral, d'autres études rapportent le contraire. Comme pour les études menées en neuroimagerie, le nombre peu élevé de participants, un biais de recrutement en faveur des patients âgés en moyenne de 50 ans et quasi-exclusivement de genre féminin et l'absence d'études multicentriques et longitudinales ne permettent pas de conclure sur un effet bénéfique de la neurostimulation non invasive dans la FM. La question du test en aveugle des études est également importante. Malgré l'existence de simulations pour la SMT, elles ne reproduisent souvent que l'effet sonore et non pas tactile d'une vraie stimulation. Force est de constater aussi que très peu d'études ont incorporé des méthodes de neuroimagerie dans leur schéma expérimental, que ce soit pour guider la sélection de la cible à stimuler ou pour mieux comprendre les mécanismes thérapeutiques sous-jacents.

En 2016, l'Académie européenne de neurologie a publié des recommandations sur l'utilisation de la thérapie par neurostimulation dans la douleur chronique (Cruccu et coll., 2016). Sur la base d'une synthèse narrative de données probantes, il a été formulé « des recommandations faibles » pour l'utilisation de la SMTr dans la FM. Les conclusions d'une récente revue Cochrane sur l'utilité de la SMTr et de la STCC dans la douleur chronique sont similaires (O'Connell et coll., 2018). Les auteurs ont conclu que seules des données de très faible qualité suggèrent que la STCC puisse avoir des effets bénéfiques à court terme sur la douleur chronique, et que ces effets peuvent être exagérés par les faibles effectifs et autres sources de biais. En raison de cette incertitude, ils concluent que l'application clinique de techniques non invasives de stimulation cérébrale serait pour le moment plus appropriée dans un contexte de recherche clinique que dans un cadre de soins.

Conclusion générale

La majorité des études en neuroimagerie souffrent de biais importants quant à l'échantillon étudié en termes de genre (au moins 90 % des participants sont féminins) et âge (au moins 90 % des participants ont entre 40 et 50 ans). Beaucoup d'études souffrent aussi du nombre peu élevé de participants et de méthodes d'analyses qui ne satisfont plus aux standards actuels. Malgré des divergences importantes dans les résultats, les études rapportent des modifications dans les réponses cérébrales aux stimulations douloureuses et non douloureuses chez les patients atteints de FM par rapport aux contrôles. Elles montrent que les patients atteints de FM activent la « matrice de douleur », même en utilisant des stimuli qui ne sont pas douloureux chez des contrôles. Elles montrent également des modifications dans le fonctionnement des structures qui sont impliquées dans la modulation endogène de la douleur. Comme la plupart des études ont comparé des patients atteints de FM à des sujets sains, il est impossible de conclure si ces profils de réponses sont typiques de la FM ou non par rapport à d'autres formes de douleur chronique.

Bien que presque toutes les études aient décrit des changements dans la connectivité fonctionnelle du cerveau, il n'y a que très peu de congruence entre les résultats obtenus. Les études qui ont testé les processus cognitifs montrent que les patients atteints de FM activent moins fortement des aires corticales impliquées dans l'exécution des tâches cognitives, en particulier le cortex préfrontal. Cela pourrait constituer une base physiologique des troubles cognitifs dans la FM. On retrouve aussi une grande variabilité dans les résultats des études morphométriques qui peut s'expliquer par la taille modeste du nombre de participants. Les deux structures qui semblent être le plus souvent affectées dans les groupes FM évalués sont le cortex cingulaire antérieur et l'insula.

Un nombre relativement modeste d'études indiquent que les résultats de la SMTr et la STCC exercent des effets positifs sur la douleur ou sur les fonctions cognitives dans la FM, ce qui semble prometteur. Néanmoins, il subsiste d'importantes divergences, notamment en ce qui concerne la cible corticale à choisir et la durée de la thérapie. La plupart des études sur la SMTr et la STCC souffrent aussi du nombre peu élevé de participants et manquent de résultats sur un suivi à plus long terme, et de plus amples études cliniques sont nécessaires avant d'utiliser de telles approches en pratique clinique courante dans la FM.

RÉFÉRENCES

Ahmed S, Plazier M, Ost J, *et al.* The effect of occipital nerve field stimulation on the descending pain pathway in patients with fibromyalgia: a water PET and EEG imaging study. *BMC Neurol* 2018 ; 18 : 191.

Albrecht DS, MacKie PJ, Kareken DA, *et al.* Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behav* 2016 ; 10 : 829-39.

Apkarian AV. Frontiers in neuroscience human brain imaging studies of chronic pain: translational opportunities. In : Kruger L, Light AR, eds. *Translational pain research: from mouse to man*. Boca Raton, FL : CRC Press/Taylor & Francis Llc, 2010.

Auvichayapat P, Keeratitanont K, Janyachareon T, *et al.* The effects of transcranial direct current stimulation on metabolite changes at the anterior cingulate cortex in neuropathic pain: a pilot study. *J Pain Res* 2018 ; 11 : 2301-9.

Baliki MN, Geha PY, Apkarian AV, *et al.* Beyond feeling: chronic pain hurts the brain, disrupting the default-mode network dynamics. *J Neurosci* 2008 ; 28 : 1398-403.

Baliki MN, Mansour AR, Baria AT, *et al.* Functional reorganization of the default mode network across chronic pain conditions. *PLoS One* 2014 ; 9 : e106133.

Barbey AK, Colom R, Grafman J. Dorsolateral prefrontal contributions to human intelligence. *Neuropsychologia* 2013 ; 51 : 1361-9.

Basu N, Kaplan CM, Ichescu E, *et al.* Neurobiological features of fibromyalgia are also present among rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 2018 ; 70 : 1000-7.

Baudic S, Attal N, Mhalla A, *et al.* Unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex does not affect cognition in patients with fibromyalgia. *J Psychiatr Res* 2013 ; 47 : 72-7.

Boyer L, Dousset A, Roussel P, *et al.* rTMS in fibromyalgia: a randomized trial evaluating QoL and its brain metabolic substrate. *Neurology* 2014 ; 82 : 1231-8.

Brown CA, El-Deredy W, Jones AK. When the brain expects pain: common neural responses to pain anticipation are related to clinical pain and distress in fibromyalgia and osteoarthritis. *Eur J Neurosci* 2014 ; 39 : 663-72.

Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, *et al.* Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009 ; 71 : 566-73.

Burgmer M, Petzke F, Giesecke T, *et al.* Cerebral activation and catastrophizing during pain anticipation in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* 2011 ; 73 : 751-9.

Burgmer M, Pfleiderer B, Maihofner C, *et al.* Cerebral mechanisms of experimental hyperalgesia in fibromyalgia. *Eur J Pain* 2012 ; 16 : 636-47.

Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, *et al.* Altered brain activity during pain processing in fibromyalgia. *Neuroimage* 2009 ; 44 : 502-8.

Burgmer M, Pogatzki-Zahn E, Gaubitz M, *et al.* Fibromyalgia unique temporal brain activation during experimental pain: a controlled fMRI Study. *J Neural Transm (Vienna)* 2010 ; 117 : 123-31.

Carretero B, Martin MJ, Juan A, *et al.* Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression. *Pain Med* 2009 ; 10 : 748-53.

Castillo-Saavedra L, Gebodh N, Bikson M, *et al.* Clinically effective treatment of fibromyalgia pain with high-definition transcranial direct current stimulation: phase II open-label dose optimization. *J Pain* 2016 ; 17 : 14-26.

Ceko M, Bushnell MC, Fitzcharles MA, *et al.* Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *Neuroimage Clin* 2013 ; 3 : 249-60.

Ceko M, Gracely JL, Fitzcharles M-A, *et al.* Is a responsive default mode network required for successful working memory task performance? *J Neurosci* 2015 ; 35 : 11595-605.

Chou PH, Tang KT, Chen YH, *et al.* Reduced frontal activity during a verbal fluency test in fibromyalgia: a near-infrared spectroscopy study. *J Clin Neurosci* 2018 ; 50 : 35-40.

Cifre I, Sitges C, Fraiman D, *et al.* Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2012 ; 74 : 55-62.

Craggs JG, Staud R, Robinson ME, *et al.* Effective connectivity among brain regions associated with slow temporal summation of C-fiber-evoked pain in fibromyalgia patients and healthy controls. *J Pain* 2012 ; 13 : 390-400.

Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, *et al.* EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 2016 ; 23 : 1489-99.

Derbyshire SW, Whalley MG, Seah ST, *et al.* Suggestions to reduce clinical fibromyalgia pain and experimentally induced pain produce parallel effects on perceived pain but divergent functional MRI-based brain activity. *Psychosom Med* 2017 ; 79 : 189-200.

Diaz-Piedra C, Guzman MA, Bucla-Casal G, *et al.* The impact of fibromyalgia symptoms on brain morphometry. *Brain Imaging Behav* 2016 ; 10 : 1184-97.

Diers M, Schley MT, Rance M, *et al.* Differential central pain processing following repetitive intramuscular proton/prostaglandin E-2 injections in female fibromyalgia patients and healthy controls. *Eur J Pain* 2011 ; 15 : 716-23.

Duschek S, Mannhart T, Winkelmann A, *et al.* Cerebral blood flow dynamics during pain processing in patients with fibromyalgia syndrome. *Psychosom Med* 2012 ; 74 : 802-9.

Efrati S, Golan H, Bechor Y, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy can diminish fibromyalgia syndrome – prospective clinical trial. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0127012.

Ellingson LD, Stegner AJ, Schwabacher IJ, *et al.* Exercise strengthens central nervous system modulation of pain in fibromyalgia. *Brain Sci* 2016 ; 6.

Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, *et al.* Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1371-7.

Fagerlund AJ, Hansen OA, Aslaksen PM. Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2015 ; 156 : 62-71.

Fallon N, Chiu YH, Li X, *et al.* Ipsilateral cortical activation in fibromyalgia patients during brushing correlates with symptom severity. *Clin Neurophysiol* 2013 ; 124 : 154-63.

Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, *et al.* Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One* 2016 ; 11 : e0159198.

Fallon N, Li X, Chiu Y, *et al.* Altered cortical processing of observed pain in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2015 ; 16 : 717-26.

Fayed N, Andres E, Rojas G, *et al.* Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand* 2012 ; 126 : 115-25.

Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallon R, *et al.* Localized ¹H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R134.

Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, *et al.* Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011 ; 32 : 1585-90.

Fitzgibbon BM, Hoy KE, Knox LA, *et al.* Evidence for the improvement of fatigue in fibromyalgia: a 4-week left dorsolateral prefrontal cortex repetitive transcranial magnetic stimulation randomised-controlled trial. *Eur J Pain* 2018 ; 22 : 1255-67.

Flodin P, Martinsen S, Lofgren M, *et al.* Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connect* 2014 ; 4 : 587-94.

Flodin P, Martinsen S, Mannerkorpi K, *et al.* Normalization of aberrant resting state functional connectivity in fibromyalgia patients following a three month physical exercise therapy. *Neuroimage Clin* 2015 ; 9 : 134-9.

Foerster BR, Petrou M, Edden RA, *et al.* Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 579-83.

Fregni F, Gimenes R, Valle AC, *et al.* A randomized, sham-controlled, proof of principle study of transcranial direct current stimulation for the treatment of pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3988-98.

Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* 2013 ; 154 Suppl 1 : S29-43.

Glass JM, Williams DA, Fernandez-Sanchez ML, *et al.* Executive function in chronic pain patients and healthy controls: different cortical activation during response inhibition in fibromyalgia. *J Pain* 2011 ; 12 : 1219-29.

- Goldway N, Ablin J, Lubin O, *et al.* Volitional limbic neuromodulation exerts a beneficial clinical effect on fibromyalgia. *Neuroimage* 2018 ; 186 : 758-70.
- Gonzalez-Roldan AM, Bomba IC, Diesch E, *et al.* Controllability and hippocampal activation during pain expectation in fibromyalgia syndrome. *Biol Psychol* 2016 ; 121 : 39-48.
- Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, *et al.* Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* 2004 ; 127 : 835-43.
- Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, *et al.* Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci* 2007 ; 27 : 10000-6.
- Harris RE, Napadow V, Huggins JP, *et al.* Pregabalin rectifies aberrant brain chemistry, connectivity, and functional response in chronic pain patients. *Anesthesiology* 2013 ; 119 : 1453-64.
- Harris RE, Sundgren PC, Pang Y, *et al.* Dynamic levels of glutamate within the insula are associated with improvements in multiple pain domains in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 903-7.
- Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, *et al.* Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 3146-52.
- Heiss W-D, Herholz K. Brain receptor imaging. *J Nucl Med* 2006 ; 47 : 302-12.
- Hsiao FJ, Wang SJ, Lin YY, *et al.* Altered insula-default mode network connectivity in fibromyalgia: a resting-state magnetoencephalographic study. *J Headache Pain* 2017 ; 18 : 89.
- Hsu MC, Harris RE, Sundgren PC, *et al.* No consistent difference in gray matter volume between individuals with fibromyalgia and age-matched healthy subjects when controlling for affective disorder. *Pain* 2009 ; 143 : 262-7.
- Ichesco E, Puiu T, Hampson JP, *et al.* Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. *Eur J Pain* 2016 ; 20 : 1079-89.
- Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, *et al.* Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *J Pain* 2014 ; 15 : 815-26.
- Jensen KB, Kosek E, Petzke F, *et al.* Evidence of dysfunctional pain inhibition in fibromyalgia reflected in rACC during provoked pain. *Pain* 2009 ; 144 : 95-100.
- Jensen KB, Kosek E, Wicksell R, *et al.* Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* 2012 ; 153 : 1495-503.
- Jensen KB, Loitole R, Kosek E, *et al.* Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 2012 ; 8 : 32.
- Jensen KB, Petzke F, Carville S, *et al.* Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 3488-95.
- Jensen KB, Srinivasan P, Spaeth R, *et al.* Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia pain. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 3293-303.

- Kamping S, Bomba IC, Kanske P, *et al.* Deficient modulation of pain by a positive emotional context in fibromyalgia patients. *Pain* 2013 ; 154 : 1846-55.
- Khedr EM, Omran EAH, Ismail NM, *et al.* Effects of transcranial direct current stimulation on pain, mood and serum endorphin level in the treatment of fibromyalgia: a double blinded, randomized clinical trial. *Brain Stimul* 2017 ; 10 : 893-901.
- Kim JY, Kim SH, Seo J, *et al.* Increased power spectral density in resting-state pain-related brain networks in fibromyalgia. *Pain* 2013 ; 154 : 1792-7.
- Kim H, Kim J, Loggia ML, *et al.* Fibromyalgia is characterized by altered frontal and cerebellar structural covariance brain networks. *Neuroimage Clin* 2015 ; 7 : 667-77.
- Kim DJ, Lim M, Kim JS, *et al.* Altered white matter integrity in the corpus callosum in fibromyalgia patients identified by tract-based spatial statistical analysis. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 3190-9.
- Kosek E, Martinsen S, Gerdle B, *et al.* The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain Behav Immun* 2016 ; 58 : 218-27.
- Kruger L, Light AR, eds. *Translational pain research: from mouse to man*. Boca Raton, FL : CRC Press/Taylor & Francis Llc, 2010.
- Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, *et al.* Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 2007 ; 27 : 4004-7.
- Kupers R, Kehlet H. Brain imaging of clinical pain states: a critical review and strategies for future studies. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 1033-44.
- Kutch JJ, Ichescio E, Hampson JP, *et al.* Brain signature and functional impact of centralized pain: a multidisciplinary approach to the study of chronic pelvic pain (MAPP) network study. *Pain* 2017 ; 158 : 1979-91.
- Lazaridou A, Kim J, Cahalan CM, *et al.* Effects of Cognitive-behavioral Therapy (CBT) on brain connectivity supporting catastrophizing in fibromyalgia. *Clin J Pain* 2017 ; 33 : 215-21.
- Ledermann K, Jenewein J, Sprott H, *et al.* Relation of dopamine receptor 2 binding to pain perception in female fibromyalgia patients with and without depression – A [(11)C] raclopride PET-study. *Eur neuropsychopharmacol* 2016 ; 26 : 320-30.
- Lee J, Protsenko E, Lazaridou A, *et al.* Encoding of self-referential pain catastrophizing in posterior cingulate cortex in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 2018 ; 70 : 1308-18.
- Lee SJ, Song HJ, Decety J, *et al.* Do patients with fibromyalgia show abnormal neural responses to the observation of pain in others? *Neurosci Res* 2013 ; 75 : 305-15.
- Littlejohn G. Neurogenic neuroinflammation in fibromyalgia and complex regional pain syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2015 ; 11 : 639.
- Loggia ML, Berna C, Kim J, *et al.* The lateral prefrontal cortex mediates the hyperalgesic effects of negative cognitions in chronic pain patients. *J Pain* 2015 ; 16 : 692-9.

- López-Solá M, Pujol J, Wager TD, *et al.* Altered functional magnetic resonance imaging responses to nonpainful sensory stimulation in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheumatol* 2014 ; 66 : 3200-9.
- López-Solá M, Woo CW, Pujol J, *et al.* Towards a neurophysiological signature for fibromyalgia. *Pain* 2017 ; 158 : 34-47.
- Lutz J, Jager L, de Quervain D, *et al.* White and gray matter abnormalities in the brain of patients with fibromyalgia: a diffusion-tensor and volumetric imaging study. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3960-9.
- Maestu C, Cortes A, Vazquez JM, *et al.* Increased brain responses during subjectively-matched mechanical pain stimulation in fibromyalgia patients as evidenced by MEG. *Clin Neurophysiol* 2013 ; 124 : 752-60.
- Martinsen S, Flodin P, Berrebi J, *et al.* The role of long-term physical exercise on performance and brain activation during the Stroop colour word task in fibromyalgia patients. *Clin Physiol Funct Imaging* 2018 ; 38 : 508-16.
- Martucci KT, Borg N, MacNiven KH, *et al.* Altered prefrontal correlates of monetary anticipation and outcome in chronic pain. *Pain* 2018 ; 159 : 1494-507.
- McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress effects on neuronal structure: hippocampus, amygdala, and prefrontal cortex. *Neuropsychopharmacology* 2016 ; 41 : 3.
- Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965 ; 150 : 971-9.
- Mendonca ME, Santana MB, Baptista AF, *et al.* Transcranial DC stimulation in fibromyalgia: optimized cortical target supported by high-resolution computational models. *J Pain* 2011 ; 12 : 610-7.
- Mendonca ME, Simis M, Grecco LC, *et al.* Transcranial direct current stimulation combined with aerobic exercise to optimize analgesic responses in fibromyalgia: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Front Hum Neurosci* 2016 ; 10.
- Mhalla A, Baudic S, Andrade DC de, *et al.* Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain* 2011 ; 152 : 1478-85.
- Montoro CI, Duschek S, Munoz Ladron de Guevara C, *et al.* Aberrant cerebral blood flow responses during cognition: implications for the understanding of cognitive deficits in fibromyalgia. *Neuropsychology* 2015 ; 29 : 173-82.
- Montoro CI, Duschek S, de Guevara CM, *et al.* Patterns of cerebral blood flow modulation during painful stimulation in fibromyalgia: a transcranial doppler sonography study. *Pain Med* 2016 ; 17 : 2256-67.
- Mouraux A, Diukova A, Lee MC, *et al.* A multisensory investigation of the functional significance of the « pain matrix ». *Neuroimage* 2011 ; 54 : 2237-49.
- Mouraux A, Iannetti GD. The search for pain biomarkers in the human brain. *Brain* 2018 ; 141 : 3290-307.
- Napadow V, Kim J, Clauw DJ, *et al.* Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 2398-403.

- Narayanaswami V, Dahl K, Bernard-Gauthier V, *et al.* Emerging PET radiotracers and targets for imaging of neuroinflammation in neurodegenerative diseases: outlook beyond TSPO. *Molecular imaging* 2018 ; 17 : 1536012118792317.
- Nitsche MA, Paulus W. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J Physiol* 2000 ; 527 Pt 3 : 633-9.
- Nitsche MA, Paulus W. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology* 2001 ; 57 : 1899-901.
- O'Connell NE, Marston L, Spencer S, *et al.* Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 3 : CD008208.
- Passard A, Attal N, Benadhira R, *et al.* Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic widespread pain in fibromyalgia. *Brain* 2007 ; 130 : 2661-70.
- Petrou M, Harris RE, Foerster BR, *et al.* Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008 ; 29 : 913-8.
- Peyron R, Faillenot I, Mertens P, *et al.* Motor cortex stimulation in neuropathic pain. Correlations between analgesic effect and hemodynamic changes in the brain. A PET study. *Neuroimage* 2007 ; 34 : 310-21.
- Pomares FB, Funck T, Feier NA, *et al.* Histological underpinnings of grey matter changes in fibromyalgia investigated using multimodal brain imaging. *J Neurosci* 2017 ; 37 : 1090-101.
- Puiu T, Kairys AE, Pauer L, *et al.* Association of alterations in gray matter volume with reduced evoked-pain connectivity following short-term administration of pregabalin in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol* 2016 ; 68 : 1511-21.
- Pujol J, Lopez-Sola M, Ortiz H, *et al.* Mapping brain response to pain in fibromyalgia patients using temporal analysis of fMRI. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5224.
- Pujol J, Macia D, Garcia-Fontanals A, *et al.* The contribution of sensory system functional connectivity reduction to clinical pain in fibromyalgia. *Pain* 2014 ; 155 : 1492-503.
- Puri BK, Agour M, Gunatilake K d., *et al.* Reduction in left supplementary motor area grey matter in adult female fibromyalgia sufferers with marked fatigue and without affective disorder: a pilot controlled 3-T magnetic resonance imaging voxel-based morphometry study. *J Int Med Res* 2010 ; 38 : 1468-72.
- Rahm B, Lacour M, Decety J, *et al.* Self-perspective leads to increased activation of pain processing brain regions in fibromyalgia. *Compr Psychiatry* 2015 ; 59 : 80-90.
- Raichle ME. A brief history of human brain mapping. *Trends Neurosci* 2009 ; 32 : 118-26.
- Raichle ME. The brain's default mode network. *Annu Rev Neurosci* 2015 ; 38 : 433-47.

Reyes del Paso GA, Montoro CI, Duschek S. Reaction time, cerebral blood flow, and heart rate responses in fibromyalgia: evidence of alterations in attentional control. *J Clin Exp Neuropsychol* 2015 ; 37 : 414-28.

Riberto M, Marcon AF, Monteiro de Benedetto Pacheco K, *et al.* Efficacy of transcranial direct current stimulation coupled with a multidisciplinary rehabilitation program for the treatment of fibromyalgia. *Open Rheumatol J* 2011 ; 5 : 45-50.

Robinson ME, Craggs JG, Price DD, *et al.* Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2011 ; 12 : 436-43.

Santos V, Zortea M, Alves RL, *et al.* Cognitive effects of transcranial direct current stimulation combined with working memory training in fibromyalgia: a randomized clinical trial. *Sci Rep* 2018 ; 8 : 12477.

Schmidt-Wilcke T, IchESCO E, Hampson JP, *et al.* Resting state connectivity correlates with drug and placebo response in fibromyalgia patients. *Neuroimage Clin* 2014 ; 6 : 252-61.

Schmidt-Wilcke T, Kairys A, IchESCO E, *et al.* Changes in clinical pain in fibromyalgia patients correlate with changes in brain activation in the cingulate cortex in a response inhibition task. *Pain Med* 2014 ; 15 : 1346-58.

Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, *et al.* Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia – a voxel-based morphometry study. *Pain* 2007 ; 132 Suppl 1 : S109-S116.

Schrepf A, Harper DE, Harte SE, *et al.* Endogenous opiodergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain* 2016 ; 157 : 2217-25.

Seminowicz DA, Moayed M. The dorsolateral prefrontal cortex in acute and chronic pain. *J Pain* 2017 ; 18 : 1027-35.

Seo J, Kim SH, Kim YT, *et al.* Working memory impairment in fibromyalgia patients associated with altered frontoparietal memory network. *PLoS One* 2012 ; 7 : e37808.

Short EB, Borckardt JJ, Anderson BS, *et al.* Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: a randomized, controlled pilot study. *Pain* 2011 ; 152 : 2477-84.

Silva AF, Zortea M, Carvalho S, *et al.* Anodal transcranial direct current stimulation over the left dorsolateral prefrontal cortex modulates attention and pain in fibromyalgia: randomized clinical trial. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 135.

Staud R, Bovee CE, Robinson ME, *et al.* Cutaneous C-fiber pain abnormalities of fibromyalgia patients are specifically related to temporal summation. *Pain* 2008 ; 139 : 315-23.

Tracey I. Can neuroimaging studies identify pain endophenotypes in humans? *Nat Rev Neurol* 2011 ; 7 : 173-81.

Truini A, Tinelli E, Gerardi MC, *et al.* Abnormal resting state functional connectivity of the periaqueductal grey in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2016 ; 34 : S129-S133.

- Uceyler N, Zeller J, Kewenig S, *et al.* Increased cortical activation upon painful stimulation in fibromyalgia syndrome. *BMC Neurol* 2015 ; 15.
- Usui C, Hatta K, Doi N, *et al.* Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R64.
- Valle A, Roizenblatt S, Botte S, *et al.* Efficacy of anodal transcranial direct current stimulation (tDCS) for the treatment of fibromyalgia: results of a randomized, sham-controlled longitudinal clinical trial. *J Pain Manag* 2009 ; 2 : 353-61.
- Villamar MF, Wivatvongvana P, Patumanond J, *et al.* Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4x1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. *J Pain* 2013 ; 14 : 371-83.
- Wager TD, Atlas LY, Lindquist MA, *et al.* An fMRI-based neurologic signature of physical pain. *N Engl J Med* 2013 ; 368 : 1388-97.
- Walitt B, Nahin RL, Katz RS, *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the 2012 National Health Interview Survey. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0138024.
- Whitfield-Gabrieli S, Ford JM. Default mode network activity and connectivity in psychopathology. *Annu Rev Clin Psychol* 2012 ; 8 : 49-76.
- Wolfe F, Brahler E, Hinz A, *et al.* Fibromyalgia prevalence, somatic symptom reporting, and the dimensionality of polysymptomatic distress: results from a survey of the general population. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013 ; 65 : 777-85.
- Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother* 2008 ; 8 : 781-97.
- Wood PB, Glabus MF, Simpson R, *et al.* Changes in gray matter density in fibromyalgia: correlation with dopamine metabolism. *J Pain* 2009 ; 10 : 609-18.
- Wood PB, Ledbetter CR, Glabus MF, *et al.* Hippocampal metabolite abnormalities in fibromyalgia: correlation with clinical features. *J Pain* 2009 ; 10 : 47-52.
- Wood PB, Patterson JC, Sunderland JJ, *et al.* Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *J Pain* 2007 ; 8 : 51-8.
- Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, *et al.* Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci* 2007 ; 25 : 3576-82.