

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 26 Juin 2017
Par Mademoiselle Marine Breyne**

Actualités thérapeutiques pour la Fibromyalgie

Membres du jury:

**Président : Monsieur le Docteur Thierry Dine, Professeur des Universités - Praticien
hospitalier**

**Laboratoire de Pharmacie clinique
Groupe Hospitalier Loos-Haubourdin**

**Directeur, conseiller de thèse : Monsieur le Docteur Bruno Frimat, Maître de
Conférence**

**Laboratoire de Pharmacie clinique
Centre Hospitalier de Lens**

**Assesseur : Mademoiselle Sophie Dieudonné, Docteur en Pharmacie
Pharmacie du Banc Vert à Dunkerque**



Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



Université Lille 2 – Droit et Santé

Président : Professeur Xavier VANDENDRIESSCHE

Vice-présidents : Professeur Alain DUROCHER
Professeur Régis BORDET
Professeur Eric BOULANGER
Professeur Frédéric LOBEZ
Professeur Murielle GARCIN
Professeur Annabelle DERAM
Professeur Muriel UBEDA SAILLARD
Monsieur Ghislain CORNILLON
Monsieur Pierre RAVAUX
Monsieur Larbi AIT-HENNANI
Madame Nathalie ETHUIN
Madame Ilona LEMAITRE

Directeur Général des Services: Monsieur Pierre-Marie ROBERT

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Doyen : Professeur Damien CUNY
Vice-Doyen, 1^{er} assesseur : Professeur Bertrand DECAUDIN
Assesseur en charge de la pédagogie Dr. Annie
Assesseur en charge de la recherche Pr. Patricia MELNYKE ROGER
Assesseur délégué à la scolarité Dr. Christophe STANDAERT BOCHU
Assesseur délégué en charge des relations internationales Ph Pr. Philippe CHAVATTE
Assesseur délégué en charge de la vie étudiante M. Thomas MORGENROTH

Chef des services administratifs : Monsieur Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DECAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie

M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
Mme	RENNEVILLE	Aline	Hématologie
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	El Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHERAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Laboratoire de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOUT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Laboratoire de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie

Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie (80%)
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Laboratoire de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais
M.	MORGENROTH	Thomas	Législation

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Remerciements

Je tiens vivement à remercier:

Monsieur le Docteur Thierry Dine, d'avoir accepté de présider ce jury de thèse, et pour sa disponibilité,

Monsieur le Docteur Bruno Frimat, d'avoir accepté de m'encadrer tout au long de ce travail de thèse, pour sa disponibilité, son suivi et sa sympathie,

Mademoiselle le Docteur Sophie Dieudonné, d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse, pour sa fidèle amitié, sa complicité et sa gentillesse,

Mes collègues de travail et mes patrons de la Pharmacie Perche et Pharmacie Hives, pour leur accueil, leur bonne humeur et leur générosité,

Mes amies de faculté pour leur soutien et leur amitié qui dure toujours,

Mon père, Catherine et mes frères pour leur amour, leur présence, leur soutien et leur patience,

Timothey, pour tout, d'être à mes côtés chaque jour, de m'aimer et de m'avoir soutenue et supportée pendant toute cette période de travail intensif,

et sa famille qui m'a si bien accueillie.

Catherine, Michèle la Maman de Timothey, Pierre et Géraldine pour leurs très précieuses corrections, traductions et mise en page.

A tous, je vous en suis très reconnaissante.

Abréviations

ACR: *American College of Rheumatology*
AHHS: Axe hypothalamo-hypophysaire surrénalien
AINS: Anti-inflammatoire non stéroïdien
ALD: Affection Longue Durée
AMM: Autorisation de Mise sur le Marché
BPI: *Brief Pain Inventory*
CHMP: *Committee for Medicinal Products for Human Use*
CIDN: Contrôle inhibiteur diffus nociceptif
DM(S): Différence minimale significative
EMA : *European Medicines Agency*
EULAR: *European League Against Rheumatism*
FDA: *Food and Drug Administration*
FIQ: *Fibromyalgia Impact Questionnaire*
FM: Fibromyalgie
HAS: Haute Autorité de Santé
IC: Intervalle de confiance
IMAO: Inhibiteur de la MonoAmine Oxydase
IRM: Imagerie par Résonance Magnétique
IRSNa: Inhibiteur de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline
ISRS: Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine
OMS: Organisation Mondiale de la Santé
NNT: *Number Needed to Treat*
NNTB: *Number Needed to Treat in order to Benefit one person*
PGIC: *Patient's Global impression of change*
PR: Polyarthrite rhumatoïde
RR: Risque relatif
SF: Syndrome fibromyalgique
SFC: Syndrome de fatigue chronique
SNC : Système nerveux central
SSPT: Syndrome de stress post-traumatique
SF-36: *Short Forme- 36*
TCC: Thérapies cognitivo-comportementales
VAS: *Visual Analogue Scale*

Table des matières

Remerciements.....	8
Abréviations	9
Table des matières.....	10
Introduction	13
I. PRESENTATION	14
A. Présentation du syndrome fibromyalgique.....	14
B. Historique, émergence et diffusion	15
C. Reconnaissance et classification	17
D. Etudes de la prévalence.....	18
E. Fibromyalgie et controverse.....	23
F. Impacts socio-économiques	25
II. SEMIOLOGIE	29
A. Le syndrome fibromyalgique.....	29
1. Tableau clinique de douleur chronique	29
2. Les différentes formes cliniques de la fibromyalgie	30
3. Facteurs de risque et personnalités prédisposantes	33
B. Les symptômes associés	34
1. Les troubles du sommeil	35
2. La fatigue.....	39
3. Les troubles fonctionnels intestinaux	41
4. Les troubles cognitifs	41
5. Les troubles vasomoteurs	42
6. Les autres symptômes	43
C. Les comorbidités psychiatriques.....	43
1. Les troubles anxieux.....	44
2. Le syndrome dépressif	44
3. Le syndrome de stress post-traumatique.....	45
4. Le catastrophisme	46
5. Le repli ou l'ergomanie	47
6. La somatisation	48
7. Les troubles de la personnalité	48
D. Evolution, pronostic et adaptation.....	49
1. Evolution	49
2. Pronostic	51
III. PHYSIOPATHOLOGIE	52
A. Historique	53
1. L'hypothèse musculaire	53
2. L'hypothèse infectieuse	53
3. Le sommeil pathologique.....	54
4. Le syndrome de fatigue chronique	54
B. L'hypothèse centrale	55
1. Les anomalies algiques observées au cours de la fibromyalgie.....	55
2. La sensibilisation centrale	57
3. Les troubles de la modulation centrale de la douleur	58

4. les neuromédiateurs impliqués	61
5. Les cytokines inflammatoires.....	68
6. Objectivation de ces anomalies biologiques par imagerie	68
C. L'hypothèse neuroendocrine.....	70
1. Troubles du métabolisme du cortisol	70
2. Déficit en <i>Growth Hormone</i>	71
3. Autres perturbations neuroendocrines	72
D. La prédisposition génétique.....	72
1. Gènes du système HLA.....	73
2. Gènes du système sérotoninergique et des catécholamines.....	73
E. L'hypothèse psychiatrique	76
1. Les troubles anxiodépressifs.....	77
2. Le syndrome de stress post-traumatique.....	78
IV. DIAGNOSTIC	79
A. Dépistage clinique	79
B. Diagnostic	81
1. Diagnostics différentiels.....	81
2. Outils diagnostiques.....	84
3. Les critères diagnostiques de l'ACR	88
4. Recommandations et arbre décisionnel pour le diagnostic	94
C. Evaluation et suivi	95
1. Les échelles d'évaluation de la douleur	95
2. Le FIQ: <i>Fibromyalgia Impact Questionnaire</i>	97
3. L'ELFE: <i>European List for Fibromyalgia Evaluation</i>	97
4. L'algométrie	98
5. La dolorimétrie.....	98
D. Prévention:.....	99
V. TRAITEMENT.....	100
A. Aspects généraux de la prise en charge de la fibromyalgie	101
1. L'entretien initial	102
2. La décision médicale partagée.....	102
3. L'aide au changement.....	103
B. Traitements médicamenteux	103
1. Les antalgiques.....	104
2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	107
3. Les corticoïdes.....	109
4. Les myorelaxants	110
5. Les antidépresseurs	112
6. Les antiépileptiques	127
7. Les anxiolytiques et hypnotiques.....	137
8. Autres traitements.....	138
C. Traitements non médicamenteux.....	143
1. Place et intérêt des thérapies physiques	144
2. Réentraînement physique et reconditionnement à l'effort	149
3. La balnéothérapie	154
4. Les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC) ou la psychoéducation	156
5. Les thérapies de relaxation et de méditation et le <i>biofeed-back</i>	160
6. L'hypnose	164
7. L'acupuncture et la médecine traditionnelle chinoise.....	166
8. Autres traitements.....	169

VI. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET PRATIQUE CLINIQUE.....	172
A. Algorithmes et recommandations internationales	172
1. Recommandations de l'EULAR.....	173
2. Recommandations révisées de l'EULAR.....	173
B. Pratique clinique	179
1. Prévalence des patients diagnostiqués et des symptômes associés	179
2. Analyse des prescriptions médicamenteuses	180
C. Retour sur notre cas clinique.....	181
VII. CONCLUSION	185
Annexe 1	187
Annexe 2	188
Annexe 3	189
Annexe 4	190
Annexe 5	191
Annexe 6	192
Annexe 7	193
Annexe 8	194
Annexe 9	196
Annexe 10	197
Annexe 11	198
Bibliographie	200

Introduction

La Fibromyalgie est un syndrome douloureux complexe. Bien que relativement peu connue, elle est fréquente dans la population générale, majoritairement féminine. Ces dernières années, son intérêt et sa reconnaissance médicales et publiques ont connu un véritable essor. Cependant son étiologie demeure au centre de nombreuses controverses, et la reconnaissance des patients et de leur statut est souvent discuté.

Son tableau clinique est caractérisé par des douleurs diffuses et chroniques touchant les muscles, les insertions tendineuses et les articulations. Des troubles du sommeil et une fatigue intense sont presque systématiquement associés et une sur-fréquence de comorbidités psychiatriques est également observée dans la population fibromyalgique. De nombreux autres symptômes sont rapportés par les patients atteints. Les symptômes et les incapacités consécutives sont d'autant plus préoccupants que leur retentissement sur la vie sociale, familiale et professionnelle est important et problématique.

Au comptoir, le rôle du pharmacien dans l'encadrement d'un patient fibromyalgique est ardu, et les raisons sont nombreuses. La méconnaissance du syndrome fibromyalgique fréquente s'explique par l'absence de formation sur le sujet dans le cursus pharmaceutique. La détection d'un cas de fibromyalgie à l'analyse d'une ordonnance est impossible. En effet, les médicaments prescrits sont variés et non spécifiques à la fibromyalgie car aucune molécule disponible dans l'arsenal pharmaceutique n'a reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la Fibromyalgie. La méconnaissance fréquente du syndrome par les médecins généralistes laisse à supposer qu'un certain nombre de diagnostics ne sont pas posés, et que les traitements proposés pour le soulagement des douleurs ne sont pas appropriés. L'orientation vers une thérapeutique non médicamenteuse est souvent insuffisante.

Notre travail vise à établir une mise à jour des connaissances sur la fibromyalgie pour les professionnels de santé. Nous ferons en premier lieu une description détaillée de la séméiologie, de la démarche diagnostique et apporterons une explication des différentes hypothèses physiopathologiques. Nous aborderons les thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses actuelles proposées pour répondre à la demande de soulagement des douleurs, de réduction des troubles du sommeil et d'amélioration globale de la qualité de vie des patients. Des recommandations internationales sont régulièrement mises à jour pour faciliter le diagnostic et la prise en charge du syndrome. Nous illustrerons nos propos par des données épidémiologiques publiées par la Haute Autorité de Santé (HAS) et la Commission d'enquête de l'Assemblée Nationale et par un témoignage concret d'un cas de fibromyalgie rencontré en officine.

I. PRESENTATION

Les douleurs chroniques d'intensité modérée à sévère concernent environ 20% de la population générale française, selon l'étude STOPNET (*Study of the Prevalence of Neuropathic Pain* (2004)). Plusieurs définitions de la douleur chronique sont proposées dans la littérature, les unes soulignant son caractère syndromique, les autres faisant référence à la durée des douleurs. Leurs répercussions sociales et professionnelles sont importantes, source d'incapacités, voire de handicap, de troubles de l'humeur, de troubles du sommeil, et de dégradation des rapports sociaux et de la qualité de vie. (1)

Il existe différents types de douleurs chroniques. Parmi elles, la Fibromyalgie (FM) est une pathologie douloureuse chronique fréquente. Elle touche de 2 à 4% de la population générale adulte, majoritairement les femmes. (2) Caractérisée vers la fin des années 1970, le concept de FM se diffuse dans le milieu médical et dans l'espace public au cours des années 1980-1990. La FM connaît un intérêt médical et public croissant ces dernières années, en raison de ses enjeux sociaux-économiques nombreux et complexes.

A. Présentation du syndrome fibromyalgique

Le terme fibromyalgie vient du latin "fibra" pour tissus fibreux/ filaments et du grec ancien "myos" pour muscle et "algos" pour douleur. La FM se traduit donc cliniquement par des douleurs fibreuses et musculaires. (3)

La FM est un syndrome douloureux chronique diffus. Elle est caractérisée par des douleurs chroniques diffuses et migratrices touchant surtout les insertions tendineuses et les muscles. Ces douleurs sont accompagnées de nombreux symptômes fréquents, notamment une fatigue chronique souvent intense et des troubles du sommeil. Les patients atteints de FM rapportent aussi régulièrement des céphalées de tension, des colopathies fonctionnelles, des troubles cognitifs tels des troubles de la concentration et de la mémoire... Des comorbidités psychiatriques sont très souvent associées, avec des troubles de l'humeur, des troubles anxieux voire une dépression. Son évolution est chronique, alternant des phases d'aggravation et d'amélioration. (2,4,5,6)

Malgré les nombreuses études et les progrès sensibles effectués ces dernières années afin de mieux comprendre les mécanismes de déclenchement de la FM, l'existence même de la FM fait encore l'objet de controverses (2,4), notamment en France. La définition, la description clinique et la physiopathologie de la FM sont toujours au centre de nombreuses

discussions et de désaccords dans le monde médical. Son étiologie reste incertaine et ses critères diagnostiques et physiopathologiques sont encore mal définis (5,6 7).

Actuellement l'hypothèse physiopathologique la plus consensuelle est celle d'un dysfonctionnement de la modulation centrale de la douleur (ou sensibilisation centrale) survenant sur un terrain favorisant. Cependant, de nombreux travaux explorent aussi d'autres pistes telles que les aspects génétiques et hormonaux (2,4).

La FM est définie selon les critères diagnostiques développés par l'*American College of Rheumatology* (ACR) en 1990. Ces critères ont été révisés en 2010 par l'équipe de Yunus, afin de prendre en considération les symptômes associés déterminant dans le processus diagnostique, complètement occultés dans les premiers critères qui ne se basaient que sur la présence de points douloureux à la palpation. Cependant le diagnostic de la FM reste encore difficile à poser. Il est souvent posé après plusieurs années d'errances médicales. Le parcours médical des patients est souvent difficile et long et ce nomadisme médical entraîne une multiplication des examens médicaux souvent inutiles et onéreux pour le système de santé, et retarde considérablement la prise en charge.(2)

Il n'existe pas de traitement curatif pour cette pathologie. Le développement de la recherche clinique est important en thérapeutique, mais pour le moment aucun traitement médicamenteux n'est jugé d'une efficacité certaine sur la symptomatologie du syndrome. Parmi les diverses classes médicamenteuses proposées, aucune molécule n'a reçu l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en France pour le traitement de la FM. Les approches non médicamenteuses sont de plus en plus évaluées, notamment la psychoéducation, avec des résultats pertinents et encourageants (4). De plus, le recours aux médecines alternatives est croissant (8).

Aujourd'hui encore, la FM souffre d'un manque de reconnaissance sociale, médicale et de la part des assurances maladies.

B. Historique, émergence et diffusion

A ce jour, la FM souffre encore d'une grande difficulté de reconnaissance. Un flou nosologique a longtemps entouré la FM. Les appellations la désignant ont varié au fil du temps, soulignant l'incertitude pathogénique. On a parlé successivement de polyalgie, polymyalgie, fibrosite ou *fibrositis*, polyenthésopathie, syndrome polyalgique idiopathique diffus (SPID) et de fibromyalgie, qualificatif faisant toujours actualité. (5)

L'existence d'états douloureux chroniques sans support organique et sans étiologie connue est décrite depuis le 19^{ème} siècle. En France, Les travaux de Charcot et de son école ont amené à considérer ces états douloureux comme relevant de "troubles fonctionnels", et à les répertorier jusqu'à la fin des années 1970, comme troubles psychosomatiques, cela sans travail ou études valables. (5)

En 1904, Gower W., neurologue anglais, propose de le terme de *Fibrositis (Fibrosite)*, dans un article paru dans le *British Medical Journal*, pour décrire ces états douloureux. Ce terme pourtant utilisé jusque dans les années 1970, supposait l'existence de lésions inflammatoires des muscles ou des septa intermusculaires, hypothèse actuellement démentie. A cette époque les symptômes du syndrome fibromyalgique (SF) sont familiers aux rhumatologues, mais ce nom désigne une affection encore mal connue et l'absence d'explication physiopathologique limite l'intérêt pour le syndrome (Wolfe 2008, pour le rapport d'orientation de HAS 2010). (9)

Le terme de *Fibromyalgia* ou Fibromyalgie a été créé en 1977 par deux médecins canadiens Smythe et Moldofsky. Ce terme est encore mondialement utilisé. Ces auteurs ont surtout attiré l'attention sur deux éléments appelés à fonder la singularité de l'entité, que sont l'existence de points douloureux à la pression et la coexistence de fatigue et de troubles du sommeil. (9) Dans les années 1970, Moldofsky et Scarisbrick établissent le rôle pathogénique des troubles du sommeil dans la FM. (7)

En France, le terme descriptif de Syndrome Polyalgique Idiopathique Diffus (SPID), probablement le plus approprié, insistant sur la fatigabilité musculaire, proposé par Kahn (président de la Société française de rhumatologie) en 1981 n'a pas bénéficié d'un consensus international et le terme anglo-saxon a été conservé. (9)

La diffusion du concept de FM dans l'espace médical et public se développe dans les années 1980, à travers la publication d'un nombre croissant d'articles scientifiques dans des revues spécialisées. La situation évolue en 1990 avec l'émergence des critères diagnostiques de l'ACR proposés en vue de recherches physiopathologiques et thérapeutiques. La légitimation de la FM accordée par l'ACR ouvre un mouvement général de publicisation. L'industrie pharmaceutique devient un agent de diffusion de la FM auprès des professionnels de santé et des patients. Les firmes pharmaceutiques manifestent un intérêt croissant pour ce qui apparaît comme un nouveau marché, elles interviennent notamment dans le travail de production de connaissances médicales au travers de financements d'études spécifiques ou organisations de congrès professionnels. En Europe, l'industrie pharmaceutique sponsorise l'organisation des conférences de l'*European League Against Rheumatism* (EULAR). Dans les années 2000, aux Etats Unis, des laboratoires pharmaceutiques obtiennent une autorisation pour le traitement de la FM pour 3 molécules. (9)

Enfin, les associations de patients ont une place influente dans la diffusion publique de la FM, non sans conséquence sur le milieu médical. (9) Un réseau européen d'associations de patients fibromyalgiques (*European Network of Fibromyalgia Associations*) est créé, dans lequel UFAF, association fibromyalgique française est particulièrement impliquée. L'Union Nationale des Associations Agréées du Système de Santé (U.N.A.A.S.S) est fondée à Paris le 21 Mars 2017, et regroupe 73 associations de patients agréées au plan national. (10)

C. Reconnaissance et classification

En 1990, l'ACR propose à la suite des recherches cliniques des critères diagnostiques, avec l'identification des points douloureux à la pression. Une description clinique de référence de la FM est désormais disponible et marque une étape importante dans l'histoire de la FM, non sans contestations internes à la profession médicale. (9)

La FM est reconnue comme entité médicale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1992. En 2006, l'OMS a créé un code spécifique pour la FM dans la Classification Internationale des Maladies CIM-10 (chapitre XIII; 10ème édition) lors de sa mise à jour, le code M 79.7, reconnue comme maladie à part entière, parmi les maladies musculo-squelettiques et du tissu conjonctif. (11) Avant cela, les troubles qui caractérisent le SF pouvaient être aussi bien classés parmi les troubles de l'appareil locomoteur (chapitre XIII: *Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue* comme maladie rhumatismale non spécifique) que dans les troubles de somatisation (chapitre V: *Mental and behavioural disorders* comme syndrome douloureux somatoforme persistant (F45.4)) (9).

La FM est généralement considérée comme un trouble somatoforme (4) compte tenu des comorbidités anxiodépressives associées (selon la classification DMS-5 (*Diagnostic and Statistical Manual*), troubles de symptôme somatique et troubles connexes).

En 2007, Yunus propose de rassembler sous l'appellation syndromes centraux de sensibilité (*Central Sensitivity Syndrome (CSS)*) un groupe de 5 pathologies psychosomatiques dont le point commun est une hypersensibilité d'origine centrale aux stimuli douloureux et non douloureux. Il s'agit de la FM, du syndrome de fatigue chronique (SFC), de la colopathie fonctionnelle, du syndrome de la vessie irritable, et des céphalées de tension. On s'aperçoit qu'il s'agit d'affections très fréquemment intriquées. (5)

D. Etudes de la prévalence

La FM touche 2 à 4 % de la population dans les pays occidentaux. En France, sa prévalence est estimée à 1,6% de la population générale adulte (12). Elle touche principalement les femmes. Les études de prévalence rapportent un sex-ratio homme-femme inférieur à 3, qui dans la pratique semble bien plus élevé. On considère qu'au moins 80% des cas de FM sont des femmes.

La FM est rare avant l'âge de 25 ans, l'âge moyen des patients atteints de FM est compris entre 45 et 55 ans. Elle concernerait 14% des consultations en rhumatologie.(2)

La prévalence au sein de la population est difficile à estimer et les variations de prévalence entre les pays peuvent s'expliquer par l'évolution de la définition du syndrome et des critères diagnostiques. (11)

- *Première étude de la prévalence de la fibromyalgie dans la population française (B. Bannwarth 2006)*

La première étude de la prévalence de la FM dans la population générale française a été publiée en 2006. L'étude a été réalisée à l'aide d'une enquête téléphonique menée par l'institut IPSOS, institut de sondage spécialisé, auprès d'un échantillon représentatif de la population française âgée de 15 à 91 ans et ne vivant pas en institution, sélectionné par la méthode des quotas. Le dépistage a utilisé le *London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire* (LFESSQ) développé par le département d'épidémiologie et de biostatistique, division de rhumatologie, de l'Université de London dans l'Ontario de l'Ouest au Canada. La version originale du LFESSQ a été traduite en français, validée et testée (fiabilité *test re-test*) pour évaluer sa compréhension, sa clarté et son équivalence culturelle et linguistique par rapport à la version originale. Ce questionnaire comporte 4 items portant à la douleur et 2 items portant sur la fatigue. Le dépistage positif a été défini selon deux modalités: les sujets répondant aux 4 critères de la douleur (LFESSQ-4) et les sujets remplissant les 4 critères de la douleur et les 2 critères de la fatigue (LFESSQ-6).(annexe 1 (13))

Ce même questionnaire a été soumis à un échantillon de patients rhumatologiques vus en ambulatoire, consentant et mentalement aptes. Ces patients étaient ensuite immédiatement examinés afin de confirmer ou exclure le diagnostic de FM. Pour que le diagnostic de FM soit posé les patients devaient être positifs pour le LFESSQ-4 ou LFESSQ-6 et répondre aux critères diagnostiques de L'ACR 1990.

Dans la population générale interviewée (n =1 014; 52,1 % de femmes; âge moyen: 44,9 ± 18,2 ans), les résultats ont montré une prévalence de 9,8 % avec le LFISSQ-4 et de 5% avec le LFISSQ-6. Parmi les consultants en rhumatologie (n =178), 47,1 % avaient un test positif respectivement avec le LFISSQ-4 (87 % de femmes; âge moyen : 54 ± 13,2 ans) et 34,8 % avec le LFISSQ-6 (94 % de femmes ; âge moyen : 53,7 ± 13,7 ans). Le diagnostic de FM a été confirmé chez 10,6% des patients en ambulatoire de rhumatologie.

La valeur prédictive positive du LFISSQ calculée fut appliquée aux sujets dépistés comme positifs par l'enquête téléphonique afin d'estimer la prévalence de la FM dans la population générale. En conséquence, en rapprochant les deux évaluations, la prévalence de la FM était estimée à 2,2% (IC95% 1,3 à 3,1) en utilisant le critère de sélection LFISSQ-4 et à 1,4% (IC95% 0,7 à 2,1) selon le critère LFISSQ-6, soit 680000 patients. Avec ces deux systèmes de critères la prévalence a été estimée, respectivement, à 2,6% et 2% chez la femme; et 1,8 % à 0,7% chez l'homme. La FM était rare avant l'âge de 25 ans, et la prévalence la plus élevée a été observée dans les tranches d'âge 45-54 ans, majoritairement des femmes. Un second pic de prévalence à 75-84 ans est observé mais le faible nombre de sujets âgés inclus dans l'échantillon et les douleurs arthrosiques fréquentes dans cette population pourrait aboutir à une estimation erronée de cette tranche d'âge.

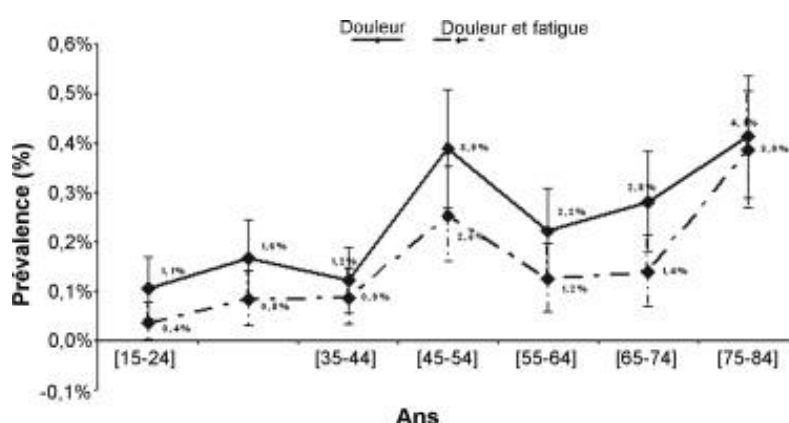


Tableau 1 : Prévalence de la FM dans la population générale française par tranches d'âge. Les estimations ont été basées sur les critères de dépistage LFISSQ-4 et LFISSQ-6.

Le LFISSQ est un outil indispensable au dépistage de la FM avec une sensibilité de 100% pour le LFISSQ-4 et de 93,4% pour le LFISSQ-6. De plus, il permet un diagnostic différentiel entre la FM et la polyarthrite rhumatoïde (PR) avec une spécificité de 53,3% pour le LFISSQ-4 et 80% pour le LFISSQ-6 (sans témoin positif; spécificité de 100%). Néanmoins, cette approche est critiquable et a ses limites méthodologiques (exhaustivité de l'enquête téléphonique, absence d'examen clinique chez les patients dépistés positifs, faible nombre de sujets âgés inclus dans l'étude et la surestimation possible de la prévalence de la FM à l'instar des douleurs diffuses liées à l'arthrose fréquente dans cette catégorie de population,

ratio femme/ homme supérieur dans d'autres études). Les résultats obtenus sont en accord avec ceux communiqués par les autorités de santé françaises.

En parallèle, cette étude a cherché à décrire les caractéristiques sociodémographiques des patients atteints de FM, notamment l'âge, le sexe, le statut marital, le niveau d'étude, la profession et la zone géographique ainsi que la taille de la ville où se trouve le domicile. Il en ressort que la prévalence est évidemment corrélée à l'âge et au sexe, mais aussi à un faible niveau d'éducation et un faible niveau d'étude, au divorce et à la détresse psychologique (données issues d'autres études). A l'inverse, le statut marital semble être un facteur protecteur. (13)

- *Détermination de l'Epidémiologie de la Fibromyalgie: Etude DEFI (Perrot 2009)*

La prévalence de la FM en France est estimée à 1,6% selon l'étude *Determination of Epidemiology of Fibromyalgia (DEFI)* menée en 2009 et publiée en 2011 par l'équipe de Perrot. Cette étude multicentrique transversale a été menée dans 5 zones géographiques de France, à savoir 3 villes de taille moyenne (Toulouse, Grenoble et Lille), la région parisienne (Val de Marne) et une zone rurale (le département d'Ille et Vilaine). Le dépistage des sujets a été réalisé par l'IPSOS, par un screening téléphonique utilisant le questionnaire LFESSQ sur un échantillon aléatoire de 6000 foyers (résidence principale, sujets âgés de plus de 18ans) répartis de façon égale dans les 5 zones précitées. Les sujets jugés positifs au dépistage, comme fibromyalgiques potentiels (FM±), ont été contrôlés par un examen clinique chez un rhumatologue libéral spécialement formé pour cette étude afin de confirmer le diagnostic de FM. Les sujets étaient considérés comme fibromyalgiques confirmés (FM+) s'ils remplissaient les critères de l'ACR pour la FM. Chaque sujet a par ailleurs complété divers auto-questionnaires (dont le SF-36, évaluation du stress par échelle HADs, VAS...).

Sur 3081 sujets sélectionnés, 232 (soit 7,5%) ont été dépistés FM± (sexe féminin : 71,1%; âge moyen: 61,8 ans), 96 (41.4%) d'entre eux ont accepté une consultation (sexe féminin: 69,8%; âge moyen: 58,4 ans). Au terme de l'étude, 20 patients (20,8%, 17 femmes, âge moyen: 59,9 ans) étaient FM+, le diagnostic étant confirmé par les critères de l'ACR.

La prévalence, estimée à 1,6% (IC à 95% 1,2 à 2,0), était calculée à partir de l'algorithme suivant :

$$\text{Prévalence (\%)} = \frac{N_{\text{diagnostic}} + \frac{N_{\text{diagnostic}}}{N_{\text{consultations}}}}{N_{\text{patients screenés}}} \times 100$$

(avec Ndiagnostic : patients (FM+); Nrefus : patients (FM±) refusant la consultation ; Nconsultation : patients (FM±) acceptant la consultation.)

Cette prévalence variait selon les régions; avec environ 0,8% à Toulouse; 0,8% à Grenoble; 1,7% à Lille; 1,9% à l'Ille-et-Vilaine et 2,7% à Val de Marne.

La prévalence de 1,6% mesurée dans cette étude corrobore les chiffres de prévalence de 1,4 % à 2,2% publiés par **BANNWARTH ET AL.** en 2006 avec une autre méthodologie de dépistage, sans confirmation de diagnostic.

En outre, l'analyse des questionnaires des patients a montré un niveau de stress élevé, des scores inférieurs au SF-36, la présence de troubles digestifs, et un score de douleur régionale élevée. Ces critères pourraient représenter des outils de diagnostics utiles dans les futures études épidémiologiques sur la prévalence de la FM. (12)

- *Prévalence internationale de la fibromyalgie*

Aux Etats-Unis la prévalence de la FM est estimée à 2,4% dans la population féminine adulte, avec une différence selon l'origine, 3% pour les femmes d'origine africaine et 2% pour celles d'origine caucasienne. (9)

Dans la population générale canadienne, la prévalence est estimée à 1,1% jusqu'à 4,2% chez les femmes âgées de 55 à 64 ans selon un questionnaire très large sur l'état de santé comportant une question directe "Avez vous une fibromyalgie?". (9)

En Europe, selon une enquête menée auprès de 5 pays: France, Allemagne, Italie, Espagne et Portugal, la prévalence de la FM est estimée à 2,9% de la population générale (IC95% 2,4 à 3,4), soit environ 6 millions de personnes (selon le LFESSQ-6). L'enquête utilisait les questionnaires LFESSQ-4 et 6 administrés par téléphone à un échantillon représentatif de la population et à des patients consultants en rhumatologie. Les résultats étaient en accord

avec les données déjà publiées, en France la prévalence de la FM est estimée à 1,4%, en Espagne à 2,4%, en Italie à 3,7%, Allemagne à 3,2% et au Portugal à 3,6%; avec dans chaque pays une majorité de cas chez les femmes. (Branco et al. 2010) (14)

Dans les populations finlandaises et danoises, le prévalence semble moins élevée avec respectivement 0,75% et 0,66% de la population générale touchée. Ces différences d'estimation peuvent être liées à des différences de méthodes de dépistage et/ou de critères de diagnostics utilisés. Les critères de classification et la définition des points douloureux utilisés dans les études finlandaises et danoises diffèrent de ceux proposés par l'ACR. (14)

Nous ne savons pas si les facteurs ethniques, culturels et/ou environnementaux ont un rôle dans les différences de prévalence de la FM entre les pays. (9)

- *Mise à jour de la littérature (A.P.Marques 2017)*

Au Brésil, une mise à jour de la littérature sur la prévalence de la FM a été publiée en 2017 (version précédente datant de 2006). 39 études éligibles à l'examen ont été regroupées en 4 groupes d'étude: prévalence de la FM dans la population générale; prévalence de la FM chez les femmes; prévalence de la FM dans les zones rurales et urbaines; prévalence de la FM dans des populations spéciales. Peu d'études récentes utilisaient les nouveaux critères de l'ACR de 2010.

La prévalence de la FM dans la population générale est estimée entre 0,2% et 6,6%. Sur 19 articles, 8 concernaient l'Europe. Les valeurs de prévalence les plus élevées ont été trouvées dans 2 articles qui ont utilisé les critères ACR modifiés de 2010; à savoir 6,4% dans une étude de prévalence dans une région spécifique des États-Unis et 5,4% dans une étude en Écosse.

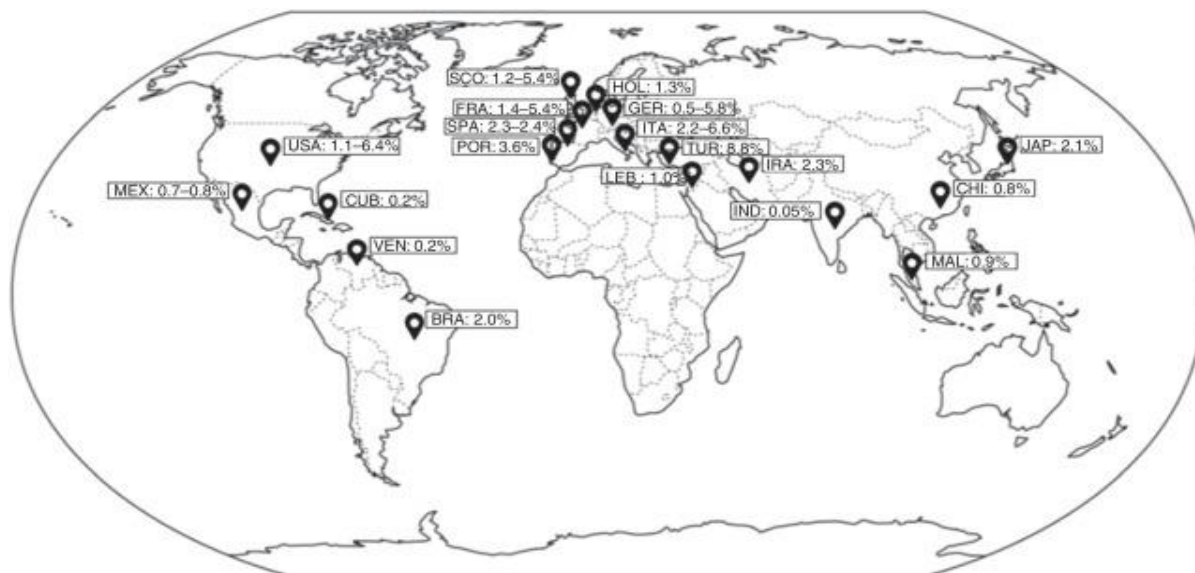


Schéma 1: Planisphère des prévalences de la Fibromyalgie

Nous savons que la prévalence est plus élevée dans la population féminine. La prévalence de la FM chez les femmes variait entre 2,4% et 6,8% selon les études. Pour cet examen, 4 études seulement ont été sélectionnées, 2 en Norvège et 2 en Turquie.

L'une des questions de la communauté scientifique depuis la reconnaissance du SF, est la compréhension des facteurs étiologiques, or les facteurs socio- économiques et culturels semblent avoir une influence sur la FM. La prévalence de la FM dans les zones rurales a été estimée entre 0,1% et 5,2% et dans les zones urbaines entre 0,7% et 11,4%. Cependant les études qui ont évalué les 2 zones, montrent globalement une prévalence supérieure dans les régions rurales.

Enfin la prévalence de la FM dans des populations spéciales, (à savoir en fonction des zones géographiques, les travailleurs dans le domaine de la santé, étudiants en médecine, sujet à faible niveau socio-économique, survivants sérieux d'accident de train (Israël 2005), caucasiens et Turcs, travailleurs textiles, personnes âgées, utilisateurs de centres de soins primaires est comprise entre 0,6% et 15%. (15)

E. Fibromyalgie et controverse

Depuis ces 25 à 30 dernières années, la FM fait l'objet de nombreux travaux, dans le but notamment de définir des critères diagnostiques, mais aussi de mieux comprendre la physiopathogénie de cette entité et de définir sa prise en charge. Même si la majorité des pays s'accorde sur la réalité de ce syndrome douloureux chronique, des doutes persistent à

s'exprimer sur la légitimité d'en faire une maladie avec les conséquences médico-sociales qui peuvent en résulter. Les principales raisons invoquées sont le caractère subjectif des troubles décrits (douleurs, fatigue, mal être...); le caractère artificiel et abusif des critères de classifications quand on les utilise à tort comme critères de diagnostics; et surtout l'absence de toute anomalie biologique ou anatomopathologique susceptible de rendre compte des symptômes déclarés ou d'en garantir l'objectivité. (5,9)

Les objets de controverses portent à la fois sur la nature des troubles (psychique ou organique), leur origine et leur attribution (sont-ils la cause et/ou la conséquence du syndrome?), et les réponses apportées. La plupart des associations de patients défendent le caractère organique du SF et récusent les explications d'une origine socio-psychologique apportée par certains acteurs de santé. Les professionnels de santé ou chercheurs qui nient le fondement organique du syndrome, à savoir un dérèglement de la perception douloureuse de cause inconnue, sont parfois désignés de "fibrosceptiques". (9) Certains médecins refusent l'existence même de SF considérée comme une pathologie imaginaire.

Etroitement lié au précédent débat sur son étiologie psychologique ou organique, se pose la question de savoir si la FM est un syndrome (continuum de réactions à un environnement stressant ou à une situation de détresse psychologique qui se manifeste par des douleurs généralisées) ou une maladie (entité isolable correspondant à un changement pathologique dans le corps)? Du point de vue "syndrome", le SF regrouperait des personnes ayant un ensemble de symptômes associés corrélés de manière fluctuante. Tandis que pour ceux qui considèrent la FM comme "maladie", il y aurait une entité nosologique, conçue le plus souvent comme organique, qui serait la cause des symptômes. L'Académie nationale de médecine qualifie la FM de syndrome, car elle ne correspondrait pas à la définition d'une maladie. L'inclusion de la FM dans la CMI-10, en tant que maladie indépendante, et sa reconnaissance en tant que maladie à part entière par le Parlement européen en 2009, fait que la terminologie de syndrome tend à être remplacé par le terme maladie pour la désigner, notamment par les autorités de santé. Pour certains patients le terme de syndrome ne contribue pas à crédibiliser leur souffrance auprès de leur entourage et ne légitime pas leur statut de malade d'un point de vue sociétal. (9,11)

Au delà de la nosologie, les questionnements se prolongent au sujet de la physiopathologie, du diagnostic et du traitement optimal de ces malades qui se recoupent souvent avec ceux souffrant de SFC, de colopathie fonctionnelle et de dépression. Cependant, des avancées récentes ont été réalisées sur la compréhension de l'affection et sur sa prise en charge.(5)

Un autre point de controverse porte sur les effets de la pose du diagnostic chez un patient. Certains professionnels de santé pensent que le fait de nommer le SF permet de l'identifier, de proposer une prise en charge, de réduire les symptômes et de prévenir les facteurs aggravants. D'autres pointent les effets potentiellement iatrogènes du diagnostic, du fait de la légitimité sociale acquise et de pouvoir nommer leurs maux, qui influenceraient les

patients à se "concentrer sur leur symptômes " (encore appelé "*symptom focusing*") et non à mettre l'accent sur des stratégies de *coping* opérantes (stratégies d'adaptation), et à assumer son identité de malade. Pour certains, le risque serait de "populariser" la FM. (9)

Néanmoins il est certain que ces patients souffrent et il faut les soulager. Peu importe en pratique quotidienne, une fois que les principaux diagnostics différentiels ont été éliminés, que la douleur qui les affecte soit due à une "véritable" FM ou une somatisation secondaire. L'authenticité de la souffrance médicale des patients, quelle qu'en soit la cause, justifie pleinement sa prise en considération à travers une évaluation et des traitements adaptés. La FM interroge sur les rapports entre douleur et souffrance, le lien entre la santé individuelle et le regard de la société, la diversité des références scientifiques, la pertinence du diagnostic, l'optimisation des traitements médicamenteux ou non, les conséquences de ces diverses articulations chez les professionnels de santé... (7)

F. Impacts socio-économiques

- *Retentissement sur la vie quotidienne des patients*

Les répercussions fonctionnelles, sociales et professionnelles de la FM sont difficiles à évaluer car peu d'études y sont consacrées et sont généralement effectuées sur les formes sévères du syndrome. Les perceptions individuelles du syndrome par les patients sont responsables de stress, influencent leur représentation du syndrome et conditionnent leurs stratégies d'adaptation et leur recours aux soins.

Une commission d'enquête sur la FM a été créée par la conférence des présidents de l'Assemblée nationale le 10 mai 2016. La commission a tenu 20 auditions (médecins, représentants des institutions du système de santé publique, associations de patients), une table ronde, à l'Hôpital Cochin de Paris, avec les personnels soignants et les patients suivant le module d'éducation thérapeutique proposé, un questionnaire auquel 570 personnes fibromyalgiques ont répondu, et des témoignages spontanés. Le rapport de cette commission d'enquête a été présentée le 12 octobre 2016 et a soulevé les diverses souffrance et difficultés dans la vie quotidienne rapportées par les personnes interrogées. (11)

La détresse est d'abord psychologique et affective. Les patients rapportent un sentiment d'incompréhension par l'entourage et parfois du corps médical (par les fibrosceptiques), un sentiment d'injustice, et d'isolement, particulièrement affectif avec un conjoint qui se sent généralement "impuissant". Cette détresse psychologique peut être alimentée par des

inquiétudes sur l'avenir, poussant parfois les patients à avoir des idées suicidaires. Les effets de la FM sur la vie professionnelle sont importants, avec des difficultés à exercer leurs activités, donnant lieu à de nombreux arrêts de travail.

La détresse touche également la vie quotidienne des patients. Une grande enquête menée par l'association FibromyalgieSOS a révélé qu'environ 60% des patients ont des difficultés à réaliser les tâches ménagères quotidiennes. Associée à une fatigue intense, la douleur peut empêcher d'exécuter jusqu'aux actes les plus anodins (passer l'aspirateur, faire les courses, repasser ou encore laver les vitres...), renforcement le sentiment d'isolement. Une difficulté à se déplacer est régulièrement rapportée (se lever, monter les escaliers...).

Une détresse financière s'ajoute, avec des dépenses spécifiquement engagées dans la lutte contre la douleur, recommandées dans les bonnes pratique de gestion de la FM et non ou partiellement remboursées par l'assurance maladie (rééducation par le sport, cures thermales, Yoga, Taï chi, matériel médical...). L'enquête réalisée par FibromyalgieSOS révèle ainsi que la FM est à l'origine de dépenses particulières pour plus des 60% des répondants, inférieures à 100 euros par mois pour 40 % d'entre eux mais supérieures pour 28 %, s'élevant même à plus de 200 euros par mois pour 7 % d'entre eux. Ces données doivent également être rapportées à la situation socioprofessionnelle. Pour les plus modestes, le coût peut représenter un obstacle tel qu'il impose un renoncement aux soins. Ainsi, près de 6 patients sur 10, dont le revenu mensuel est inférieur à 1 000 euros, déclarent avoir renoncé aux soins recommandés (cures thermales, médecines alternatives...) et ils sont encore 53 % dans la tranche de revenus comprise entre 1000 et 1800 euros mensuels. Les associations de fibromyalgiques mettent en garde leurs adhérents contre les propositions de charlatan profitant du désarroi de certains patients. (11)

Au cours d'entretiens menés dans le cadre du Rapport d'orientation proposé par la HAS en 2010 sur la FM, les patients rapportaient un sentiment de limitations, de marginalisation et d'inégalités sociales, aussi bien dans leur relation avec le monde médical, que dans la société dans son ensemble. Une majorité des patients fait état d'une dégradation au fil du temps, et leurs techniques de résistance mises en œuvre contre l'évolution de la pathologie ne permettent que de maintenir partiellement leur statut antérieur. Les patients issus des milieux les plus populaires semblent plus "fragiles". (9)

Les résultats d'une enquête menée par un médecin auprès de 1993 patients diagnostiqués fibromyalgiques et publiée en 2007 vont dans le même sens. Les patients déclarent un retentissement important sur leur vie sociale et familiale; dans toutes les tâches quotidiennes et sur leur vie professionnelle (fonction du type d'emploi et des capacités nécessaires); le patient expriment une fatigabilité, une pénibilité, un ralentissement, une maladresse, des troubles de la concentration et de la mémoire. Une diminution voire un arrêt de toute activité physique était fréquent. (9)

- *Arrêts de travail et invalidité*

En France, l'absence de codage de la FM donnant lieu à un arrêt de travail rend impossible l'analyse de l'impact social du syndrome. Des informations partielles ont été obtenues grâce aux enquêtes de l'HAS. Selon une enquête réalisée à partir des dossiers de consultation en médecine générale et rhumatologie libérale (Panel Thalès-Cegetim), 8 % des patients diagnostiqués ont bénéficié d'au moins un arrêt de travail entre 2005 et 2008. Dans les structures spécialisées de prise en charge de la douleur ce chiffre monte à 20%, et 18% des patients étaient en invalidité. Dans la littérature, les données proviennent du *Medical Disability Advisor* (6ème édition 2009), guide américain répertoriant 3000 maladies de la CMI10. La durée d'arrêt travail moyenne pour la FM est de 65 jours/an, avec 0,6% des patients qui poursuivaient leur travail et 6,2% en arrêt pour une période de plus de 6 mois. Les facteurs qui influencent la durée des arrêts de travail ne sont pas décrits, fautes d'études rigoureuses. (9)

La commission d'enquête sur le FM a constaté une augmentation du nombre d'avis d'arrêts de travail sollicités pour la FM de 8,5 % sur la période 2010-2015. Plus significative est l'augmentation du nombre d'avis favorables émis par l'assurance maladie sur la même période, augmentée de 9,9 %. En 2015, sur 20 388 avis d'arrêts de travail, 16 740 avis étaient favorables, soit 83,3 %, émis par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS).(11)

Dans l'enquête menée par l'association FibromyalgieSOS en 2016, environ 60% des répondants avaient eu un arrêt de travail au cours de l'année précédente, d'une durée moyenne de 48 jours (37 jours pour les actifs à temps plein et 113 jours pour les temps partiels thérapeutiques). (11)

La FM n'est pas une maladie inscrite dans la liste des 30 affections de longue durée (ALD). Les patients diagnostiqués FM y sont inscrits dans des catégories diverses impossibles à identifier dans le système d'information actuel. Les patients atteints de FM doivent faire, auprès de leur médecin référent, une demande d'ALD "hors liste" (ALD 31) qui regroupe les affections hors liste que sont les maladies graves et invalidantes, dont on peut prévoir que le traitement durera plus de 6 mois ou qu'il sera coûteux. (16)

- *Coût de la prise en charge*

Il est très difficile d'appréhender le coût de la prise en charge de la FM dans les bases médico-administratives (SNIIRAM: système national d'informations inter-régime de l'assurance maladie). Plusieurs raisons sont avancées:

- les données recueillies en ambulatoire (analyse rétrospective des dossiers informatisés recueil d'ordonnance de patients consultants médecins généraliste et rhumatologues libéraux) sont analysées à un instant donné et ne permettent pas d'effectuer un suivi des patients;
- l'absence d'AMM en France pour tout médicament pour une indication dans la FM;
- l'absence d'anomalie anatomo-pathologique ou biologique pour le SF, examens complémentaires pour le diagnostic différentiel mal renseignés;
- le diagnostic de la FM reposant sur un examen clinique, ne figure pas dans les bases de données de l'assurance maladie;
- l'absence de données sur le nombre de consultations, y compris chez un spécialiste, en raison de l'absence de lien explicite entre le SF et la consommation de soins.

Néanmoins, les conséquences à long terme de l'absence de prise en charge du SF peuvent être questionnées en terme de recours fréquent aux consultations médicales, d'investigations répétées, coûteuse et non nécessaires, de dépendance et d'usages inappropriés de médicaments, de statut de maladie longue durée ou d'invalidité à vie, d'incapacité, de perte de revenu, de qualité de vie amoindrie... (9,11)

Une étude conduite par le professeur Perrot en 2012, sur un échantillon de 88 patients fibromyalgiques, à évalué le coût moyen annuel en France de la FM à 7900€ par patient, dont 6990€ de coût indirect imputable notamment à la perte de productivité, soit près de 90%. Sur le panel de personnes interrogées, 44,3 % ont rapporté une perturbation de leur vie professionnelle se traduisant par une diminution de leur temps de travail (18,2 %), un handicap (13,6 %), le chômage ou un départ en retraite anticipée (12,5 %). Les personnes ayant un emploi ont également déclaré avoir manqué 2,7 jours de travail en moyenne dans les 4 semaines précédant l'enquête. L'enquête a permis d'évaluer à 35 jours le nombre de journées non travaillées par an et par patient, soit de l'ordre de 13 % des jours travaillés dans une année calendaire. (11)

II. SEMIOLOGIE

A. Le syndrome fibromyalgique

1. Tableau clinique de douleur chronique

La FM est un syndrome complexe caractérisé par des douleurs chroniques, diffuses et migratrices touchant les insertions tendineuses et les muscles. Elle est très fréquemment accompagnée de troubles du sommeil, d'une fatigue chronique souvent intense, et de troubles de l'humeur. Elle touche majoritairement la femme d'âge moyen. Cependant, il existe de rares cas de FM chez l'homme et l'enfant.

Les douleurs sont étendues à l'ensemble du corps, avec une localisation axiale, touchant à la fois l'hémicorps droit et gauche ainsi que la partie supérieure et inférieure du corps. Elles peuvent avoir une origine localisée, puis se généraliser à l'ensemble du corps. Le début est le plus souvent progressif, mais il peut aussi être brutal, faisant suite à un traumatisme. Les douleurs sont définies comme évoluant de façon progressive, et leur intensité fluctue dans le temps et l'espace corporel. Elles peuvent débuter au niveau du cou et des épaules, pour s'étendre ensuite au reste du corps, notamment le dos, le thorax, les bras, les cuisses et les jambes. Les douleurs sont permanentes, décrites par les patients comme brûlantes, épuisantes, entrecoupées de spasmes et accompagnées de paroxysmes nocturnes et d'un enraidissement musculaire matinal. Les patients rapportent des sensations de fourmillements, d'engourdissements, de brûlures ou de décharges électriques. Elles sont d'intensité maximale le matin au réveil, en fin de journée et la nuit. Les douleurs semblent être aggravées par les efforts physiques, les émotions, le stress, le manque de sommeil, le froid et l'humidité. Elles sont en revanche atténuées par le repos et l'éloignement du cadre de vie habituel (18). (2,4,5,17)

Il existe de nombreuses autres pathologies caractérisées par des douleurs chroniques diffuses, semblables à celles décrites au cours la FM. Ainsi devant un tel tableau clinique douloureux, il est indispensable d'écarter, par un diagnostic différentiel, toutes autres pathologies de symptomatologie similaire. (2,4,17) Bien que le diagnostic de la FM ne soit pas toujours évident à poser, en regard d'autres syndromes algiques, des critères diagnostiques bien définis existent et facilitent le diagnostic. Selon les critères diagnostics définis par l'ACR, la FM est caractérisée par des douleurs à la pression en des points précis du corps, évoluant depuis plus de 3 mois.

Outre les douleurs, des troubles du sommeil, une asthénie persistante et des troubles de l'humeur sont des symptômes très fréquemment rencontrés chez les patients atteints de FM. De nombreux autres symptômes, moins fréquents, peuvent également être associés au

tableau clinique de la FM. Citons le syndrome de vessie instable, le syndrome de colon irritable, le syndrome de jambes sans repos et des pathologies psychiatriques telles qu'une dépression.(2,4,17) Ces symptômes ne sont pas spécifiques de la FM et n'aideront en rien au diagnostic de la pathologie.

La FM est une pathologie pouvant être, de part sa symptomatologie douloureuse et psychique, à l'origine d'un handicap dans la vie professionnelle et sociale des patients. Il ne faut donc pas négliger les conséquences psycho-sociales associées dans la prise en charge globale des patients. (17)

2. Les différentes formes cliniques de la fibromyalgie

La sévérité du syndrome est variable au sein même de la population fibromyalgique. L'intensité des douleurs et l'importance des symptômes associés diffèrent d'un patient à l'autre.

De plus, il existe différentes formes cliniques de FM.

- *fibromyalgie précoce et fibromyalgie tardive*

La FM touche en majorité les femmes d'âge moyen, compris entre 30 et 50 ans. Ceci étant, parmi les nombreux cas de FM, il est possible de rencontrer des formes "atypiques".

On décrit à la fois des formes débutant très précocement, parfois dès l'enfance, et des formes qui se déclenchent plus tard, notamment au moment de la ménopause chez la femme.

D'autre part, certaines formes de FM sont d'installation très progressive, s'étalant sur plusieurs années. Dans d'autres cas le début est brutal, déclenché à l'occasion d'un stress psychologique, d'un accident, ou au décours d'une maladie aiguë ou d'un syndrome douloureux localisé (rachialgie, syndrome myofascial...). (4)

- *fibromyalgie primitive et fibromyalgie secondaire*

Le diagnostic différentiel est nécessaire pour écarter toutes autres pathologies caractérisées par des douleurs diffuses chroniques, semblables à celles décrites au cours de la FM, et orientant parfois à tort le diagnostic vers un SF.

Dans certains cas, ce diagnostic différentiel conduira à la conclusion formelle d'une FM, dite fibromyalgie primitive. La FM est le syndrome principal à l'origine du tableau clinique de douleurs diffuses chroniques, et peut être accompagnée de différents symptômes associés.

A l'opposé, il est possible d'observer une fibromyalgie dite secondaire, ou associée, chez des patients atteints de maladies primitives identifiables. Elle accompagne alors, avec une fréquence excluant toute coïncidence, certaines pathologies telles que la PR (avec un risque relatif (RR) de 7,05%), le lupus érythémateux systémique (RR de 2,14%) ou le syndrome de Gougerot-Sjögren, le SFC, la colopathie fonctionnelle... (5,19)

Chez ces patients, les signes cliniques observés sont similaires à ceux d'une FM primitive et le syndrome est responsable d'une grande partie de la souffrance des malades. Wolfe a pris le parti de désigner ces formes particulières de "fibromyalgie secondaire concomitante" et de ne pas en faire un critère d'exclusion lors de l'établissement des critères de classification de l'ACR. Ces cas de FM secondaires doivent être évalués au même titre que les FM primitives. D'ailleurs, l'absence de cas de guérison du SF par un traitement efficace de la pathologie associée plaide en la faveur de la classification de ces formes associées comme authentique FM, bien qu'elle ne soit pas la pathologie initiale. A l'inverse, l'amélioration des symptômes douloureux diffus chroniques, typiques de la FM, après le traitement de la maladie identifiée écartera formellement le diagnostic de la FM (exemple: diabète phosphoré, traitement hypocholestérolémiant). (5)

Dans un sens plus restrictif, la FM secondaire désigne une situation au cours de laquelle une pathologie douloureuse localisée (comme par exemple une tendinopathie ou une hernie discale) évolue au cours du temps vers un état douloureux musculo-squelettique diffus similaire au tableau clinique de FM.(19)

Le diagnostic différentiel devra être une notion dynamique dans le processus diagnostique mais dans le processus thérapeutique, afin de ne pas négliger la prise en charge d'une des souffrances du patients.(7)

- *fibromyalgie chez l'homme*

Nous savons que la FM prédomine très nettement chez la femme adulte. Néanmoins, il est possible d'observer des cas plus rares chez l'homme.

La FM chez l'homme est peu fréquente, elle correspond à 10% de l'ensemble de la population fibromyalgique (5). En France, la prévalence de la FM chez l'homme est estimée entre 0,7% et 1,8%. (13)

Comparés aux femmes, les hommes présentent moins de symptômes, avec notamment moins de points douloureux, moins de douleurs diffuses, moins de fatigue en particulier au lever, moins de troubles du sommeil, moins d'anxiété et moins de colopathies fonctionnelles. En revanche, il n'y a pas de différence concernant l'évaluation globale de l'état de santé, l'intensité des douleurs et la gêne fonctionnelle occasionnée.(5)

- *fibromyalgie juvénile et forme familiale*

La prévalence de la fibromyalgie juvénile serait de 1,25% à 6% des enfants scolarisés, selon les études.(20) Les études portant sur les formes infantiles de FM font actuellement défaut et le petit nombre d'articles scientifiques sur le sujet contraste avec l'abondance de publications consacrées au SF de l'adulte. Pourtant des études plus approfondies sur la FM juvénile permettraient de mieux appréhender le rôle des facteurs génétiques et environnementaux.

Le SF juvénile peut survenir très tôt, dès l'âge de 7 ans. La prédominance féminine est nette avec un âge moyen de 13 ans. En période pré pubère le sex-ratio semble équilibré (21). Chez l'enfant, les auteurs admettent la présence de 5/18 points douloureux (au lieu de 11 chez l'adulte) pour une pression de 3kg/cm² (au lieu de 4kg) et 3/10 symptômes mineurs associés pour pouvoir évoquer le diagnostic de FM. (21,22) Il est intéressant de noter que plus l'enfant est jeune, plus il présente de points douloureux. (23) Les enfants fibromyalgiques sont décrits comme anxieux et /ou dépressifs, très réactifs au stress avec une importante labilité émotionnelle (5). Ils présentent des troubles du sommeil importants et une fatigue très intense ainsi qu'un syndrome des jambes sans repos avec une fréquence élevée. (24) Le sommeil de mauvaise qualité a souvent des répercussions directes sur les capacités scolaires de l'enfant. Les parents et le corps enseignant doivent donner une image positive de l'adulte, aider l'enfant à dominer la pathologie, lui apporter des ressources et un soutien psychologique, et aménager son quotidien sans pour autant sous estimer le potentiel de l'enfant. Il est important de ne pas trop mater l'enfant afin de ne pas déstructurer le futur adulte qu'il doit devenir, mature et indépendant. (21)

Chez l'enfant, les interrogations physio-pathogéniques et les méthodes diagnostiques sont les mêmes que pour les formes adultes. Les facteurs psychosociaux semblent également déterminants. Globalement, le pronostic est meilleur que pour les adultes car la majorité des formes juvéniles sont résolutive, avec un diagnostic posé précocement, bien expliqué à l'enfant et aux parents, et une prise en charge spécialisée rapidement mise en place. Ce pronostic favorable semble en relation avec une plus grande plasticité neurale, une meilleure capacité de résilience voire une meilleure adaptabilité au changement comportemental chez l'enfant que chez l'adulte. Davantage d'études cliniques sont tout de même nécessaires pour le suivi à long terme de ces jeunes patients et repérer les sous groupes à risque de passage à la forme adulte. (21)

A l'interrogatoire on retrouve fréquemment la notion de syndrome douloureux chronique chez les parents d'enfants atteints de FM, évoquant l'existence indéniable de formes familiales et faisant discuter du rôle des facteurs génétiques et de l'environnement. (22) Une prédisposition génétique est suspectée devant la sur-fréquence de cas de FM parents/enfants, avec le plus souvent une atteinte mère/fille. Des études sont actuellement consacrées à la recherche de gènes de susceptibilité pour la FM.

3. Facteurs de risque et personnalités prédisposantes

- *facteurs de risque*

Il existe des facteurs de risques clairement identifiés pour la FM. Ils sont en rapport avec un terrain prédisposant et des facteurs précipitant (modèle biopsychosocial) .

Ces facteurs de risques sont:

- le sexe; la FM est sept fois plus fréquente chez la femme que chez l'homme
- une prédisposition familiale; un enfant né d'un parent fibromyalgique a huit fois plus de risques de développer une FM par rapport au reste de la population
- un syndrome douloureux périphérique préexistant; tel que PR, arthrose..
- une infection ; 10% des patients déclarent avoir souffert d'une infection au début du syndrome fibromyalgie (maladie de Lyme, hépatite C). Les infections prolongées induisent une fatigue, les infections avec diarrhées exposent aux colopathies fonctionnelles, et les cystites interstitielles et les vulvodysies, souvent associées à la fibromyalgie, ont fréquemment débuté à la suite d'une infection locale.
- des traumatismes physiques; accidents..., ce quelque soit l'âge, ou certains événements catastrophiques; guerres exposant au syndrome de stress post traumatique
- des événements stressants survenus tôt dans la vie; violences, viol... (4, 17)

- *personnalités prédisposantes*

Il n'existe pas à proprement parler de personnalité psychopathologique prédisposante décrite pour la FM et très peu d'études existent sur ce sujet. Cependant, on retrouve souvent certains traits de personnalité communs entre les patientes fibromyalgiques.

Les femmes fibromyalgiques se décrivent comme étant auparavant très actives tant sur le plan professionnel que social. Elles parlent d'hyperactivité, d'hyper investissement, d'efficacité, de compétence, de perfectionnisme, de sociabilité... avec malgré cela un sentiment de ne jamais être à la hauteur et un besoin de reconnaissance permanent. Ce comportement "d'hyperactivité", fréquemment retrouvé chez les femmes fibromyalgiques, est une façon de compenser la médiocre estime de soi, afin d'être reconnue par une valorisation par l'effort, l'activité et l'aide à autrui.

Un ou des événements traumatiques peuvent déclencher une FM chez certaines de ces personnes "prédisposées"; tels qu'un accouchement, un divorce, un licenciement, un accident... On montre deux variables de la personnalité influençant cette prédisposition, qui sont une faible estime de soi et un défaut d'adaptation au stress. Certains auteurs proposent un modèle explicatif de la FM où l'intensité des douleurs et de la fatigue sont la résultante d'un *coping* (stratégie développée pour faire face au stress) inadapté face à un événement stressant sur un terrain instable.(5)

B. Les symptômes associés

Divers symptômes, autres que la douleur, sont très fréquemment associés au tableau clinique du FM. Ces symptômes associés sont importants à prendre en considération tant pour étayer le diagnostic de la FM, que pour la compréhension de la pathogénie de l'affection. Totalement négligés dans les critères diagnostiques de l'ACR de 1990, qui ne se basaient que sur la présence des points douloureux à la pression, ces critères ont été réévalués en 2010 afin de prendre en compte ces symptômes associés indispensables pour poser le diagnostic de la FM. Ils sont par ailleurs importants à appréhender afin améliorer la prise en charge globale des patients. (2)

Les symptômes associés au SF sont nombreux et variés, mais ils ne sont pas constants, ni spécifiques de la pathologie. Le tableau ci-dessous dresse une liste non exhaustive des symptômes associés les plus souvent rencontrés chez les patients.

Détaillons, ci après, quelques uns de ces symptômes associés les plus fréquents.

Symptômes associés au cours de la fibromyalgie:
Fatigue générale
Fatigue musculaire
Raideur matinale
Troubles du sommeil
Paresthésies
Céphalées de tension, migraines
Colopathie fonctionnelle
Dysménorrhée
Mictions impérieuses
Syndrome sec
Syndrome de Raynaud

1. Les troubles du sommeil

Des troubles du sommeil sont rencontrés chez la quasi totalité des patients. Ils touchent 80 à 90% des cas de FM (5).

Les troubles du sommeil sont rarement rapportés spontanément par les patients tant ces derniers sont focalisés sur la symptomatologie algique de leur affection. Mais lorsque l'interrogatoire s'oriente sur le sommeil, les troubles du sommeil s'avèrent être un symptôme majeur de la FM et les plaintes s'organisent essentiellement autour des conséquences diurnes d'un sommeil perturbé.(24)

Le sommeil des patients fibromyalgiques est décrit comme léger, fragmenté, de mauvaise qualité et non réparateur, et ce, indépendamment de sa durée. Il est associé à un réveil difficile. On observe plus rarement des symptômes classiques d'insomnie tels que des difficultés d'endormissement, des éveils multiples et un réveil précoc. Le sommeil de ces patients semble altéré dans son architecture et dans sa continuité. Souvent la symptomatologie diurne évolue depuis plusieurs années et est entrecoupée de périodes de rémission. Dans les rares cas où le sommeil est reposant, on observe une amélioration des symptômes au cours de la journée. (18,24)

C'est à partir des travaux de **MOLDOFSKY ET AL.** en 1975, apportant des données polysomnographiques précises, que les troubles du sommeil ont pris toute leur importance

dans la FM au point de s'autonomiser dans la classification des troubles de sommeil, l'*International Classification of Sleep Disorders (ICSD)*, élaborée en 1990. La FM appartient dans cette classification, au groupe des "troubles du sommeil associés à des maladies organiques ou psychiatriques". (24)

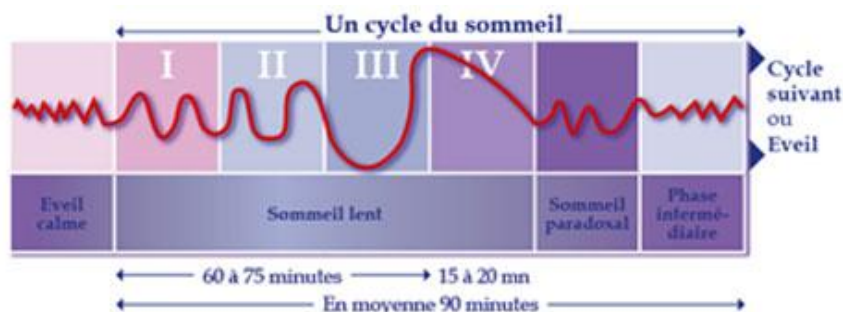


Schéma 2 : des phases du sommeil chez un sujet sain

Il existe de nombreuses échelles d'évaluation clinique des troubles du sommeil. Les troubles du sommeil constituent l'un des 30 items du *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ). Le FIQ est un questionnaire général évaluant le handicap fonctionnel des patients fibromyalgiques utilisé au cours du diagnostic clinique de la pathologie. Le *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) est une autre échelle d'évaluation comportementale du sommeil. Il analyse les aspects qualitatifs et quantitatifs du sommeil, mais il n'a pas été validé pour la FM. Il est toutefois utilisé dans des études dans lesquelles l'importance des troubles du sommeil est associée à une augmentation de la sensibilité à la douleur. Les patients fibromyalgiques y rapportent le plus souvent un retard à l'endormissement, des troubles du sommeil et une diminution de la fonction au cours de la journée. Enfin, le *Sleep Assessment Questionnaire* (SAQ) est un questionnaire court à 17 items, il est un excellent outil de dépistage de la FM et du SFC. L'item "repos non réparateur" basé sur une preuve polysomnographique d'anomalies de type éveil à l'EEG du sommeil et sur la symptomatologie, possède une sensibilité et une spécificité élevée pour la FM et le SFC. (18)

L'enregistrement polysomnographique du sommeil par électroencéphalogramme (EEG) confirme la présence d'anomalies architecturales du sommeil des patients fibromyalgiques. Diverses modifications de la microarchitecture du sommeil sont objectivées, notamment l'existence d'une activité alpha anormale en sommeil lent profond mise en évidence chez la plupart des patients. Elle explique la fragmentation du sommeil et la diminution du sommeil lent profond, fréquemment rapportées par les patients au cours de l'interrogatoire, et pouvant être à l'origine de la symptomatologie diurne et algique.(5)

Les études polygraphiques du sommeil menées dans la population fibromyalgique ont montrés trois types d'anomalies. Elles ont mis en évidence une activité *alpha delta sleep* en sommeil lent profond, caractérisée par l'intrusion d'ondes alpha au cours du stade 3 et 4 du

cycle du sommeil et se manifestant par l'introduction d'éveils pendant le sommeil et une diminution du sommeil lent profond. Cette anomalie a été mise en évidence par **MOLDOFSKY ET AL.** dès 1975 dans 70% des cas de FM, mais les données restent encore très controversées.

D'autres travaux ont démontré la présence de micro-éveils, correspondant à une brusque modification de la fréquence de l'EEG, sous la forme d'une activité alpha de 3 à 15 secondes. Ils sont associés ou non à des signes végétatifs tels qu'une augmentation de la fréquence respiratoire et/ou cardiaque, ou des signes musculaires. Ils constituent un indice de la fragmentation du sommeil.

Une autre anomalie remarquée à l'EEG est la présence de complexes *kappa-alpha*, anomalie périodique de type éveil sur l'EEG du sommeil, connu aussi sous le terme de complexes kappa périodiques du sommeil. Ils correspondent à une alternance fréquente de cycles appelée *cyclicalternating EEG sleep pattern* ou *CAP*. Ici, les complexes kappa caractéristiques du stade 2 du sommeil lent léger ne sont pas suivis, comme normalement par un fuseau de sommeil mais d'une activité alpha d'une durée de 0,5 à 5 secondes isolée ou répétée périodiquement toutes les 20 à 40 secondes en sommeil lent léger. On observe un taux élevé de CAP du sommeil lent au cours de la FM. Ces troubles périodiques de types éveil s'associent à un sommeil moins réparateur et sont corrélés à la sévérité des signes cliniques de la FM.(18,24)

Tous ces troubles observés à l'EEG du sommeil ne sont pas spécifiques de la FM, et peuvent se rencontrer au cours de diverses affections psychiatriques, organiques, voire chez des sujets sains. On retrouve par exemple ce type d'anomalie de la microstructure du sommeil chez les patients souffrant d'insomnies chroniques, d'un syndrome de fatigue chronique, de syndrome d'apnée du sommeil, de narcolepsie, de syndrome dépressif et psychotique type schizophrénie, d'affections rhumatologiques, voire même chez le sujet sain.(18)

Ces anomalies qualitatives du sommeil, notamment la privation de sommeil lent profond, favoriserait l'apparition d'une fatigue chronique et des douleurs avec une augmentation de la sensibilité douloureuse dans des régions anatomiques spécifiques qui ont été identifiées chez les patients ayant une FM. Les troubles du sommeil auraient donc une incidence directe sur l'état hyperalgique généralisé des patients fibromyalgiques. Réciproquement, les stimuli musculaires nociceptifs entraînent des modifications des fonctions physiologiques du sommeil. Un stimulus nociceptif appliqué au cours du sommeil a un effet néfaste sur l'EEG du sommeil et sur les stades du sommeil; la qualité du sommeil en est altérée (selon une étude effectuée chez l'animal). Il existe donc une relation entre les troubles de la physiologie du cycle veille-sommeil et les douleurs musculosquelettiques diffuses, l'état de fatigue chronique et la souffrance psychologiques chez les patients fibromyalgiques. (18)

Notons enfin que le traitement des troubles du sommeil améliore efficacement les douleurs de la FM. L'oxybate de sodium ou gammahydroxybutyrate joue un rôle primordial dans le

cycle veille-sommeil. Son administration aide à réduire le sommeil EEG alpha, augmente le sommeil lent, améliore la qualité du sommeil et diminue les douleurs et la fatigue des patients fibromyalgiques (5). D'autre part, l'altération du métabolisme de certaines substances dont la sérotonine et la mélatonine a été objectivée dans cette affection. Les traitements par antidépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine s'avèrent efficaces à la fois sur le sommeil, les douleurs et les troubles anxiodépressif de la FM (24). Les mesures thérapeutiques cognitivo-comportementales (psychothérapie, hypnose, exercices physiques, acupuncture...) ont également fait leurs preuves dans l'amélioration des troubles du sommeil et des douleurs des patients fibromyalgiques (18).

- *Le syndrome d'apnée du sommeil*

Certains patients présentent un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) ou des hypopnées. Le SAS se caractérise par une réduction voire une interruption de la ventilation pendant le sommeil et se manifeste par des ronflements nocturnes importants et bruyants.

Ces apnées s'accompagnent d'éveils nocturnes au moment de la reprise ventilatoire, souvent non perçus par le malade, responsables d'une désorganisation du sommeil, où le sommeil lent profond est en général absent et le sommeil paradoxal réduit et fragmenté. Ce type de troubles entraîne une somnolence diurne compensatrice, perturbant la vie sociale et professionnelle du sujet.(5) Les apnées ont également des conséquences sur la gazométrie sanguine (on observe des périodes de désaturation nocturne en oxygène plus importante, avec une baisse de l'oxygénation sanguine, une baisse de la diffusion alvéolocapillaire du monoxyde de carbone et une respiration irrégulière) (18) et des répercussions sur le rythme cardiaque (avec une alternance de bradycardie pendant l'apnée et de tachycardie à la reprise ventilatoire, pouvant parfois provoquer une mort subite au cours du sommeil).(25)

Les patients fibromyalgiques présentant un syndrome d'apnée du sommeil en sus, sont caractérisés par un score de douleur et de fatigue élevé. Ils ont plus de points douloureux à la pression, plus de réveils nocturnes par heure de sommeil et un sommeil encore moins réparateur (18). Une autre étude n'a pas montré de sur-incidence de SAS au cours de la FM, ni de responsabilité de micro-éveils du SAS (24).

- *Le syndrome des jambes sans repos*

A ces difficultés peut s'ajouter un syndrome de mouvements involontaires périodiques des membres, survenant souvent dans les jambes et pouvant prendre la forme d'un syndrome des jambes sans repos. (5) Le syndrome des jambes sans repos est un trouble sensori-moteur fréquent, idiopathique ou secondaire à une pathologie ou un traitement. Certains patients

ressentent une gêne particulièrement désagréable dans les membres inférieurs qui peut s'accompagner d'une sensation d'impatience, d'un besoin impérieux de bouger les jambes se manifestant par des coups de pieds incontrôlés et des mouvements involontaires des jambes, avant et pendant le sommeil. La conséquence la plus problématique de ce syndrome est la perturbation du sommeil qu'il peut entraîner.(26)L'une des principales causes probables du syndrome de jambes sans repos est une diminution de la neurotransmission dopaminergique. Or une perturbation de l'activité dopaminergique semble également impliquée dans la physiopathologie de la FM expliquant l'association fréquente de ces deux syndromes.

Une étude contrôlée chez 102 patients menée par le service de rhumatologie et l'unité fonctionnelle de recherche clinique et biostatistique du CHRU Dupuytren de Limoge a montré une proportion significativement supérieure de syndrome de jambes sans repos dans la population fibromyalgique (28%) versus témoin (11,5%). La proportion de syndrome de jambes sans repos sévère est également plus importante dans le groupe fibromyalgie par rapport au groupe témoin. Ces données ne sont que descriptives car aucun calcul statistique n'a pu être réalisé en raison de la faible taille de l'échantillon mais elles objectivent l'importante proportion de syndrome de jambes sans repos chez les patients fibromyalgiques. Une meilleure compréhension des perturbations des neuromédiateurs dopaminergiques est nécessaire pour améliorer la prise en charge de la FM et du syndrome des jambes sans repos. (27)

2. La fatigue

On note une fatigue profonde et chronique dans environ 90% des cas de FM (2,5). Présente dès le réveil, elle est quasi constante tout au long de la journée, et est plus marquée en milieu d'après-midi et en fin de journée. Cette fatigue peut être améliorée par le repos, mais le sentiment de récupération est quasiment imperceptible et n'est que transitoire.

Son origine est vraisemblablement multifactorielle, ses causes sont nombreuses et leurs interactions complexes (24). Cependant, la fatigue chronique est souvent la conséquence directe des troubles du sommeil très importants et fréquents au cours de la FM. Ces derniers sont à l'origine d'un sommeil non réparateur, responsable d'une somnolence diurne parfois invalidante. (18)

L'asthénie se traduit souvent par une fatigabilité à l'effort. Plus de la moitié des patients atteints de FM décrivent une sensation de fatigue musculaire intense à l'effort et une difficulté, voire une impossibilité, à maintenir un effort musculaire. Elle survient parfois pour des efforts minimes qui contrastent avec les activités physiques accomplies antérieurement

par le patient (5). Son association aux douleurs explique une grande partie du handicap fonctionnel de la FM.

Il existe une relation réciproque entre fatigue et douleur. Les douleurs chroniques provoquent, à plus ou moins long terme, un état de fatigue physique et psychique souvent chronique. Cet état de fatigue favorise la sensibilité à la douleur et est à l'origine de l'auto-entretien de l'état douloureux des patients.(24) La crainte de la douleur ("peur d'avoir mal") peut également avoir des conséquences sur l'état fonctionnel des patients. Pour beaucoup de patients fibromyalgiques la fatigue est d'ailleurs plus nuisible et handicapante que la douleur dans leur vie quotidienne. (28)

La notion de fatigue est difficile à objectiver, seules des échelles subjectives peuvent la mettre en évidence (2). Le KFFS ou FFS, *Fatigue Severity Scale*, ou échelle de gravité fatigue, est un auto- questionnaire comprenant 9 items permettant d'apprécier la fatigue du patient et ses répercussions fonctionnelles. Une cotation de 1 à 7 détermine le niveau d'approbation du sujet (1 correspond à une forte désapprobation et 7 à une forte approbation). Le score de fatigue est obtenu en faisant la moyenne des résultats de tous les items. Un score compris entre 3 et 4 correspond à une fatigue décrite comme sévère par les auteurs (KRUPP ET AL. ETABLIE EN 1989)(29,30).

D'autres échelles de fatigue subjectives peuvent être utilisées pour évaluer l'état de fatigue d'un patient fibromyalgique. Citons l'échelle de fatigue de Pichot (annexe 3), l'échelle de fatigue SMG (Santé et Médecine Générale)(annexe 4), l'échelle de somnolence d'Epworth (annexe 5)(31)et l'échelle de fatigue MFI (*Multidimensional Fatigue Inventory*)(32). Ces échelles de mesure ne sont pas spécifiques de la FM, et sont également utilisées au cours du SFC et d'autres pathologies.

- *fibromyalgie versus syndrome de fatigue chronique*

La FM et le syndrome de fatigue chronique (SFC) sont deux entités distinctes, mais la frontière entre ces deux syndromes est difficile à identifier. Une grande étude épidémiologique, menée sur 211 patients, montre que le SFC et la FM présentent beaucoup de similitudes. Nous remarquons que les deux tableaux cliniques partagent quatre dimensions communes que sont: la douleur, l'asthénie, les troubles cognitifs et les troubles neuro-végétatifs (33). La principale différence entre le SFC et la FM est le symptôme majeur manifesté au cours du syndrome en cause, qui est la fatigue pour le syndrome de fatigue chronique et la douleur pour la fibromyalgie (34). De plus, la définition clinique et le diagnostic de ces deux pathologies sont différents.(35)

Le SFC peut être associé à la FM, environ 40% des patients souffrant de SFC répondent aux critères de la FM. Il se traduit par une fatigue prolongée, un état d'épuisement chronique, non amélioré par le repos et pouvant être aggravé par l'activité mentale et physique. Il peut s'accompagner d'autres symptômes. Les porteurs de cette association sont plus à risque de dépression majeure et de morbidités psychiatriques(35).

3. Les troubles fonctionnels intestinaux

Les troubles fonctionnels intestinaux, aussi connus sous le terme de colopathie fonctionnelle ou syndrome du colon irritable, sont fréquemment associés au tableau clinique de la FM. Ils se manifestent par une alternance de diarrhées et de constipations, des ballonnements ainsi que des douleurs abdominales. Ils sont observés dans environ 30% des cas de FM (4,34), et touchent majoritairement les femmes.

Environ 30% des sujets atteints de syndrome du colon irritable répondent aux critères de FM, et à l'inverse, 30% des patients fibromyalgiques décrivent des symptômes compatibles avec le diagnostic de syndrome du colon irritable.(34) Ainsi, il est logique d'émettre l'hypothèse que les deux affections pourraient avoir des mécanismes physiopathologiques compatibles. En effet, la sensibilité viscérale ressentie dans le syndrome du colon irritable serait sous le contrôle d'anomalies du transport de la sérotonine, neuromédiateur également incriminé dans la pathogénie de la FM. La sévérité des troubles digestifs est, selon le *FBDSI*, *Functional Bowel Disorder Severity Index* (ou index de sévérité des troubles fonctionnels intestinaux), plus élevée chez les patients atteints de FM et de syndrome de l'intestin irritable. Une corrélation positive entre le nombre de points fibromyalgiques douloureux et la sévérité des symptômes intestinaux est également décrite. La FM peut être associée à d'autres maladies digestives, notamment au cours des MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) avec une prévalence globale estimée à 30%.(34)

4. Les troubles cognitifs

La douleur est une expérience subjective revêtant un aspect multidimensionnel: sensoriel, affectivo-émotionnel, cognitif et comportemental. La douleur chronique a une influence manifeste sur la cognition, et peut engendrer une altération des processus cognitifs.(36)

Des troubles cognitifs variés sont observés chez de nombreux patients fibromyalgiques (appelés *fibrofog*), avec une fréquence 3 fois plus élevée que dans d'autres pathologies

rhumatismales. On relève des troubles de la mémoire de fixation, des troubles de la concentration, de l'attention et de la vitesse de traitement des informations et une difficulté à prendre des décisions. Une hyperalgésie auditive, corrélée à l'hyperalgie à la pression, est une plainte sensorielle souvent rapportée. Il existe aussi chez certains patients jeunes, âgés de 20 ans en moyenne, un déficit significatif de vocabulaire. Ces troubles peuvent être corrélés à la durée et aux modalités de l'épisode douloureux, ou à l'intensité de la douleur, aux anomalies du premier stade du sommeil, et à l'anxiété mais ne semblent pas liés à la dépression. Ces déficiences neuro-cognitives semblent accentuées par la fatigue. Outre le désagrément qu'ils occasionnent, les troubles cognitifs sont sources d'anxiété et d'une gêne très invalidante dans le cadre professionnel. (2,5,37)

5. Les troubles vasomoteurs

Dans certains cas de FM, on observe des troubles de la microcirculation sanguine/cutanée, de type vasoconstriction, tels qu'un syndrome de Raynaud ou des paresthésies (4,5). Le syndrome de Raynaud se manifeste par une décoloration brutale, des engourdissements et des douleurs, avec parfois une perte de la sensibilité, au niveau des extrémités (principalement au niveau des doigts). Il survient le plus souvent à la suite d'une exposition au froid mais peut aussi être secondaire à la prise de certains médicaments ou à une autre pathologie. Les paresthésies sont des troubles de la sensibilité tactile, désagréables mais non douloureux, caractérisés par des fourmillements, engourdissements, picotements...

Des problèmes d'hypotension orthostatique sont également rencontrés chez certains patients. L'hypotension orthostatique se définit par une chute brutale de la pression artérielle systolique (à l'origine d'une ischémie cérébrale) lors du passage à la position debout après un lever brutal ou un alitement prolongé, et se traduit par une sensation de malaise (sensation de faiblesse, céphalée, vision floue, vertiges, trouble ou perte de l'équilibre) voire une syncope vagale. Ces problèmes sont mis en évidence lors d'un *Tilt test* positif, test d'inclinaison ou test sur table à bascule, test permettant de reproduire les perturbations vago-sympathiques observées au cours d'une syncope vaso-vagale, c'est à dire une perte de connaissance brève, une diminution importante de la pression artérielle par vasodilatation et un ralentissement de la fréquence cardiaque. Ce phénomène d'hypotension orthostatique est la conséquence d'une hyperactivité sympathique cardiaque. (38)

Ces deux types de troubles vasomoteurs sont en général causés par des altérations fonctionnelles du système nerveux autonome sympathique. Un dysfonctionnement du système nerveux autonome est également impliqué dans la physiopathologie de la FM, ce qui pourrait expliquer l'association des troubles vasomoteurs au tableau clinique de la FM.

Par ailleurs, ces troubles vasomoteurs manifestés au niveau cutané pourraient être l'une des causes de l'hypersensibilité ressentie à la pression des points caractéristiques de la FM.(38)

6. Les autres symptômes

Outre les principaux symptômes, sus cités, que sont la douleur, les troubles du sommeil et la fatigue chronique, de nombreux autres symptômes sont régulièrement associés au tableau clinique de la FM. Ces divers autres symptômes sont cependant inconstants, imprévisibles et de fréquence indéterminée. D'ailleurs, la non spécificité de ces symptômes induit souvent chez les patients un sentiment d'incertitude quant à leur pathologie.(4)

On note, par exemple, des céphalées de tension ou migraines vraies chroniques chez près de 50% des patients. Des paresthésies distales et des sensations de gonflements autour des articulations notamment au niveau des doigts sont également retrouvés, rendant d'ailleurs la distinction entre douleur musculaire et articulaire parfois difficile au cours du diagnostic (5). Certains sujets rapportent une sensation désagréable de bouche sèche voire parfois un véritable syndrome sec semblable au syndrome de Gougerot Sjögren. On rencontre également des sensations de tension musculaire et des courbatures matinales. Une douleur de l'articulation temporo-mandibulaire (10)et/ou une dystonie oro-mandibulaire, pouvant être à l'origine de troubles auditifs (avec des acouphènes) et d'une sensation de vertige, sont décrits chez certains patients. Enfin, on observe dans certains cas un syndrome prémenstruel, des dysménorrhées et des symptômes génito-urinaires tels que des douleurs pelviennes, une instabilité vésicale et des cystalgies à urines claires. (4,5,6)On note aussi un problème de transpiration excessive (24).

C. Les comorbidités psychiatriques

Les douleurs diffuses et permanentes, ainsi que les troubles du sommeil et la fatigue intense associés ont un retentissement important sur la vie professionnelle et sociale des patients. Le handicap ressenti par les patients peut donner naissance à des troubles psychiatriques allant parfois jusqu'à la dépression.

L'importance des comorbidités psychiatriques associées à un tableau clinique polyalgique accroît la suspicion d'une FM. Leur identification est nécessaire et permettra de proposer une approche globale cohérente et concertée entre professionnels de santé pour une évolution favorable de la maladie.(4)

1. Les troubles anxieux

Les troubles anxieux sont très fréquemment associés au tableau clinique de la FM, on les retrouve chez 35% à 62% des patients, dont la grande majorité de troubles anxieux prémorbides (4). Les douleurs prolongées et intenses et le handicap fonctionnel consécutif sont à l'origine d'un état d'anxiété marqué. Les patients présentent des craintes concernant les répercussions de leur maladie sur leur vie socioprofessionnelle et une appréhension de l'avenir (5,11).

Les patients fibromyalgiques anxieux décrivent une sensation de tension interne, accompagnée d'une hyperémotivité et d'une irritabilité. On observe souvent un trouble du contrôle émotionnel avec de nombreuses réactions de catastrophisme et de somatisation. Les patients voient leur capacité à gérer le stress altérée. Ces troubles anxieux se traduisent parfois par des attaques de panique et de spasmophilie, et des troubles anxieux généralisés. Ces états de stress sont d'autre part défavorables à la mise en place de stratégies de *coping* opérant pour une amélioration de la qualité de vie. (2,5)

2. Le syndrome dépressif

Longtemps considérée comme une "dépression masquée", on sait aujourd'hui que la FM ne correspond pas à une maladie psychiatrique caractérisée. Cette première hypothèse psychiatrique de la FM était basée sur la corrélation qui existe entre FM et dépression concernant les perturbations neurochimiques de la sérotonine et noradrénaline observées dans les deux affections. (5)

Il existe néanmoins une surmorbidity psychiatrique chez les personnes souffrant de FM. Selon le travail réalisé par une équipe de médecins du CHRU et de l'Université catholique de Lille en 2009 sur un échantillon de 30 patients, 46,7% présentent un épisode dépressif majeur(39), résultat plus élevé que ce qui été constaté dans d'autres études à savoir: environ 25% des patients présentent une dépression et 50% un antécédent personnel équivalent(5). Un autre article rapporte une prévalence de la dépression de 58% à 86% au cours de la FM(8). Cette fréquence est nettement plus élevée que dans la population générale et même, à ce qui est rapporté, dans d'autres rhumatismes inflammatoires chroniques (moins de 10% dans la PR). De plus, la prévalence du syndrome dépressif semble augmentée dans les familles de patients fibromyalgiques.(5)

Le *primum movens* reste pour l'instant inconnu: les troubles psychiques sont-ils secondaires à la douleur? Ou, représentent-ils une fragilité favorisant la mise en place d'une FM? En d'autres termes, les troubles psychiatriques correspondent-ils à une fragilité favorisante, une comorbidité ou une complication de la FM?

La dépression apparaît plutôt comme l'un des symptômes de la FM. Elle est le plus souvent décrite comme réactionnelle à la symptomatologie douloureuse chronique et à l'invalidité inhérente. Ces épisodes dépressifs paraissent liés à une prise de conscience plus importante par certains patients de leur handicap et de leur isolement social, plus qu'à la gravité de l'affection et qu'aux douleurs. (38,40) La plupart des spécialistes s'accordent à dire que la dépression est secondaire dans la FM et non causale, comme supposé antérieurement. (5)

La présence d'une dépression retentit directement sur la sévérité des symptômes de la FM, avec une majoration de la nociception et une altération de la qualité de vie.(3)

3. Le syndrome de stress post-traumatique

Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) désigne un trouble anxieux sévère qui se manifeste à la suite d'une expérience vécue comme un traumatisme et qui se traduit par des symptômes anxieux, dépressifs et somatiques. Il résulte d'événements traumatiques marqués et précoces, tels qu'un accident grave, des violences, des maltraitements physiques ou psychologiques et des abus sexuels, subis, en général dans le passé, en particulier durant l'enfance.

La population fibromyalgique, souvent fragilisée psychologiquement par les douleurs et le handicap généré, serait plus sujette à souffrir d'états de stress post-traumatiques suite à un épisode stressant que le reste de la population générale. Plus de 50% des patients fibromyalgiques présenteraient un SSPT (4). Il est démontré que des femmes atteintes de FM victimes d'un traumatisme (exemple: attentats du 11 septembre 2001 aux Etats-Unis) développent significativement plus de SSPT que le reste de la population. Réciproquement un SSPT préexistant, faisant suite à un événement traumatisant, pourrait également favoriser l'émergence d'une FM. On retrouve d'ailleurs chez ces patients une fréquence plus élevée d'événements de vie stressants vécus dans le passé (maltraitance physique et /ou sexuelle...).(4,5)

Ces patients présentent un défaut de capacités adaptatives au stress suite au choc émotionnel vécu qui se manifeste par une anxiété, des ruminations mentales, des troubles du sommeil et une conduite d'évitement (comportement de défense mis en place pour ne pas se trouver confronté à une situation redoutée)(5). Les patients fibromyalgiques "post

traumatiques" expérimentent un plus haut degré de douleur et une plus mauvaise qualité de vie. Il apparaît donc important d'identifier les éléments de stress extérieurs constituant de potentiels facteurs déclenchants de la FM (traumatisme physique, stress professionnel...), mais aussi les facteurs prédisposants personnels (personnalité, profession , antécédents familiaux...)(3).

4. Le catastrophisme

Le "catastrophisme" ou "dramatisation" est une réponse cognitive et affective négative à la douleur caractérisée par des ruminations, un désespoir, une impuissance et une focalisation exclusive sur les aspects aversifs et négatifs de l'expérience douloureuse. Le catastrophisme est fréquent dans la FM. Il augmente de 50% la probabilité de survenue de douleur chronique après un événement douloureux aigu (5)et induit une amplification de l'intensité de la douleur, des comportements douloureux, et de la détresse émotionnelle, qui se traduit souvent par des prises médicamenteuses exacerbées.

Il implique une faible estime de soi, du pessimisme, une dépendance et une passivité, un sentiment d'être sans aide, le déni des difficultés de la vie témoignant d'une personnalité possiblement prédisposée. Il est à l'origine d'un état d'hypervigilance vis à vis des douleurs, de conduites d'évitements et d'un handicap fonctionnel. De plus, le catastrophisme est corrélé à d'autres variables qui influencent la douleur telles que la dépression, l'incapacité, la kinésiophobie (appréhension du mouvement) et l'évitement.(4)

L'attitude "catastrophiste" est un style de *coping* (adaptation au stress) inadapté avec recherche d'attention et d'empathie, sans objectif de diminution de la douleur. Il existe différents questionnaires, permettant d'identifier et de mesurer l'importance du catastrophisme chez un patient douloureux, dont le *Pain Catastrophizing Scale*(PCS) (proposé par Sullivan, créé en 1995) (annexe 6 (41)). (4) Le PCS est un outil de mesure d'auto-évaluation fournissant un indice fiable du niveau de catastrophisme d'un patient. Il est composé de 13 items, notés sur 5 selon une échelle de points allant de 0 (pas du tout) à 4 (tout le temps), et divisé en trois sous-échelles étant l'exagération, la rumination, et d'impuissance.(41)

5. Le repli ou l'ergomanie

Au sein de la population fibromyalgique, on identifie deux types de comportements face à la maladie: des éviteurs et des confronteurs.

Le repli, ou l'évitement, est fréquent chez les patients souffrant de douleur de l'appareil locomoteur. Il est conditionné par l'attente craintive d'une prochaine exposition douloureuse provoquant un repli sur soi. On observe chez ces patients une peur par anticipation "d'avoir mal" des activités et du mouvement.(4) Cette peur amène le patient à restreindre ses activités physiques et conduit au déconditionnement physique, cercle vicieux contribuant au maintien voire à l'augmentation de la douleur. L'évitement est en corrélation directe avec une attitude catastrophiste. Un autre facteur pouvant aggraver ce phénomène de repli est la sous-estimation ou l'inconsidération des troubles par l'entourage du patient voire aussi par certains médecins. Le repli est régulièrement à l'origine d'affects dépressifs. (42,43,44)

L'alexithymie, incapacité à ressentir et/ou exprimer ces émotions, semble être également un facteur aggravant des douleurs de la FM.(6)

A contrario, on retrouve chez certains patients douloureux chroniques un comportement d'ergomanie (ou "*workaholism*"; "addiction au travail"), caractérisé par un excès d'activité. Des études rétrospectives montrent une tendance à l'activité significativement plus élevée chez les patients fibromyalgiques par rapport aux témoins. Les patients décrivent un style de vie "très dynamique, avec de journées très remplies, avec l'impossibilité de s'arrêter et le besoin d'aller jusqu'à l'épuisement en dépassant leurs limites", révélant un besoin de dépendance et une attitude perfectionniste. Cette propension excessive à l'action est souvent considérée comme une parade à l'anxiété, aux douleurs et à la faible estime de soi et au besoin de reconnaissance. Ce comportement hyperactif semble néanmoins être un facteur facilitateur de la FM, voire un facteur prémorbide(4). Il entraîne fatigue, aggravation des douleurs et incapacité fonctionnelle, et conduit finalement le patient à éviter toute activité.(45,46)

Ces comportements inadaptés à l'évolution favorable de la fibromyalgie devront être modifiés grâce à des méthodes de "*coping*" actif (ou "*pacing*"), consistant en la pratique d'exercices gradués, progressifs étape par étape, associée à des thérapies cognitivo-comportementales, afin de rétablir un équilibre entre activité et repos.(45, 46)

6. La somatisation

La somatisation, connue aussi sous le nom de troubles somatoformes ou hypocondrie névrotique, est définie comme l'expression corporelle d'une détresse psychosociale. Pour de nombreux auteurs, la fibromyalgie correspond à un trouble somatoforme, c'est à dire qu'il s'agirait d'une conversion névrotique, au sens hystérique, d'un conflit psychique, tels que des problèmes inconscients ou des traumatismes anciens, exprimés à travers des douleurs corporelles.(5)

Cet état somatoforme conduit à une demande de soins accrue de la part des patients. En effet, la plupart des patients fibromyalgiques sont en quête d'une explication organique de leurs troubles, ce qui les libérerait de cette suspicion de "maladie imaginaire de complaisance". Les médecins, par crainte de passer à côté d'une maladie organique, ont tendance à multiplier les investigations et les prises en charges somatiques, souvent inutiles, et ce, avec les risques iatrogènes inhérents, pouvant aggraver les symptômes et la détresse.(5)

Les symptômes somatoformes sont souvent associés à des troubles de l'humeur. Cependant les relations entre humeur et évaluation de la douleur sont encore sources de questionnements, bien qu'il soit habituel de penser que des réponses émotionnelles négatives influencent péjorativement sur la douleur.

7. Les troubles de la personnalité

Il existe peu d'études portant sur la personnalité de patients fibromyalgiques. Les psychiatres ont longtemps associé le FM à des manifestations hystériques.

Selon une étude de personnalité utilisant une approche dimensionnelle, les patients présenteraient des traits de personnalité hypocondriaques, dépressifs et hystériques plus importants que les patients atteints d'une pathologie rhumatismale. Une autre étude montre un degré de névrotisme plus important dans la population fibromyalgique en comparaison avec la population générale. Une faible estime de soi, une dépendance, une passivité, une victimisation, un catastrophisme, un évitement, une irritabilité sont autant de comportements fréquemment associés au syndrome.

Une étude menée au CHRU de Lille en 2008, montre une surreprésentation des troubles de la personnalité chez les patients fibromyalgiques (46,7% des patients présentent au moins

un trouble de la personnalité), dont une personnalité obsessionnelle compulsive (30%), borderline (16,7%), dépressive (16,7%), évitante (13,3%) et paranoïaque (10%).(39)

D. Evolution, pronostic et adaptation

1. Evolution

L'évolution de la FM est chronique et peu sensible aux diverses mesures thérapeutiques mises en œuvre, notamment médicamenteuses. En effet, il n'existe aucun traitement curatif pour la FM. Les médicaments prescrits n'ont qu'un rôle palliatif sur la symptomatologie.

Des outils existent pour permettre l'évaluation et le suivi de la FM, citons les échelles de mesure de la douleur (EVA, EVS et EN) et le questionnaire FIQ, que nous développerons ultérieurement.

Les études de suivi montrent au mieux une stabilité ou une amélioration incomplète des symptômes à long terme, toujours modulées par les facteurs environnementaux, les problèmes sociaux et l'état psychologique du patient. Les points douloureux à la pression restent globalement constants, 55 à 65% des patientes se plaignent de douleurs persistantes d'intensité modérée ou sévère sans grande modification au fil du temps. Cependant, une amélioration des douleurs après quelques années d'évolution, avec une consommation médicamenteuse moindre, semble possible en associant d'autres thérapeutiques telles que la rééducation. Les autres symptômes peuvent se voir améliorés avec un traitement spécifique. (5)

Les patients fibromyalgiques présentent, en conséquence de leur état pathologique, un certain nombre de problèmes psychosociaux touchant les relations familiales, sociales et professionnelles. Le retentissement de la fibromyalgie sur la vie sociale et professionnelle des patients doit être pris en considération comme pour toutes les maladies chroniques, et ne pas être négligé dans la prise en charge.

Devant ces difficultés psychosociales engendrées par le SF, les patients n'adoptent pas tous le même comportement. Une typologie des diverses stratégies d'adaptation adoptées par les individus atteints de la FM pour faire face aux effets de leur état pathologique a été élaborée (**MANNERKORPI ET AL. 1999**). Ils relèvent 4 stratégies différentes, que sont:

- stratégie combative: gérer la vie quotidienne en luttant contre la douleur et la fatigue. La priorité est accordée au travail afin de résoudre le conflit entre incapacités et tâches de la vie quotidienne. Le patient s'efforce à maintenir une image de lui-même en bonne santé. Les loisirs sont très limités, à part ceux liés au milieu de travail.
- stratégie adaptative: apprendre à affronter les symptômes en planifiant et adaptant les activités aux capacités et aux limites.
- stratégie désespérée: Le sujet ne peut plus faire face à la douleur et ne sait plus gérer la situation générale. La perte de son ancien "moi" actif est très difficile à accepter.
- capitulation: Il passe la plupart du temps au lit, ayant abandonné toutes ses activités et étant incapable de contrôler ni les symptômes, ni la situation générale. (28)

Les douleurs et la fatigue chroniques peuvent générer une incapacité fonctionnelle, mais celle-ci est rarement importante, et autorise le maintien des activités domestiques et du poste de travail sous condition d'aménagement. Il faut savoir que les études portées sur le retentissement social et professionnel concernent principalement les formes sévères de fibromyalgie et conduisent à fortiori à une surestimation des conséquences.(2,38) Le maintien d'une activité professionnelle est d'ailleurs fortement recommandée par les professionnels de santé, mais celle-ci doit être adaptée aux capacités physiques du patient car les difficultés rencontrées en milieu de travail sont nombreuses. Leur nature et leur importance dépendent des tâches à exécuter, des capacités de l'individu à contrôler son environnement professionnel et à s'y adapter, des conditions physiques et psychosociales requises pour le travail à accomplir et des engagements et responsabilités concurrentes hors du lieu de travail. Outre les avantages économiques et sociaux, le travail est un facteur d'évolution favorable.

Dans certains cas, plus rares, le handicap ressenti par les malades peut aboutir à une invalidité grave et durable, supérieure à celle décrite lors d'une PR, d'un diabète ou d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive. Pour ces patients, un arrêt de travail, voire une mise en invalidité s'impose.

Une autre difficulté majeure rencontrée par les patients réside dans la reconnaissance d'autrui de l'authenticité des symptômes. La FM ne se voit pas et beaucoup de patients se plaignent que leur pathologie n'est pas reconnue ou prise au sérieux par leur entourage, notamment professionnel.

2. Pronostic

Le pronostic vital des patients atteints de FM n'est pas engagé. Les facteurs de bon pronostic pour ces patients sont un âge jeune, bien que les femmes jeunes atteintes semblent plus en détresse que les femmes plus âgées (28), un niveau bas de douleurs au début de la pathologie et une prise en charge multidisciplinaire précoce. Le maintien des activités domestiques et d'une activité professionnelle constituent un facteur pronostic favorable à moyen et long terme au cours de la fibromyalgie.(5)En revanche, un manque d'énergie, un mauvais état de santé ressenti et une détresse émotionnelle sont des facteurs indépendants prédictifs de la chronicité de l'état polyalgique. (18)

Bien qu'il n'y ait pas de surmortalité globale au cours de la FM, il existerait tout de même une fréquence accrue chez les femmes, de morts par suicide, maladies hépatiques et cérébrovasculaires. (5)

III. PHYSIOPATHOLOGIE

Aujourd'hui encore, la physiopathologie de la FM ne repose que sur des hypothèses. Malgré les nombreux travaux de recherche, il n'est actuellement toujours pas possible de formuler un schéma pathogénique uniciste expliquant l'apparition des douleurs diffuses chroniques de la FM. Les événements causaux exacts de ce syndrome polyalgique restent encore incertains.

De nombreuses hypothèses tendent à expliquer les mécanismes déclenchant de la FM. Les dernières publications évoquent essentiellement un dysfonctionnement du contrôle central de la douleur, et secondairement des anomalies fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et du système adrénergique. Néanmoins de nombreux autres travaux de recherche actuels se penchent sur d'autres pistes, explorant notamment les aspects génétiques et hormonaux de la FM.

Houvenagel, rhumatologue au centre hospitalier Saint Philibert de Lomme, a établi un schéma explicatif permettant de mieux comprendre l'intervention de différents facteurs dans le déclenchement de la FM(47).

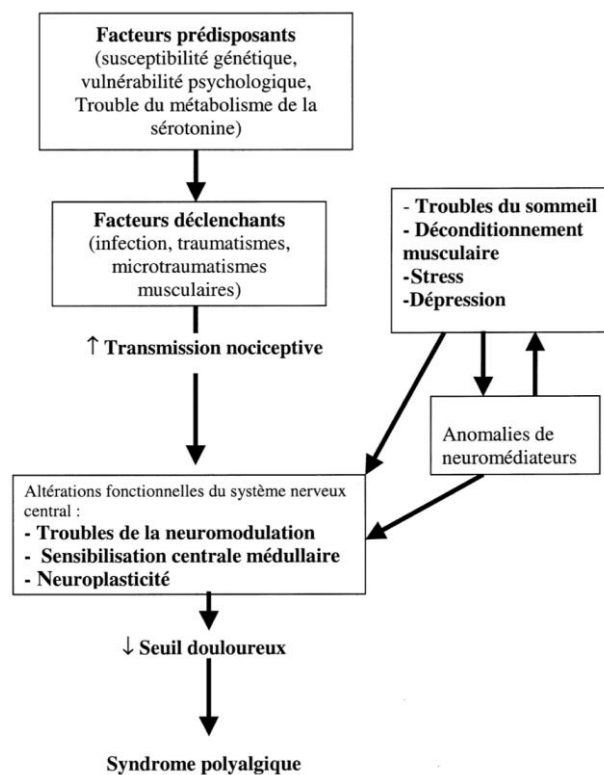


Schéma 3 : Mécanismes conduisant à l'apparition du syndrome polyalgique au cours de la FM:

A. Historique

1. L'hypothèse musculaire

La localisation des douleurs et la fatigabilité musculaire ressentie au cours de la FM ont longtemps orienté les recherches, considérant la FM comme une maladie du muscle. Cette hypothèse d'atteinte primitive du muscle n'est pas confirmée (38).

Même si certaines anomalies musculaires sont retrouvées au cours de la FM, les résultats d'études ne sont pas significatifs et les lésions ne sont pas spécifiques du syndrome car décrites dans d'autres myopathies. Les plus importantes d'entre elles sont objectivées par l'examen histologique du muscle en microscopie électronique. Ces anomalies concernent essentiellement le métabolisme énergétique et la microcirculation musculaire. On observe chez les patients fibromyalgiques des anomalies quantitatives et structurelles des mitochondries, une désorganisation des stries Z et des filaments d'actines, une diminution de la pression tissulaire d'oxygène (diminution de la perméabilité capillaire et mauvaise diffusion de l'oxygène dues à une diminution du diamètre capillaire et à un épaissement de l'endothélium capillaire) et une diminution des phosphates à haute énergie consécutive à une hypoxie locale (24) (ATP et phosphocréatine musculaire par diminution de la phosphorylation oxydative). (47,48)

La biopsie musculaire a permis d'écarter toute atteinte inflammatoire ou fibrose. Les résultats d'études par spectroscopie par résonance magnétique sont contradictoires. (47,49)

Les anomalies musculaires retrouvées sont actuellement considérées comme consécutives au déconditionnement à l'effort observé au cours de la pathologie, à une ischémie locale, voire à des microtraumatismes musculaires (47). Ces anomalies ne peuvent à elles seules expliquer l'état d'hyperalgésie, et la FM ne peut être considérée comme un syndrome primitivement musculaire. Toutefois la question d'anomalies musculaires dans la FM est toujours récurrente.

2. L'hypothèse infectieuse

De nombreux agents infectieux ont été incriminés dans les premières hypothèses pathogéniques de la FM.

A partir de données cliniques et épidémiologiques, des agents viraux, tels que le virus de l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et le virus de l'hépatite B, ont été suspectés en raison des manifestations cliniques proches de celles décrites au cours de la FM, mais ces suppositions n'ont pas été vérifiées. L'implication évoquée du Parvovirus B 19 dans la physiopathologie de la FM n'a pas non plus été confirmée par les études ultérieures. L'hypothèse virale de la FM est donc définitivement abandonnée.

Dans la maladie de Lyme, véhiculée par un spirochète, les patients décrivent une asthénie prolongée, des arthralgies et des troubles de la mémoire et de la concentration, symptomatologie retrouvée dans le SF. Ces similitudes ont fait envisager pendant un temps que la maladie de Lyme chronique pouvait être une entité de chevauchement avec la FM et le SFC, mais les études systématiques ont récusé cette hypothèse. (19)

3. Le sommeil pathologique

Le sommeil pathologique a également fait l'objet d'une hypothèse expliquant l'origine de la FM. Cette hypothèse fait suite notamment à la découverte d'ondes alpha en sommeil de phase IV chez les patients fibromyalgiques, et grâce au résultat constaté par Moldofsky et Scarisbrick en 1975, selon lequel la perturbation du sommeil en phase IV crée un syndrome proche de la FM chez des volontaires sains. La confirmation de ces travaux a maintenu l'intérêt de cette voie de recherche, mais on sait aujourd'hui que la FM et le sommeil pathologique sont deux pathologies distinctes. La FM est une entité à part entière à laquelle des troubles du sommeil importants sont très fréquemment associés. (7)

4. Le syndrome de fatigue chronique

On a longtemps assimilé la FM à une forme particulière du syndrome de fatigue chronique. Le SFC se manifeste par une fatigue chronique supérieure à 6 mois, associée à une diminution des activités, et sans étiologie apparente. On retrouve systématiquement au moins quatre symptômes parmi les suivants: des troubles de la mémoire ou des difficultés importantes de concentration, une irritation de la gorge(pharyngites ou angines répétées) , une raideur cervicale (ou une adénopathie axillaire), des douleurs musculaires (faiblesse musculaire inexpliquée), des douleurs articulaires sans inflammation (arthralgies migratrices), des céphalées inhabituelles, un sommeil non récupérateur et une fatigue généralisée supérieure à 24h après un exercice physique. De plus, ce syndrome s'accompagne souvent de facteurs psychologiques tels qu'une dépression, de l'anxiété, des troubles du sommeil... De nombreux symptômes sus-cités sont communs au tableau clinique

de la fibromyalgie, et la chronicité et la faible sensibilité aux traitements qu'ils partagent rendent le diagnostic différentiel difficile. La fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique sont d'ailleurs très fréquemment associés. La principale différence entre les deux syndromes est la plainte majeure ressentie, qui est la douleur dans la FM et la fatigue dans le SFC. Quand le symptôme fatigue prédomine et que les douleurs musculaires sont au second plan, le diagnostic de SFC doit être suspecté plutôt que la FM (19). Le diagnostic différentiel reposera donc essentiellement sur les douleurs. (5,50)

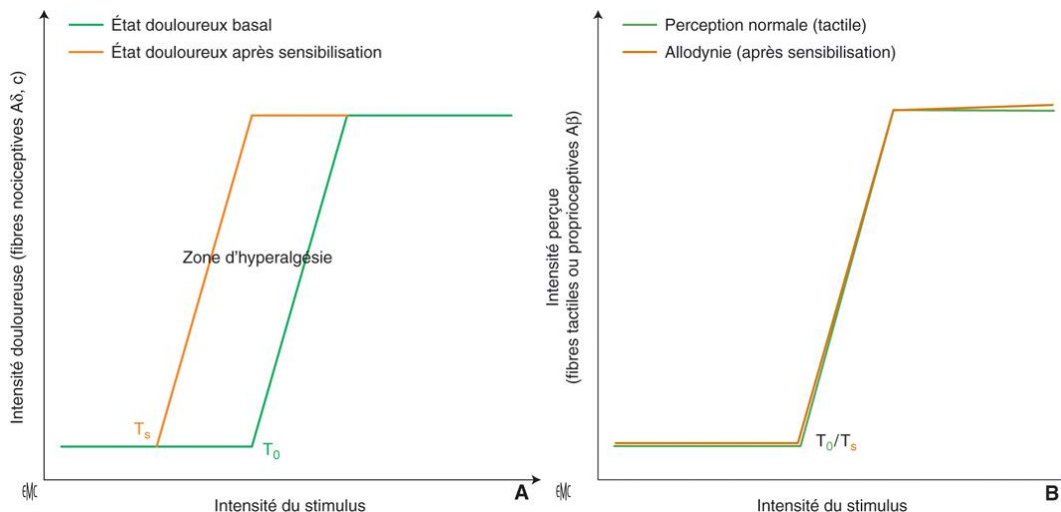
B. L'hypothèse centrale

Parmi les nombreuses hypothèses physiopathogéniques évoquées, c'est la piste d'une anomalie du contrôle central de la douleur qui est la plus souvent citée, et que nous développerons principalement ici.

1. Les anomalies algiques observées au cours de la fibromyalgie

On observe au cours de la FM un phénomène d'hypersensibilité douloureuse à divers stimuli, avec notamment une augmentation de la sensibilité à la pression, phénomène caractéristique utile au diagnostic. Elle se traduit par une réponse à un stimulus douloureux, anormalement augmentée.

On évoque également un état d'allodynie généralisé, c'est à dire un ressenti douloureux déclenché par un stimulus mécanique (pression), thermique ou électrique indolore à l'état normal. En effet, la pression nécessaire pour faire apparaître une douleur est nettement plus faible chez les patients fibromyalgiques (1,9kg) comparé à la population témoin (5,4kg) (47). (2,4)



A. Hyperalgésie : le seuil de perception d'un stimulus nociceptif à l'état basal (T_0) apparaît pour une intensité plus basse après sensibilisation (T_s).

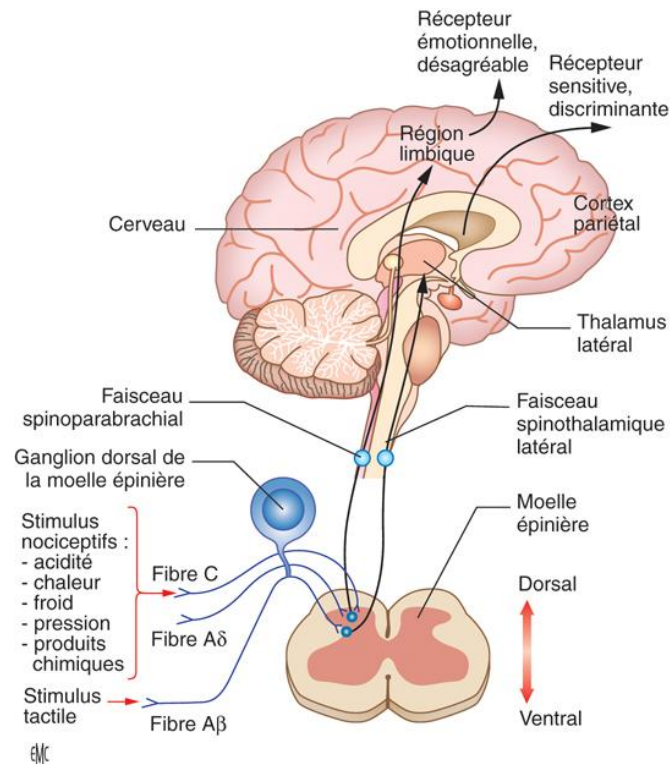
B. Allodynie : perception d'une sensation douloureuse (T_s) pour un stimulus qui n'était pas douloureux avant sensibilisation (T_0).

Schéma 4 : Modifications de la perception de la douleur induite par sensibilisation centrale (2)

Ces événements algiques témoignent d'une diminution du seuil de perception de la douleur, lequel est 2 à 3 fois plus bas chez les patients fibromyalgiques par rapport aux sujets sains. On a remarqué que les patients atteints de FM manifestent une réponse à la douleur pour une stimulation nociceptive environ 50% plus faible que celle nécessaire pour déclencher une même réponse chez des sujets sains. Ces résultats fournissent une preuve solide quant à la sensibilité à la douleur accrue des patients fibromyalgiques. Il faut savoir que ce phénomène est généralisé à l'ensemble du corps, il n'affecte pas uniquement les zones douloureuses à la pression définies par l'ACR. De plus, il n'est pas restreint au seul stimuli mécanique, cette diminution du seuil douloureux est également observée pour des stimuli thermiques ou électriques.(38,47)

Ces anomalies de la perception douloureuse relevées dans la population fibromyalgique suggèrent une altération fonctionnelle du système nerveux central dans le contrôle de la douleur. L'exploration du seuil de sensibilité à la douleur par dolorimétrie a montré des anomalies qualitatives et quantitatives de la réponse aux stimuli douloureux chez les patients (38).

L'hypothèse d'une anomalie de la modulation centrale de la douleur, est l'hypothèse physiopathologique la plus consensuelle retenue actuellement pour la FM. C'est d'ailleurs celle observée dans la plupart des syndromes douloureux chroniques. Ce désordre du système nerveux central implique les voies centrales ascendantes et descendantes de la douleur.



SCHEMA 5 : VOIES DE CONDUCTION ASCENDANTES ET DESCENDANTES DE LA DOULEUR(2)

Un message nociceptif est véhiculé par les fibres A δ et C (de petit diamètre) depuis la périphérie vers les couches profondes de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette voie ascendante nociceptive est dépendante de l'activation des récepteurs NMDA par le glutamate et des récepteurs NK1 par la substance P. Une action inhibitrice, exercée par des interneurons activés par les fibres A α , β (de gros calibres, myélinisées et à vitesse de conduction rapides) d'origine périphérique et supraspinale, vient inhiber la transmission du message nociceptif au niveau médullaire, sous le contrôle de systèmes descendants d'origine supraspinale (voir schéma des voies de conduction ascendantes et descendantes de la douleur) .

2. La sensibilisation centrale

Le dysfonctionnement du contrôle central de la douleur observé au cours de la FM, se manifeste principalement par un phénomène dit de sensibilisation centrale. La sensibilisation centrale correspond à l'amplification d'un signal sensoriel au niveau de la corne postérieure moelle épinière lors d'une stimulation mécanique , thermique ou chimique. Elle est sous la dépendance de la voie ascendante nociceptive, impliquant les récepteurs NMDA au glutamate et NK1 à la substance P. (2,4)

Des stimulations nociceptives prolongées ou répétées, ou des lésions tissulaires ou nerveuses périphériques, peuvent provoquer des modifications de l'activité du SNC, phénomène appelé neuroplasticité centrale. Les modifications fonctionnelles médullaires mises en place (à savoir, augmentation de la transmission nociceptive dans les aires cérébrales et nouvelle organisation fonctionnelle des récepteurs et des fibres nerveuses transmettant la douleur) conduisent à une augmentation de l'excitabilité des neurones des voies ascendantes, qui transmettent l'information nociceptive dans la moelle épinière et l'encéphale.(47)

Cette hyperexcitabilité neuronale entraîne une amplification du signal sensoriel. La durée de l'excitation neuronale est prolongée et l'intensité de la réponse douloureuse à un stimulus supraliminaire est augmentée (hyperalgie). On observe également une augmentation de la zone excitable, avec une plus large répartition géographique des récepteurs neuronaux (hyperalgie secondaire). A cela s'ajoute un phénomène de sommation temporelle des stimuli douloureux. Ainsi, un stimulus appliqué de façon répétée, initialement indolore, est ressenti comme douloureux au fil du temps.(4,47)

La sensibilisation centrale se traduit par une diminution du seuil d'activation des récepteurs nociceptifs (responsable d'un état d'allodynie généralisé), et par une diminution de la tolérance à la douleur (hyperalgésie). Elle est par ailleurs à l'origine d'une activité nerveuse spontanée et joue un rôle important dans l'entretien de la douleur chronique. (38,47)

En général cette sensibilisation du système nerveux central survient sur un terrain favorisant, associé à des degrés variables à des facteurs génétiques, hormonaux et/ou psychologiques (4).

3. Les troubles de la modulation centrale de la douleur

En sus de ce phénomène de sensibilisation centrale s'ajoute une altération des systèmes de modulation des messages nociceptifs, également responsable de la sensibilité exacerbée à la douleur. On observe chez les patients atteints de FM une moins bonne performance des contrôles inhibiteurs descendants d'origine centrale de la douleur, notamment ceux impliquant les neuromédiateurs inhibiteurs: la sérotonine (5HT) et la noradrénaline (NA).

*a) contrôle inhibiteur descendant issu du tronc cérébral (ou
contrôle inhibiteur supraspinal)*

A l'état normal, la transmission des données sensorielles au cerveau est modulée par l'activation des fibres descendantes, essentiellement inhibitrices, issues du tronc cérébral (mésencéphale et bulbe rachidien). Ces fibres sont dirigées vers les neurones de corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs, principalement grâce à la libération de peptides neuroactifs et monoamines tels que la sérotonine et la noradrénaline. On parle de contrôle nociceptif descendant supraspinal.

La stimulation des neurones des structures du tronc cérébral est donc à l'origine d'effets analgésiques mettant en jeu les voies inhibitrices descendantes sérotoninergiques. Les axones des neurones sérotoninergiques, issus de la région bulbaire rostro-ventrale, se projettent sur différents segments spinaux directement dans la corne postérieure, et bloquent la transmission de l'information douloureuse. De plus, les structures mésencéphaliques et bulbaires engagées comme relais dans les voies de la nociception, envoient des projections impliquées dans une boucle de rétrocontrôle négatif spino-bulbo-spinale, sous tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives. (51)

Par ailleurs, des données expérimentales ont permis de proposer la mise en jeu de systèmes inhibiteurs descendants noradrénergiques dans les mécanismes de contrôle de la douleur. La caractérisation de récepteurs α_2 -noradrénergiques dans les couches II et V de la corne dorsale vient en faveur de cette hypothèse. Ces derniers sont activés par la NA libérée suite à l'activation des voies inhibitrices descendantes noradrénergiques, issus du locus coeruleus et du locus subcoeruleus. Ce modèle expliquerait également les propriétés analgésiques des agonistes 2α -noradrénergiques sur les douleurs chroniques. (51,52,53)

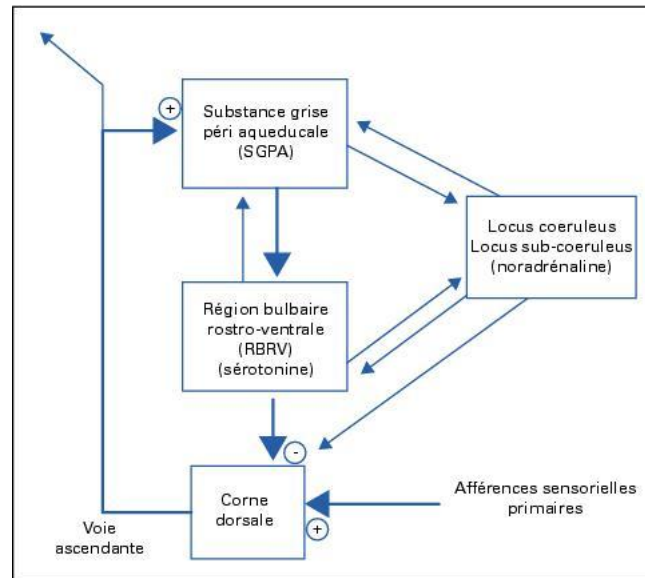


Schéma 6 : Boucle de rétroaction négative spinobulbospinale sous-tendant un système analgésique endogène mis en jeu par des stimulations nociceptives (51)

Nous savons que chez les patients fibromyalgiques, la fonction du système d'inhibition central de la douleur endogène est altérée. En effet, l'atténuation de la douleur induite par l'application d'un stimulus thermique chez le sujet normal n'est pas reproduite chez le sujet fibromyalgique. L'effet de sommation douloureuse temporelle n'est pas non plus amorti par les contrôles inhibiteurs chez ces patients.(47) Des perturbations prouvées au niveau des neuromédiateurs, notamment de la 5HT et de la NA, chez les patients fibromyalgiques, traduiraient une altération du contrôle nociceptif supraspinal à l'origine de douleurs chroniques.

b) contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN)

Le Contrôle Inhibiteur Diffus induit par une stimulation Nociceptive (ou CIDN) est un autre mécanisme inhibiteur descendant de la transmission de l'information douloureuse. Il est sous-tendu à une boucle de rétroaction spino-bulbo-spinale négative faisant intervenir en partie des mécanismes sérotoninergiques, noradrénergiques et endomorphiniques.

Selon ce modèle, la stimulation des fibres nociceptives ascendantes active les neurones du bulbe rostro-ventral (issus de la substance grise périaqueducale et du noyau raphé magnus), qui inhibent l'activité des neurones nociceptifs des couches I et V des cornes dorsales de la moelle épinière.

La caractéristique essentielle du CIDN est qu'il peut être déclenché depuis n'importe quel territoire corporel distinct du champ excitateur nociceptif, et produit une inhibition descendante qui ne se limite plus à la région stimulée. De plus, il concerne exclusivement les neurones nociceptifs non spécifiques, quelque soit le segment spinal considéré. Plus l'intensité d'une stimulation nociceptive est intense et durable, plus les inhibitions déclenchées pendant la stimulation sont puissantes et plus les post-effets qui les prolongent sont de longue durée.(54,55)

Ces neurones nociceptifs non spécifiques sont activés en permanence et de façon aléatoire par des stimulations somatiques non nociceptives. Cette activité transmise aux centres nerveux supérieurs constitue une "activité somesthésique de base" dont il est difficile de différencier un signal nociceptif vrai. En cas de stimulation douloureuse intense, la mise en jeu du CIDN va permettre l'inhibition nociceptive descendante et en parallèle, la réduction de l'activité somesthésique de base (neurones non concernés par cette douleur). Il augmente le contraste entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés afin de mieux identifier la localisation précise de cette douleur. Le CIDN joue un rôle de "filtre" faisant ressortir l'activité des neurones spécifiques sollicités par la stimulation nociceptive. Ce modèle explique l'inhibition généralisée de la douleur produite par des stimulations intenses.(56)

Deux types de neurotransmetteurs participent au CIDN, les transmetteurs biogéniques aminés et les opiacés. Dans le cas des transmetteurs aminés, les projections issues de la région rostro-ventrale du bulbe du tronc cérébral comprennent des neurones sérotoninergiques. A l'évidence, la 5HT issue de ces neurones inhibe directement les neurones nociceptifs de la corne dorsale. Les fibres nerveuses issues de la région pontine tegmentum du tronc cérébral contiennent des neurones noradrénergiques ayant une action médullaire rendue possible par la présence de récepteurs α_2 -adrénergiques concentrés dans les lames supérieures de la moelle épinière. (54)

Le rôle de ces neurotransmetteurs dans les systèmes de CIDN et leurs perturbations retrouvées au cours de la FM illustreraient les troubles de la modulation centrale de la douleur incriminés dans la physiopathologie du syndrome et responsable de la symptomatologie douloureuse.

4. les neuromédiateurs impliqués

De nombreux neuromédiateurs sont impliqués dans la transmission centrale douloureuse, médiateurs intervenant dans les mécanismes de pro-nociception et d'anti-nociception. On

observe particulièrement une perturbation de la transmission du glutamate, de la sérotonine et de la noradrénaline.

a) *neuromédiateurs de la voie ascendante:*

- *glutamate et récepteurs NMDA*

Le glutamate (ou acide glutamique) est un acide aminé neuromédiateur excitateur très répandu dans le SNC. Il contribue à la transmission nerveuse du signal douloureux de la périphérie vers la corne dorsale de la moelle épinière, via les fibres nerveuses afférentes A-δ et C.

Le glutamate, libéré des fibres nerveuses afférentes primaires, se fixe et active les récepteurs ionotropes N-méthyl-D-aspartate (NMDA) post-synaptiques au niveau de la corne dorsale. Ces récepteurs NMDA sont couplés à un canal ionique calcique qui, au potentiel électrique de repos négatif est bloqué par des ions magnésium. A la suite d'une stimulation nociceptive prolongée, il y a dépolarisation neuronale, les ions magnésium sont déplacés permettant l'ouverture du canal ionique et l'entrée massive de calcium dans la cellule. L'influx de calcium intracellulaire entraîne l'activation de l'expression du gène codant l'Oxyde Nitrique Synthase (NOS), enzyme qui catalyse la synthèse d'Oxyde Nitrique (NO) à partir de L-arginine, et la cyclo-oxygénase de type 2 (Cox 2) à l'origine de la synthèse de prostaglandines centrales. L'Oxyde nitrique et les prostaglandines peuvent diffuser au niveau pré-synaptique ou dans les cellules gliales, et être à l'origine d'une augmentation de la libération pré-synaptique de glutamate si bien que des boucles à rétrocontrôle positif s'installent et contribuent au développement d'une hyperexcitabilité centrale. Cette augmentation importante et à long terme de l'excitabilité des neurones nociceptifs spinaux provoque une amplification du signal nociceptif à l'origine de la sensibilisation centrale. (57)

En effet, la stimulation itérative des fibres nerveuses C périphériques induit un phénomène appelé "*Wind-up*", développé par Mendell. Il correspond à une augmentation progressive de la réponse des neurones dans la corne postérieure lors d'une stimulation nociceptive périphérique répétée. Les potentiels post-synaptiques générés par les fibres C, impliquant les récepteurs NMDA au glutamate, sont lents et se superposent lorsqu'ils sont répétés à intervalles réguliers brefs. Les stimuli suivants sont alors ressentis de plus en plus douloureux, à l'origine de l'hyperalgie.(53)

Une étude a montré la corrélation qu'il existait entre un taux important de glutamate chez les patients atteints de FM, et le rapport à la douleur observé dans cette même population, versus témoins. Les résultats de cette étude ont confirmé que les patients fibromyalgiques avaient significativement des taux plus élevés en glutamate au sein de l'insula postérieur

droit, observés par spectroscopie à résonance magnétique à protons, associé à un seuil de douleur à la pression abaissé. L'insula postérieure est impliquée dans le traitement sensoriel de la douleur. Les taux de glutamate étaient en revanche normaux dans l'insula antérieure qui, elle, est liée au traitement affectif de la douleur.

L'augmentation de la neurotransmission glutamatergique, résultant de concentrations élevées en glutamate, semble jouer un rôle dans la physiopathologie de la FM, mais aussi dans d'autres syndromes d'augmentation de la douleur centrale. Ces données sont cohérentes avec l'approbation de l'utilisation de médicaments inhibiteurs de la libération de glutamate pré-synaptique (tels que la prégabaline), par la FDA au cours de la FM. (58)

D'autres études ont montré que l'injection de kétamine, puissant antagoniste des récepteurs NMDA, provoque une atténuation du phénomène de *Wind-up* et permet de diminuer l'hyperalgie diffuse musculaire ressentie au repos au cours de la FM. Son efficacité tend à confirmer cette l'hypothèse centrale avec hyperactivation des récepteurs NMDA. (38,59)

L'activation des récepteurs NMDA par le glutamate semble donc être, en partie, à l'origine de l'état d'allodynie et d'hyperalgésie observés au cours de la FM. Ces observations sur la neurotransmission glutamatergique ne sont toutefois pas spécifiques de la FM, et peuvent être constatées pour d'autres pathologies douloureuses chroniques.

- *GABA*

Le glutamate est le précurseur de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), neuromédiateur inhibiteur, impliqué dans les systèmes d'inhibition de la transmission douloureuse au niveau du SNC. Le GABA contrebalance l'effet excitateur du glutamate. Au cours de la FM on observe une plus faible activité des contrôles inhibiteurs diffus lors de l'étude du réflexe nociceptif, impliquant probablement le GABA. (4) Une étude a montré un niveau significativement inférieur de GABA dans l'insula antérieure droite chez des patients fibromyalgiques par rapport aux sujets témoins sains (respectivement 1,17 unités institutionnelles versus 1,42). (60)

Les antiépileptiques, analogue du GABA, actifs sur les douleurs fibromyalgiques appuient l'hypothèse d'une perturbation du GABA au cours de la FM.

- *substance P et récepteurs NK1*

La substance P est un neuropeptide libéré par les terminaisons des fibres nerveuses afférentes (fibres C) suite à un stimulus douloureux, et active des neurones nociceptifs au

niveau de la corne postérieure. Elle a un rôle important dans les mécanismes de nociception et semble impliquée dans le phénomène de sensibilisation centrale. Parallèlement, la substance P est associée à la régulation des troubles de l'humeur, de l'anxiété, du rythme respiratoire et des nausées.

Ce neuropeptide se fixe sur les récepteurs NeuroKinine 1 (NK1) post-synaptiques situés au niveau de la corne postérieure, et induit la libération de glutamate. Cette libération de glutamate provoque l'activation des récepteurs NMDA et l'entrée de calcium intracellulaire. L'influx de calcium entraîne la synthèse d'Oxyde Nitrique, neuromodulateur à l'origine d'une hyperexcitabilité post-synaptique et de l'augmentation de la libération de substance P au niveau pré-synaptique. Cet influx de calcium intracellulaire est à l'origine de l'amplification du signal nociceptif (57) via une augmentation importante et à long terme de l'excitabilité des neurones nociceptifs spinaux, responsable du phénomène de sensibilisation centrale.

Un taux significativement élevé de substance P dans le liquide céphalorachidien a été mis en évidence chez les patients fibromyalgiques (0,39ng/ml versus 0,12ng/ml dans le groupe témoin)(61), appuyant l'hypothèse de l'implication de la substance P dans la physiopathologie douloureuse de la FM.(19, 47)

Un autre travail montre une élévation du taux de *Nerve Growth Factor* (NGF) dans le LCR chez les patients fibromyalgiques par rapport au groupe témoin. Le NGF intervient dans la transmission de la douleur. Il augmente l'expression de la substance P. Il pourrait donc être impliqué dans le processus de neuroplasticité et de sensibilisation centrale. (47)

b) neuromédiateurs de la voie descendante

- *sérotonine*

La sérotonine, 5-hydroxytryptamine (ou 5HT), est un neuromédiateur impliqué dans de nombreuses fonctions contrôlées par le SNC. Elle intervient dans la modulation de la douleur, mais également dans la régulation du cycle veille/sommeil, le contrôle du comportement émotionnel et sexuel et la régulation de l'humeur. Elle est aussi incriminée dans certains désordres psychiatriques, notamment la dépression et l'anxiété. (5,7)

La 5HT, synthétisée à partir de l'acide aminé L-tryptophane, est diffusée dans l'ensemble du système nerveux central. La sérotonine a un rôle dans plusieurs systèmes de contrôle inhibiteur descendant de la douleur. Dans la corne postérieure de la moelle épinière, où se situe le premier relai de la transmission des informations nociceptives, la 5HT, libérée par les neurones issus du tronc cérébral, exerce une inhibition pré-synaptique de la libération de

substance P et d'acides aminés excitateurs par les fibres nerveuses afférentes. Elle provoque une atténuation du signal douloureux.

Des données biochimiques confirment l'hypothèse du rôle de la 5HT dans la physiopathologie de la fibromyalgie. Une diminution du taux de 5HT et de son métabolite, l'acide 5-hydroxy-indole acétique, (ou acide 5HIAA) dans le sang et le LCR est mise en évidence chez les patients fibromyalgiques. Des études expliquent cette baisse par une diminution de la synthèse du tryptophane (précurseur de la 5HT), dont le taux est démontré abaissé dans le sang et le LCR, et par une augmentation des anticorps anti-5HT objectivée dans le plasma. Cette anomalie biologique est directement corrélée à un taux élevé de substance P et de glutamate, et est à l'origine d'une diminution de l'inhibition descendante nociceptive pré-synaptique. Un faible taux de 5HT est donc lié à une augmentation de la douleur. On a également remarqué qu'une faible concentration en 5HIAA associée à une concentration élevée de substance P provoque une augmentation des troubles du sommeil (24). (19, 47)

Le bénéfice des traitements sérotoninergiques dans la prise en charge médicamenteuse de la FM tend à appuyer l'hypothèse physiogénique d'un déficit en 5HT. Notons que les antidépresseurs sérotoninergiques purs ne semblent pas plus efficaces sur la douleur que les tricycliques à effet mixte, ce qui laisse supposer que le mécanisme sérotoninergique n'est pas exclusif dans la physiopathologie de la FM.

Ces anomalies du métabolisme de la 5HT semblent sous tendues à une prédisposition génétique. Certains génotypes codant pour les transporteurs de la 5HT semblent plus fréquents dans la population fibromyalgique. (47)

Le trouble du métabolisme de la 5HT pourrait aussi expliquer, en dehors du syndrome polyalgique, d'autres symptômes de la FM. La céphalée, la dépression et l'anxiété, les troubles du sommeil (16), les troubles cognitifs et la colopathie fonctionnelle sont également liés à des modifications de la fonction sérotoninergique. Notons que les traitements sérotoninergiques sont utilisés dans le traitement de la dépression (inhibiteurs de la recapture de la 5HT), des troubles gastro-intestinaux (sétrons; antagonistes 5HT3) et de la crise migraineuse (triptans; agonistes sélectifs récepteurs 5HT1).(47)

Des perturbations du système sérotoninergique, associées à d'autres phénomènes physiopathologiques, sont très probablement impliquées dans la dérégulation du contrôle de la douleur observée au cours de la FM.

- *noradrénaline*

La noradrénaline, dite aussi norépinephrine, est un neurotransmetteur du SNC et périphérique.

La NA est synthétisée à partir de l'acide aminé L-tyrosine. Elle est libérée au niveau du tronc cérébral et est diffusée via des fibres nerveuses sympathiques. Comme la 5HT, la NA a un rôle essentiel dans les systèmes de contrôles nociceptifs inhibiteurs descendants. Suite à une stimulation nociceptive, les fibres afférentes primaires libèrent glutamate et substance P dans la corne dorsale de la moelle épinière. Les fibres descendantes noradrénergiques activées libèrent leurs vésicules synaptiques dans la corne postérieure de la moelle, qui déversent leur contenu en NA dans la fente synaptique. La NA se fixe sur les récepteurs spécifiques post-synaptiques, les récepteurs α_2 adrénergiques et inhibe l'activité des neurones cibles, à savoir la libération de la substance P et d'acides aminés excitateurs. (51) La NA pourrait donc bien intervenir dans la physiopathologie de la FM au même titre que la 5HT.

On observe d'ailleurs au cours de la FM une diminution du taux de NA et de ses métabolites (3-méthoxy-4-hydroxyphénéthylène (MPHG)) dans le sang et le LCR. (19) Cette anomalie biologique expliquerait en partie les douleurs observées chez les patients, résultant d'une déficience de la modulation centrale de la douleur par la NA.

L'efficacité des médicaments inhibiteurs de la recapture de la NA sur les douleurs chroniques, utilisés habituellement dans le traitement de dépression, vérifie également cette hypothèse selon laquelle la NA serait impliquée dans la physiopathologie de la FM.

D'autre part, la NA agit sur de nombreux autres paramètres que celui de la douleur. Elle joue un rôle dans la régulation de l'humeur, du cycle veille/sommeil, sur le contrôle de la vigilance et de l'attention et dans la dépression et l'anxiété. Certains médicaments utilisés dans la prise en charge de la dépression ont une double action sérotoninergique et noradrénergique.

- *dopamine*

La dopamine (DA) est un neuromédiateur du SNC. Elle est synthétisée à partir de l'acide aminé L-tyrosine dans la substance noire compacte et l'aire tégmentale ventrale situées dans le mésencéphale, partie supérieure du tronc cérébral. Elle est ensuite diffusée suivant quatre grandes voies de projections neuronales ascendantes du mésencéphale. L'une de ces projections axonales se projette de l'aire tégmentale ventrale dans le système limbique et constitue la voie méso-limbique. Une autre voie se projette de la substance noire vers la partie dorsolatérale du striatum et constitue la voie nigro-striée. (62)

La voie méso-limbique correspond au système de récompense. Elle participe au contrôle des processus de motivation et de récompense et est impliquée dans les phénomènes de dépendance et d'addiction. Cette voie régit également la dimension émotionnelle de la douleur. La voie nigro-striée intervient dans le contrôle des fonctions motrices et est liée aux composantes sensorielles et affectives de la douleur.

Des anomalies du métabolisme de la DA sont présentes dans de nombreuses maladies du SNC comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie et dans le trouble du déficit de l'attention. La DA joue un rôle important dans de multiples activités du système nerveux, notamment dans la perception de la douleur, d'où la supposition de son implication dans la physiopathologie de la FM.

Jusqu'ici l'hypothèse dopaminergique de la FM a suscité nettement moins de travaux de recherche que d'autres hypothèses physiopathologiques, comme pour la substance P ou la 5HT. Les évidences recueillies à ce jour sur l'implication de la DA dans les mécanismes de perception de la douleur justifient la poursuite des travaux dans cette voie de recherche.

Il existe au cours de la FM une réduction de l'activité dopaminergique présynaptique, dans les régions du mésencéphale et du thalamus, l'hippocampe et le gyrus parahypocampique, le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire, mise en évidence par une méthode d'imagerie cérébrale, la Tomographie par Emission de Positons (TEP) (63). Les études en TEP publiées aujourd'hui suggèrent que plus l'activité de la DA endogène est élevée, moins le sujet ressent la douleur, et inversement. En effet, il existe une neuroadaptation des récepteurs face à une activité accrue de la DA endogène, c'est à dire une régulation à la baisse du nombre de récepteurs (62). Ces études illustrent la relation entre l'activité dopaminergique et la modulation de la perception de la douleur.

La majorité des récepteurs dopaminergiques se situent dans le SNC. Les récepteurs dopaminergiques, ainsi que la Catéchol-O-MéthylTransférase (COMT), (enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines), présents dans les voies mésolimbiques et nigrostriées, sont étudiés en lien avec la douleur. La présence de récepteurs D1 et D2 dans la corne dorsale de la moelle épinière, en quantité très faible, suggère son implication dans la modulation de la perception de la douleur par le biais de mécanismes (supra)spinaux qui demeurent à préciser. Au niveau de la voie mésolimbique, la DA facilite la libération d'enképhalines à effet anti-douleur. La littérature démontre que des agonistes dopaminergiques potentialisent les effets anti-nociceptifs. Une hypothèse alternative suggère que la DA potentialiserait les effets de la 5HT et/ou NA dans les voies nociceptives descendantes. (62)

La DA intervient dans la pathogénie de la FM et de ses comorbidités psychiatriques associées. Un dysfonctionnement de l'activité dopaminergique au niveau de la voie mésolimbique semble impliquée, et peut être l'une des causes des comorbidités. Une

prédisposition génétique en rapport avec des marqueurs génétiques du système dopaminergique est supposée. (19,26)

L'efficacité de médicaments ayant une activité dopaminergique sur les symptômes douloureux et certaines comorbidités tend à confirmer cette hypothèse d'un dysfonctionnement dopaminergique au cours de la FM. Le pramipexole, agoniste des récepteurs dopaminergiques, essayé dans le traitement de la FM, s'est montré efficace sur les douleurs.(62)

Ces constatations ont été observées pour d'autres douleurs chroniques et ne sont donc pas spécifiques de la FM. D'autre part, l'état actuel des connaissances ne permet pas de déterminer si les perturbations dopaminergiques observées sont à l'origine de la pathologie ou si elles sont secondaires à celle-ci. (62)

5. Les cytokines inflammatoires

La FM n'est pas reconnue comme une maladie inflammatoire étant donné que le bilan biologique de l'inflammation est normal chez les patients.

Les interactions complexes entre la biologie de la douleur et celle de l'inflammation ont tout de même conduit à de nombreuses recherches ayant pour but l'identification d'anomalies de taux de diverses cytokines inflammatoires chez les patients atteints de FM. Il a été mis en évidence une augmentation des taux d'anticorps anti- récepteurs à l'IL-1 et à l'IL-6 dans les macrophages périphériques. Des cytokines pro-inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α ont été retrouvées dans les biopsies de peau faites chez des patients fibromyalgiques, évoquant potentiellement l'existence d'une inflammation neurogène au cours de la FM. (19) Une étude a montré un taux sérique d'IL-6 et de TNF- α significativement augmenté chez les patients fibromyalgiques par rapport au groupe contrôle (61).

6. Objectivation de ces anomalies biologiques par imagerie

L'observation du traitement de l'information somato-sensorielle au niveau du système nerveux central et/ou périphérique par imagerie cérébrale permet d'objectiver la douleur. Des techniques d'imagerie fournissent des données en temps réel sur les aires spécifiques du SNC mises en jeu lors d'une réaction douloureuse. Elles apportent des informations fiables sur "l'expression biologique" de la sensibilisation centrale dans la FM. (19)

Le SNC et le système nerveux périphérique supra spinal sont impliqués dans la physiopathologie de la FM. La Tomographie par Emission de Positons (TEP) et l'IRM fonctionnelle cérébrale (Imagerie par Résonnance Magnétique) objectivent des anomalies de la gestion des douleurs nociceptives et neuropathiques, tant au niveau de la transmission, de l'intégration et de la modulation du signal douloureux. Des anomalies fonctionnelles centrales ont ainsi été objectivées par TEP et par IRM fonctionnelle chez des patients souffrant de FM. (5,38)

La débitimétrie cérébrale, par TEP (dénommé PET ou PET scan pour Positron Emission Tomography), a montré chez les patients fibromyalgiques, versus témoins, une réduction des flux sanguins cérébraux dans le thalamus et le noyau caudé dans une étude, et dans le thalamus, le tégumentum pontin et le noyau lenticulaire dans une autre étude, régions habituellement impliquées dans l'intégration des signaux douloureux, même en l'absence de stimulus douloureux (5,36,47). Cette anomalie illustre la baisse du seuil de déclenchement de l'afflux sanguin cérébral suite à un stimulus douloureux au cours de la FM. La réduction des flux sanguins cérébraux témoigne d'une diminution de l'activité fonctionnelle du thalamus et du noyau caudé, et rend compte de l'atteinte des processus centraux d'inhibition de la transmission douloureuse. Cette diminution des flux sanguins peut être induite par une exposition prolongée à des stimuli nociceptifs périphériques via un excès de substance P. L'ensemble va modifier les réponses centrales et entraîner une diminution du seuil de la douleur et l'apparition d'un syndrome douloureux chronique. La répartition des modifications des flux sanguins cérébral observé dans la FM est différente de celle objectivée lors de dépression. (47)

L'IRM fonctionnelle a permis de comparer le mode d'activation cérébrale chez les patients atteints de FM par rapport aux sujets témoins, suite à une stimulation nociceptive périphérique. La stimulation par une pression telle qu'elle provoque une douleur identique chez les patients fibromyalgiques et les sujets témoins, engendre, dans les deux types de populations, des modes d'activation comparables et une répartition similaire de régions cérébrales activées. En revanche, une pression appliquée de même intensité dans les deux groupes, provoque une sensation douloureuse uniquement dans le groupe FM, et entraîne une activation et une répartition des aires cérébrales stimulées quantitativement et qualitativement différentes entre les témoins et les patients fibromyalgiques. Autrement dit, on observe une réponse douloureuse chez un patient fibromyalgique pour un stimulus plus faible que celui nécessaire pour déclencher une douleur chez un patient sain. Le seuil douloureux des patients fibromyalgiques est abaissé. L'IRM fonctionnelle met par ailleurs en évidence une activité plus élevée dans le cortex insulaire controlatéral, en réponse à un stimulus douloureux dans le groupe "fibromyalgie". (19,47) Cependant, ces anomalies de l'IRM fonctionnelle ne sont pas constantes et les résultats d'études divergent.

Ces anomalies fonctionnelles expliquent les variations de l'intégration de la douleur et l'importance de la douleur spontanée au cours de la FM.(8) Ces anomalies de l'imagerie

cérébrale constituent des éléments capitaux dans la compréhension de la physiopathologie de la FM. L'imagerie fonctionnelle fournit un outil d'évaluation objective de la douleur dans la FM qui lui faisait défaut jusqu'à présent.

C. L'hypothèse neuroendocrine

Les hypothèses neuroendocrines de la FM sont nombreuses et évoquées depuis longtemps. Les diverses anomalies hormonales rapportées au cours de la FM sont très inconstantes, discordantes, d'interprétation difficile et de signification contestable. Elles n'autorisent pas à formuler une hypothèse physiopathologique précise, ni à proposer un traitement hormonal de la FM.

Les dysfonctionnements neuroendocriniens sont souvent la conséquence d'épisodes de stress intense et/ou chronique. Les mécanismes d'adaptation au stress impliquent deux grands systèmes neuroendocriniens: l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (AHHS) et le système nerveux autonome sympathique (SNA). (5,47,50)

Les patients fibromyalgiques présentent souvent des antécédents de syndrome de stress post-traumatique, généré par des événements sévères stressants physiques ou psychologiques. De même, beaucoup de ces patients présentent un état d'anxiété important conséquent à leur pathologie. Ces expériences stressantes pourraient altérer les systèmes de régulation impliquant l'AHHS et le SNA, à l'origine de troubles neuroendocriniens.

Les travaux de recherche menés sur les perturbations neuroendocriniennes au cours de la FM décrivent, avec des résultats parfois contradictoires, un dysfonctionnement de l'AHHS et du SNA au stress. Ils expliqueraient les algies diffuses chroniques, le stress, la fatigue, les troubles de l'humeur, les perturbations du sommeil, les troubles digestifs et le déconditionnement physique décrits au cours de la fibromyalgie. Autant de facteurs pouvant aussi déclencher et /ou aggraver un dysfonctionnement hormonal. (4,5,19)

1. Troubles du métabolisme du cortisol

Des études ont montrés l'existence d'un trouble du métabolisme du cortisol, qui serait responsable d'anomalies de la réponse au stress. On a observé une perte du cycle nyctéméral du cortisol, responsable d'une diminution de la sécrétion globale des 24 heures, avec une concentration anormalement élevée le soir et un nombre de pics de cortisol

quotidiens moindre chez les patients fibromyalgiques par rapport aux sujets sains. Une hypocortisolémie a également été mise en évidence. Mais d'autres études ne vérifient pas ces anomalies. (4,5)

D'autres travaux montrent une réponse de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH), hormone qui stimule la glande surrénale productrice du cortisol, anormalement élevée suite à une stimulation par *Corticotropin-releasing hormone* (CRH). Par ailleurs, la réponse de l'ACTH à une hypoglycémie insulinique, test de stimulation thalamique de référence, est également augmentée. Ces anomalies témoignent d'une hypersécrétion d'ACTH. Une étude a montré un taux sérique de CRH significativement plus élevé pour la FM (61). Ces données concernant les anomalies du métabolisme du cortisol laissent supposer l'existence d'une résistance relative au rétrocontrôle cortisolique au cours de la FM, responsable d'une hyperactivité de l'AHHS et de la CRH. A nouveau, d'autres travaux n'ont pas confirmé ces résultats. (50)

2. Déficit en *Growth Hormone*

Selon certains auteurs, il existe une diminution significative de l'*Insulin-like Growth Factor* (IGF-1), témoignant d'un déficit en *Growth Hormone* (GH) au cours de la FM (5,47). La GH, encore appelée hormone de croissance, est impliquée dans les mécanismes de réparation tissulaire et d'homéostasie musculaire. Elle est synthétisée majoritairement durant le sommeil lent profond (stade 3 et 4), phase du sommeil généralement perturbée au cours de la FM. Cette diminution du taux de GH rendrait compte de la réparation incomplète des microtraumatismes musculaires et contribuerait à leur expression douloureuse via des fibres nerveuses périphériques vers la corne dorsale médullaire.

Cette perturbation hormonale expliquerait aussi le lien qui existe entre les troubles de sommeil et les manifestations cliniques de la FM. Le déficit en GH illustrerait les symptômes associés tels que la fatigue et la faible tolérance à l'exercice physique. (5 e réf à trouver) (47)

L'hypothèse de l'implication de la GH dans la physiopathologie de la FM est vérifiée par l'amélioration significative des symptômes chez les patients fibromyalgiques versus témoins par des injections journalières de GH en sous cutanée. Le coût élevé de ces injections interdit leur utilisation prolongée. Une ré-aggravation de symptômes apparue dès le début du relais par traitement discontinu confirme ces résultats mais ne légitime pas l'administration de ces injections. (47,50)

Cette diminution de la GH semble davantage être une conséquence de la maladie, particulièrement des troubles du sommeil, qu'un événement causal de la FM. (5,47)

3. Autres perturbations neuroendocrines

D'autres perturbations neuroendocrines sont régulièrement citées dans la littérature traitant de la physiopathologie de la FM.

Certaines études observent par exemple une diminution du taux de ferritine circulante, de zinc et de magnésium et une diminution des réponses des cytokines anti-inflammatoires qui ne protégeraient plus les patients de la douleur. Le stress oxydatif mitochondrial aurait également un rôle dans la physiopathologie de la FM. Enfin, les carences en vitamine D exposent les patients à des douleurs rhumatologiques diffuses avec raideurs semblables à celles décrites dans la fibromyalgie. (4) L'hypothyroïdie est aussi régulièrement mentionnée, mais un traitement par hormones thyroïdiennes est inefficace (7).

La prédominance féminine de la pathologie met souvent en cause un effet pronociceptif des œstrogènes dans lequel l'aromatase (enzyme responsable de la biosynthèse des oestrogènes) joue un rôle certain. On évoque aussi régulièrement l'implication des hormones ovariennes expliquant la forte prédominance féminine du syndrome (7). Cependant, aucune différence significative des taux d'hormones sexuelles entre les femmes fibromyalgiques et les femmes témoins n'a été trouvée. En conséquence? le rôle des hormones sexuelles dans la physiopathologie de la FM n'est pas démontré. (19)

D. La prédisposition génétique

Nous savons qu'il existe une agrégation familiale pour la FM, autrement dit la prévalence de la FM est plus élevée dans certaines familles. Le risque de souffrir de fibromyalgie pour un individu donné est huit fois plus important lorsqu'il est né d'un parent FM. (4, 6)

L'existence d'une agrégation familiale n'implique pas forcément l'existence d'une prédisposition génétique. Les facteurs environnementaux pourraient jouer un rôle important dans ce phénomène d'agrégation familiale. De même, des influences partagées entre la mère et l'enfant au cours la vie intra-utérine modifierait la perception de la douleur après la naissance. Des modes de comportements acquis, au sein d'un environnement familial particulier, influenceraient la manière dont les sujets réagissent au stress et ressentent la douleur. (19)

Une prédisposition génétique au développement d'une dépression, ou autre pathologie liée au domaine de l'affectif, ou des douleurs, semble tout de même exister. Les facteurs

environnementaux et/ou acquis pourraient s'associer aux facteurs génétiques, considérés actuellement comme ayant un rôle important dans la physiopathologie de la FM. Bien que l'on ait pas encore individualisé un gène responsable de la FM, plusieurs gènes candidats semblent impliqués dans le déclenchement et l'entretien du syndrome. Les études effectuées dans ce domaine n'explorent en général qu'un seul gène à la fois ce qui limite leurs interprétations, et les résultats sont souvent contradictoires. Néanmoins le polymorphisme de certains gènes pourrait favoriser l'apparition des douleurs de la FM.(4,6,19)

1. Gènes du système HLA

Les premières recherches génétiques dans la FM ont concerné le système HLA (*Human Leukocyte Antigen*). Une étude, effectuée sur des fratries, montrait une relation entre la FM et le système HLA. Une autre étude a trouvé une fréquence plus élevée de l'antigène HLA-DR4 (CMH de classe II) par rapport aux sujets témoins (64% versus 30%). Ces résultats plaident en la faveur de l'existence d'un marqueur génétique non encore identifié pour la FM. Les résultats sont inconstants car d'autres études n'ont pas mis en évidence de relation entre FM et système HLA.(19) De nouveaux travaux semblent nécessaires pour confirmer ou non cette hypothèse.

2. Gènes du système sérotoninergique et des catécholamines

Les hypothèses génétiques actuelles pour la FM reposent essentiellement sur le polymorphisme des gènes du système sérotoninergique et des gènes des catécholamines.

a) sérotonine

La recherche génétique a précocement été orientée vers les gènes intervenant dans le système sérotoninergique, étant donné l'importance des anomalies de la 5HT invoquées dans la physiopathologie du syndrome. Une étude comparant le génotype du promoteur du gène transporteur de la sérotonine 5-HTT (*5 hydroxytryptamine transporter*) des patients fibromyalgiques versus témoins, a montré une augmentation de la fréquence du génotype S/S du gène 5-HTT dans le groupe FM. (4,19)

L'étude du polymorphisme 102T/C du gène du récepteur de la sérotonine 5-HT_{2A} (5 *hydroxytryptamine receptor* 2A (HTR_{2A})) n'a pas mis en évidence de différence entre la population fibromyalgique et les témoins, bien que ce polymorphisme soit associé de façon significative à la dépression majeure. De plus, une étude des gènes des sous unités du récepteur à la sérotonine, HTR_{3A} et HTR_{3B}, n'a trouvé aucun lien avec la fibromyalgie. (19)

b) polymorphisme de la COMT

La noradrénaline joue un rôle majeur dans l'inhibition de la transmission douloureuse dans la moelle épinière. Une réduction de ce contrôle de la douleur est l'une des hypothèses avancées pour expliquer les douleurs de la fibromyalgie. Des recherches ont été menées sur les marqueurs génétiques impliqués dans le métabolisme des catécholamines, notamment de la Catéchol-O -MéthylTransférase (COMT), enzyme impliquée dans la dégradation des catécholamines (DA, NA et adrénaline).

Une étude faite sur trois allèles du gène COMT ; allèle LL, LH et HH, montre une combinaison des génotypes LH et LL plus fréquente chez les patients fibromyalgiques par rapports aux sujets témoins (19). La COMT est sujette à un polymorphisme génétique fréquent Val¹⁵⁸Met associé à une diminution de son activité (Val¹⁵⁸Met qui résulte de la substitution d'une Valine par une Méthionine en position 158 due à une transition de nucléotides G ►A). Plusieurs études ont montré une corrélation entre le polymorphisme Val¹⁵⁸Met et la douleur expérimentale. Le génotype Met/Met est associé à une plus grande sensibilité centrale et à une réponse subjective plus prononcée aux douleurs ischémiques induites expérimentalement. Ce résultat suggère que la COMT pourrait être impliquée dans les systèmes de modulation de la douleur. Les génotypes Val/ Val ; Val/Met et Met/Met sont associés respectivement à une activité forte, intermédiaire et faible de cette enzyme. Le génotype Val/Val est moins fréquent chez les sujets fibromyalgiques que chez sujets sains. (62)

c) récepteurs à la dopamine

Une autre hypothèse physiopathologique de la FM impliquant un dysfonctionnement de l'activité dopaminergique, a conduit à la recherche de marqueurs génétiques du système dopaminergique dans la population fibromyalgique. Les investigations menées sur la relation dopamine/ douleur concerne principalement polymorphisme des gènes codant pour le récepteur D₂ (DRD₂), mais les résultats d'étude ne sont pas concluants. Pourtant, une augmentation de la sensibilité ou de la densité des récepteurs D₂ de la dopamine a été démontrée chez les patients atteints de fibromyalgie. (19,62)

Les gènes du transporteur de la dopamine, de la MonoAmine Oxydase (MAO) (enzyme qui catabolise les monoamines) et des récepteurs D3 et D4 ont été également étudiés mais dans un nombre très limité d'études, qui ne permettent pas d'atteindre de conclusion quant à leur rôle dans la douleur. (62) Le polymorphisme touchant le nombre de répétition dans la troisième boucle cytoplasmique du gène du récepteur à la dopamine D4 a été trouvé significativement diminué en fréquence chez certains patients fibromyalgiques dans une étude de Buskila. L'existence d'une relation entre le gène du transporteur de la dopamine et la fibromyalgie n'est pas encore déterminée.(19)

d) polymorphisme de récepteur NK1

Il est clairement démontré que le taux de substance P est augmenté dans le LCR des patients atteints de FM. Devant cette évidence pharmacologique, des travaux ont été menés pour tenter de trouver un lien entre le polymorphisme du récepteur de la substance P de sous type neurokinine NK1 (R-NK1) et la FM. Il a été mis en évidence une tendance à une augmentation de fréquence du polymorphisme génétique du récepteur NK1 dans la population fibromyalgique (substitution G ► C en position 1354 au sein de la région 3' non transcrite du R-NK1), différence n'atteignant cependant pas la signification statistique. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ou non cette hypothèse génétique.(19)

e) autres hypothèses génétiques

D'autres gènes candidats de prédisposition génétique au SF sont ceux codant pour les récepteurs aux opioïdes impliqués dans la transmission du message douloureux (gène OPRM1 codant pour le récepteur μ , gène OPRD1 codant pour le récepteur δ et gène OPRK1 codant pour le récepteur κ).

De nombreuses autres anomalies génétiques sont probables. Elles concerneraient le canal potassique KCNS, les canaux sodiques, l'enzyme guanosine triphosphate cyclohydroxylase, les gènes codant certaines enzymes liées aux estrogènes,.... Différentes études rapportent des anomalies du bras court du télomère des leucocytes (marqueur du vieillissement biologique) qui seraient plus fréquemment associées aux douleurs chroniques telle que la FM.(4)

E. L'hypothèse psychiatrique

Aucun profil particulier de personnalité précis n'est décrit pour le patient souffrant de FM. En revanche, de nombreux patients présentent des traits de caractères communs. La notion d'hyperactivité et de faible estime de soi sont fréquemment rapportées et ces caractéristiques influent sur les capacités d'adaptation face aux situations de stress. (4)

D'une manière générale, on observe chez les patients fibromyalgiques de nombreuses comorbidités psychiatriques telles qu'une dépression, de l'anxiété et des abus de substances. (4) De nombreuses études soulignent l'importance du lien qui existe entre FM et anxiété, FM et dépression, FM et somatisation.

Les auteurs parlent de modèle "biopsychosocial" considérant l'expérience douloureuse comme l'interaction complexe entre phénomènes biologiques, psychologiques, et de facteurs socioculturels. La FM s'expliquerait par des modifications neurobiologiques survenant sur un terrain à risque (vulnérabilité innée ou acquise, telles que facteurs génétiques, événements traumatisants passés..) déclenchées par des événements précipitants (événements traumatisants, accidents...) et entretenues voire aggravées par des comportements inadaptés tels que des réactions de catastrophisme. (2)

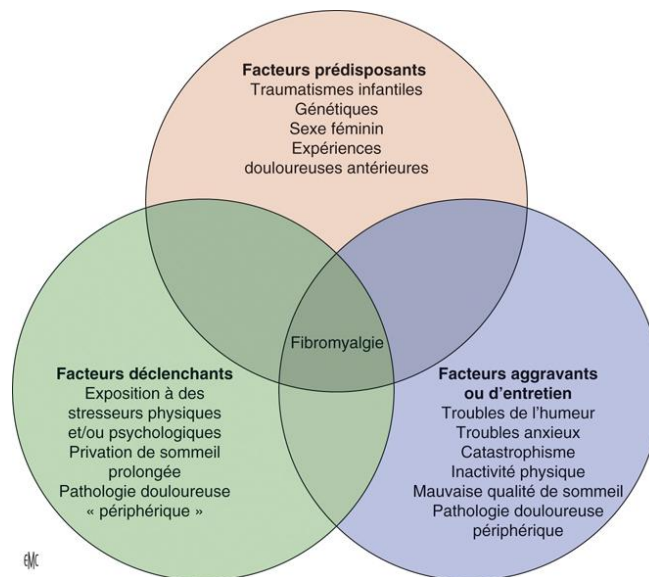


Schéma 7 : modèle biopsychosocial (2)

Les troubles psychiatriques constituent l'une des hypothèses physiopathogéniques pour la FM qui suscite encore une conviction très forte de la part de nombreux professionnels de santé. Longtemps considérée comme une "dépression masquée", aujourd'hui la FM n'est plus assimilée à "un équivalent de dépression" bien que la prévalence de la dépression, mais

aussi des troubles anxieux, au cours du SF soit élevée. Les deux affections sont des entités bien distinctes.

Les troubles psychiatriques observés sont des comorbidités associées au tableau clinique de la FM. Ils ne sont en aucun cas la cause du syndrome, la FM ne pouvant être la conséquence (trop simpliste) de troubles anxio-dépressifs. La FM est considérée par certains spécialistes comme "l'expression physique de souffrances existentielles". Les troubles anxieux ou la dépression sont dès lors les manifestations mentales des douleurs et du handicap générés par la pathologie. En effet, les patients fibromyalgiques, psychologiquement fragilisés par leur expérience douloureuse et les perturbations du sommeil, sont plus exposés aux comorbidités psychiatriques.

1. Les troubles anxiodépressifs

L'anxiété et la dépression sont très fréquemment associées aux douleurs chroniques. Il n'est pas étonnant de retrouver ces troubles anxio-dépressifs dans le tableau clinique de la fibromyalgie. Il s'agit d'une association comorbide.

La fibromyalgie a longtemps été considérée comme une maladie psychiatrique vraie ou liée à des troubles psychiatriques. En effet, l'absence d'altération de l'état général, l'absence d'anomalie organiques objectivable et l'association douleurs, stress et troubles du sommeil peuvent faire évoquer une dépression. Il importe de rappeler ici que les états douloureux intenses et/ou prolongés finissent souvent par entraîner des réactions dépressives et que les malades douloureux chroniques, lorsqu'ils sont évalués aux échelles de la dépression, cotent à un niveau pathologique. Des auteurs ont envisagé que certains syndromes fibromyalgiques puissent être des états dépressifs "masqués" à expression douloureuse.

De nombreuses études tendent à établir une relation entre dépression et FM. Il existe une relation réciproque entre symptômes dépressifs et douleur: les douleurs entraînent une amplification des symptômes dépressifs et inversement, la dépression entraîne une diminution du seuil douloureux et donc une exagération des douleurs. Cette relation réciproque est expliquée par des voies de transmissions nerveuses et des neuromédiateurs communs. La dépression est la conséquence d'un dysfonctionnement du circuit de la 5-HT et de la NA, neuromédiateurs également perturbés au cours de la FM, et responsables de la symptomatologie douloureuse et psychiatrique. C'est d'ailleurs pourquoi certains symptômes du syndrome (douleurs, troubles du sommeil, troubles de l'humeur...) répondent assez bien aux antidépresseurs qui normalisent la réponse noradrénergique et sérotoninergique et qui présentent une action antalgique sur les douleurs chroniques.(5) La corrélation entre FM et dépression concernant des perturbations neurochimiques partagées

et la réponse thérapeutique positive aux traitements antidépresseurs viennent en faveur d'une hypothèse psychogène pour la FM.

Néanmoins, bien que ces troubles psychiatriques soient plus fréquents chez les patients fibromyalgiques que dans la population témoin, il faut bien noter que tous les patients fibromyalgiques ne sont pas déprimés et/ou dépressifs. De plus, la chronicité et la stabilité du SF contrastent avec les variations spontanées des troubles de l'humeur et de la dépression. Enfin, même si les syndromes dépressifs abaissent le seuil de la douleur, il n'a pas été noté dans les dépressions la présence de points douloureux particuliers à la pression, retrouvés pour la FM.

Les tests biologiques utilisés en psychiatrie habituellement perturbés dans la dépression majeure sont normaux dans la FM. En effet, l'exploration de l'AHHS montre une différence franche entre la FM et la dépression. Au cours de la FM, on observe une diminution de la concentration du cortisol libre, de l'excrétion urinaire du cortisol et une freination accrue au test à la dexaméthasone. Les résultats sont à l'opposé dans les états dépressifs.(5) Ces données permettent d'écarter l'hypothèse d'un mécanisme commun entre dépression et fibromyalgie ou que la fibromyalgie soit une forme de dépression.

Ainsi, ces deux entités, FM et dépression, sont souvent confondues du fait de leurs interactions et de leur renforcement mutuel, mais on sait aujourd'hui que la FM ne correspond pas à une dépression masquée.(5)

2. Le syndrome de stress post-traumatique

Un syndrome de stress post traumatique (SSPT) est observé chez les patients fibromyalgiques avec une fréquence supérieure à celle de la population générale. (4) Ce SSPT est la conséquence d'un passé marqué par un traumatisme psychologique d'origines diverses (accidents de la voie publique, violences physiques ou psychologiques, abus sexuels...). Il est l'origine d'une fragilité psychologique, favorisant l'apparition de troubles anxieux et autres comorbidités psychiatriques. Il peut aussi se manifester par l'apparition de points douloureux. Les personnes ayant subi ce genre de traumatismes sont alors plus exposées à développer une FM.

IV. DIAGNOSTIC

Le délai diagnostique de la FM est encore long, estimé à 5 ans par la *National Pain Foundation* en 2011.(4) On considère que les symptômes des patients fibromyalgiques évoluent déjà depuis 5 à 7 ans au moment de la pose du diagnostic. (5)

Actuellement, le diagnostic de ce syndrome est principalement basé sur les critères définis de l'ACR, difficiles à appliquer en pratique quotidienne car ils nécessitent un examen clinique spécifique réalisé par des médecins formés. Ainsi, bien souvent le diagnostic est posé tardivement, suite à de nombreuses consultations médicales et divers examens biologiques. Ces "errances" médicales, multipliant les examens complémentaires à la recherche d'une étiologie précise, génèrent un coût important pour le système de soins de santé et retardent considérablement la prise en charge thérapeutique des patients. Par ailleurs, ce retard diagnostique aggrave la chronicisation et le retentissement physique, psychologique, socioprofessionnel et familial de la pathologie. Il existe donc un réel besoin d'un outil de dépistage rapide et simple, prenant en compte les principaux symptômes du syndrome, afin de faciliter la détection des patients atteints de FM le plus précocement possible.

A. Dépistage clinique

Le dépistage clinique de la FM est récent. Le *Fibromyalgia Rapid Screening Tool* (FiRST) est un outil pratique de dépistage développé et validé en 2010 par l'équipe française du Professeur Perrot, composée de rhumatologues et spécialistes de la douleur: le centre d'étude de la douleur en rhumatologie (CEDR).

Le FiRST consiste en un auto-questionnaire de six questions (tableau ci-dessous), auxquelles le patient répond par "oui" ou par "non". Un score de 1 est donné pour chaque réponse positive et un score de 0 pour chaque réponse négative, le score total est calculé comme la somme des scores obtenus aux 6 questions. Une réponse positive à 5 questions sur les 6 permet de dépister la FM chez des patients souffrant de douleurs diffuses musculaires et articulaires depuis plus de trois mois.

FiRST Questionnaire, French version: QUESTIONNAIRE FiRST :

Vous souffrez de douleurs articulaires, musculaires ou tendineuses depuis au moins 3 mois. Merci de répondre à ce questionnaire, pour aider votre médecin à mieux analyser votre douleur et vos symptômes.

Compléter ce questionnaire en répondant par oui ou par non (1 seule réponse OUI ou NON) à chacune des questions suivantes: mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse.

	OUI	NON
Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente		
Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales, comme des fourmillements, des picotements, ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres problèmes de santé comme des problèmes digestifs, des problèmes urinaires, des maux de tête, ou des impatiences dans les jambes		
Mes douleurs ont un retentissement important dans ma vie: en particulier, sur mon sommeil, ma capacité à me concentrer avec une impression de fonctionner au ralenti		

Cet outil est pratique, simple et rapide (3 minutes en moyenne sont nécessaires aux patients pour y répondre). Il peut être utilisé en médecine générale mais aussi en recherche clinique. Il est proposé aux patients souffrant de douleurs diffuses depuis plus de 3 mois, afin de dépister le plus précocement possible une FM. Il dépiste la FM avec une sensibilité de 90,5% et une spécificité de 85,7%. Le FiRST permet ainsi de réduire les retards diagnostiques trop fréquents et de débiter plus rapidement une prise en charge thérapeutique adaptée. Cependant, cet outil ne permet qu'un dépistage du syndrome, il ne doit pas empêcher un examen clinique plus approfondi nécessaire pour confirmer le diagnostic de FM.(64)

B. Diagnostic

1. Diagnostics différentiels

La validation du diagnostic de la FM chez un patient est primordiale pour ensuite lui proposer une prise en charge thérapeutique appropriée. Cette validation passe par l'élimination de toutes les autres hypothèses possibles de douleurs articulaires ou musculaires diffuses et chroniques. En effet, certaines affections présentent un tableau clinique pouvant faire évoquer à tort une FM, tant les symptômes décrits sont communs, mais pour lesquelles l'évolution et les traitements diffèrent.

Cette étape de diagnostic différentiel est donc fondamentale et ne doit pas être négligée. (65) Elle imposera des bilans biologiques, cliniques et d'imagerie destinés à affirmer ou non ces diagnostics, et qui permettront d'adapter la prise en charge.

Citons quelques pathologies à rechercher systématiquement devant un tableau de douleurs chroniques avant de poser le diagnostic de FM.(65)

Diagnostics différentiels de douleurs diffuses: (65, 66)

Maladies systémiques (PR, syndrome de Gougerot Sjögren, spondylarthropathie, lupus, connectivites, pseudopolyarthrite rhizomélisque)
Rhumatisme à hydroxyapatite (maladie des calcifications tendineuses multiples)
Syndromes infectieux (parvovirus, hépatite, borréliose, toxoplasmose, VIH ...), tuberculose, brucellose, maladie de Lyme
Causes métaboliques (déficit en fer, potassium, magnésium, vitamine D, diabète phosphoré)
Endocrinopathies (dysthyroïdie, hyperparathyroïdie, hypo- et hypercorticisme, diabète)
Causes osseuses (ostéomalacie, myélome, métastases osseuses)
Syndromes paranéoplasiques
Causes neurologiques (sclérose en plaques, maladie de Parkinson, myasthénie, maladie de Charcot,...)
Maladies musculaires douloureuses (dermato- et polymyosites, sarcoïdose musculaire, myosites virales, myopathies métaboliques,...)
Myalgies médicamenteuses (fibrates, inhibiteurs de l'hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase, alcool, amphétamines, bêtabloquants, quinolones, amiodarone, phénytoïne, sulfamides, zidovudine, IEC, rétinoïdes, colchicine, lévodopa, méthotrexate,...)
Neuropathie périphérique

IEC: inhibiteurs de l'enzyme de conversion

Les spondylarthropathies sont des rhumatismes inflammatoires chroniques caractérisés par une atteinte vertébrale et articulaire périphérique responsable de douleurs intenses et invalidantes. Les principales spondylarthropathies sont le rhumatisme psoriasique, les arthrites réactionnelles et les entérocolopathies inflammatoires. Elles débutent par une atteinte des tendons au niveau des enthèses (point d'insertion des tendons sur les os) , à l'origine d'une enthésite. Sur le plan clinique, le mal de dos est un symptôme courant. On retrouve aussi des douleurs d'horaire inflammatoire avec un déverrouillage matinal articulaire, évoluant vers un enraidissement progressif, et des réveils nocturnes spontanés dus aux douleurs, semblables à ceux décrits par les patients fibromyalgiques. Elles s'accompagnent parfois d'arthrites et de manifestations extra-articulaires (diarrhées, uvéites, psoriasis) rendant le diagnostic plus facile. Le diagnostic des spondylarthropathies repose sur la biologie et sur l'imagerie. Cependant pour certaines formes dites "axiales et non radiographiques" le diagnostic sera principalement clinique et donc plus difficile à certifier.(65,67)

Les myopathies inflammatoires, correspondent à des douleurs musculaires chroniques d'horaire inflammatoire et associées à une asthénie ou à une altération importante de l'état général. Leurs diagnostics sont à la fois biologique (enzymes musculaires et syndrome inflammatoire et myogène), électrodiagnostic (électromyogramme) et anatomopathologique (biopsie musculaire). Ces examens sont cependant parfois normaux et seule la recherche de certains sous types d'anticorps antinucléaires permettra d'authentifier le diagnostic de myopathies inflammatoires.(65)

Le syndrome de Gougerot-Sjögren caractérisé par un syndrome sec oculaire et/ou buccal, s'accompagne de douleurs diffuses chroniques, d'une asthénie intense et d'un état dépressif. Ce syndrome sec est à rechercher d'emblée à l'interrogatoire et à confirmer par le test de Shirmer et la mesure du flux salivaire, afin d'éliminer l'hypothèse d'une FM. Le diagnostic sera formellement établi par l'analyse d'une biopsie des glandes salivaires et la recherche de certains sous types anticorps antinucléaires.(65)

Les infections virales chroniques, telles que l'hépatite B, l'hépatite C et le VIH, peuvent aussi être responsables d'arthralgies survenant dans un contexte d'asthénie, parfois intense, et d'anxiété pouvant, à tort, évoquer une FM. Il est donc nécessaire d'exclure ce type de pathologies infectieuses par un diagnostic différentiel avec la recherche de facteurs de risque et au besoin par une sérologie correspondante.(65)

Le syndrome paranéoplasique fait aussi partie du diagnostic différentiel de la FM. Devant un syndrome douloureux diffus associé à un état dépressif chronique, une perte d'appétit, une asthénie intense s'accompagnant d'une altération de l'état général, il faut toujours rechercher une cause organique et notamment néoplasique. (65)

Le diabète phosphoré est un trouble métabolique dû à un défaut de la réabsorption du phosphore, à l'origine d'une hyperphosphorémie, se manifestant par un trouble de la minéralisation osseuse à type d'ostéomalacie, ou d'ostéoporose et de douleurs osseuses, arthralgies et rachialgies. Ces douleurs sont responsables de réveils nocturnes, associés à une asthénie intense et un état dépressif qui peuvent encore une fois suggérer une FM. (65)

- *fibromyalgies concomitantes*

Dans certains cas, le SF s'accompagne de pathologies rhumatismales bien définies telles que des tendinites, une PR, une spondylarthrite ankylosante, une arthrose, un lupus ou un syndrome de Gougerot Sjögren. On parle alors de fibromyalgie concomitante ou secondaire ou de comorbidité. Une comorbidité est définie comme l'association de deux maladies physiques et/ou psychiques, fréquemment observées dans la population, sans lien de

causalité établi. Ce concept de comorbidité permet de faire coexister des diagnostics différents, sans en négliger l'un d'entre eux. (7)

Il convient de prendre en considération une FM concomitante au même titre qu'une FM dite primitive car les symptômes et la prise en charge sont similaires. D'autre part, il est important d'identifier et de traiter les pathologies associées car les traitements diffèrent entre une poussée de PR et des douleurs de la FM. En outre, ces pathologies rhumatismales associées peuvent aggraver les symptômes de la FM.(4)

Ces cas de FM concomitantes à une pathologie auto-immune ou inflammatoire sont une difficulté supplémentaire à la réalisation du diagnostic différentiel. (4)

2. Outils diagnostiques

a) interrogatoire et examen clinique

La majorité des patients souffrant de FM présente une histoire médicale résumée en une généralisation d'une douleur, initialement localisée. Mais toutes les situations de douleurs diffuses ne sont pas des FM. C'est pourquoi il est très important de réaliser un diagnostic avec minutie afin d'éviter toute erreur.

L'interrogatoire et l'examen clinique sont primordiaux dans le processus diagnostique de la FM. Ils reposent sur la mise en évidence de douleurs diffuses prédominantes dans la partie axiale du corps, c'est à dire dans la région cervico-scapulaire, dorsale et lombosacrée, ou de douleurs localisées périphériques. (4)

Les douleurs fibromyalgiques sont étendues à l'ensemble du corps, réparties sur les deux hémisphères paravertébrales, et sont dans certains cas migratrices. Elles sont décrites comme constantes et ressenties en général de façon sévère. Elles peuvent être permanentes ou évoluer par intermittence, avec périodiquement des crises douloureuses plus intenses. A l'interrogatoire, les patients rapportent que ces douleurs sont souvent majorées par le froid et le stress et sont habituellement associées à une fatigue musculaire et une sensation de muscles noués. (4)

A l'examen clinique, le médecin formé palpe les 18 points douloureux (dits *tender-points*) répartis de façon symétrique sur l'ensemble du corps, définis selon les critères diagnostiques de l'ACR. L'examineur doit palper chaque point avec son pouce en exerçant

une pression progressive jusqu'à ce que le patient déclare une douleur. Un point est considéré comme douloureux si une pression appliquée inférieure à 4 kg/cm², c'est à dire modérée et non nociceptive à l'état normal, déclenche une douleur. L'une des difficultés majeures de cet examen clinique est que tous les patients ne ressentent pas de la même façon la douleur, il existe une variabilité individuelle quant à l'intensité douloureuse au sein même de la population fibromyalgique. De plus, la sensibilité douloureuse peut être modulée par le niveau de stress et peut fluctuer avec le temps.

Le reste de l'examen physique est normal, on ne retrouve ni anomalie articulaire (pas de synovite), ni musculaire (pas de fibrose), ni neurologique sauf en cas de pathologie associée. (4,5)

Des symptômes, autres que la douleur, sont fréquents et divers. Ils sont également très importants à recenser lors de l'interrogatoire car fondamentaux pour authentifier le diagnostic de la FM. Les patients rapportent fréquemment une asthénie (environ 90% des cas), des troubles du sommeil (90%), un déverrouillage matinal (80%), des migraines ou céphalées de tension (40%), des troubles digestifs fonctionnels (30%), ainsi qu'une sensation de gonflement et des paresthésies au niveau des extrémités et plus rarement des troubles vasomoteurs, un syndrome de Raynaud, des acouphènes, des dysménorrhées et/ou une instabilité vésicale... Ces symptômes associés sont variables, en fréquence et en intensité, d'un patient à l'autre. (4,38)

b) évaluation de la fonction musculaire

A l'interrogatoire les patients rapportent de façon récurrente une fatigabilité musculaire à l'effort. L'évaluation de la fonction n'est pas réalisée en routine pour diagnostiquer la FM, mais elle permet d'illustrer la notion de faiblesse musculaire.

Une étude de la fonction musculaire des patients fibromyalgiques publiée dans la Revue du rhumatisme montre une diminution des paramètres de force, de la résistance à la fatigue et l'endurance musculaire statique comparativement au groupe témoin. Les perceptions nociceptives au cours de l'effort, évaluées à l'aide d'une échelle visuelle analogique, est supérieure chez les sujets malades. (68) La diminution de la performance musculaire atteindrait en moyenne 45% des patients (69). Une publication plus récente cite au contraire un examen de force musculaire normal. (19)

L'examen du muscle fibromyalgique par analyse histologique en microscopie électronique montre incontestablement des anomalies, mais celles-ci ne sont pas spécifiques du syndrome. (70)

c) examens complémentaires

Les examens biologiques sont habituellement normaux pour la FM, excepté dans le cadre d'associations fortuites ou de FM secondaires (79). La FM ne s'accompagne pas d'anomalie biologique qu'elle soit musculaire, endocrinienne ou immunologique (enzymes musculaires, anticorps anti-nucléaire et facteurs rhumatoïdes absents). Les marqueurs biologiques du syndrome inflammatoire sont également normaux (vitesse de sédimentation (VS) et protéine C réactive (CRP)). Cette absence d'anomalie biologique au cours de la FM constitue un critère diagnostique supplémentaire. Toute anomalie biologique mise en évidence éliminera le diagnostic de FM. (4)

De même, aucune anomalie anatomique ou histologique spécifique n'est mise en évidence lors du diagnostic de la FM. Cette constatation confirme l'absence d'atteinte musculaire et articulaire observée lors de l'examen clinique.(5)

Les examens neuroradiologiques sont inutiles étant donné l'absence d'anomalie neurologique ou neuromusculaire. L'imagerie ne présente aucun intérêt pour le diagnostic de la pathologie. Actuellement les techniques d'imagerie ne sont utilisées que pour objectiver les mécanismes physiogéniques centraux de la douleur fibromyalgique.

Certains examens complémentaires restent néanmoins utiles pour le diagnostic différentiel, ou pour identifier une pathologie associée. Les recommandations internationales ne permettent pas de hiérarchiser ces examens. Il est tout de même recommandé de privilégier l'examen clinique et de limiter les examens complémentaires, en fonction de la sévérité des symptômes et du retentissement sur la qualité de vie.

d) analyse biologique

Une analyse biologique minimale est recommandée. Elle comprendra principalement une numération formule sanguine (NFS) et plaquettes, la recherche d'un syndrome inflammatoire, le dosage des enzymes musculaires, et le dosage des hormones thyroïdiennes (recherche de dysthyroïdie ou hyperparathyroïdie pouvant s'accompagner de douleurs diffuses) . Un bilan de la fonction hépatique, une phosphorémie, une recherche d'anticorps antinucléaires, de facteur rhumatoïde et éventuellement un dosage du fer et de la vitamine D peuvent être réalisés.(4, 66) Il sera utile au diagnostic différentiel.

Analyses biologiques nécessaires dans l'évaluation initiale d'un patient suspect d'être atteint de FM: (66)

- numération formule sanguine (NFS); plaquettes;
- protéine C réactive (*C-reactive protein*) (CRP); vitesse de sédimentation (VS);
- créatine phosphokinase (CPK);
- thyroïdostimuline (*thyroid-stimulating hormone*)(TSH);

en cas de suspicion d'autres anomalies ou pour le diagnostic différentiel:

- anticorps antinucléaires (AAN) et recherche de spécificités si positif;
- sérodiagnostic de Lyme; sérologies virales (EBV, CMV, VIH)
- glycémie à jeun;
- calcémie; phosphorémie;
- ionogramme sanguin; créatininémie;
- bilan hépatique complet;
- Cholécalférol (ou Vitamine D3) (25-OH-D3).

Une sérologie virale n'est pas à effectuer en routine mais peut être indiquée quand la présentation clinique fait suspecter une infection virale active, comme une fièvre ou une hypertrophie amygdalienne (mononucléose infectieuse). (19)

Le dosage de la vitamine D paraît intéressant dans la mesure où, d'une part son déficit est très fréquent dans la population générale et, d'autre part qu'il est corrélé à l'existence de douleurs musculaires chroniques et qu'il peut induire une hyperparathyroïdie réactionnelle qui pourrait également majorer un trouble musculaire.(71)

e) imagerie et électrodiagnostic

La réalisation d'examens neuroradiologiques, tels qu'une Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) médullaire ou cérébrale ou un électromyogramme, se fera en fonction de la sévérité des symptômes, des déficits ou atypies constatées à l'examen neurologique et de la sévérité de son retentissement afin d'éliminer une affection neurologique évolutive et de rechercher des compressions nerveuses mécaniques éventuelles.(71)

La biopsie neuromusculaire est envisageable en cas de suspicion de maladie neuromusculaire dans les formes les plus sévères avec intolérance à l'effort. (71)

3. Les critères diagnostiques de l'ACR

L'absence d'anomalie biologique, anatomique ou histologique rend le diagnostic de la FM compliqué. Pour remédier à cette difficulté des critères diagnostiques ont été proposés dès la fin des années 1970.

En 1977, Smythe et Moldofsky ont publié un article intitulé "*Two contributions to understanding of the "fibrositis" syndrome*" dans le *Bulletin of the Rheumatic Diseases*. Ils ont identifié les caractéristiques du syndrome et proposé les premiers critères d'identification, à savoir un sommeil non réparateur et des *tender-points* (points douloureux à la pression) mais ces critères présentaient de nombreuses limites.(5)

A la suite des critères diagnostiques proposés par Yunus en 1981, jugés trop sensibles et insuffisamment discriminatifs, *L'American College of Rheumatology* (ACR) établit en 1990 les premiers critères nosographiques de la FM.

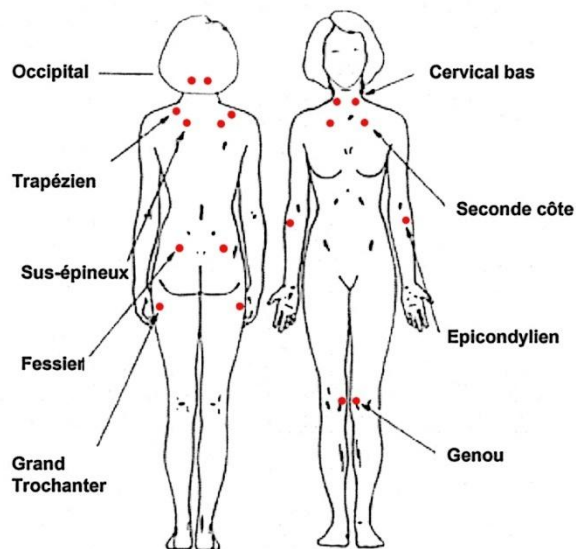
- *Les critères diagnostiques de 1990*

En 1990, L'American College of Rheumatology (ACR) a publié les critères de classification ou diagnostics de la FM proposés par Wolfe et al.. Ces critères de classification ont été établis en vue principalement de recherches physiopathologiques et diagnostiques. (4,5) Ils reposent sur l'évaluation de la douleur spontanée et de la douleur provoquée. Le diagnostic de FM est retenu devant la présence conjointe des deux critères diagnostiques suivants:

- La présence d'un syndrome douloureux diffus évoluant depuis plus de 3 mois à prédominance axiale, paravertébrale (réparti au rachis cervical, dorsal et la région lombosacrée). Ces douleurs sont étendues sur l'ensemble du corps, touchant l'hémisphère droit et gauche, la partie supérieure et inférieure du corps. La douleur doit être le symptôme majeur.

ET

- La présence d'au moins 11 points douloureux à la pression aux insertions tendineuses parmi 18 points définis par Yunus (dits *tender-points* ou points de Yunus), douleur provoquée par une pression digitale d'au moins 4kg/cm² non nociceptive à l'état normal. Les points qui ont la meilleure spécificité et la meilleure sensibilité sont l'épicondyle et la deuxième côte. (72)



-l'occiput, en regard de l'insertion du muscle sous occipital;bilatéral

-le rachis cervical bas, en regard des apophyses transverses entre c5 et c7; bilatéral

- le trapèze, à la partie médiane du faisceau supérieur;bilatéral

-le muscle supra épineux ou sus épineux, à la partie proximale du muscle, au dessus de l'épine de l'omoplate, près de son bord médian; bilatéral

- la 2ème côte ou 2ème jonction chondro- costale, à la jonction entre la 2ème côte et le cartilage costal;bilatéral

- le fessier, au quadrant supéro-externe du muscle grand fessier;bilatéral

- le grand trochanter, en arrière de la protubérance trochantérienne ;bilatéral

-la face interne du genou, en regard des condyles fémoraux et de la patte d'oie;bilatéral

-l' épicondyle, soit 2cm en dessous de l'épicondyle du coude;bilatéral

Schéma 8 : Les 18 points douloureux définis par Yunus:(72)

Ces critères diagnostiques fixés par l'ACR permettent de reconnaître la FM avec une sensibilité de 88,4% et une spécificité de 81,1% (72). Une étude multicentrique, menée par l'ACR en 1990, a montré que ces critères permettaient de distinguer la FM d'autres atteintes douloureuses diffuses mais sans permettre d'identifier les associations (5).

Principalement utilisés comme outil diagnostique, les critères de l'ACR de 1990 sont également utiles en recherche clinique et en épidémiologie.

- *Limites des critères de l'ACR de 1990*

L'intérêt de ces critères diagnostiques en pratique quotidienne est controversé et, à ce jour, ces critères ne semblent plus appropriés.

L'absence de données diagnostiques avant leur publication en 1990 et leur très bonne sensibilité, ont fait que ces critères de l'ACR ont connu un large succès auprès des rhumatologues. Ces derniers, ayant participé à l'établissement de ces critères avaient choisi consensuellement les critères les plus pertinents et dotés d'une validation scientifique suffisante. Pour se faire, ils avaient identifié des patients ayant des douleurs musculosquelettiques diffuses et les avaient comparés avec leurs patients ayant d'autres pathologies rhumatologiques identifiées telles que PR, arthrose, ou lupus érythémateux systémique qui avaient des douleurs situées spécifiquement sur les articulations. Ils ont en fait le constat que des douleurs diffuses accompagnées de points douloureux multiples permettent de distinguer ces patients de ceux ayant une pathologie rhumatologique connue. De ce fait, il n'est pas étonnant que la méthodologie statistique du groupe de Wolfe et al. ait permis d'exclure, lors de l'établissement de ces critères, les symptômes associés très fréquents que sont un sommeil non réparateur, une fatigue chronique, une souffrance psychologique, car ils peuvent être présents chez des patients ayant un rhumatisme ou une connectivite. Plusieurs limites quant à la pertinence scientifique et à l'utilisation diagnostique de ces critères s'imposent alors.(5,7,72)

D'une part, les critères diagnostiques de 1990 ne tiennent en effet pas compte des nombreux symptômes associés car considérés comme non spécifiques du SF. Ceux-ci sont pourtant très fréquents et s'avèrent déterminant dans la pose du diagnostic de la FM.

D'autre part, la limite des 11 points douloureux sur les 18 examinés est arbitraire. Le nombre et la localisation des points douloureux peut varier chez le même individu d'un jour à l'autre (4) car l'existence des points douloureux est très corrélée au niveau de stress ressenti par le patient au moment de la consultation. De plus, la sensibilité douloureuse connaît une variabilité interindividuelle naturelle qui se manifeste également au sein de la population fibromyalgique. Devant cette condition, il est possible qu'un patient présente

les 11 points douloureux à la palpation bien que n'exprimant aucune plainte douloureuse, et chez lequel le diagnostic de FM serait posé à tort. A l'inverse, certains patients formellement diagnostiqués FM peuvent présenter moins de 11 points douloureux à la pression lors de l'examen clinique. (5)

Enfin, il s'agit initialement de critères de classification, destiné à la recherche clinique, et non à proprement parler de critères diagnostiques, bien qu'ils aient été et sont largement utilisés comme tels. Ces critères ne permettent donc qu'une description du syndrome et ne préjugent ni de l'étiologie, ni de la physiopathologie du syndrome.

Environ 25 % des patients ne répondent pas aux critères diagnostiques de 1990.(73)

- *Révision des critères de l'ACR en 2010*

Les critères diagnostiques établis en 1990 ont donc été révisés en 2010 par Wolfe et al.. Ils permettent désormais de mieux appréhender les symptômes associés et les conséquences socioprofessionnelles parfois importantes et fondamentales dans le diagnostic, mais aussi d'éviter les erreurs diagnostiques fréquentes. La révision de ces critères a conduit à abandonner les 11 points douloureux à la palpation lors de l'examen clinique, rendus trop importants vis à vis des autres signes caractéristiques du syndrome, et à inclure les symptômes fonctionnels et comorbidités associés dans le processus diagnostique. (4) Un score de douleur diffuse, *Widespread Pain Index* (WPI) basé sur 19 sites douloureux, ainsi qu'un score de sévérité, *Symptom Severity Score* (SSS), gradué de 0 à 12, viennent remplacer les *tender-points*.(72)

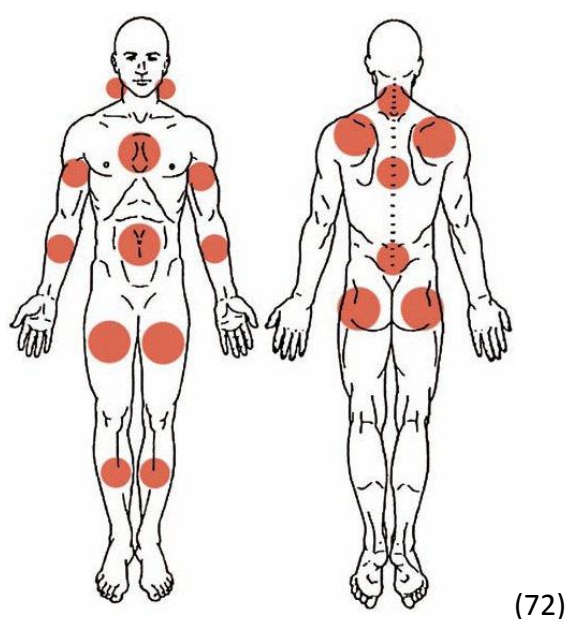


Schéma 9 : Les 19 sites douloureux du WPI

En 2010, l'ACR a donc défini de nouveaux critères diagnostiques:

- des douleurs diffuses de même intensité présentes depuis plus de 3 mois.
- et non expliquées par une autre pathologie
- un score de douleurs diffuses (WPI) d'au moins 7 basés sur 19 sites (symétriques situées au niveau de la mâchoire, des bras, des avant-bras, de la scapula droite et gauche, des hanches, des cuisses, des jambes, du thorax, de l'abdomen, du rachis cervical, dorsal et lombaire et qui s'ils ont été douloureux au cours de la dernière semaine sont chacun cotés d'un point) ET un score de sévérité (SSS) supérieur ou égal à 5 (incluant la fatigue, le sommeil non réparateur, et les troubles cognitifs)

OU

- un score de douleurs diffuses compris entre 3 et 6 ET un score de sévérité supérieur ou égal à 9.(73)

Cette nouvelle approche diagnostique permet de pondérer la trop grande importance accordée jusqu'ici aux points douloureux définis par Yunus dans les critères de 1990. Elle permet une analyse plus globale, intégrant les symptômes somatiques, fonctionnels, cognitifs et émotionnels jusqu'alors non pris en compte.(4)

Ces nouveaux critères diagnostiques ont une sensibilité de 86 % et une spécificité de 90% pour la FM. Ils permettent de classer correctement 88,1 % des patients fibromyalgiques, sans avoir recours à l'examen physique et aux tender-points. (73)

- *Modification préliminaire des critères diagnostiques de l'ACR de 2010 en 2011*

En 2011, une première révision des critères de l'ACR de 2010 a conduit à l'élaboration puis la validation du *Fibromyalgia Survey Questionnaires* (FSQ), un questionnaire d'enquête sur la FM (annexe 7)(66). Il permet une auto-évaluation par le patient de 3 symptômes spécifiques que sont: fatigue, difficulté à penser ou à se rappeler, se réveiller fatigué, remplaçant l'estimation de l'intensité de symptômes somatiques par le médecin jugée trop subjective. Il comprend le WPI et le SSS, et inclut 3 autres symptômes: maux de tête, dépression et douleurs ou crampes intestinales. Ce questionnaire est utile aux études épidémiologiques et cliniques. Un score de FSQ $\geq$ 13 permet l'autoévaluation correcte de la FM dans 93% des cas,

avec une sensibilité de 96,6 % et une spécificité de 91,8%. En revanche, il ne peut être utilisé en autodiagnostic, l'interprétation et la validation des résultats appartient au médecin. (66,74,75)

- *Dernière révision des critères de l'ACR en 2016*

Les critères diagnostiques de l'ACR 2010/2011 ont conduit à une classification erronée lorsqu'ils sont appliqués à des syndromes régionaux de la douleur, selon les auteurs Wolfe et al., et ont dû être réévalués en 2016. Plusieurs rapports de recherches publiés entre 2010 et 2016 ont été examinés pour proposer une mise à jour des critères diagnostiques.

La FM peut être actuellement diagnostiquée chez l'adulte lorsque tous les critères suivants sont respectés:

- la douleur généralisée définie comme la douleur dans au moins 4 des 5 régions (4 quadrants du corps et la zone axiale (sauf le visage et l'abdomen)), est présente
- les symptômes sont présents à la même intensité depuis plus de 3 mois
- un score de douleurs diffuses (WPI) ≥ 7 et un score de sévérité (SSS) ≥ 5

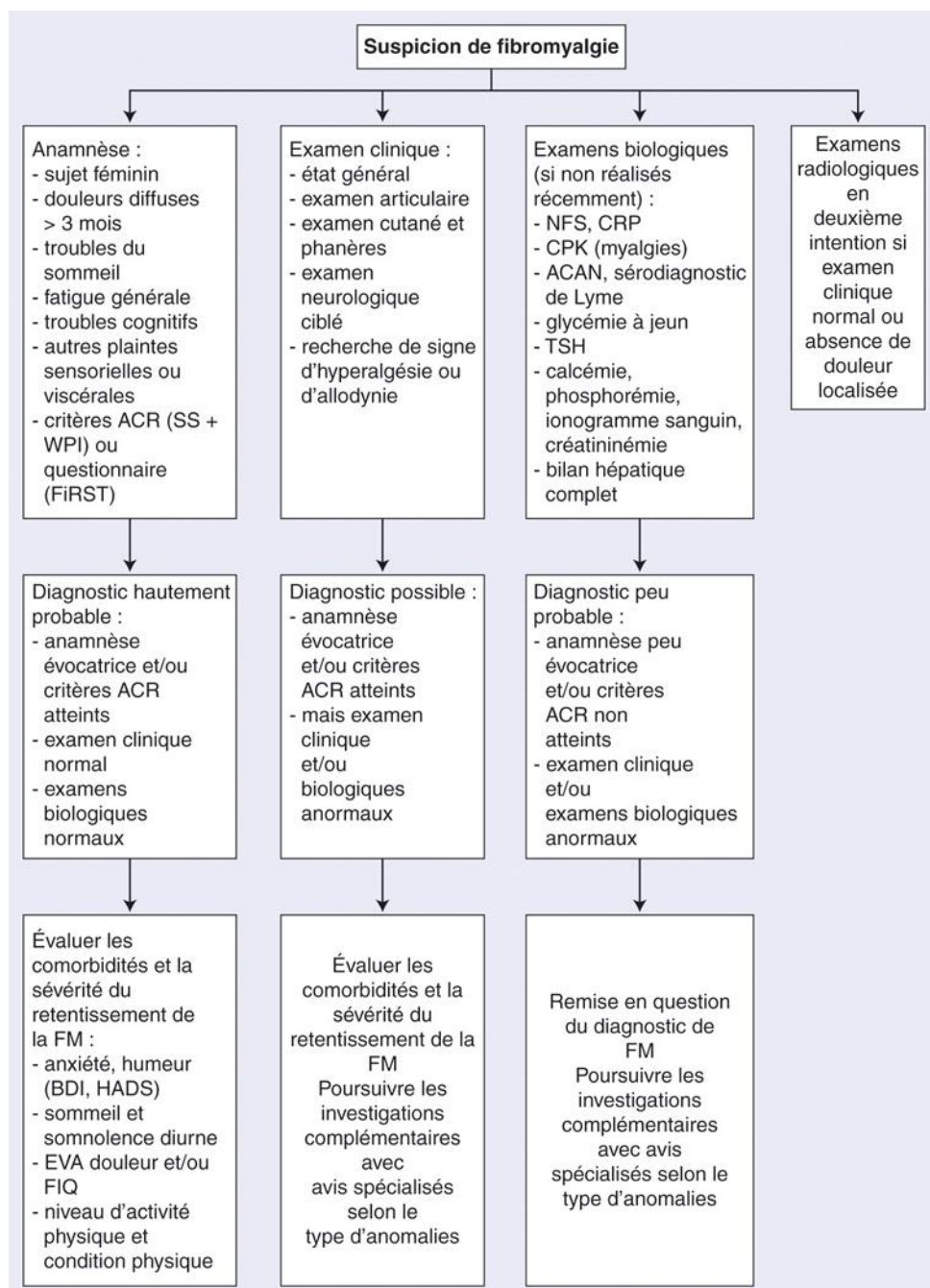
OU

- un score de douleurs diffuses $4 \leq (WPI) \leq 6$ et un score de sévérité (SSS) ≥ 9
- un diagnostic de FM est valable indépendamment d'autres diagnostics. Un diagnostic de FM n'exclut pas la présence d'autres maladies cliniquement importantes. (66,76)

Ces critères ont une bonne sensibilité et une bonne spécificité pour la FM (accord de recherche pour respectivement 85% et 90%). Ils éliminent les recommandations confuses concernant l'exclusion diagnostique, indiquant que le diagnostic de FM n'était valable qu'indépendamment d'autres pathologies douloureuses. La FM n'exclut pas la présence d'une autre maladie cliniquement importante. Ces critères fonctionnent comme critères diagnostiques tout en étant utiles à la classification. (76)

4. Recommandations et arbre décisionnel pour le diagnostic

Il existe dans les recommandations internationales pour la gestion de la FM, concernant les démarches diagnostiques du SF. Guinot et al. ont formulé un arbre décisionnel facilitant ce processus diagnostique en pratique clinique.



Arbre décisionnel.

Orientation diagnostique des patients suspects de Fibromyalgie.

ACR : American College of Rheumatology ;

SSS : Symptom Severity Score ;

WPI : Widespread Pain Index ;

NFS : numération-formule sanguine ; CRP : C

reactive protein ;

CPK : *créatine*

phosphokinase ;

ACAN : anticorps antinucléaires ;

TSH : *thyreostimulating hormone* ;

FM : Fibromyalgie ;

BDI : Beck Depression Inventory ;

HADS : Hospital Anxiety and Depression Scale ;

EVA : échelle visuelle analogique ; FIQ: Fibromyalgia

Impact Questionnaire.

Schéma 10 : Arbre décisionnel de la démarche diagnostique de la FM: (2)

C. Evaluation et suivi

L'évaluation de la FM est indispensable en pratique pour déterminer l'importance des douleurs, la sévérité des symptômes (fatigue, troubles du sommeil...) et le retentissement socioprofessionnel, le niveau de bien être et de qualité de vie (8).

La sensation douloureuse peut être analysée selon trois items distincts que sont l'intensité, l'affect et la localisation. Divers outils existent pour permettre l'évaluation de la douleur : échelles de mesure, questionnaires, méthodes instrumentales...

L'évaluation de la perception des symptômes physiques et psychologiques, de l'impact sur leur vie quotidienne par les patients est essentielle en recherche clinique. De nombreuses échelles d'autoévaluation sont validées et adaptées, parmi elles: le *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) que nous détaillerons plus tard, ainsi que le *Multidimensional Fatigue Inventory* (MFI), le *Multiple Ability Self-report Questionnaire* (MASQ), le *State Trait Anxiety Inventory* (STAI)... Ces échelles correspondent à des mesures *Patient Reported Outcomes* (PRO), c'est à dire une évaluation de tout aspect de l'état de santé d'un patient effectuée directement par celui-ci (sans interprétation des réponses par un médecin ou tout autre tiers).(32)

Le contexte psychiatrique nécessite le plus souvent l'avis d'un spécialiste et son évaluation utilise de nombreux questionnaires.(77)

1. Les échelles d'évaluation de la douleur

Des échelles permettent d'estimer l'intensité de la douleur, indispensables dans l'évaluation de la FM. Il existe des échelles verbales simples (EVS), des échelles numériques (EN) ou des échelles visuelles analogiques (EVA) (ou VAS pour *Visual analogue scale*). Ces échelles permettent une autoévaluation de la douleur par le patient. Elles doivent être simples et reproductibles. Elles constituent une base au diagnostic avec l'examen clinique de confirmation. Même si elles ont des limites dans l'évaluation de la douleur chronique, elles sont utiles au début comme repère de départ. (4)

L'EVS permet d'apprécier la douleur ressentie par le patient par paliers. Chaque palier correspond à un score que le soignant demande au patient: absence de douleur =0, douleur faible =1, douleur modérée =2, douleur intense =3, douleur extrêmement intense =4.

L'EN consiste à demander au patient de donner une note allant de 0 ="pas de douleur" à 10 ="douleur insupportable" à sa douleur ressentie.

L'EVA est une règle double face horizontale de 100mm. Côté "patient" elle est graduée de "Pas de douleur" à "Douleur maximale imaginable" et côté "médecin" elle est graduée de 0 à 10. Le patient place alors subjectivement le curseur à la hauteur de la douleur ressentie qui correspond à une valeur interprétable numériquement par le médecin.

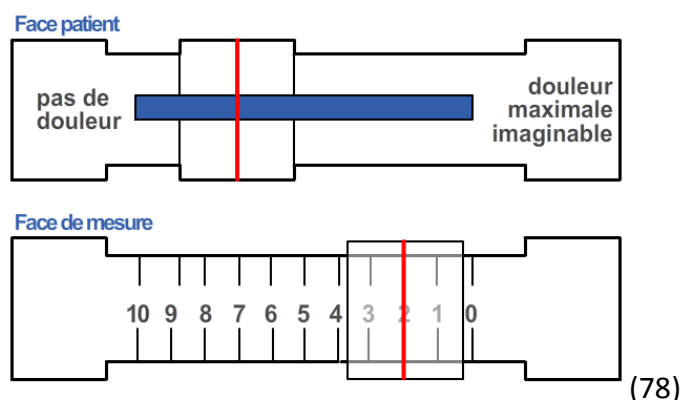


Schéma 11 : EVA, échelle visuelle analogique

Les EVA peuvent également évaluer la fatigue, les troubles du sommeil et la sensation de muscle enraidie. (77) D'autre part, la localisation de la douleur peut être déterminée par des représentations sur des schémas anatomiques.(6)

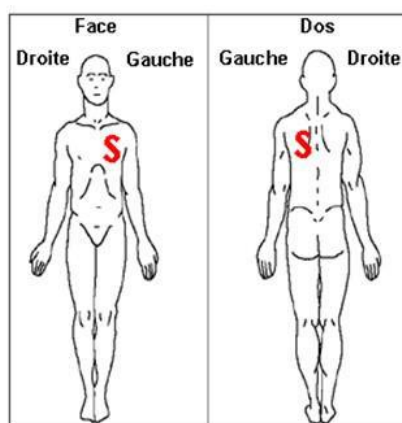


Schéma 12 : schéma anatomique

L'utilisation d'agendas, de préférence électroniques, est aussi conseillée. Ils permettent de recueillir, sur une courte période la douleur du moment, et d'analyser son évolution, ce qui semble plus pertinent que d'évaluer celle du passé, ainsi que de son retentissement sur les

activités journalières. Le recueil de ces données est souvent utile dans les essais cliniques. (4,6)

2. Le FIQ: *Fibromyalgia Impact Questionnaire*

Le *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) est un outil d'évaluation majeur et spécifique de la FM. Ce questionnaire d'évaluation, développé par BURCKHARDT ET AL. (*Oregon Health et Sciences University* (OHSU) à Portland) et publié en 1991, est traduit, validé et adapté en France sous le nom de Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie (QIF) (annexe 8). Il analyse non seulement la douleur mais aussi son retentissement social et professionnel.

Il consiste en un auto-questionnaire qui permet une évaluation globale des symptômes. Il comprend 30 items, portant sur: l'état général actuel (évaluation de la fonction par la réalisation des tâches quotidiennes et du handicap fonctionnel par la gêne à la marche et à monter les escaliers), les jours de bonne qualité dans la semaine écoulée (le bien être et la qualité de vie), les difficultés au travail, les jours non travaillés, la douleur, la fatigue, le sommeil, la raideur, l'anxiété, la dépression. Ce questionnaire constitue l'évaluation la plus sensible à l'évolution et au suivi de la FM. (79)

Le questionnaire original FIQ a subi plusieurs modifications mineures (en 1997 et 2002). En 2009, BENNETT ET AL. ont revisité le FIQ afin de combler les lacunes connues du questionnaire original depuis ses 18 ans d'utilisation. Le *Fibromyalgia Impact Questionnaire Revisited* (FIQR) traite les trois mêmes domaines analysés par le FIQ à savoir la fonction, l'impact socioprofessionnel et les symptômes associés. Il diffère du FIQ par ses questions sur la fonction modifiées et par l'inclusion de questions sur la mémoire, la raideur musculaire, l'équilibre et la sensibilité à l'environnement. Toutes les questions sont notées selon une échelle numérique graduée de 0 à 10. Le FIQR a de bonnes propriétés psychométriques. De plus, le FIQR a une bonne corrélation avec le FIQ original, permettant la comparaison des derniers résultats du FIQ avec les futurs résultats du FIQR. (annexe 9)(80)

3. L'ELFE: *European List for Fibromyalgia Evaluation*

L'*European List for Fibromyalgia Evaluation* (ELFE), développée en 2001 par EISINGER ET AL., est une fiche d'évaluation récente, comprenant 53 items. Elle prend en compte divers paramètres tels que les antécédents personnels et le mode de début de la FM, les syndromes voisins (hypothyroïdie instable, SFC, syndrome myofascial) et les symptômes associés. Elle résume également ce qui est dit au cours de l'interrogatoire, les données de

l'examen clinique et les résultats des mesures d'intensité des symptômes évalués par les échelles visuelles (douleur, fatigue, anxiété, dépression, sommeil, raideur, index de sévérité apprécié par le malade et le médecin). (annexe 10 (81))(77)

4. L'algométrie

La douleur spontanée peut être facilement appréciée grâce aux EVA. La douleur provoquée est plus complexe à évaluer. L'évaluation de la sensibilité douloureuse chez les patients fibromyalgiques semble très intéressante car il est démontré que ces sujets présentent une augmentation diffuse et globale de la sensibilité douloureuse et une diminution seuil de sensibilité. L'algométrie est une technique de mesure de la sensibilité douloureuse. Au cours de la FM, l'agent algogène le plus utilisé pour étudier le paramètre "réponse douloureuse immédiate" est la pression.

La méthode d'algométrie la plus connue est la recherche des points sensibles tendinomusclaires bien définis, la plus précise est la recherche instrumentale du seuil douloureux, par neurostimulateur, et celle la plus récente est l'étude de la douleur provoquée par la prise de la tension au brassard, l'algotensiométrie. (doc évaluation clinique de la FM) L'algotensiométrie est une exploration pratique, simple et adaptée à l'évaluation de la FM. Cette méthode utilise un brassard de tension, entraînant une douleur ischémique. La prise de tension est effectuée de façon habituelle, le brassard est gonflé progressivement (sans dépasser 30 secondes) jusqu'à ce que le patient signale l'apparition nette d'une douleur au niveau du bras définissant la tendinomyalgie par induction mécanique.

Cet examen simple et rapide ne nécessite aucune formation particulière. Il permet de bien distinguer certaines populations algiques des sujets sains avec une bonne spécificité et une bonne sensibilité.(77)

5. La dolorimétrie

La dolorimétrie consiste en la recherche du seuil de la douleur à l'aide d'un dispositif le plus souvent mécanique en des zones bien déterminées spontanément douloureuses ou non. Après avoir localisé avec le doigt la zone à explorer, le médecin effectue une pression perpendiculaire à la peau de 1kg/s à l'aide d'un dolorimètre (souvent un algomètre analogique mécanique). Le patient doit signaler, verbalement ou d'un signe de la main, la première sensation douloureuse et le chiffre de la pression algogène est noté. (77)

La reproductibilité et la corrélation avec la symptomatologie de cet examen sont très satisfaisantes, mais cela nécessite un matériel particulier et une formation spécifique du praticien, et dure plus de 15 minutes. (30) Les causes de variations sont essentiellement techniques (position de l'instrument, taille du disque du dolorimètre...) et individuelles (sexe, muscle exploré, moment de la journée...) (77)

D. Prévention:

La prévention de la FM devra être une préoccupation essentielle, au même titre que la prévention d'autres douleurs chroniques. Elle passera avant tout par le repérage des facteurs favorisants (7), permettant un suivi et la mise en place d'une stratégie de "réadaptation" précoce, favorable à l'évolution de la maladie.

La cause de la FM n'étant pas formellement identifiée, aucune mesure de prévention n'est reconnue pour le moment.

Nous savons néanmoins que l'exercice physique (exercices d'aérobic, renforcement musculaire) et la gestion du stress (TCC) sont bénéfiques au cours la FM. A long terme, ils améliorent les performances musculaires et les douleurs, favorisant la sensation de bien être.

V. TRAITEMENT

La prise en charge des patients fibromyalgiques est complexe. Des recommandations internationales, telles que les Recommandations de la Ligue Européenne contre le Rhumatisme (EULAR 2016), sont disponibles et un consensus se dégage au sein du corps médical concernant la prise en charge de la FM. La prise en charge doit être individualisée, multidisciplinaire, faisant appel à des traitements médicamenteux et diverses mesures thérapeutiques non médicamenteuses, basées sur un réentraînement à l'effort et des approches éducatives et psychophysiques. Il n'existe pas de traitement curatif pour la FM, les traitements proposés sont symptomatiques et ont pour objectifs d'améliorer la douleur, les gênes fonctionnelles et les symptômes associés, ainsi que la qualité de vie des patients.(2, 4, 82)

Les méthodes multidisciplinaires ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la FM et sont d'ailleurs largement recommandées. (2)

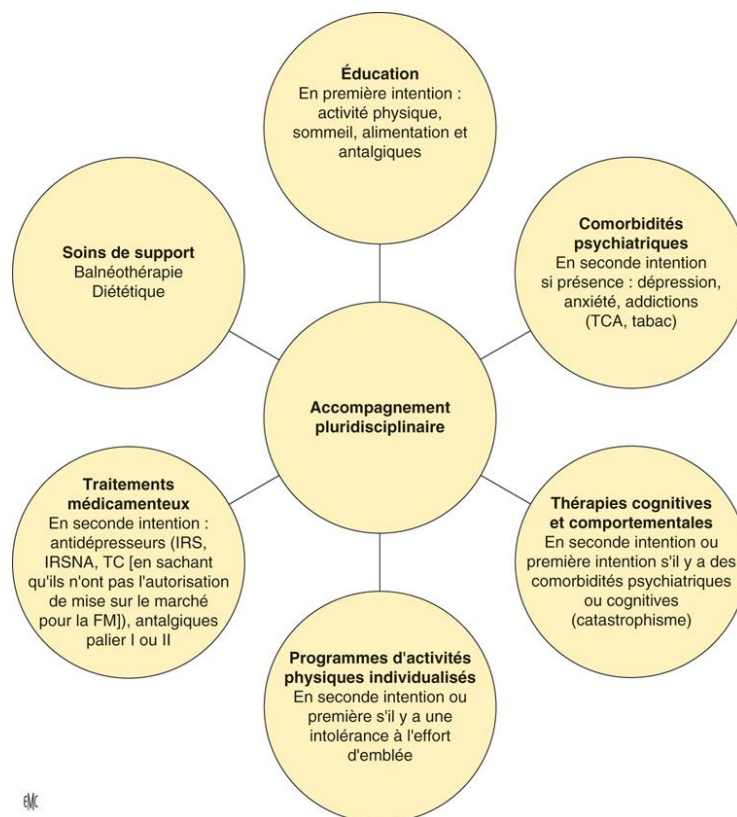


Schéma 13 : programme d'accompagnement multimodal

De nombreux essais ont démontré les effets positifs des programmes multidisciplinaires sur la douleur (efficacité modérée, avec des résultats inconstants), le sommeil, l'état fonctionnel, la fatigue, la qualité de vie et l'auto-efficacité (ou capacité d'adaptation). (83)

L'analyse récente publiée dans *Rheumatology International*, a évalué l'efficacité des programmes multidisciplinaires dans la prise en charge de la FM (SALVAT ET AL. 2017). Les patients ont reçu un traitement médicamenteux conventionnel, et ont suivi des séances de thérapies cognitivo-comportementales (TCC), d'hydrokinésithérapie et de musculation. Les patients ont été évalués à l'aide du FIQ (critère d'évaluation primaire) et des graphiques d'évaluation de la santé fonctionnelle COOP/WONCA (*World Organisation of National Colleges, Academies*) obtenus avant, immédiatement après le traitement, et aux suivis aux 3ème, 6ème et 12ème mois. Le test de marche de 6 minutes était réalisé avant et après l'analyse. Après le traitement, les valeurs des scores du FIQ mesurés étaient significativement diminuées dans le groupe "multidisciplinaire" par rapport au groupe placebo (avec à 3 mois différence minimale cliniquement significative du FIQ atteinte par 64,2% des patients groupe "multidisciplinaire" versus 24,3% dans le groupe témoin). Une différence cliniquement significative pour le score WONCA total et le test de marche de 6 minutes en faveur du groupe "multidisciplinaire" était également mise en évidence en post traitement. Les patients suivant un programme de thérapie multidisciplinaire présentent une amélioration en termes d'état fonctionnel, de niveau d'activité physique et de régularité dans l'exercice. L'amélioration fonctionnelle était maintenue 1 an après le traitement. (84)

Même si une prise en charge non pharmacologique serait à privilégier en première intention, car plus efficace sur la symptomatologie douloureuse et psychologique à long terme, les médicaments restent indispensables. Elle constitue un tremplin pour orienter le patient vers des mesures non pharmacologiques appropriées à son profil clinique (8).

Au sein même de ces programmes multidisciplinaires, il est nécessaire d'intégrer des stratégies individualisées afin d'améliorer l'observance de ces traitements. L'incidence personnelle et socioprofessionnelle de la FM rend indispensable une prise en charge personnalisée. Compte tenu de l'existence, désormais acceptée, d'un facteur de stress et/ou de troubles somatoformes favorisant, une prise en charge spécifique des facteurs responsables se révèle indispensable.

A. Aspects généraux de la prise en charge de la fibromyalgie

La prise en charge de la FM présente divers objectifs. Il conviendra d'accompagner individuellement chaque patient selon son histoire douloureuse personnelle, ses symptômes et ses attentes.

En règle générale, l'annonce bien expliquée au patient du diagnostic de la FM et la "reconnaissance" (dans le sens admettre comme vrai) de la pathologie, des symptômes et de ses répercussions sociales et psychologiques sont bénéfiques et facilitent la prise en charge.

La FM est une pathologie ne mettant pas en jeu le pronostic vital. Il est indispensable d'insister sur l'absence de risque de handicap grave.

1. L'entretien initial

Avant de mettre en place une stratégie thérapeutique chez un patient souffrant de FM, un entretien initial entre le patient et son médecin est capital.

Au cours de cet entretien le médecin devra confirmer le diagnostic de FM, rassurer et informer le patient. Son rôle est de déterminer un programme de prise en charge multidisciplinaire et individualisé pour le patient. Pour cela il doit analyser les "croyances" du patient sur sa maladie et ses peurs. Il doit également repérer certains comportements inadaptés à l'amélioration des symptômes, et conduire le patient vers un changement de ces comportements. De plus, il doit juger le niveau d'acceptation de la douleur et de la maladie responsable, et jauger les attentes de résultats, éléments déterminant dans l'adaptation individuelle de la prise en charge.

La prise en charge des patients fibromyalgiques nécessite donc un partenariat entre patient et médecin permettant de favoriser l'effet thérapeutique et l'observance du traitement. (4)

2. La décision médicale partagée

Les objectifs de la prise en charge et les méthodes thérapeutiques utilisées doivent faire l'objet d'une décision consensuelle entre le patient et le médecin. Suite à l'entretien initial au cours duquel le médecin aura analysé les difficultés et les attentes du patient, il lui exposera un programme thérapeutique multidisciplinaire personnalisé.

Attention à ne pas fixer des objectifs trop radicaux et trop rapides. On vise, non pas la guérison qui est irréalisable, mais la réadaptation. Le patient doit absolument comprendre, approuver et travailler sur cette notion de rééducation. La participation active du patient est indispensable pour une évolution favorable. Le but est d'aider le patient à "faire face" et à "apprendre à gérer", grâce notamment aux TCC.(4, 65)

3. L'aide au changement

Afin de poursuivre les objectifs fixés, il est important que le médecin apporte un soutien solide, rassurant et constant au patient. Pour aider le patient à se positionner dans ce changement, des entretiens réguliers sont utiles. Il s'agit d'entretiens de type motivationnel, basés sur l'empathie et l'écoute, et d'entretiens de bilan et de mise au point. Au cours de ces rendez-vous de suivi, le médecin juge l'acceptation de l'état actuel du patient et définit des objectifs de vie. (4)

B. Traitements médicamenteux

Maladie mal connue, la FM a fait l'objet de nombreuses tentatives thérapeutiques dont la plupart ont donné lieu à des échecs ou à des résultats incertains et non confirmés. Il en est ainsi notamment avec les AINS, les corticoïdes, les anxiolytiques, les hypnotiques et les myorelaxants.

De plus, il est difficile de prévoir la portée clinique de l'activité d'un médicament sur la symptomatologie du syndrome. En effet, dans les études cliniques, les résultats sont généralement définis en fonction d'un critère principal d'évaluation choisi. Un médicament peut donc être considéré comme peu actif quand on l'évalue sur le critère "douleur" mais être cependant apprécié par des patients pour son effet dissocié sur le sommeil, la fatigue ou le bien être. (5)

La douleur étant le "maitre-symptôme" de la FM, les médicaments sont principalement choisis et évalués pour leur action antalgique périphérique, pour leur action modulateur central de la douleur ou pour leur activité mixte sur la douleur. Le traitement doit également améliorer les symptômes associés comme les troubles du sommeil, la fatigue et l'anxiété.

Les traitements médicamenteux utilisés au cours de la FM sont nombreux, surtout basés sur le soulagement de la douleur et l'amélioration des troubles du sommeil et de la qualité de vie. Ils recourent à différentes classes pharmacologiques; comprenant notamment des antidépresseurs, des antiépileptiques, divers antalgiques, des AINS, des hypnotiques, des myorelaxants... Les médicaments seront sélectionnés en fonction de la plainte principale manifestée par le patient, des symptômes spécifiques et de son degré de tolérance (28). Ils seront prescrits dans un double objectif qui est de soulager les douleurs et d'améliorer la qualité de vie (65). Des lignes directrices européennes pour la gestion de la FM recommandent les traitements médicamenteux ayant un niveau preuve d'efficacité élevé (EULAR 2016).

1. Les antalgiques

L'indication des antalgiques paraît logique dans la prise en charge de cette pathologie étant donné l'importance des douleurs. Souvent prescrits en première intention dans la FM, les antalgiques classiques sont en général peu efficaces.

L'évaluation initiale puis régulière de l'intensité de la douleur ressentie par les patients doit être menée avec soin pour évaluer l'efficacité d'un traitement. L'amélioration des douleurs étant l'un des principaux objectifs du traitement, elle conditionnera ensuite l'amélioration de la qualité de vie. Divers échelles de mesure permettent d'évaluer l'intensité de la douleur ressentie (EVA,...).

Selon l'intensité douloureuse, les antalgiques de niveau 1 ou 2 seront utilisés.

a) paracétamol

Le paracétamol est un antalgique d'action centrale et périphérique. Il est utilisé en première intention en cas de douleurs d'intensité légère à modérée à raison de 1g à 4g par jour, mais il est habituellement inactif et non recommandé sur les douleurs de la FM. (2, 65).

Un essai contrôlé randomisé en double aveugle en cross over a étudié l'activité de l'acétaminophène (paracétamol) sur l'inhibition de la douleur endogène au cours de la FM, de la PR et du SFC. Les résultats ont montré un effet limité de la molécule sur l'inhibition centrale de la douleur au cours de la FM (MEEUS ET AL. 2013). (85)

Aucune autre étude récente n'a réévalué son efficacité sur les douleurs de la FM.

Son utilisation reste néanmoins courante dans la population fibromyalgique. Si le contrôle de la douleur est insuffisant, les antalgiques de niveau 2 sont envisagés tels que le tramadol, ou l'association paracétamol- tramadol.

b) tramadol

Le tramadol, antalgique d'action centrale, doué d'une activité opioïde (agoniste pur et non sélectif des récepteurs morphiniques μ), noradrénergique et sérotoninergique (inhibe la

recapture de Na et augmente la libération de la 5HT au niveau synaptique) est le seul antalgique à avoir montré une efficacité réelle dans la FM.

Les essais contrôlés sur les antalgiques utilisés au cours de FM concernent principalement le tramadol, et notamment son association avec le paracétamol.(4,5,65) Les résultats montrent une supériorité du tramadol, seul ou en association, par rapport au placebo, sur la douleur mais aussi sur les indices fonctionnels et de qualité de vie (4). Un essai multicentrique préliminaire a démontré qu'il y avait significativement moins de sortie de l'essai pour inefficacité par rapport au placebo. Une autre étude a conclu à une efficacité supérieure du tramadol par rapport au placebo sur la douleur globale, mais sans modification significative du nombre de points douloureux à la pression décrits par les critères de l'ACR. (38) Le tramadol est recommandé par l'ACR comme traitement de deuxième ligne au cours de la FM pour les cas les plus résistants aux traitements de premières lignes. Un examen spécifique de la littérature plus récent a conclu qu'il existe une base de données acceptables justifiant l'utilisation du tramadol selon les recommandations de l'ACR (MACLEAN ET AL. 2015) (86).

Les lignes directrices de l'EULAR concernant le traitement de la FM recommandent le tramadol en cas de douleurs sévères.

Utilisé sous forme à libération prolongée (LP), car mieux toléré sur le plan digestif que les formes à libération immédiate, il est prescrit à des posologies allant de 50 à 200 mg, en prise uni ou biquotidienne, avec un maximum de 400mg/j en deux prises (65). Ses effets indésirables sont fréquents, même à faible dose, avec une sensation de malaise entraînant parfois des chutes, une sédation, une aggravation de la dépression, des nausées et des vomissements, ainsi que l'installation d'une dépendance voire une addiction à la molécule.

c) association tramadol-paracétamol

Pour diminuer ces inconvénients et permettre une meilleure tolérance du traitement, l'association tramadol-paracétamol est une alternative intéressante qui a prouvé son efficacité sur la douleur par rapport au placebo au cours de la FM. Une étude d'observation rétrospective récente a montré, l'efficacité d'une combinaison de doses fixes de paracétamol (325mg)- tramadol (37,5mg) sur la douleur, l'asthénie, les troubles du sommeil et la qualité de vie chez les patients atteints de FM, mais aussi sur les céphalées, les paresthésies et le syndrome de jambes sans repos associés (GHINI ET AL.2016). (87) Ces données confirment les résultats publiés plus tôt dans une méta-analyse dont les résultats montraient un meilleur contrôle de la douleur (avec une amélioration de la douleur $\geq 30\%$ chez 42% patients traités versus 24% avec placebo (RR 1,77 (IC95% 1,26 à 2,48)), une amélioration significative de la qualité de vie et moins d'arrêt du traitement pour manque d'efficacité, mais les effets

indésirables étaient plus fréquents (32% avec tramadol-paracétamol versus 14% avec placebo). (ROSKELL ET AL.2011) (88,89)

d) *opioïdes forts*

Les antalgiques de niveau 3, opioïdes forts d'action centrale, notamment la morphine, très utilisés pour leur efficacité marquée sur la douleur intense, ne sont pas recommandés dans la traitement de la FM. Les études n'ont pas montré d'effet antalgique sur les douleurs fibromyalgiques. De plus, leur utilisation au long cours entraînerait l'apparition de nombreux effets indésirables (somnolence, confusion, nausées, vomissements, constipation...) et un risque accru d'accoutumance et de dépendance, voire de mésusage (65).

La revue *The Cochrane library* a publié une analyse évaluant l'efficacité antalgique de l'oxycodone (opioïde fort) pour le traitement de la douleur au cours de la FM chez l'adulte, ainsi que ses effets indésirables (GASKELL ET AL. 2016). L'examen consistait à inclure les essais randomisés en double aveugle, d'une durée de 8 semaines ou plus, comparant l'oxycodone, administrée seule ou en association à une dose fixe de naloxone (antagoniste morphinique), avec un placebo ou un autre traitement actif sur la FM. Aucune étude ne répondait aux critères d'inclusion définis. Il n'existe donc actuellement aucune preuve pour étayer ou réfuter l'hypothèse de réduction de la douleur fibromyalgique par l'oxycodone. D'après les auteurs, il n'existe pas d'autre étude ou commentaire sur l'utilisation de l'oxycodone au cours de la FM. Leurs recherches approfondies dans les bases de données importantes suggèrent qu'il est peu probable que les auteurs aient manqué des études majeures.(90)

Un rapport de consommation réalisé en Allemagne montrait un taux d'évènements indésirables élevé lié à l'utilisation d'opioïdes forts. Deux études longitudinales américaines récentes (menées en 2013 et 2015) ont montré que les sujets traités par des opioïdes forts étaient moins avantagés que ceux traités par des médicaments non opioïdes (HÄUSER ET AL. 2012). (90)

Les lignes directrices des recommandations pour la prise en charge de la FM en Europe et aux Etats Unis déconseillent fortement l'utilisation des opioïdes forts. Pourtant les études d'observation montrent que l'utilisation des opioïdes forts est courante aux Etats-Unis et au Canada. Selon une étude menée aux Etats Unis et publiée en 2016, la classe médicamenteuse la plus utilisée pour la douleur par les patients fibromyalgiques était les opioïdes (25,4% opioïdes faibles, 8,5% opioïdes forts agissant à court terme, et 7,0% opioïdes d'action prolongée).(91)

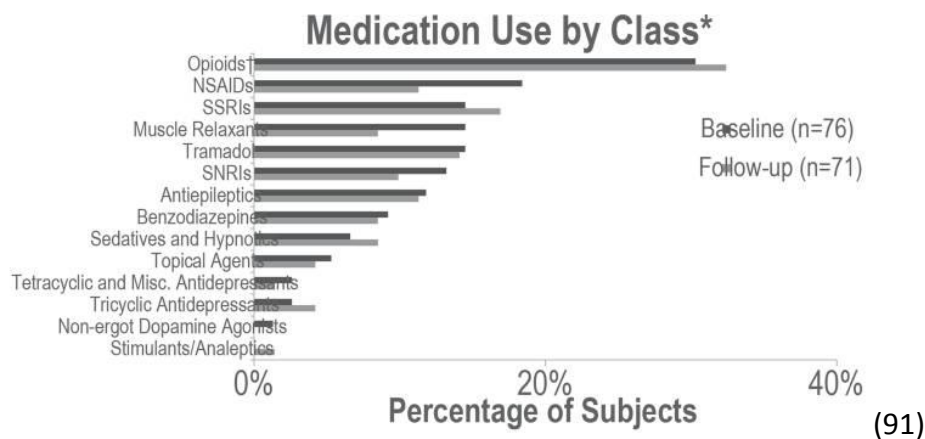


Tableau 2 : diagramme des consommations médicamenteuses

2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Bien que couramment prescrits dans la FM, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ne sont pas recommandés dans cette indication. Leur efficacité sur les douleurs fibromyalgiques est limitée et leur rapport bénéfices/risques est défavorable en raison de leurs très nombreux effets indésirables et de leur mauvaise tolérance (4,65). Les principaux effets indésirables des AINS sont nausées, vomissements, gastralgies voire ulcérations gastroduodénales, des réactions d'hypersensibilité à manifestations cutanées ou respiratoires...

Les AINS sont des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (Cox), ils inhibent la production de prostaglandines et de thromboxanes, médiateurs de l'inflammation. Ils ont donc, entre autres, une action antalgique et anti-inflammatoire sur les douleurs d'intensité modérée. Leur site d'action est principalement périphérique. Les prostaglandines ont une action dans la sensibilisation spinale et supraspinale des voies nociceptives. Sur la base d'une hypothèse de sensibilisation centrale de la FM, il est logique de penser que les AINS pourraient avoir un effet antalgique sur les douleurs fibromyalgiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines.

Les AINS n'ont pourtant pas leur place dans le traitement de la FM car non seulement il n'existe pas de syndrome inflammatoire au cours du SF, mais aussi aucune étude n'a donné de preuve de leur efficacité dans le traitement de la douleur fibromyalgique. Notons que cette inefficacité dans la prise en charge du syndrome constitue un argument diagnostique en cas de doute avec un rhumatisme inflammatoire (5).

Peu d'études ont évalué les AINS dans le traitement de la FM, et les essais disponibles sur cette classe médicamenteuse sont anciens et font encore références dans les revues actuelles. L'efficacité des AINS dans la FM est comparable au placebo. En monothérapie, l'activité du naproxène, de l'ibuprofène et du ténoxycam ne diffère pas du placebo. L'ibuprofène a une efficacité modeste, légèrement plus prononcée en association à un anxiolytique tel que l'alprazolam. Le naproxène conduit à une amélioration mineure et non significative des symptômes, et semble plus efficace en association avec l'amitriptyline. Le ténoxycam seul est inefficace, mais renforce l'effet du bromazépam en co-administration.(38,92)

Les AINS sont pourtant encore largement utilisés par les patients fibromyalgiques en dépit du manque général de preuve de leur efficacité. Une étude longitudinale menée chez plus de 3000 patients fibromyalgiques américains. La revue de *The Cochrane library* a évalué très récemment l'efficacité analgésique, la tolérance (nombre de retraits), et la sécurité (effets indésirables graves) des AINS administrés per os au cours de la FM chez l'adulte (DERRY ET AL. 2017). Six études randomisées, en double aveugle, totalisant 292 participants, ont été retenues (âge moyen 39 à 50 ans; avec 89 à 100% de patients "femmes"; intensité des douleurs "intense" (de 10 à 7 sur une échelle de douleur allant de 0 à 10; évaluation subjective)). Les AINS évalués étaient: étoricoxib 90mg/j; ibuprofène 2400mg/j; naproxène 1000mg/j et ténoxycam 20mg/j, et la durée du traitement variait de 3 à 8 semaines.

Les résultats des principaux critères d'évaluation étaient:

- pour le soulagement de la douleur $\geq 50\%$ ou amélioration importante PGIC (*Patient's Global Impression of Change*) (amélioration substantielle): 11% avec AINS versus 18% placebo (RD -0,07 (IC 95% -0,18 à 0,04));
- pour le soulagement de la douleur $\geq 30\%$ ou amélioration modérée du PGIC (*Patients'global impression of change*) (amélioration modérée): 22% avec AINS versus 26% placebo (RD -0,04 (IC 95% -0,16 à 0,08));
- pour les effets indésirables graves et décès: aucun effet indésirable grave et aucun cas de décès signalé;
- pour les retraits en raison d'effets indésirables graves: 5% avec les AINS versus 2% placebo (RD 0,04 (IC 95% -0,02 à 0,09));

Les résultats des critères secondaires d'évaluation étaient:

- pour la manifestation d'au moins un effet indésirable: 31% avec AINS versus 22% placebo (RD 0,08 (IC 95% -0,03 à 0,19));
- pour les retraits pour manque d'efficacité ou autre raison: 23% avec AINS versus 20% placebo (RD 0,03 (IC 95% -0,07 à 0,14));
- pour l'amélioration de la qualité de vie lié à l'état de santé: peu ou pas de différence entre AINS et placebo;

- pour les effets indésirables spécifiques: aucun résultat signalé
- pour les résultats relatifs aux troubles du sommeil, la fatigue, la dépression et l'anxiété: aucun résultat signalé

Pour toutes les études, le niveau de preuve était très faible avec un risque de biais élevé (petit nombre d'études...). En conclusion, l'analyse des données ne montre aucune différence significative entre les AINS et le placebo pour tous les critères d'évaluation. La recherche ne fournit pas de preuve fiable quand à un effet positif probable des AINS sur les douleurs fibromyalgiques.

D'après les auteurs, il est peu probable d'identifier de nouvelles études susceptibles de modifier ces conclusions dans les années proches à venir. Cet examen ne sera réévalué qu'en 2022 d'un commun accord entre les auteurs, sauf si de nouveaux éléments pertinents sont publiés ou si les normes changent et nécessitent des révisions majeures avant cette date. (93)

Toutefois, l'utilisation des AINS peut être utile au cours de la FM en cas de troubles musculo-squelettiques, tendinopathies ou manifestations rhumatismales ou arthrosiques associées, toujours en cure de courte durée et à faible ou moyenne dose pour leur effet antalgique sur les douleurs chroniques.(65,93)

3. Les corticoïdes

Les corticoïdes ne sont pas efficaces dans le traitement de la FM, voire délétères au long cours en raison de leurs nombreux effets indésirables non négligeables (avec notamment un sur-risque cardiovasculaire, infectieux, d'ostéoporose induite, de diabète...). Ils ne sont pas recommandés dans la prise en charge de cette pathologie (65), bien qu'ils soient régulièrement prescrits.

Certains auteurs évoquent la possibilité d'une anomalie de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la physiopathologie de la FM, avec une perturbation du cortisol. Cependant les corticoïdes sont généralement inefficaces dans le traitement du syndrome. Une étude en *cross-over* menée par CLARK ET AL. n'avait pas soulevé d'effet bénéfique de la prednisone administrée à 15 mg par rapport au groupe contrôle.(38)

Aucune étude récente n'est disponible. Les voies de recherche actuelles sur les traitements actifs au cours de la FM semblent ne plus s'intéresser à évaluer l'efficacité des corticoïdes.

En cas de tendinites associées rebelles à un traitement médical bien conduit, ou pour traiter des points douloureux précis, des infiltrations locales et ponctuelles de glucocorticoïdes peuvent présenter un intérêt comme adjuvant de la prise en charge (étude de l'effet à court terme d'une injection de glucocorticoïde dans le muscle masseter superficiel. (65,92)

4. Les myorelaxants

La douleur chronique décrite dans la FM peut générer des contractions musculaires réflexes exacerbant et pérennisant le phénomène douloureux, à l'origine d'une myalgie chronique.

Les massages décontracturants profonds vont conduire à un relâchement musculaire qui va soulager le patient. La prescription de médicament myorelaxant, en complément de ces massages, paraît judicieuse.(65) Peu d'essai tendent à démontrer l'efficacité des décontracturants musculaires sur les symptômes de la FM. Actuellement il n'existe aucune preuve scientifique d'effets positifs des myorelaxants sur le tableau douloureux de l'affection, cependant ces molécules sont très utilisées par les patients.

Plusieurs classes existent. Parmi elles, les benzodiazépines qui associent effet myorelaxant et propriétés anxiolytiques et sédatives. Elles agissent par potentialisation du GABA, neurotransmetteur inhibiteur du SNC, en augmentant son affinité avec les récepteurs gabaergiques. (65) Leur utilisation paraît d'autant plus appropriée que la neurotransmission du GABA semble perturbée au cours de la FM. En règle générale, les benzodiazépines ne sont pas recommandées dans la prise en charge de la FM en raison de leurs effets néfastes de sédation, accoutumance, et dépendance, malgré leur effet myorelaxant et anxiolytique intéressants en rapport avec le tableau clinique de la FM.

La tizanidine (Sirdalud® [ATU]) est un agoniste central alpha 2 adrénergique, dérivé imidazoline, qui présente une activité relaxante musculaire centrale. Il est actuellement utilisé pour le traitement de la spasticité de la sclérose en plaque et des accidents cérébrovasculaires. Dans un essai ouvert, des patients fibromyalgiques ont vu leur état s'améliorer après administration de tizanidine par voie orale, avec un effet positif sur la douleur, les troubles du sommeil, et la qualité de vie. La tizanidine agirait par diminution de la libération de la substance P par les afférences primaires du SNC, neuropeptide impliqué dans les mécanismes de nociception, et perturbé au cours de la FM. (38,94)

- *Cyclobenzaprine*

La cyclobenzaprine est une molécule dérivée des antidépresseurs tricycliques actuellement proposée aux Etats Unis, dans le traitement des spasmes musculaires. Administrée à une dose comprise entre 15 et 30mg le soir, elle aurait montré dans plusieurs études un effet

myorelaxant intéressant sur les douleurs de la FM et une activité significative modeste et partielle sur le sommeil. (5, 95)

Une revue systématique, incluant 5 essais randomisés contrôlés par placebo, soit 312 patients, a étudié l'efficacité de la cyclobenzaprine dans le traitement de la FM, à 4, 8 et 12 semaines (TOFFERI ET AL. 2004). L'analyse a rapporté que les patients traités par cyclobenzaprine étaient 3 fois plus susceptibles de déclarer une amélioration globale de la douleur mais seulement à 4 semaines (différence moyenne standardisée DMS= 0,35 et NNT de 4.8 (IC 95% 3.0 à 11.0)). Les patients traités rapportaient également une réduction modérée des troubles du sommeil jusqu'à 12 semaines (DMS=0,34 à 0,50).

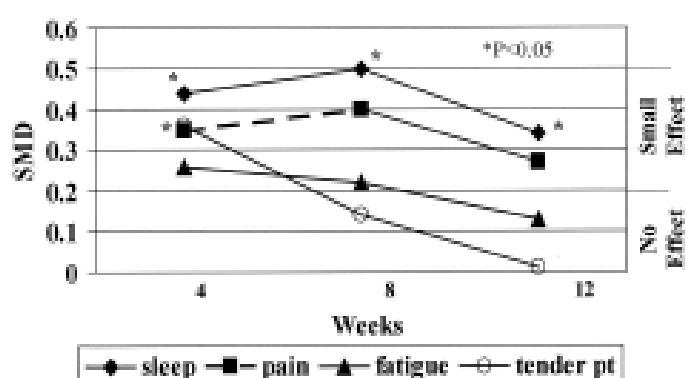


Tableau 3.1 : Différences moyennes standardisées (DMS) du sommeil, de la douleur, de la fatigue et des *tender-points* à 4, 8 et 12 semaines.

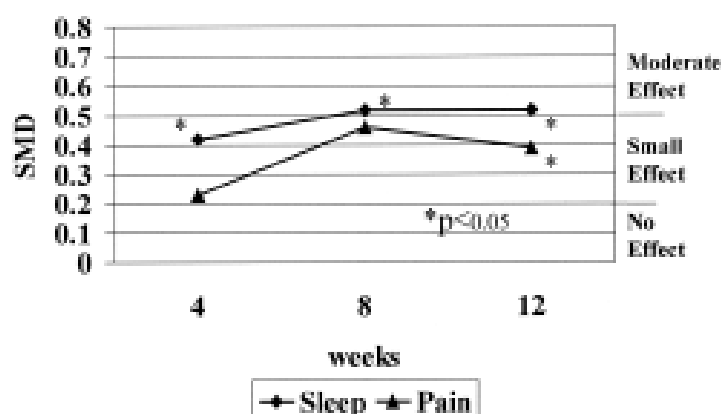


Tableau 3.2 : Différences moyennes standardisées (DMS) de l'amélioration par rapport à la ligne de base pour le sommeil et de la douleur chez les patients traités par placebo à 4, 8 et 12 semaines.

En revanche, aucune amélioration de la fatigue et des *tender-points* n'a été déclarée. Il n'y avait pas assez de preuve pour signaler l'effet bénéfique de la cyclobenzaprine à long terme.

Notons que 85% des patients prenant de la cyclobenzaprine ont manifesté des effets secondaires (somnolence, étourdissements...) et seulement 71% des patients ont terminé les études en se déclarant «améliorés». Une comparaison des résultats avec ceux des études sur les antidépresseurs montrent que ces derniers semblent plus actifs au cours de la FM. Des études plus rigoureuses semblent donc nécessaires pour confirmer ces résultats.(95)

Une étude, menée sur un échantillon de 36 patients fibromyalgiques randomisés en double aveugle, a confirmé les effets positifs de la cyclobenzaprine à dose faible utilisée dans traitement des troubles du sommeil au cours de la FM (**MOLDOFSKY ET AL.2011**). A 8 semaines, la cyclobenzaprine améliorait les douleurs, la fatigue, l'anxiété et la dépression (sous scores HAD) et les *tender-points*. L'analyse de l'EEG du sommeil a montré que la cyclobenzaprine augmentait le sommeil réparateur. (96)

La cyclobenzaprine est recommandée par l'ACR dans le traitement de la FM, et est très utilisée en monothérapie ou en association au tramadol (97). Cette molécule figure dans les nouvelles recommandations de l'EULAR, mais elle n'est pas commercialisée en France.

5. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont les médicaments les plus utilisés dans le traitement de la FM. Différentes recommandations internationales, dont l'EULAR en Europe, concluent à l'efficacité antalgique de certains antidépresseurs dans la FM et recommandent leur utilisation.

Les antidépresseurs sont efficaces sur la douleur, la fatigue, les troubles du sommeil, le bien être général et la qualité de vie, ainsi que sur la dépression associée (98). Malheureusement leur effet thérapeutique tend à s'épuiser avec le temps et ces médicaments ne sont pas actifs chez tous les patients. De plus, leur maniement est difficile car leur tolérance est souvent médiocre, due à de nombreux effets indésirables. Cette classe médicamenteuse est donc rarement utilisée seule dans le traitement de la FM.(4,38)

Une méta-analyse de 18 essais contrôlés randomisés, incluant 1427 participants, a étudié l'efficacité de différentes classes d'antidépresseurs; à savoir: tricycliques, ISRS, IRSNa, IMAO; pour le traitement de la FM. Cet examen a apporté une forte preuve d'efficacité de plusieurs antidépresseurs, avec une réduction de la douleur (DMS -0,43 (IC95% -0,55 à -0,30)), de la fatigue, des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil et une amélioration de la qualité de vie. La taille de l'effet pour la douleur était important pour les tricycliques (DMS -1,64 (IC95% -2,57 à -0,71)), moyen pour les IMAO et faible pour les ISRS et les IRSNa (**HAUSER ET AL. 2009**).(98) Par ailleurs, à l'issue d'une précédente méta-analyse les auteurs avaient suggéré que l'action positive des antidépresseurs sur la symptomatologie de la FM était, en partie,

indépendante de leur action sur la dépression. Ce constat justifierait l'effet plus précoce de certaines molécules sur la douleur que sur la dépression, ainsi que la nécessité de doses plus faibles dans le traitement de la FM que dans celui du syndrome dépressif majeur (**O'MALLEY ET AL. 2000**).⁽⁹⁹⁾

Il existe plusieurs classes d'antidépresseurs ayant chacune leur place dans la prise en charge de la FM. Elles sont prescrites selon leur spécificité propre (65). Les antidépresseurs sont parfois associés entre eux pour potentialiser leurs effets. En règle générale, un traitement par antidépresseur est débuté à faible dose, dose qui sera progressivement augmentée jusqu'à obtenir un équilibre entre efficacité optimale et effets indésirables limités.

La littérature scientifique propose de très nombreuses études sur les traitements antidépresseurs utilisés dans la FM, mais le manque d'études de bonne qualité méthodologique limite le fondement de leur utilisation dans le traitement de la FM. Peu d'étude ont comparé les antidépresseurs entre eux, la durée des études est souvent courte et les travaux manquent de suivi à long terme. Aussi, peu d'études ont permis des analyses en sous groupes, avec ou sans dépression majeure.⁽⁹⁸⁾ Les travaux visant à définir des combinaisons de médicaments optimaux pour le soulagement de la FM se poursuivent. Les études sur les associations des antidépresseurs avec d'autres médicaments semblent utiles et des recherches plus approfondies sont nécessaires pour en déterminer l'efficacité.

L'efficacité des antidépresseurs sur la symptomatologie du SF est étudiée et démontrée depuis longtemps, à travers de très nombreux essais. Nous analyserons dans ce travail les données des travaux les plus récents et ayant la meilleure qualité méthodologique.

Catégories	Dénomination commune internationale (DCI)	Spécialités
• Imipraminiques	amitriptyline	Elavil [®] , Laroxyl [®]
	clomipramine	Anafranil [®]
	imipramine	Tofranil [®]
• Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine	citalopram	Séropram [®]
	fluoxétine	Prozac [®]
	paroxétine	Deroxat [®] , Divarius [®]
	sertraline	Zoloft [®]
• Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline	milnacipran	Ixel [®]
	venlafaxine	Effexor [®]
	Duloxétine	Cymbalta [®]
• Inhibiteurs de la monoamine oxydase	moclobémide	Moclamine [®]
• Autres antidépresseurs (« atypiques »)	miansérine	Athymil [®]
	mirtazapine	Norset [®]
	tianeptine	Stablon [®]

Tableau 4 : Antidépresseurs les plus fréquemment proposés dans la fibromyalgie:

a) les imipraminiques ou tricycliques

Les antidépresseurs imipraminiques sont usuellement utilisés au cours des épisodes dépressifs majeurs et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques (65). Ils agissent grâce à une action inhibitrice de la recapture de la 5HT et de la NA.

Il est démontré que les antidépresseurs imipraminiques présentent des effets bénéfiques notables sur la douleur, mais aussi sur les troubles du sommeil, la fatigue, le bien être général, le déverrouillage articulaire matinal, et l'anxiété. Ils sont efficaces à faibles doses, avec un effet obtenu rapidement mais qui n'est maintenu pas à long terme. Ces effets semblent directement liés à leur mécanisme d'action, mettant en jeu les neuromédiateurs, 5HT et NA, impliqués dans les processus de régulation de la douleur, du sommeil et de l'humeur. Ils sont donc logiquement proposés dans le traitement de la FM, et sont notamment utilisés pour réduire les troubles du sommeil liés à des anomalies de la neurotransmission sérotoninergique au niveau central. Ces médicaments, ayant une action

sédative marquée même à faible dose, ont l'avantage d'améliorer le sommeil des patients et contribuent à l'amélioration de leur fatigue et de leur qualité de vie. Dans toutes les études cliniques, les antidépresseurs tricycliques sont plus efficaces que le placebo, particulièrement sur la qualité du sommeil et la fatigue au cours de la FM.(65, 100) Leur action sur la dépression associée n'est pas claire, probablement parce que les doses utilisées sont trop faibles (38).

Cette classe d'antidépresseur a été utilisée précocement dans le traitement de la FM, notamment l'amitriptyline, molécule imipraminique la plus étudiée.

- *Amitriptyline*

L'amitriptyline, commercialisée sous le nom de Laroxyl® en France, est la molécule antidépressive de référence, longtemps utilisée en première intention dans le traitement de la FM. Dès les années 1980, elle est utilisée, non pour sa propriété antidépressive, mais pour ses bénéfices sur la douleur, mais aussi sur les troubles du sommeil, la fatigue, le bien être et les troubles de l'humeur, observés au cours de la FM.(38)

L'amitriptyline est prescrite à faible dose dans le traitement de la FM, en comparaison aux doses nécessaires dans le traitement de la dépression majeure. On commence par 10mg le soir au coucher, posologie qui sera augmentée progressivement en fonction de la tolérance et de l'efficacité, jusqu'à 50 mg/j. La dose moyenne recommandée dans le traitement de la FM est de 25 à 50 mg/j au coucher (contre 75mg à 150/j recommandés pour le traitement de la dépression). L'efficacité de la molécule est rapidement obtenue mais un épuisement après environ 3 mois est observé. De plus, son activité anti-cholinergique à l'origine de nombreux effets indésirables tels que: sédation, constipation, bouche sèche, prise de poids, trouble de l'accommodation, rétention urinaire, allongement de l'espace QT; et sa mauvaise tolérance générale, limitent son utilisation et ne permettent pas sa prescription en traitement unique.(100)

Une revue systématique a évalué l'efficacité antalgique de l'amitriptyline dans le traitement des douleurs de la FM et des douleurs neuropathiques, ainsi que les effets indésirables associés (MOORE ET AL. 2015). L'analyse incluait 9 études randomisées en double aveugle, soit 649 participants, d'une durée d'au moins 4 semaines, comparant l'amitriptyline (dose comprises entre 25 et 125mg) avec un placebo ou un autre traitement actif dans la FM. L'examen était basé sur 3 niveaux de preuve:

-(1) réduction importante de la douleur ($\geq 50\%$) pour un nombre suffisant de patients (au moins 200) et une durée de 8 à 12 semaines, et analyse adéquate des données manquantes

-(2) données ne répondant pas un des critères de premier niveau, de durée plus courte, avec un risque de partialité mais avec toujours un nombre suffisant de patients;

-(3) données portant sur un petit nombre de patients considérées comme probablement biaisées et aux résultats limités.

Aucune étude ne remplissait les critères de preuve de premier et deuxième niveau. Le troisième niveau de preuve a permis de mettre en évidence un soulagement de la douleur $\geq 50\%$, ou équivalent, chez 36% des patients traités avec amitriptyline versus 11% avec placebo; avec un RR de 2,9 (IC95% 1,7 à 4,9) et un NNT de 4,1 (IC95% 2,9 à 6,7). L'analyse n'a en revanche pas apporté de preuve d'efficacité de l'amitriptyline par rapport au placebo pour le soulagement des symptômes tels que la fatigue, troubles du sommeil, la qualité de vie, ou des *tender-points*. 77% des participants ont présenté au moins un événement indésirable (sommolence ou vertiges) avec l'amitriptyline, versus 47% avec le placebo (RR de 1,5 (IC95% 1,3 à 1,8) et NNH de 3,3 (IC95% 2,5 à 4,9). Aucun événement indésirable grave n'a été rapporté. Les retraits pour toutes causes (17% amitriptyline versus 22% placebo) ou effets indésirables (8% versus 9%) n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes. Les retraits pour manque d'efficacité étaient plus fréquents avec le placebo (12% contre 5% avec amitriptyline; RR 0,42 (IC 95% 0,19-0,95) et NNTp 14 (IC95% 7,2 à 980)).

Les auteurs concluent que le manque de preuve objective d'efficacité de l'amitriptyline est décevant mais doit être équilibré avec les années de succès de la molécule utilisée en première intention chez de nombreux patient fibromyalgiques. L'amitriptyline est une option dans le traitement de la FM, mais seule une minorité de patient recevra un soulagement satisfaisant de la douleur.(101)

L'amitriptyline figure dans les lignes directrices des recommandations de prise en charge de la FM proposées par l'EULAR, particulièrement en cas de troubles du sommeil associés.

La clomipramine (Anafranil®) et l'imipramine (Tofranil®) sont deux autres antidépresseurs imipraminiques, très peu étudiés dans le traitement de la FM, bien que leur efficacité antalgique sur les douleurs chroniques soit prouvée.(102)

b) les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS)

Dépourvus d'activité adrénergique et anti-cholinergique, les ISRS sont une bonne alternative aux antidépresseurs tricycliques lorsque ces derniers sont mal tolérés. Bien que doués d'une activité plus modeste, non prolongée et nécessitant des doses importantes (supérieures à

celles utilisées dans le traitement de la dépression), les ISRS sont mieux tolérés et sont efficaces sur la plupart des troubles courants de la FM. Ils sont capables d'améliorer, de façon modérée, la douleur voire même le déverrouillage articulaire matinal et agissent positivement sur la fatigue, la qualité du sommeil, et le bien-être général incluant les épisodes dépressifs. (5,65)

En France, les ISRS ont une AMM chez l'adulte pour le traitement des épisodes dépressifs majeurs et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC), de la boulimie, des troubles anxieux sociaux, phobiques ou généralisés, les états de stress post traumatique, et pour la prévention et le traitement des attaques de panique.

Les ISRS sont des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la 5HT. L'absence d'activité adrénergique et anti-cholinergique limite leur nombre d'effets indésirables. Les principaux effets indésirables des ISRS sont une sensation vertigineuse, céphalées, nausées, troubles du sommeil, fatigue, anxiété, modification de l'appétit et prise de poids, tremblements, baisse de la libido et dysfonctions sexuelles...

Bien souvent les études sur les ISRS ne font pas de comparaisons spécifiques, et les médicaments de cette classe sont évalués ensemble. Les études contrôlées faisant appel aux ISRS concernent la fluoxétine (Prozac®), le citalopram (Seropram®) et la paroxétine (Déroxat®), mais les résultats restent très contradictoires. La fluoxétine administrée à la dose de 20mg/j n'a pas montré d'effet supérieur au placebo selon une première étude, à l'inverse d'un autre travail qui a constaté une réponse positive à la molécule à des posologies plus adaptées comprises entre 20 et 80 mg/j. Même résultats divergents pour le citalopram, prescrit entre 20 et 40mg/j, une première étude n'a donné aucun résultat, tandis qu'une seconde étude a montré un effet favorable sur le bien-être des patients et mis en évidence une amélioration du syndrome dépressif associé. Quant à la paroxétine, les études n'ont montré aucun effet positif. (100)

Une revue a évalué les effets des ISRS dans le traitement de la FM, et leurs effets indésirables (WALITT ET AL. 2015). Sept essais randomisés en double aveugle contrôlés par placebo ont été sélectionnés, soit 383 patients, d'une durée médiane de 8 semaines. Les ISRS examinés étaient: citalopram, fluoxétine et paroxétine (aucune étude n'a été trouvée sur: fluvoxamine, escitalopram ou sertraline). La qualité des preuves était très faible pour chaque résultat en raison d'échantillon de petite taille et d'un risque de biais important. L'analyse était effectuée selon 3 niveaux de preuve. Les ISRS ont montrés une réduction de la douleur $\geq 30\%$ statistiquement supérieure au placebo (32,6% versus 22,8%; RD de 0,10 (IC 95% 0,01 à 0,20), NNTB 10 (IC95% 5 à 100). Des résultats similaires ont été obtenus pour une amélioration de l'état général cliniquement importante (29,8% avec ISRS versus 16% placebo; RD de 0,14 (IC95% 0,06 à 0,23) et NNTB de 7 (IC95% 4 à 17). Une amélioration de la dépression 30,4% supérieure avec ISRS par rapport au placebo était mise en évidence dans 6 études. En revanche, les ISRS n'étaient pas supérieurs au placebo pour réduire la fatigue et

les problèmes de sommeil. Il n'y avait pas de différence entre ISRS et placebo concernant le nombre de retraits pour effets indésirables et le taux d'effets indésirables graves (tendance suicidaire chez jeunes adultes). Les résultats pour les critères secondaires montraient une amélioration de l'intensité douloureuse et de la qualité de vie supérieures avec ISRS. Les résultats étaient contraires pour la fonction physique, l'anxiété et les *tender-points*. Notons qu'une étude ayant comparé la fluoxétine avec l'amitriptyline n'a pas montré de supériorité de l'ISRS pour tous les résultats. Les résultats sont en accord avec d'autres revues et méta-analyses systématiques récentes. En raison du très faible niveau de preuve, les auteurs restent incertains quant à l'effet bénéfique des ISRS au cours de la FM. Les ISRS pourraient cependant être utilisés pour traiter la dépression chez les patients atteints de FM.(103)

L'efficacité des ISRS est modeste et controversée dans le traitement de la FM. Cette classe d'antidépresseur apporterait donc moins de bénéfices sur le soulagement de la douleur que les tricycliques. Les ISRS peuvent être utilisés en combinaison avec d'autres classes d'antidépresseur pour obtenir de meilleurs résultats, mais il faut surveiller attentivement leur bonne tolérance. Par exemple, l'association d'un ISRS à un imipraminique à faible dose (association amitriptyline- fluoxétine) génère un effet additif partiel bénéfique dans la FM. (38,65,100)

Actuellement aucun ISRS n'est mentionné dans les recommandations de l'EULAR pour la gestion de la FM, en raison d'un manque de preuve fiable de leur efficacité.

c) Les Inhibiteurs de la Recapture de la Sérotonine et de la Noradrénaline (IRSNa) (non sélectifs)

L'insuffisance d'efficacité antalgique des ISRS a conduit à l'essai de molécules qui inhibent conjointement la recapture de la 5HT et de la NA; les IRSNa (encore appelés inhibiteurs mixtes). Ces molécules ont un effet antidépresseur et anxiolytique, et exercent également une action sur le contrôle de la douleur et la régulation du sommeil.

Les IRSNa se distinguent des ISRS par une plus grande affinité pour les neurorécepteurs. Ils sont actifs par inhibition de la recapture de la NA et de la 5HT, ce qui potentialise leur action au niveau des voies descendantes inhibitrices de la douleur du SNC. Ils sont également dépourvus d'activité adrénergique et anti-cholinergique, minimisant les effets indésirables. Leurs principaux effets indésirables sont semblables à ceux des ISRS, à savoir, céphalées, nausées, sècheresse buccale, somnolence, insomnies, rêves anormaux, baisse de la libido, anxiété et agitation, baisse de l'appétit...

Les IRSNa présentent une activité équivalente à celle des antidépresseurs tricycliques sur les symptômes de la FM, tout en ayant une meilleure tolérance. Leur effet est plus prolongé que les autres molécules antidépresseurs. Les doses utilisées au cours de la FM sont proches de celles utilisées dans le traitement de la dépression. (38, 100)

Evaluer depuis moins longtemps dans le traitement de la FM que les classes d'antidépresseurs précédemment citées, les IRSNa ont toutefois montré leur efficacité au cours de nombreuses études récentes de bonne qualité méthodologique, menées sur un nombre important de patients. Leur action inhibitrice centrale de la douleur ainsi que leur capacité d'amélioration des symptômes associés de la FM ne sont pas clairement objectivés par un mécanisme d'action connu. Il est démontré que leur action antalgique est indépendante de leur effet thymique. Les IRSNa sont donc actifs sur les symptômes de la FM indépendamment de toute dépression associée (5).

Deux molécules IRSNa sont actuellement bien étudiées dans le traitement de la FM: le milnacipran et la duloxétine. En France, c'est deux molécules ont une indication dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs, des douleurs neuropathiques diabétiques périphériques et les troubles anxieux généralisés, mais n'ont pas obtenu l'AMM dans le traitement de la FM contrairement aux Etats-Unis. La venlafaxine semble également avoir un intérêt dans la prise en charge du SF, mais le nombre d'essais de bonne qualité fait défaut.

Une méta-analyse a évalué les effets des IRSNa, le milnacipran et la duloxétine, sur les symptômes de la FM. Dix études ont été incluses, totalisant 6038 participants. Les résultats ont montré une amélioration de la douleur (amélioration de la douleur $\geq 50\%$ environ 10% supérieure dans la population traitée avec IRSNa par rapport au placebo; DMS -0,23 (IC 95% -0,29 à -0,18)), une amélioration modérée de la qualité de vie et de la fatigue mais aucune réduction des problèmes de sommeil chez les patients traités avec un IRSNa. (HAUSER ET AL. 2013) (104)

- *Milnacipran*

Le milnacipran (Ixel®) agit principalement sur la voie noradrénergique, et présente un effet anti-NMDA, ce qui en fait une molécule originale au sein des IRSNa (5,38). Il est utilisé à la posologie moyenne de 50 à 100mg/j dans le traitement de la FM (65). Ces effets indésirables fréquents sont des nausées, céphalées, sensation de bouche sèche, troubles du sommeil, agitation, anxiété, troubles du comportement alimentaire, constipation et fatigue.

L'effet du milnacipran sur la réduction de la douleur fibromyalgique a été démontrée dans plusieurs études, notamment dans une étude menée chez 449 patients traités avec une

posologie de 100 à 200 mg/j pendant 6 à 12 mois (ARNOLD ET AL. 2008). Cette efficacité a permis à la *Food and Drugs Administration (FDA)* d'autoriser ce traitement dans la FM aux Etats Unis.(100) Dans plusieurs essais contrôlés réalisés aux Etats Unis et en Europe, le milnacipran s'est montré significativement efficace sur la douleur, la fatigue, le bien être et les troubles du sommeil, notamment sur les échelles composites d'évaluation de la FM. (5)

Une revue systématique a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité analgésique du milnacipran spécifiquement sur les douleurs de la FM chez l'adulte, ainsi que ses effets indésirables. (CORDING ET AL. 2015) L'analyse comprenait 6 études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo, incluant 4238 participants (93% à 97% de femmes, 84% à 93% "blanches", âge moyen de 47 à 50ans). Les essais utilisaient le milnacipran aux doses de 100mg et 200mg, avec une évaluation après 8 à 24 semaines à dose stable. Un essai dit en conception enrichie en retrait aléatoire (EERW), où les 150 sujets participaient une phase de titrage de dose et de tolérance à la molécule testée avant d'être randomisés en double aveugle (phase de retrait aléatoire), a été analysée séparément. Les études étaient de bonne qualité méthodologique. L'examen analysait les données selon 3 niveaux de preuve. Les principaux résultats mesurés étaient: amélioration de la douleur auto-déclarée $\geq 30\%$ par rapport au point de départ (amélioration modérée); amélioration de la douleur $\geq 50\%$ (amélioration substantielle); amélioration importante du PGIC (amélioration substantielle); amélioration modérée du PGIC (amélioration modérée). Aucune étude n'a apporté de preuve de premier niveau pour les principaux résultats.

- L'utilisation des preuves de deuxième et de troisième niveau pour les résultats principaux a montré:
 - pour une amélioration de la douleur $\geq 30\%$: 41% avec milnacipran 100mg versus 30% avec placebo; RR 1,4 (IC 95% 1,2 à 1,6) et NNT 9,0 (6,5 à 15); et 39% avec milnacipran 200mg versus 29% avec placebo; RR 1,4 (IC 95% 1,2 à 1,5) et NNT 10 (7,0 à 18) (preuve de haute qualité);
 - pour une amélioration de la douleur $\geq 50\%$: 27% avec milnacipran 100mg versus 18% avec placebo; RR 1,6 (IC 95% 1,3 à 2,0) et NNT de 10 (6,7 à 20); et 29% avec milnacipran 200mg (en deux prises par jour), 26% avec milnacipran 200mg (en une prise par jour) versus 14% avec placebo;

L'étude en EERW a montré une différence absolue en terme d'efficacité antalgique de 30% entre le milnacipran et le placebo.

- Des résultats composites, bien que non pré-spécifiés dans le protocole, ont été analysés car ils représentent de plus près ce que les personnes atteintes de FM attendent de leur

traitement, mais ils sont plus difficiles à réaliser et risquent de surestimer les effets du traitement. Les résultats composites (preuve de premier ordre) ont montré:

- pour amélioration de la douleur $\geq 30\%$ et amélioration importante du PGIC: 27% avec milnacipran 100mg versus 18% avec placebo; RR 1,5 (IC 95% 1,3 à 1,7) et NNT 11,0 (8,2 à 19); 25% avec milnacipran 200mg versus 16% avec placebo; RR 1,6 (IC 95% 1,3 à 1,8) et NNT 11,0 (7,9 à 16)
 - pour amélioration de la douleur $\geq 30\%$; amélioration importante du PGIC; et une amélioration de la fonction physique: 18% avec milnacipran 100mg versus 10% avec placebo; RR 1,7 (IC 95% 1,4 à 2,1) et NNT 13,0 (9,5 à 21); 17% avec milnacipran 200mg versus 10% avec placebo; RR 1,6 (IC 95% 1,2 à 2,1) et NNT 14,0 (9,7 à 29)
- Les résultats secondaires étaient:
 - pour les effets indésirables: 85% avec milnacipran 100mg versus 78% avec placebo; NNH 15,0 (10 à 27); 87% avec milnacipran 200mg versus 78% avec placebo; NNH 11,0 (8,2 à 16) et RR 1,1 (IC 95% 1,06 à 1,15) pour les deux dosages (preuve de haute qualité);

Dans l'étude en EERW, les effets indésirables touchaient 47% des participants traités par milnacipran versus 58% avec placebo.

- pour les effets indésirables graves: 1,5% avec milnacipran 100mg versus 1,6% avec placebo, RR 0,90 (IC 95% 0,47 à 1,7); 1,9% avec milnacipran 200mg versus 2,1% avec placebo, RR 0,91 (IC 95% 0,52 à 1,6) pour les deux dosages;
- pour les effets indésirables spécifiques: tous les effets indésirables spécifiques étaient plus fréquents avec milnacipran qu'avec le placebo, notamment nausées et constipation;
- pour les retraits pour toutes causes: 35% avec milnacipran 100mg versus 30% avec placebo; RR 1,1 (IC 95% 1,01 à 1,3) et NNH 23 (12 à 140) ; et 36% avec milnacipran 200mg versus 24% avec placebo; RR 1,4 (IC 95% 1,2 à 1,6) et NNH 8,8 (6,7 à 13);
- pour les retraits pour manque d'efficacité : 7% avec milnacipran 100mg versus 9,4% avec placebo; RR 0,72 (IC 95% 0,55 à 0,94) et NNTp 41 (22 à 470) ; et 7,2% avec milnacipran 200mg versus 10% avec placebo; RR 0,66 (IC 95% 0,51 à 0,87) et NNTp 41 (21 à 400);

- pour les retraits pour effets indésirables: 19% avec milnacipran 100mg versus 12% avec placebo; RR 1,6 (IC 95% 1,3 à 2,0) et NNH 14 (10 à 24) ; et 24% avec milnacipran 200mg versus 9,5% avec placebo; RR 2,5 (IC 95% 2,0 à 3,1) et NNH 7 (5,8 à 8,7) (preuve de haute qualité)
- pour les décès: aucun cas signalé

Les résultats montraient une amélioration de la douleur environ 10% supérieure dans les groupes milnacipran, quelque soit la dose, par rapport au groupe placebo. Les événements indésirables étaient fréquents tant dans les groupes milnacipran que placebo (environ 80 %) et seuls les effets indésirables spécifiques, nausée et constipation, étaient significativement plus fréquents dans les groupes milnacipran. Les retraits en raison d'effets indésirables étaient plus fréquents avec le milnacipran qu'avec le placebo, et plus encore avec le dosage 200 mg. Les retraits pour manque d'efficacité étaient moins fréquents avec le milnacipran, sans différence entre les deux dosages.

Les résultats primaires étaient soumis à un risque de biais potentiel entraînant une surestimation possible des effets du traitement, surtout pour le dosage 200mg. Les études incluses ne sont pas d'une durée suffisante pour évaluer l'efficacité de la molécule à long terme, mais des études d'extensions ont démontré son efficacité et sa tolérance jusqu'à trois ans.

En conclusion, le milnacipran semble modérément efficace pour le traitement de la douleur de la FM et s'accompagne de nombreux effets indésirables. La molécule ne soulagerait qu'une minorité de patients. Des règles d'arrêt doivent être établies de sorte que lorsqu'un patient ne répond pas à un traitement après un certain délai, il soit possible de modifier le traitement, afin de réduire l'exposition aux effets indésirables. Il a été suggéré que le dosage 100mg deux fois par jour soit mieux toléré que le dosage 200mg en une prise par jour. (105)

Aux Etats-Unis, le milnacipran (Savella®) a obtenu l'AMM pour le traitement de la FM par la FDA en 2009. La FDA recommande un schéma posologique précis pour l'initiation d'un traitement par milnacipran dans la FM qui est: 12,5mg en une prise le 1er jour; 25mg en 2 prises le 2ème et 3ème jour; 50mg en 2 prises du 4ème au 7ème jour pour atteindre à partir du 8ème jour 100mg en 2 prises/j en moyennes, avec une dose maximale de 200mg/j si besoin. (106)

En juin 2008, les laboratoires Pierre Fabre ont déposé un dossier de demande d'AMM pour le milnacipran dans le traitement du SF en Europe. Le laboratoire y présentait les résultats d'une étude européenne en double aveugle contre placebo en phase III, incluant 884 patients (placebo, n=449; milnacipran, n=435), réalisée dans 83 centres et 13 pays européens dont la France. Le milnacipran, utilisé à la posologie journalière de 200mg répartie en 2 prises pour une durée de traitement de 3 mois, a montré des résultats d'efficacité hautement significatifs par rapport au placebo et une bonne tolérance. Ce

dossier de demande d'AMM intégrait également les données d'efficacité obtenues à partir de 2 études américaines de phase III impliquant 2084 patients. En novembre 2009, le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) (ou *Committee for Medicinal Products for Human Use*) de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) (ou *European Medicines Agency*) a adopté, après double examen, un avis négatif et a recommandé le refus de l'autorisation de mise sur le marché pour le milnacipran dans le traitement de la FM chez l'adulte. Le CHMP a jugé un rapport bénéfices/ risques insuffisant et a souligné le manque de données sur les effets à long terme. (107)

Le milnacipran est recommandé par l'EULAR pour la prise en charge médicamenteuse des patients fibromyalgiques.

- *Duloxétine*

La duloxétine (Cymbalta®) est préférentiellement active sur la voie sérotoninergique (38). Elle est utilisée à la dose de 60 à 120 mg/j dans le traitement de la FM. Ses effets indésirables sont identiques à ceux du milnacipran vus précédemment, avec notamment des céphalées, somnolence, nausées, sécheresse buccale...

Dans un essai contrôlé multicentrique randomisé en double aveugle, mené chez 207 patients pendant 12 semaines, la duloxétine à 60mg/j s'était montrée efficace sur la plupart des symptômes de la FM et sur la sévérité de la douleur (mesurés par le FIQ), sans lien avec une éventuelle dépression (ARNOLD ET AL. 2004). (5,108)

Une méta-analyse dont l'objectif était d'évaluer les effets bénéfiques et délétères liés à l'utilisation de duloxétine dans le traitement de la neuropathie douloureuse et des douleurs chroniques de tous types, dont la FM. L'analyse de la littérature scientifique a identifié 18 essais de qualité suffisante pour être inclus à l'examen, dont 6 essais, soit 2249 participants, testaient la duloxétine versus placebo dans la douleur de la FM (durée de 12 semaines à 6 mois, participants âgés de plus de 18 ans, avec 90 à 100% de femmes et les doses finales à 112 semaines étaient 60mg, 90mg ou 120mg) (LUNN ET AL. 2014).

A 20mg et à 30mg, la duloxétine n'était pas active pour tous les critères d'évaluation. Utilisée à la dose de 60mg, la duloxétine montrait une réduction de la douleur $\geq 50\%$ à court terme (12 semaines), avec un NNTB (*Number Needed to Treat in order to Benefit one person*) de 8 (IC 95% 5 à 17) et un RR de 1,57 (IC 95% 1,20 à 2,06), et à la dose de 120mg, le RR était de 1,69 (IC95% 1,40 à 2,03) (preuves de qualité modérée). L'effet plafond (ou le manque d'effet thérapeutique supplémentaire) de la duloxétine à la dose de 120mg/j était difficile à mettre en évidence en raison de données insuffisantes.

L'amélioration de la douleur $\geq 30\%$ à court terme était significativement plus élevée, avec la duloxétine à 60mg et 120mg, sans effet dose, qu'avec le placebo, avec un RR pour les doses combinées de 1,38 (IC 95% 1,22 à 1,56). A 28 semaines, la duloxétine 60mg et 120mg montraient une amélioration de la douleur $\geq 50\%$ similaire (sans effet dose), avec un RR 1,40 (IC 95% 1,09 à 1,79).

Les 6 études ont par ailleurs documenté les scores du SF-36. La duloxétine montrait une amélioration significative du sous scores de la douleur corporelle et des sous scores de la composante physique et mentale au SF-36. Quatre études ont montré une amélioration non significative du PGIC similaire pour tous les dosages.

Les effets indésirables étaient mineurs et significativement plus élevés dans les groupes expérimentaux duloxétine 60 et 120mg que dans le groupe placebo (RR (doses combinées) 1,15 (IC 95% 1,11 à 1,20)), avec couramment des nausées, bouche sèche, étourdissements, somnolence, insomnies... Leur fréquence était dose dépendante. Le retrait en raison d'effets indésirables étaient significativement plus élevé dans les groupes duloxétine versus groupe placebo (NNTH de 17 (IC95% 13 à 26)), mais restaient faibles. Les effets indésirables graves étaient très rares et n'étaient pas plus fréquents avec la duloxétine (42 évènements pour les doses combinées) qu'avec le placebo (39 évènements) (RR 0,81 (IC 95% 0,53 à 1,25)). Notons que dans un examen la duloxétine a provoqué une légère augmentation du rythme cardiaque et une augmentation soutenue de la pression artérielle systolique. Aucun suicide ou pensées suicidaires n'ont été signalé.

Les auteurs concluent à l'efficacité de la duloxétine 60 et 120mg dans le traitement de douleur de la FM avec une preuve de qualité faible à modérée. Des essais supplémentaires apportant des preuves de meilleur qualité semblent nécessaires pour certifier ces conclusions. (109)

Utilisées depuis plusieurs années aux Etats Unis , la duloxétine a obtenue l'AMM aux Etats-Unis par la FDA en juin 2008 dans le traitement de la FM. Selon les recommandations de la FDA, la duloxétine est utilisée à une posologie moyenne de 60 mg/j en une prise après une installation lentement progressive (commencer par 30mg/j pendant une semaine puis augmenter la dose en fonction de la tolérance et de l'efficacité jusqu'à 60 mg/j). Aucun bénéfice n'est prouvé pour une dose supérieure à 60 mg/j. (65)

En Europe, un dossier de demande d'AMM pour la duloxétine dans la prise en charge de la FM a été déposé en 2008 par les laboratoires Eli Lilly Nederland BV. Pour appuyer leur demande auprès du CHMP, ces derniers ont présenté les résultats de 5 études, incluant au total 1 718 adultes atteints de FM. Quatre de ces études étaient de courte durée (3 à 6 mois), et comparaient la duloxétine à un placebo chez 1 411 patients. La cinquième étude comparait les effets des deux dosages de duloxétine (30 et 60mg) sur une période d'un an chez 307 patients. Dans toutes les études, les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient basés sur l'amélioration des symptômes, en particulier la douleur, ainsi que de l'état

de santé général. Ces paramètres ont été mesurés à l'aide d'échelles et de questionnaires standards. Le CHMP a refusé l'extension de son AMM pour cette indication en octobre 2008. L'avis négatif reposait sur l'insuffisance de preuves apportées par les études, une balance bénéfices/risques jugée insuffisante et la trop courte durée des études pour juger d'une efficacité réelle. (110)

La duloxétine figure dans les recommandations européennes pour la gestion de la FM de l'EULAR 2017, au même titre que le milnacipran, pour les patients atteints des douleurs sévères.

- *Venlafaxine*

La venlafaxine (Effexor®) est un autre antidépresseur IRSNa utilisé dans le traitement de la FM. La venlafaxine agit principalement sur la voie sérotoninergique. Elle est habituellement prescrite à la posologie de 75mg/j ou plus et ces principaux effets indésirables sont des nausées, transpiration, sécheresse buccale, insomnies, étourdissements, somnolence, constipation... (111)

Les données d'efficacité pour la venlafaxine sont limitées en dépit de son utilisation par près d'un quart des patients atteints de FM, et les résultats sont très contrastés.(111)

De nombreux auteurs citent une efficacité proche de celle de la duloxétine, mais souvent plus modeste, voire concluent à son inefficacité (5,100).

Une revue systématique a eu pour objectif d'évaluer l'efficacité de la venlafaxine dans le traitement de la FM (**VANDERWEIDE ET AL. 2014**). Compte tenu du nombre limité d'étude sur cette molécule, aucune n'a été exclue de cet examen quelque soit la qualité méthodologique. Cinq études répondaient aux critères d'inclusion de cette analyse, comprenant 4 études ouvertes et un essai contrôlé randomisé, la durée des études variée de 6 semaines à 6 mois et la taille des échantillons de 11 à 102 participants. L'amélioration de la douleur était objectivée sur divers échelles et questionnaires (FIQ, VAS, MPQ (*McGill Pain Questionnaire*)...). Les résultats étaient contrastés (5). Les études ouvertes ont montré une amélioration des symptômes de la FM ou de la fonction globale après traitement par la venlafaxine, mais elles ne tiennent pas compte de l'effet placebo. L'essai randomisé contrôlé contre placebo a montré une amélioration de 10% de la douleur à 6 semaines sur les scores du VAS -douleur et MPQ mais la signification statistique n'a été signalée. Les résultats pour les critères secondaires, à savoir amélioration des *tender-points*, du sommeil, et de l'état de santé général n'ont pas été signalés.

Notons que toutes ces études présentent des limites importantes: qualité méthodologique, pas de contrôle placebo pour quatre études sur cinq, ancienneté de certaines études ouvertes, faible dose utilisée dans l'essai contrôlé, petite taille des échantillons, courte durée des études...

Des études plus rigoureuses semblent nécessaires pour conclure quant à l'efficacité de la venlafaxine dans la FM. Cependant, malgré le manque de preuve solide justifiant son utilisation, la venlafaxine semble être au moins modérément efficace dans la traitement de la FM et il n'existe pas de preuve que la molécule serait moins efficace que le milnacipran ou la duloxétine. Le profil de sécurité de la venlafaxine, qui n'était pas l'objectif principal des études présentées ici, a été mis en place dans d'autres études évaluant son utilisation dans la dépression, et la gravité des effets indésirables généraux de la venlafaxine était jugée minime (quelques cas d'augmentation légère de la tension artérielle ont été observés). Le délai de manifestation de son effet chez les patients fibromyalgiques n'est pas bien décrit à ce jour. Jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles, on considère que le délai de 12 semaines est suffisant pour déterminer le succès ou l'échec du traitement. Son faible coût pourrait être un facteur de décision clinique. (111)

La venlafaxine n'a pas d'AMM pour le traitement de la FM et n'est pas recommandée par l'EULAR. Cependant son utilisation par les patients dans cette indication reste courante.

d) Les Inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (IMAO)

Les IMAO sont des inhibiteurs de la MonoAmine Oxydase (MAO), enzyme responsable de la dégradation des monoamines après leur synthèse neuronale. Ces antidépresseurs entraînent une augmentation du taux de monoamines, notamment de 5HT et de NA, au niveau synaptique (38). La plupart des essais montrent un effet modéré des IMAO sur la douleur fibromyalgique, mais les études individuelles qui ont évalué la fatigue et le sommeil n'ont montré aucun effet.

La revue *The Cochrane library* a publié une étude dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la sécurité des IMAO dans le traitement de la FM (TORT ET AL. 2012). Deux essais randomisés en double aveugle ont été inclus, soit 240 patients, l'un évaluant la moclobémide, l'autre le pirlindole, à court terme.

Le pirlindole (non commercialisé en France) a montré des résultats statistiquement significatifs sur la douleur (avec une différence moyenne (MD) de -2,00 (IC95% 2,91 à 1,09)), les *tender-points* et l'évaluation globale par rapport au placebo. Il n'y avait en revanche pas de différence significative sur les troubles du sommeil, la fatigue, l'évaluation psychologique,

et l'enraidissement matinal. Les effets indésirables étaient fréquents, avec surtout des nausées et vomissements, retrouvés chez 40% avec pirlindole versus 36,4 % avec placebo (RR de 7,82 (IC95% 1,02 à 59,97) et NNT de 7 (IC95% 4 à 33)), et 13,3% des patients traités ont abandonné l'étude en raison des effets indésirables contre 6,8% des témoins.

La moclobémide n'a pas montré de différence statistiquement significative pour toutes les mesures (avec pour la douleur une MD de -0,70 (IC95% -2,07 à 0,67)), 77% des patients traités ont manifesté des effets indésirables contre 80% avec placebo, et il n'y avait pas de différence significative entre les 2 groupes pour les retraits en raison de ces effets indésirables. Les principaux effets indésirables rapportés étaient: céphalées, difficultés d'endormissement et fatigue.

Une étude comparant la moclobémide et l'amitriptyline n'a pas montré de différence significative entre les deux molécules pour la plupart des résultats, et l'amitriptyline était même significativement plus efficace sur les troubles du sommeil. (112)

Globalement, les essais concernant l'efficacité de la moclobémide dans la FM en comparaison avec l'amitriptyline ne sont pas concluant (38,92), malgré son activité démontrée dans le SFC.

La moclobémide et le pirlindole ne sont actuellement plus recommandés dans la prise en charge de la FM.

6. Les antiépileptiques

Certains médicaments antiépileptiques sont utilisés depuis longtemps dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Une revue systématique a proposé une évaluation globale des antiépileptiques pour leur action analgésique relative dans les douleurs neuropathiques et la FM. (WIFFEN ET AL. 2013) La principale conclusion est que seules la gabapentine et la prégabaline apportent des preuves d'efficacité clinique dans certaines affections neuropathiques. La prégabaline se montre efficace sur les douleurs de la FM (effet modeste; estimation ponctuelle des NNT entre 4 et 14 pour une réduction de l'intensité douloureuse $\geq 50\%$). Il n'existait aucune preuve d'efficacité pour le clonazépam et la phénytoïne; pas assez de preuve pour établir un jugement pour l'Acide valproïque; une preuve de faible qualité et susceptible d'être soumise à un risque de biais pour la carbamazépine; peu ou pas d'effet pour la lamotrigine, oxcarbazépine, topiramate, lacosamide. Toutes les molécules présentaient un risque élevé d'effets indésirables et de retraits en raison de ces inconvénients. Le taux d'effets indésirables graves n'était significativement pas élevé.(113)

a) *Les antiépileptiques classiques ou de première génération*

Les antiépileptiques classiques n'ont pas apporté de preuve d'efficacité dans la FM. Ils ne sont donc pas indiqués dans la prise en charge de cette affection. De nombreuses molécules, le clobazam (Urbanyl®) ou le clonazépam (Rivotril®) par exemple, appartiennent à la classe des benzodiazépines, qui pourraient, en plus d'être inactives sur la symptomatologie de la FM, aggraver les troubles du sommeil et entraîner un risque de tolérance et de pharmacodépendance.(100)

The Cochrane library a publié un examen visant à évaluer l'effet analgésique du clonazépam (Rivotril®) sur les douleurs neuropathiques chroniques et de la FM et ses effets indésirables (CORRIGAN ET AL. 2012). L'analyse de la littérature par les deux auteurs recherchait des essais randomisés en double aveugle d'une durée de 8 semaines ou plus, comparant l'effet du clonazépam à un placebo, ou un autre traitement actif. Trois études ont été identifiées, mais aucune ne répondait aux critères d'inclusion. Les auteurs affirment avoir effectué une recherche approfondie, et qu'il est peu probable qu'ils aient manqué des données importantes. Il n'existe donc aucune preuve de qualité suffisante permettant de recommander cette molécule pour le traitement de la FM, et les effets indésirables possibles risquent de réduire toute indication potentielle. L'absence d'étude répondant aux critères d'inclusion de l'examen reflète le manque d'intérêt récent pour l'utilisation de cette molécule au cours de la FM.(114)

Une autre revue systématique, portant sur l'évaluation de l'efficacité analgésique et les effets indésirables de la phénytoïne (Di-Hydan®) utilisée dans le traitement de la douleur neuropathique chronique et de la FM, a conclu à un manque de preuve de qualité suffisante pour recommander son utilisation dans ces indications (BIRSE ET AL. 2012). Sept études ont été envisagées pour l'examen, mais aucune ne satisfaisait aux critères d'inclusion. Notons qu'en raison de son effet inducteur enzymatique, de nombreuses interactions médicamenteuses possibles rendent son utilisation d'autant plus délicate.(115)

b) *Les antiépileptiques de seconde génération*

Les antiépileptiques de seconde génération sont souvent proposés aux patients souffrant de douleurs chroniques. Certains sont notamment indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques. Ils sont également utilisés dans le traitement de la FM pour leur action antalgique qui pourrait procéder des mêmes mécanismes que leur action antiépileptique, à savoir un blocage des canaux calciques et/ou sodiques ou une augmentation de la neurotransmission inhibitrice (38).

La prégabaline et la gabapentine, antiépileptiques inhibiteurs calciques du SNC, ont été évalués dans le traitement de la FM. Une méta-analyse a rapporté, parmi 5 études randomisées contrôlées, leur efficacité respective dans le traitement de la FM sur les paramètres d'efficacité habituels et les comorbidités (NNT de 8,5 pour une réduction de la douleur $\geq 30\%$ (IC 95% 6,4 à 2,6)). Les auteurs ont conclu qu'il existe des preuves solides quant à l'efficacité de la gabapentine et la prégabaline sur la douleur, le sommeil, la qualité de vie. En revanche, les données recueillies n'ont pas démontré d'amélioration significative du niveau de dépression des patients concernés. (HAUSER ET AL. 2009)(8, 116,117)

En France ces 2 molécules ont une AMM pour le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, et seule la prégabaline a obtenue l'AMM pour le traitement de la FM aux Etats Unis.

- *Gabapentine*

La gabapentine (Neurontin®), est un antiépileptique dont le mécanisme d'action exact est inconnu. Sa structure est apparentée au neurotransmetteur GABA. La gabapentine se lie avec une grande affinité à la sous unité $\alpha 2$ -delta des canaux calciques voltage dépendant et provoque une diminution de la libération de neurotransmetteurs excitateurs, dans certaines régions du système nerveux central. On suppose que sa liaison spécifique à la sous unité $\alpha 2$ -delta pourrait être responsable de son activité analgésique démontrée, via le biais d'interactions avec les voies descendantes inhibitrices de la douleur. En France, la gabapentine est indiquée chez l'adulte, en association ou en monothérapie dans le traitement des crises épileptiques partielles avec ou sans généralisation secondaire et dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques, telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-zostérienne. Ses principaux effets indésirables sont: céphalées, sensation de malaise, sédation, somnolence, nausées, œdèmes et étourdissements. La gabapentine est administrée à la dose de 100 à 600mg/j, avec un maximum de 1800mg/j dans le traitement de la douleur neuropathique.

Un essai a évalué l'efficacité et la sécurité de la gabapentine sur les symptômes de la FM. L'étude randomisée en double aveugle, d'une durée de 12 semaines, comparait la gabapentine dosée à 1200mg et 2400mg versus placebo (ARNOLD ET AL. 2007). La gabapentine présentait un effet bénéfique significatif sur la douleur, le score de FIQ et le score *Brief Pain Inventory* (BPI) (mesures primaires d'efficacité). 51% des patients traités par gabapentine ont montré une réduction du score moyen de gravité de la douleur $\geq 30\%$ au point final cliniquement significative, versus 31% avec le placebo.



Récemment, *The Cochrane library* a publié une revue mise à jour, évaluant sur l'efficacité analgésique de la gabapentine au cours de la FM.(COOPER ET AL. 2017) Les critères de sélections retenaient les études randomisées en double aveugle rapportant les effets analgésiques et les effets indésirables de la gabapentine, avec une évaluation de l'intensité de la douleur et /ou le soulagement de la douleur à l'aide d'échelles homologuées. La recherche littéraire a identifié 2 études compatibles avec l'analyse (l'une déjà identifiée dans l'examen précédent, l'autre plus récente mais uniquement disponible en résumé de conférence et donc non éligible à l'inclusion). Seule l'étude d'Arnold de 2007 répondait aux critères d'inclusion de l'examen. Au total 150 participants éligibles étaient inclus dans une analyse multicentrique randomisée en double aveugle contrôlée par placebo (avec un score moyen initial de douleur de 5,8/10, un âge moyen de 48 ans, 90% de femmes (91%

"blanches"), une durée de plus de 12 semaines, des doses de gabapentine comprises entre 1200mg et 2400mg/j (dosage médian en fin d'intervention 1800mg)). L'analyse était réalisée selon trois niveaux de preuve. Il n'y avait pas de preuve de premier et second niveau. Les résultats pour les preuves de troisième niveau étaient:

- pour un soulagement de la douleur signalé $\geq 50\%$: pas de résultat
- pour un soulagement de la douleur signalé $\geq 30\%$: 49% avec gabapentine versus 31% avec placebo
- pour une amélioration importante du PGIC: 91% avec gabapentine versus 47% avec placebo
- évaluation score moyen de douleur: 3,2/ 10 avec gabapentine (SD: 2,0) versus 4,6 avec placebo (SD:2,6), avec différence estimée par analyse longitudinale: -0,92 (IC 95% -1,75 à -0,71)
- retrait en raison d'un manque d'efficacité: 1 participant avec gabapentine versus 2 avec placebo
- retrait en raison d'effets indésirables: 12 participants avec gabapentine versus 7 avec placebo
- retrait pour une autre cause: 18 participants avec gabapentine versus 13 avec placebo
- effets indésirables et effets indésirables graves: pas de résultat

Notons que dans l'analyse précédente (douleurs neuropathiques et FM), les effets indésirables étaient fréquents, avec environ 66% des patients affectés (étourdissements et vertiges (21%), somnolence (16 %), œdème périphérique (8 %), troubles de la marche et une prise de poids (9 %)), mais les effets indésirables graves étaient rares et similaires au groupe placebo (4%).

- -effets indésirables spécifiques: 5% avec gabapentine (vertiges, étourdissements, sédation), significativement plus fréquent qu'avec placebo.

En conclusion, la preuve que la gabapentine améliore la douleur et les autres symptômes de la FM est limitée, et est de très faible qualité. Les revues antérieures (**HAUSER 2009** et **TZELLOS 2010**) et les versions précédentes de cette revue ont sélectionné la même unique étude sur la gabapentine. Les auteurs déclarent avoir réalisé une recherche approfondie ne permettant pas manquer des études importantes.(119)

D'autres médicaments comme la prégabaline, la duloxétine et le milnacipran disposent de meilleures preuves d'efficacité pour recommander leur utilisation au cours de la FM, mais ils ne fournissent que des bénéfices à environ 10% des patients atteints de FM.(119)

La gabapentine n'a pas d'AMM pour une indication dans la FM, et n'est pas non plus recommandée par l'EULAR, contrairement à la prégabaline.

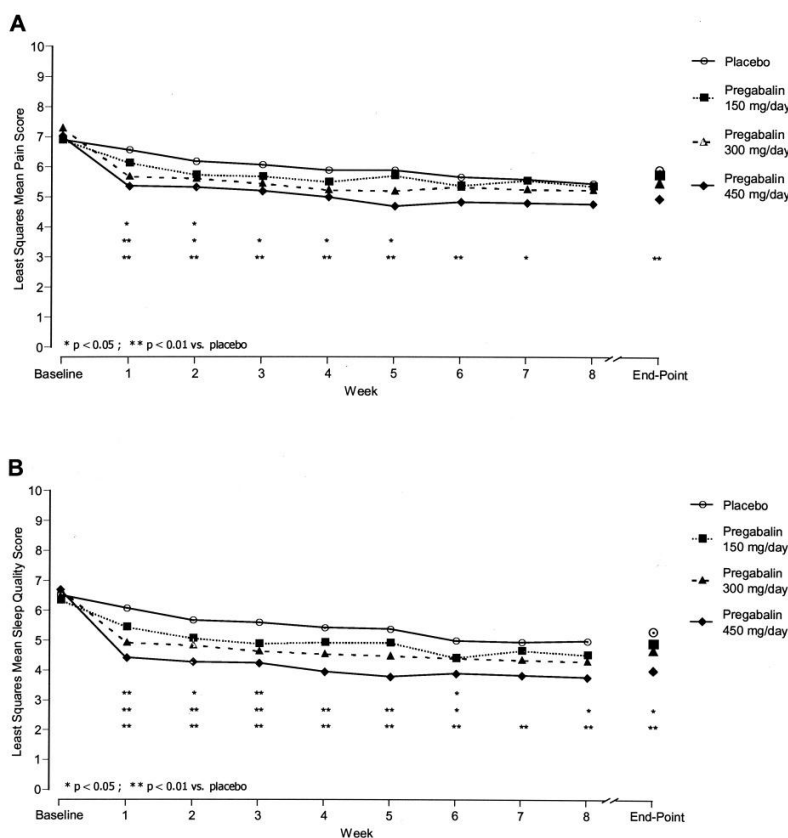
- *Prégabaline*

En France, la prégabaline (Lyrica®) est indiquée chez l'adulte, en association dans le traitement des crises d'épilepsies partielles avec ou sans généralisation secondaire, dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques et centrales et du trouble anxieux généralisé. La prégabaline est un analogue du GABA, qui se lie et inhibe la sous unité auxiliaire alpha2-delta des canaux calciques voltage dépendant .Elle freine ainsi la libération calcium-dépendante de nombreux neuromédiateurs que sont la NA, le glutamate, la CGRP (*calcitonin gene-related peptide*), la substance P et la 5HT, et provoque une réduction de l'excitabilité neuronale responsable de convulsions, de troubles du comportements lié à l'anxiété et de douleurs.(120) Cette propriété expliquerait l'action antalgique de la molécule sur les douleurs chroniques.

La prégabaline est utilisée dans le traitement de la FM pour son action bénéfique sur la douleur, la fatigue et la qualité du sommeil.(65) Sa posologie doit être installée progressivement pour favoriser sa tolérance. Commencer avec une dose faible, 75mg 2 fois/j, soit 150mg, pendant une semaine. Les modifications de doses sont à opérer de préférence le weekend et la nouvelle dose doit être maintenue 5 à 7 jours avant toute nouvelle augmentation. Après une semaine, le traitement sera augmenté à 150mg 2 fois/j, puis par paliers progressifs tous les 7 jours, en fonction de la tolérance et de l'efficacité. Les effets bénéfiques apparaissent à la posologie moyenne de 300 à 450mg/j en 2 ou 3 prises, jusqu'à 600mg/j maximum (65). Pour les cliniciens la dose de 450mg/j fournit le meilleur équilibre entre efficacité et effets indésirables. Si au delà de 4 à 6 semaines de traitement aucun bénéfice pour le soulagement de la douleur n'est ressenti, il est peu probable que la molécule ne soit pas efficace à plus long terme et il est préférable de changer le traitement afin de réduire l'exposition aux effets indésirables. (121) Les principaux effets indésirables fréquents de cette molécule sont semblables à ceux de la gabapentine, avec des étourdissements, une somnolence, des vertiges, mais aussi céphalées, troubles de l'humeur, insomnie, confusion, augmentation de l'appétit, prise de poids, œdèmes périphériques, nasopharyngite, troubles de la libido, tremblements, troubles de la mémoire et de l'attention, constipation, crampes musculaires...

La prégabaline a fait l'objet de nombreux essais contrôlés. L'étude princeps de Crofford et al., étude multicentrique randomisée, en double aveugle, a comparé les effets de la prégabaline

dosée à 150, 300 et 450 mg/j contre placebo, chez 529 patients pendant 8 semaines (CROFFORD ET AL. 2005). Cette étude a montré une amélioration significative des douleurs, de la fatigue, de la qualité du sommeil et de la qualité de vie (mesure d'impression de changement global: PGIC) au cours de la FM avec les posologies de 300 et 450mg/j, en monothérapie, et la molécule était bien tolérée. (122)



Tableaux 6.1 et 6.2 : Les scores hebdomadaires et finaux pour la douleur (A) et le sommeil (B) avec prégabaline 150 , 300 et 450 mg

Ces résultats sont confirmés dans les études postérieures.(122)

Une revue systématique mise à jour de *The Cochrane library* a évalué l'efficacité analgésique et les effets indésirables de la prégabaline pour la douleur de la FM chez l'adulte (DERRY ET AL. 2016). Huit études ont été retenues, essais randomisés en double aveugle d'une durée d'au moins 8 semaines, comparant la prégabaline à un placebo ou un autre traitement actif, avec une évaluation subjective de la douleur. Cinq études, soit 3283 participants, figuraient dans l'analyse initiale, analyse clinique "classique", où les participants ont été randomisés au début de l'étude, utilisant une stratégie de titrage à dose fixe. Deux études en conception enrichie en retrait aléatoire (EERW), où les sujets participaient une phase de titrage de dose et de tolérance avec la prégabaline avant d'être randomisés en double aveugle, en groupe prégabaline versus placebo, incluaient 687 participants. La majorité des participants était des femmes (89 à 95%), blanches (76 à 96%), d'âge moyen compris entre 47 et 50 ans,

l'intensité de douleur moyenne était de 6,5 à 7,8/10 (équivalent à douleur sévère), et la durée moyenne des symptômes était de 4 ans.

Détaillons les résultats des études classiques:

- La prégabaline dosée à 150mg/j a montré une réduction de la douleur $\geq 30\%$ (avantage modéré) chez 31% des participants versus 27% avec placebo, avec un RR de 1,1 (IC 95% 0,78 à 1,7) (NNT non calculé); et une réduction de la douleur $\geq 50\%$ chez 13% des participants versus 13% avec placebo avec un RR de 0,99 (IC 95% 0,53 à 1,9) (NNT non calculé); une amélioration modérée du PGIC chez 32% des participants versus 26 % avec placebo avec RR de 1,2 (IC 95% 0,84 à 1,8) (NNT non calculé); et pas de résultat pour une amélioration importante du PGIC.
- La prégabaline dosée à 300mg/j a montré une réduction de la douleur $\geq 30\%$ chez 39% des participants versus 28% avec placebo, avec un RR de 1,4 (IC 95% 1,2 à 1,6) et un NNT 9,2 (6,3 à 17); et une réduction de la douleur $\geq 50\%$ chez 22% des participants versus 14% avec placebo avec un RR de 1,5 (IC 95% 1,2 à 1,9) et NNT de 14 (8,9 à 32); une amélioration modérée du PGIC chez 36% des participants versus 27 % avec placebo avec RR de 1,3 (IC 95% 1,1 à 1,6) et NNT 11 (7,3 à 25); et une amélioration importante du PGIC chez 17% des participants versus 10 % avec placebo avec RR de 1,6 (IC 95% 1,2 à 2,1) et NNT 16 (10 à 37).
- La prégabaline dosée à 450mg/j a montré une réduction de la douleur $\geq 30\%$ chez 43% des participants versus 29% avec placebo, avec un RR de 1,5 (IC 95% 1,3 à 1,7) et un NNT 7,2 (5,5 à 10); et une réduction de la douleur $\geq 50\%$ chez 24% des participants versus 14% avec placebo avec un RR de 1,8 (IC 95% 1,4 à 2,1) et NNT de 9,7 (7,2 à 15); une amélioration modérée du PGIC chez 36% des participants versus 27 % avec placebo avec RR de 1,3 (IC 95% 1,2 à 1,5) et NNT 11 (7,8 à 22); et une amélioration important du PGIC chez 17% des participants versus 9 % avec placebo avec RR de 1,9 (IC 95% 1,5 à 2,4) et NNT 12 (9,0 à 20).
- La prégabaline dosée à 600mg/j a montré une réduction de la douleur $\geq 30\%$ chez 39% des participants versus 28% avec placebo, avec un RR de 1,4 (IC 95% 1,2 à 1,6) et un NNT 9,4 (6,2 à 19); et une réduction de la douleur $\geq 50\%$ chez 24% des participants versus 15% avec placebo avec un RR de 1,6 (IC 95% 1,3 à 2,1) et NNT de 11 (7,1 à 21); une amélioration modérée du PGIC chez 40% des participants versus 27 % avec placebo avec RR de 1,5 (IC 95% 1,3 à 1,8) et NNT 7,8 (5,5 à 14); et une amélioration importante du PGIC chez 12% des participants versus 7 % avec placebo avec RR de 1,6 (IC 95% 1,1 à 2,4) et NNT 22 (13 à 89).

La prégabaline dosée à 300mg, 450mg et à 600mg est efficace dans la réduction de la douleur chez environ 10 % de plus des participants par rapport au groupe placebo. A 150mg, ses effets sont comparables au placebo.

Environ 70 à 90% des participants traités par prégabaline ont connu des effets indésirables. Les principaux effets indésirables, y compris les spécifiques à savoir étourdissements, somnolence, œdèmes périphériques et prise de poids, étaient significativement plus fréquents avec la prégabaline (pour les doses combinées; respectivement 38%; 23%; 8% et 9% et NNT de 3,7; 7,4; 19 et 18) qu'avec le placebo, avec un effet dose dépendant marqué (preuve de haute qualité). Les effets indésirables graves n'étaient pas plus élevés dans les groupes traités qu'avec le placebo (1 à 2%) et aucun décès n'a été signalé.

Le taux de retraits pour "toutes causes" était plus élevé avec la prégabaline à 600mg qu'avec le placebo (respectivement 39 % versus 29%), il n'y avait pas de différence entre prégabaline 150, 300 et 450mg et placebo. Les retraits pour effets indésirables étaient environ 10 % plus élevés dans les groupes prégabaline 300mg et 450mg, et environ 20% plus élevé avec la prégabaline 600mg, que dans le groupe placebo. Les retraits pour manque d'efficacité étaient environ 6% inférieurs avec la prégabaline quelque soit le dosage.

Les analyses individuelles des études de conception classique ont montré qu'un soulagement plus important de la douleur, est associé à une amélioration graduée pour d'autres symptômes tels que les troubles du sommeil, l'impact de la FM, la dépression, la qualité de vie, les capacités fonctionnelles, les capacités professionnelles et la consommation de médicaments.

Afin de comprendre les résultats des études EERW, il est nécessaire de présenter les flux de participants. 100% des participants testés sont entrés en phase de titrage au départ, 66% ont rempli la phase de titrage, 46% sont entrés en phase double aveugle et 14% sont entrés en phase double aveugle randomisée continuant à la dose efficace de 300mg à 600mg. les auteurs calculaient le maintien de la réponse thérapeutique (MTR), sans retrait. Les 2 études EERW ont rapporté un MTR pour une réduction de la douleur $\geq 30\%$ chez 40% des participants avec prégabaline versus 20% avec placebo, avec un RR de 1,9 (IC 95% 1,5 à 2,4) et un NNT de 5,3 (3,9 à 8,2). Environ 15% de plus de participants traités par prégabaline par rapport au placebo ont connu un au moins effet indésirable, mais les effets indésirables graves étaient rares (2,3% avec prégabaline contre 0,6% avec placebo). Deux décès survenus (l'un avec placebo, l'autre avec prégabaline) étaient considérés comme non liés au médicament testé.

Une étude menée à plus de 6 mois a montré l'efficacité de la prégabaline à long terme. Les études de vulgarisation montrent une tolérance et une efficacité de la prégabaline allant jusqu'à un an.

Les objections à la preuve des essais cliniques seraient liées à la population étudiée, avec l'exclusion certaines populations (personnes atteintes de maladies mentales, de maladies rhumatismales concomitantes, des hommes, et des personnes ne pouvant pas participer aux essais cliniques). La preuve de cet examen est considérée comme étant de haute qualité, les futures études ne seront pas susceptibles de modifier le niveau de confiance de cette estimation de l'effet de la prégabaline. Les résultats de cette revue sont en accord avec les résultats des études antérieures. La prégabaline est par ailleurs recommandée par l'EULAR et apparaît dans les lignes directrices des recommandations allemandes avec un niveau de preuve élevée. Des études impliquant d'autres traitements, y compris non médicamenteux, pourraient être intéressantes pour refléter la pratique actuelle. (121)

La prégabaline a obtenu l'AMM dans la prise en charge de la FM aux Etats Unis par la FDA en 2007.(65). En France, cette molécule n'a pas l'AMM dans le traitement de la FM. Une demande d'AMM a été déposée en Europe en 2008 à l'EMA par le laboratoire Pfizer Limited. La CHMP a rendu un avis négatif en 2009 et a refusé l'extension de l'indication de la prégabaline dans la FM. Le laboratoire a fait appel mais sur les 5 études présentées, une seule comportait des patients européens et les résultats n'étaient pas satisfaisants. En effet, le bénéfice apportait par la prégabaline à court ou à long terme n'est pas démontré dans les études, et ce pour deux raisons majeures apparentes, à savoir un score de réduction de la douleur et des autres symptômes peu pertinent et une efficacité non corrélée à la dose avec un effet qui n'est pas maintenu au long court. Après nouvel examen de l'avis, la CHMP a conclu à un rapport bénéfices/risques insuffisant voire négatif et a confirmé le refus de la modification de l'AMM. (123)

L'autorisation de mise sur le marché de la prégabaline dans le traitement de la FM par la FDA avait fait l'objet d'une controverse lors du congrès de l'EULAR à Paris en 2008. Les effets indésirables, céphalées, malaises, nausées, somnolence, œdèmes et étourdissements, seraient plus fréquents qu'annoncé. Leur importance et leur fréquence obligeraient 76% des patients à ne pas dépasser la posologie de 150mg/j, posologie à laquelle la molécule n'apporterait pas d'effet supérieur au placebo. (ARKFELD ET AL. 2008) (125) La prégabaline est tout de même recommandé dans la prise en charge de la FM par l'EULAR, au même titre que certains antidépresseurs.

7. Les anxiolytiques et hypnotiques

a) anxiolytiques

Compte tenu des niveaux d'anxiété importants relevés chez les patients fibromyalgiques, les anxiolytiques sont largement utilisés dans la FM.

Les benzodiazépines ne sont pas conseillées malgré leur action anxiolytique et myorelaxante, car elles aggravent la désorganisation du sommeil, laquelle est déjà incriminée dans la pathogénie du SF. De plus, elles peuvent entraîner un phénomène d'accoutumance et de dépendance rapide. Le bromazépam et l'alprazolam prescrits en monothérapie n'ont aucun effet antalgique. En revanche, en association avec un AINS, ces molécules semblent avoir une efficacité modeste dans la FM. L'alprazolam et l'ibuprofène associés réduisent le nombre des points douloureux et la perception par les patients de la sévérité de leur maladie, comparativement au placebo. L'association du bromazépam avec le ténoxycam réduisent l'intensité de la douleur et la sévérité des symptômes, mais sans signification par rapport au placebo.(38)

Le clonazépam est également utilisé, non pour son activité antiépileptique mais pour son effet anxiolytique. Il n'existe pas de preuve de son efficacité pour la FM, mais il est facilement maniable avec des faibles doses, sous forme de gouttes. (92)

b) hypnotiques

Les hypnotiques s'avèrent rarement justifiés du fait de la rareté des symptômes classiques d'insomnie au cours de la FM, et surtout en raison du risque important de dépendance et de tolérance. (24) Les patients fibromyalgiques rapportent surtout des troubles du sommeil marqués par un sommeil non réparateur.

En cas de difficulté à l'endormissement et problème d'éveils intra sommeil, le zolpidem (Stilnox®) et zopiclone (Imovane®), hypnotiques de courte durée d'action, peuvent être envisagés avec une durée de prescription brève. Ces molécules sont des apparentées aux benzodiazépines, elles se fixent sur les mêmes récepteurs mais ne présentent pas les mêmes effets secondaires. Elles améliorent le sommeil sans modifier la symptomatologie de la douleur. Aussi les anti-histaminiques tel que l'hydroxyzine (Atarax®), désormais utilisé pour ses effets anxiolytiques et sédatifs plus que pour son effet anti-histaminique, peut être

prescrit pour les insomnies liées à l'anxiété. Cette molécule à l'avantage, par rapport aux benzodiazépines de ne pas entraîner d'accoutumance. (38)

L'oxybate de Sodium, sel du gamma-hydroxybutyrate (GHB) précurseur du GABA, fait l'objet de nombreuses publications. Les premiers travaux ont montré un effet bénéfique sur les troubles du sommeil chez les patients fibromyalgiques. Il augmente le sommeil lent et réduit le nombre de réveils nocturnes (4). Un examen systématique incluant 5 études, soit 1535 patients, a rapporté des effets du GHB sur la douleur, les problèmes de sommeil et la fatigue au cours du SF. (126) Utilisé jusqu'à présent dans le traitement de la catalepsie chez les patients narcoleptiques, l'oxybate de sodium pourrait être une option thérapeutique justifiée pour la FM (38,127) Cependant l'EMA et la FDA ont refusé sa recommandation dans la FM en raison de problèmes de sécurité, d'abus, de dépendance et de mésusages.

8. Autres traitements

a) Analogues de la dopamine

La DA est un neuromédiateur commun aux mécanismes physiologiques du stress et de la douleur. Une perturbation de la neurotransmission dopaminergique est l'une des hypothèses physiopathologiques probable de la FM.

Holman et Myers ont donc étudié l'effet de Pramipexole, agoniste des récepteurs dopaminergiques D3, au cours de la FM et les résultats semblaient très prometteurs mais nécessitaient d'autres travaux. (4) Il a été évalué avec succès, avec une douleur diminuée de 50% dans 42 % des cas (versus 14% sous placebo), une amélioration de la fonction (22% contre 0%), de la fatigue (29% contre 7%), et de l'état de santé global (38% contre 3%), avec une bonne tolérance (2005). (128) Holman soulevait néanmoins le problème des comportements compulsifs développés suite à l'utilisation de ces agonistes dopaminergiques dans le traitement de la FM (2009).(129)

Auparavant recommandé par l'EULAR, cette molécule ne figure plus dans les recommandations européennes actuelles pour la gestion de la FM, en raison du manque de preuve de son efficacité et des risques associés à son utilisation.

Ce médicament est autorisé dans le traitement de la maladie de Parkinson et certaines formes idiopathiques du syndrome des jambes sans repos.

b) Analogues de la sérotonine

Les sétrons, agonistes des récepteurs 5HT-3, sont indiqués pour leur action antiémétique notamment dans les vomissements post-chimiothérapie. L'essai d'agonistes sérotoninergiques dans le traitement de la FM paraît judicieux compte tenu du déficit en sérotonine objectivé chez les patients.

Le tropisétron, administré à 5mg en IV en bolus quotidien pendant 5 jours chez 11 femmes, a montré une efficacité modeste mais significative sur la réduction de la douleur au cours de la FM (55,6% de répondants versus 25% placebo), avec une bonne tolérance. (SPÄTH ET AL. 2009) Comme le pramipexole, le tropisétron apparaissait dans les recommandations pour la FM de l'EULAR en 2007, ce qui n'est plus le cas dans la version actuelle. (130)

Le dolasétron, administré par intermittence en IV, a également montré une efficacité dans la réduction de l'intensité de la douleur fibromyalgique et du PGIC, avec notamment une réduction de la douleur $\geq 50\%$ chez 28% des patients traités versus 16% sous placebo. La molécule était bien tolérée, sans différence significative entre les 2 groupes pour les effets indésirables. (VERGNE-SALLEL ET AL. 2011). (131)

En pratique, ces molécules ne sont pas utilisées dans le traitement de la FM, et les études ne semblent pas poursuivies.

c) Hormone de croissance

Des études tendent à démontrer l'effet positif d'un traitement par hormone de croissance (*Growth Hormone* ou GH) chez les patientes fibromyalgiques présentant un déficit en facteurs de croissance. En effet, selon certains auteurs il existerait un déficit en GH au cours de la FM, qui pourrait s'expliquer par les perturbations du sommeil puisque cette hormone est habituellement synthétisée durant les phases de sommeil profond.

Un essai multicentrique contrôlé par placebo, d'une durée de 18 mois et mené chez 120 patients, a étudié l'effet d'un traitement par GH, administrée en injection SC, au cours de la FM, chez des patients présentant un taux de IGF-1 abaissé. La GH montrait une amélioration de la douleur (réduction du nombre de points douloureux: 53% groupe traité GH versus 33% placebo, et amélioration du VAS: respectivement 39,1% contre 22,4%), de la qualité de vie, et de la fatigue, avec une bonne tolérance, mais son effet disparaissait rapidement après l'arrêt du traitement (CUATRECASAS ET AL. 2012). (132)

Les contraintes liées à sa modalité d'administration, injection en sous cutanée, son coût élevé et ses problèmes de sécurité (syndrome du canal carpien, œdèmes des extrémités inférieures, apnée du sommeil) limite son utilisation. (38) En Europe, l'hormone de croissance n'est pas recommandée pour la FM.

d) Vitamine D

Nombreuses sont les personnes carencées en vitamine D dans la population générale, et l'hypovitaminose D est très répandue chez les patients fibromyalgiques. Cependant aucune association entre carence en vitamine D et FM n'a pu être mise en évidence.(133) Un taux de vitamine D (calciférol ou 25OHD) supérieur ou égal à 32 ng/ml est retenu comme objectif de la supplémentation. La supplémentation en vitamine D3 (cholecalciférol) chez les patients carencés est en plein essor pour son intérêt dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques.

Bien qu'aucune étude n'est su démontrer l'intérêt de la supplémentation en vitamine D chez les patients fibromyalgiques, celle ci ne peut être que profitable aux patients carencés compte tenu de son action sur la qualité osseuse et musculaire. (65) Dans une étude, l'optimisation des niveaux de vitamine D dans le SF a eu un effet positif sur la perception de la douleur, mais cette hypothèse reste à confirmer. (134)

e) Oligoéléments

Bien qu'il soit possible de retrouver chez certains patients fibromyalgiques un taux bas de magnésium, une supplémentation en magnésium n'apporterait aucun bénéfice. Pas plus qu'un apport en sélénium, fer, zinc, anti-oxydant, vitamine B ou C parfois carencés chez ces patients. (125)

f) Autres molécules

- **Kétamine**

La kétamine, antagoniste des récepteurs NMDA, est utilisée empiriquement comme agent anti-hyperalgésique en périopératoire, mais aussi dans les douleurs chroniques. Le blocage

des récepteurs NMDA qui inhibe la neurotransmission glutamate-dépendante et pourrait améliorer les symptômes douloureux de la FM. Très peu de recherches scientifiques ont analysé l'efficacité à long terme de la kétamine par voie orale dans le traitement des douleurs chroniques. Le manque de preuve ne soutient pas l'utilisation systématique de la kétamine par voie orale dans la prise en charge de la douleur chronique. (135)

L'évaluation de l'efficacité de la kétamine au cours de la FM a fait l'objet d'un essai randomisé en double aveugle contrôlé contre placebo. La kétamine administrée en perfusion IV ne permettait pas une amélioration de la douleur à long terme (**NOPPERS ET AL. 2011**). (136)

- **Naltrexone**

La naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdes, a fait aussi l'objet de nombreuses recherches dans le traitement de la FM.(8) Une étude a testé l'impact de la naltrexone à faible dose (4,5mg/j par voie orale) versus placebo sur la douleur fibromyalgique et secondairement sur la qualité de vie, l'humeur, la qualité du sommeil et la fatigue. Les résultats montrent que la molécule est cliniquement bénéfique sur la douleur (réduction de 28,8% de la douleur avec naltrexone contre 18,0% avec placebo). La naltrexone est également associée à une amélioration de la qualité de vie et de l'humeur. Sa tolérance est correcte et aucun effet indésirable grave n'est apparu. (**YOUNGER ET AL. 2013**). (134) En pratique clinique, son utilisation n'est pas rapportée et la molécule n'est pas recommandée.

- **Calcitonine**

La calcitonine est une hormone peptidique qui participe au mécanisme phosphocalcique, ayant une action hypocalcémiante et hypophosphorémiante. Elle est utilisée pour soulager la douleur métastatique osseuse et pour sa capacité à maintenir la résistance de l'os. Compte tenu de ses effets antalgiques supposés (138), une étude a expérimenté l'utilisation de la calcitonine de saumon au cours de la FM administrée quotidiennement par voie SC (à 100 UI/j) pendant 4 semaines. Aucune des nombreuses variables mesurées n'a montré d'amélioration significative et la calcitonine a été à l'origine d'un nombre non négligeable d'effets secondaires, faisant rejeter cette option thérapeutique dans le traitement de la FM. (92)

- **Cannabinoïdes**

Le cannabis a longtemps été utilisé pour réduire la douleur et d'autres symptômes somatiques et psychologiques. L'évaluation de l'efficacité et de la sécurité des cannabinoïdes (nabilone, dérivés du cannabis synthétique) sur les symptômes de FM est récente. Cependant, il n'existe aucune preuve pertinente et de haute qualité suggérant que le nabilone soit utile dans la prise en charge de la FM. Précisons que la tolérance du médicament était faible dans toutes les études. Aucune étude pertinente n'a été trouvée sur les cannabinoïdes d'origine végétale.(139)

- **Capsaïcine**

La capsaïcine est un alcaloïde issu du piment utilisé en traitement topique pour soulager les douleurs neuropathiques périphériques. Son utilisation a été testée, à court terme, chez des patients gravement atteints par la FM. La capsaïcine 0,075% appliquée 3/j pendant 6 semaines améliorait significativement la douleur, la fatigue et l'état de santé général des patients. (140)

- **S-adénosylméthionine**

La S-adénosylméthionine (SAM) est une molécule présentant des effets analgésiques et antidépresseurs. La SAM administrée par voie orale chez des patients atteints de FM a eu des effets bénéfiques sur la FM dans plusieurs études. Elle améliorait la douleur, la fatigue, la rigidité musculaire matinale et l'humeur.(141)

- **mélatonine**

La mélatonine est une neuro-hormone impliquée dans la régulation des rythmes chronobiologiques. Des études récentes ont démontré l'efficacité de la mélatonine dans certains syndromes douloureux, notamment la FM. La normalisation des rythmes circadiens entraîne une amélioration du sommeil, qui est inévitablement désordonnée dans les syndromes de douleur chronique. Les travaux traitaient également des mécanismes possibles des propriétés analgésiques de la mélatonine. (142)

C. Traitements non médicamenteux

L'absence de contrôle durable de tous les symptômes de la FM par les médicaments conduit les praticiens à proposer, en association aux médicaments, d'autres méthodes thérapeutiques telles que la kinésithérapie, la balnéothérapie, la relaxation...

Ces mesures thérapeutiques non médicamenteuses devraient, en théorie, être le traitement de première intention de la FM. Les recommandations internationales récentes s'accordent à recommander en première intention les interventions non médicamenteuses (**HAÜSER ET AL. 2013**). En pratique, les médicaments restent privilégiés. Ils servent en général de tremplin indispensable pour contrôler la douleur avant la pose du diagnostic et pour orienter le patient vers des solutions non pharmacologiques adaptées à son profil clinique, pas toujours évidentes à trouver. Le praticien choisira parmi diverses méthodes thérapeutiques, en fonction de son expérience, les plus appropriées, selon les habitudes de vie, l'environnement social, le vécu et les besoins et attentes du patient (65). Ces thérapeutiques de réadaptation s'intégreront préférentiellement dans des modules de prise en charge pluridisciplinaire.

L'environnement familial, l'environnement professionnel et le stress ont un rôle clé dans la physiopathologie de la FM. Devant ce constat, on comprend la nécessité de devoir "penser et agir autrement", de changer ses habitudes de vie et de modifier son environnement pour améliorer la symptomatologie. La mise en place de ces changements est envisageable grâce à des stratégies de rééducation et de réadaptation. Ce "comment faire face", que l'on appelle l'abord cognitivo-comportemental ou thérapies cognitivo-comportementales (TTC), adaptation du *coping* anglo-saxon, est une psychothérapie qui a déjà fait ses preuves chez de nombreux patients. La prise en charge non pharmacologique passe inévitablement par la pratique d'une activité physique régulière et adaptée, véritable thérapeutique antalgique qu'un traitement médicamenteux approprié pourra faciliter. La relaxation et l'hypnose semblent aussi bénéfiques.

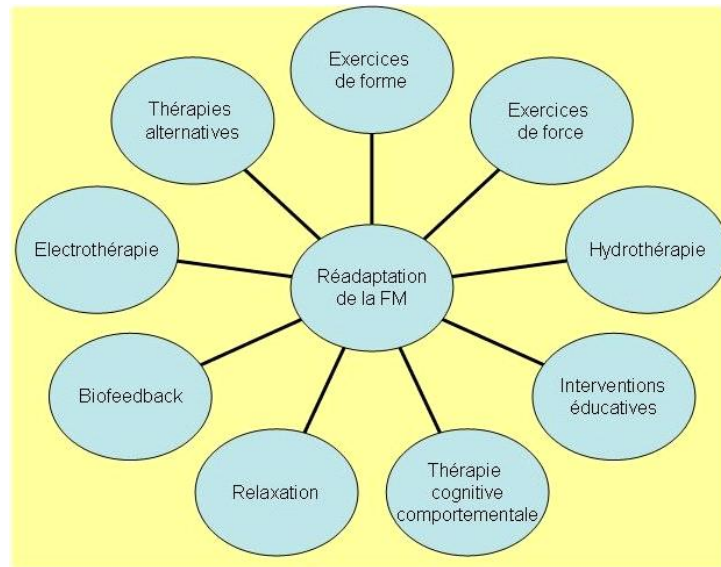


Schéma 14 : La stratégie rééducative de la fibromyalgie (28)

L'analyse de la littérature portant sur les traitements non médicamenteux est ardue compte tenu de la diversité des essais cliniques consacrés et de leur qualité méthodologique souvent contestable (échantillon de petite taille, pas de double insu, groupes contrôles non comparables, groupes témoins difficiles à accepter pour les patients, durée insuffisante des études, programmes variés, interventions et expérience des thérapeutes peu détaillée...) Les processus thérapeutiques non pharmacologiques souffrent d'une grande variabilité dans les procédures utilisées et d'une méthodologie qui ne peut avoir toute la rigueur des études médicamenteuses. (7)

1. Place et intérêt des thérapies physiques

De nombreuses études se sont intéressées à démontrer l'intérêt des thérapies physiques dans la prise en charge des patients fibromyalgiques. Convaincus du bienfait de l'inactivité sur la symptomatologie douloureuse, de nombreux patients pensent se préserver en limitant leurs efforts physiques et en privilégiant la sédentarité. Or les études réfutent cette idée et montrent que les patients inactifs rapportent une douleur plus importante et présentent des paramètres cardio-vasculaires diminués et une pénibilité à l'effort augmentée. (82)

a) Paramètres physiologiques

Plusieurs arguments physiologiques en faveur des thérapies physiques ont été mis en évidence.

Divers travaux ont étudié la relation entre la sévérité de la FM et les paramètres cardio-vasculaires. Les études ont montré qu'un patient fibromyalgique non actif présente un VO2max (volume maximal d'oxygène) diminué lors du test sur cyclo-ergomètre par rapport à un patient actif. Un VO2 max abaissé est directement corrélé à une diminution des performances d'endurance physique. Cette diminution du VO2max est fonction du degré de sévérité de la FM.

D'autre part, la distance parcourue au test de marche de 6 minutes est significativement moindre qu'attendue dans le groupe FM. Une grande distance parcourue au test de 6 minutes est corrélée à un score de douleur moins important lors du FIQ.

Aussi, la pénibilité à l'effort est démontrée plus importante chez les patients fibromyalgiques que dans le groupe contrôle et est corrélée positivement à un score de douleur élevé lors du FIQ (évaluation subjective de la douleur en fin d'exercice).(82)

Dans une étude, **BUSCH ET AL.** a rapporté que la modulation de la perception douloureuse chez le patient fibromyalgique traité par un exercice physique pouvait être objectivée par imagerie médicale. L'auteur a également remarqué que la sévérité des symptômes de la FM est en corrélation inverse avec les capacités physiques aérobiques du patient.(143)

b) Impact sur la perception douloureuse et le bien être global

Dans un poster présenté au 24ème Congrès français de rhumatologie en 2011, l'équipe de **VAILLANT ET AL.** avait montré qu'un programme personnalisé de réentraînement à l'effort a un impact favorable sur la perception de la douleur, fonction du degré de pression appliquée sur les tender-points étudiés.

Une autre étude a montré que les patients ayant un niveau élevé d'activité physique sont capables de conserver leur capacité à moduler la douleur (réponse cérébrale à la douleur) et ont un seuil de tolérance à la douleur plus élevé. Cette dernière étude est basée sur la mesure de l'activité physique par accéléromètre, un questionnaire IPAQ (*International*

Physical Activity Questionnaires) et d'une imagerie fonctionnelle (IRM) (McLOUGHLIN ET AL. 2011).

Une augmentation du bien être global, évaluée par le FIQ, a également été décrite dans le groupe de patient "exercice" versus groupe contrôle dans une autre méta-analyse (KELLEY ET AL. 2010). (82)

c) Analyse de la marche ou locométrie

La marche, phénomène automatique, s'avère être un élément révélateur de perturbations d'autres "sphères" de l'individu telles que l'humeur, la douleur... Le contrôle moteur de la marche est lié aux réserves cognitives de l'individu.(144) Depuis quelques années, l'analyse de la marche suscite un intérêt croissant pour les équipes médicales s'occupant de problématique de démence, de dépression et d'anxiété.

Une étude, menée par AUVINET ET AL., a démontré que la marche des patients fibromyalgiques était perturbée. L'auteur avait observé que la marche des patients était altérée à la fois sur la vitesse, la fréquence, la régularité et l'amplitude du pas. Dans un autre travail, les auteurs ont tenté d'utiliser les marqueurs de la marche comme moyen clinique de classer les patients fibromyalgiques en sous-groupes. L'analyse de la marche selon le paramètre "fréquence du pas" permet de différencier un patient fibromyalgique d'un patient contrôle. Ce paramètre d'étude permet d'évaluer le "degré à priori de réponse physique" à la douleur (la composante "physique" de la douleur) d'un patient et donc d'adapter la prise en charge, notamment la rééducation.(AUVINET ET AL. 2008 ET 2011) (82,144, 145)

La locométrie permet en outre de différencier des pathologies présentant certaines similitudes en terme de symptomatologie, notamment FM et dépression, affections pour lesquelles le diagnostic différentiel n'est pas toujours évident mais où les paramètres de marche diffèrent entre les deux populations. (146)

d) Rôle dans la modulation centrale de la douleur

Selon plusieurs études scientifiques, l'exercice physique induit un certain degré d'analgésie endogène via la libération d'opioïdes, de facteurs de croissance et une activation concomitante de mécanismes inhibiteurs nociceptifs supra-spinaux. L'exercice physique jouerait donc un rôle majeur dans le mécanisme de modulation centrale de la douleur. Dans

un article, **NUS ET AL.** ont montré que les mécanismes de modulation de la douleur induite par l'exercice physique pourrait être déclenchée par une augmentation du rythme cardiaque et de la tension artérielle.(82) Chez les patients fibromyalgiques, il existerait un dysfonctionnement de l'activité parasympathique post-exercice aérobie (récupération par la pression artérielle diastolique et le rythme cardiaque) à l'origine d'un défaut de modulation de la douleur.(147)

Les auteurs avaient, à l'inverse, observé chez certains patients présentant une douleur musculo-squelettique chronique et généralisée, une dysfonction de l'analgésie endogène lors de la contraction musculaire mise en évidence lors d'un exercice aérobie. Ainsi se pose la question de l'intérêt de la prescription ou non d'exercices physiques aérobiques ou musculaires chez les patients fibromyalgiques.(82)

Les auteurs concluent tout de même à l'efficacité de ces programmes de reconditionnement physique et préfèrent un exercice de faible intensité de type aérobie plutôt qu'un travail musculaire excentrique ou isométrique.(82, 147)

e) Panel d'Ottawa

En 2008, le Panel d'OTTAWA a tenté de justifier les recommandations concernant l'exercice physique aérobie et le renforcement musculaire chez les patients fibromyalgiques. Les études sélectionnées, de bonne qualité méthodologique, montrent que la pratique d'exercices aérobiques entraîne un soulagement de la douleur, une amélioration de la qualité de vie et de la condition physique notamment de l'endurance et ainsi la mobilité fonctionnelle quotidienne des patients.(148)

Dans une seconde partie, les auteurs se sont penchés sur l'intérêt du renforcement musculaire chez les patients fibromyalgiques adultes. Les études retenues ont montré une amélioration de la douleur et de la qualité de vie, une augmentation de la force musculaire, et une diminution de la dépression.(149)

f) Recommandations

Ces conclusions d'études confirment l'effet positif de l'exercice physique dans la prise en charge thérapeutique du SF. Les thérapies physiques conservent une place majeure dans l'arsenal thérapeutique multidisciplinaire mis à disposition du médecin en charge du patient fibromyalgique. Reste maintenant à définir quels sont les types de thérapies physiques et

leurs modalités apportant un réel soulagement, d'un point de vue scientifique, non seulement sur les douleurs mais aussi sur les autres symptômes fréquents associés.

Une méta-analyse effectuée par **BUSCH ET AL.**, a permis de formuler des recommandations quant à la prescription de ces thérapies physiques. Elles doivent faire l'objet d'une approche individualisée et l'intensité de l'activité doit être adaptée aux conditions physiques du sujet et augmentée progressivement. L'idéal serait un programme auto-initié et auto-géré par le patient lui-même. L'auteur a souligné l'importance de promouvoir l'"auto-efficacité" pour faciliter l'adhésion du patient au programme d'exercice. Pour atteindre l'effet bénéfique escompté, le programme doit surtout durer dans le temps (**BUSCH ET AL. 2011**). (143)

Des recommandations cliniques spécifiques concernant la thérapie par l'exercice de la FM ont été conçues sur la base des données de diverses revues et de la commission d'Ottawa. (28)

- La prescription de l'exercice doit être individualisée en se fondant sur un examen soigné du patient, y compris une évaluation du niveau de sa condition physique;
- Les exercices devraient être débutés à un niveau légèrement inférieur à la capacité du patient, en les augmentant de façon progressive et avec précaution, sans dépasser les limites de la douleur, jusqu'à ce qu'ils atteignent une intensité modérée;
- On doit déconseiller au patient de se créer des attentes "irréalistes" par rapport à ses progrès dans l'immédiat;
- On doit mettre le patient en garde contre une augmentation de la douleur et de la fatigue à court terme, tout en le rassurant sur le fait que ces symptômes reprendront leur niveau normal en quelques semaines;
- On doit inciter le patient à incorporer l'exercice physique dans son mode de vie habituel.

Rappelons que les recommandations internationales pour la gestion de la FM, notamment l'EULAR, s'accordent à recommander en première intention les thérapies physiques.

2. Réentraînement physique et reconditionnement à l'effort

L'exercice physique seul a fait la preuve de son efficacité dans la prise en charge de la FM, et constitue un véritable traitement antalgique. Il est de préférence associé à une médication et une approche psychologique adaptées (psychothérapie, gestion du stress, traitement comportemental, éducation...). Les exercices physiques de type aérobique et de renforcement musculaire sont particulièrement efficaces et bien étudiés.

Ces programmes de reconditionnement à l'effort physique doivent être adaptés à chaque individu, en fonction de ses capacités fonctionnelles à l'effort et de ses objectifs, et progressifs en intensité, tenant compte de l'accentuation habituelle des douleurs musculotendineuses pendant les premières semaines d'entraînement.

a) L'exercice aérobique et renforcement musculaire

L'exercice physique aérobique est une option thérapeutique très intéressante dans la prise en charge de la FM. Ce type d'exercice est d'ailleurs recommandé par les experts de l'EULAR qui concluent à un bon niveau de preuve. L'exercice aérobique est un exercice physique de longue durée et d'intensité modérée pendant lequel le système cardiorespiratoire est en mesure de répondre aux besoins en oxygène des muscles.

Ces activités de type aérobique peuvent être pratiquées à sec ou en milieu aquatique, de préférence en eau chaude.

Les programmes d'exercice aérobique doivent être individualisés à chaque patient. Chez les patients fibromyalgiques, il faut privilégier des exercices d'intensité faible à modérée (contrôlée ou non par la fréquence cardiaque), progressivement croissante, car la tolérance à l'effort de ces patients est bien souvent altérée. L'*American Pain Society* (APS) recommande une intensité de 60 à 70% de la fréquence cardiaque maximale ajustée à l'âge. La fréquence et la durée des séances doivent être raisonnables et adaptées à chaque patient. (82)

Par ailleurs, pour que les effets bénéfiques de ces thérapies physiques perdurent dans le temps, il est nécessaire de poursuivre l'entraînement sur le long terme. Une méta-analyse a évalué l'efficacité des exercices aérobiques (vélo, gymnastique aérobique, marche, course à pied, aquagym...) dans la prise en charge de la FM. L'analyse incluait 35 essais contrôlés randomisés, soit 2494 participants, d'âge médian de 45 ans (HAÜSER ET AL. 2010). Les résultats ont montré à la fin du traitement, que la pratique régulière d'une activité physique réduit

de façon significative la douleur (DMS -0,31 (IC95% -0,46 à -0,17)), la fatigue (DMS -0,22 (IC95%-0,38 à -0,05)), l'humeur dépressive (DMS -0,32 (IC95% -0,53 à -0,12))et améliore la qualité de vie (DMS -0,40 (IC95% -0,60 à -0,20))et la condition physique (DMS 0,65 (IC95% 0,38 à 0,95)), qu'elle soit pratiquée à sec ou en milieu aquatique et quelque soit son intensité. L'effet sur le sommeil n'était pas significatif (DMS 0,01 (IC 95% -0,19 à 0,21)). Mais à long terme, les effets significatifs notés sur la douleur, la fatigue et le sommeil n'étaient pas maintenus. La poursuite de la pratique sur le long terme est donc nécessaire pour conserver les effets positifs sur la douleur. Dans l'étude de suivi, seules l'amélioration de la fonction physique, de l'humeur dépressive et de la qualité de vie étaient maintenues. Chez les patients ayant continué la pratique d'exercices physiques aérobiques jusqu'au terme de *follow up*, les douleurs et l'humeur dépressive se maintenaient diminuées. L'exercice pratiqué en continu est donc nécessaire pour conserver les effets sur la douleur.

Peu d'études ont rapporté un protocole d'exercice détaillé, limitant ainsi les analyses de sous-groupes de différents types d'exercice. L'analyse n'a rapporté aucune différence significative entre l'exercice aérobique pratiqué à sec ou en milieu aquatique, ni entre l'exercice aérobique d'intensité légère ou d'intensité modérée. L'exercice de faible intensité n'était pas efficace.

L'objectif serait une pratique de 20 à 30 minutes jusqu'à 45 minutes, 2 à 3 fois par semaine, d'intensité légère à modérée, à atteindre de façon graduelle, pour une durée minimale de 4 semaines, et idéalement de 12 semaines. Enfin, la combinaison des exercices aérobiques avec un programme d'étirements ou de renforcement musculaire n'était pas plus efficace que les exercices aérobiques seuls. Le risque de biais était faible, mais il y avait des limites dans la qualité méthodologique (données manquantes, informations sur les interventions, évaluation de l'intensité, études de suivi, signalement des effets indésirables insuffisants...)(82,150)

Ces résultats ont été confirmés dans une revue systématique récente de *The Cochrane library* qui évaluait l'efficacité et la sécurité des exercices physiques au cours de douleurs chroniques (GENEEN ET AL. 2017). Sur les 21 revues incluses, 3 concernaient la pratique de l'exercice physique en milieu aquatique, de l'exercice aérobique, et/ou du renforcement musculaire (force, résistance, endurance). Les résultats montraient une amélioration de la douleur, de la fatigue physique, de la fonction psychologique (dépression), du bien être général avec une diminution de score global du FIQ (fonction multidimensionnelle), pour les 3 types d'entraînement physique évalués. Notons que les effets indésirables étaient très rares voire inexistants.(151)

Un essai contrôlé randomisé a approuvé l'impact positif d'un programme d'exercice physique poursuivi à long terme (durée de 24 semaines, intensité modérée, pratiqué 2 fois par semaine) chez des femmes fibromyalgiques, à savoir une amélioration significative du score global du FIQ et du SF-36, et des sous-scores du SF-36 pour l'état de santé général,

l'état fonctionnel, la condition physique (paramètres cardiovasculaires, fonctions musculaires, performance physique...) et la santé mentale (dépression) (SANUDO ET AL. 2011).(82,152)

La plupart des données scientifiques attestent que les programmes d'exercices physiques de plus longue durée sont les plus efficaces.

b) *La marche nordique*

La marche nordique ou *Nordic Walking* est un exemple particulier d'exercice aérobique intéressant dans le traitement de la FM. C'est une marche qui se pratique avec deux bâtons permettant de faire des pas d'une amplitude plus importante que la marche classique et qui met en mouvement à la fois le haut et le bas du corps.(82)

Une étude a montré une amélioration significative de la distance parcourue au test de 6 minutes chez un groupe de patients pratiquant la marche nordique. En revanche, il n'y avait pas d'amélioration du score de douleur et du score global au FIQ; on note uniquement une amélioration du score "physique" (limitation dans l'exercice physique), avec un impact sur l'endurance physique qui se traduit par une diminution de la fréquence cardiaque, amélioration qui n'est cependant pas maintenue au terme du *follow up* de 6 mois. La pratique de la marche nordique, d'intensité variable modérée, deux fois par semaine pendant 15 semaines permet une amélioration des capacités fonctionnelles du patient et une diminution du niveau de limitation de l'activité physique.(153)

c) *Le Tai Chi*

Le Tai Chi, art martial pratiqué depuis des millénaires en Chine, est une autre technique thérapeutique physique intéressante à envisager chez les patients fibromyalgiques. Cet art combine une méditation associée à une gestuelle douce, lente et gracieuse, des exercices de respiration profonde et de relaxation, afin de mobiliser et faire circuler l'énergie à travers le corps.(82)

Les études analysant les effets de la pratique du Tai Chi chez les patients fibromyalgiques, la plupart pour des séances de 60 minutes 2 à 3 fois par semaines, donnent des résultats encourageants. Une étude a évalué l'efficacité d'un programme de Tai Chi, d'intensité modérée mené sur 12 à 24 semaines à raison de 3 séances hebdomadaires, sur la douleur au cours de la FM. Une amélioration d'environ 12% de la douleur était observée après chaque

session (mesurée par VAS). Les auteurs ont souligné que des programmes plus longs pourraient favoriser des changements cumulatifs sur la douleur (Segura Jiménez et al. 2014).(154)Une autre étude menée à 28 semaines a montré une amélioration du seuil de douleur, du nombre de points douloureux et du score algométrique. Une amélioration du périmètre de marche au test de 6 minutes, du score global du FIQ et des 6 sous scores (douleur, fatigue, fatigue matinale, anxiété, dépression, raideur musculaire) et des scores du SF-36 (sur la vitalité, la santé générale, mentale et physique) était également rapportée. En revanche, on note que seule l'amélioration des sous scores du SF-36 se maintient à long terme (28 semaines en post intervention). (155) Une diminution, certes non significative, de la consommation médicamenteuse a également été relevée. (82)

Il existe d'autres disciplines de gymnastiques énergétiques, proches du Tai Chi, alliant décontraction musculaire, apaisement mental et sérénité, tel que le Taïso, le Qi Gong qu'il serait intéressant de proposer et d'étudier au cours de la FM. Une revue systématique a publié une méta-analyse étudiant l'efficacité et la sécurité des thérapies de mouvements méditatifs, Qi Gong, Tai Chi et Yoga dans le SF. L'acceptation, la tolérance et la sécurité de ces thérapies étaient élevées. Cependant, les résultats de cette étude sont peu convaincants et ne permettent pas de recommander tous les types de thérapies de mouvements méditatifs. En effet, seul le yoga a montré des effets significatifs sur la douleur, la fatigue, la dépression et la qualité de vie. Le Tai Chi n'était efficace que sur le sommeil. Le Qi gong n'a donné aucune preuve d'efficacité. Par conséquent, ce type de thérapies peut être envisagé en complément des traitements standards, mais d'autres études sont nécessaires pour valider leur efficacité. (156)

d) Le renforcement musculaire

Les exercices d'étirements musculaires sont également recommandés mais donnent souvent des résultats moins convaincants que les exercices aérobiques. Ils sont aussi moins souvent proposés car ils sont considérés comme susceptibles d'augmenter les douleurs.

Les programmes de renforcement musculaire proposent des étirements actifs (contraction du muscle associée à son étirement) et passifs (mise en tension des muscles avec le poids du corps) efficaces contre les raideurs musculaires et la limitation d'amplitude des mouvements. Ils permettent également d'augmenter progressivement la force musculaire.

Quelques consignes sont à respecter:

- privilégier les contractions musculaires sous-maximales;
- augmenter le temps de pause entre chaque répétition;

- favoriser la progression de l'intensité;
- s'attarder davantage sur l'augmentation des répétitions, plutôt que de l'augmentation la charge;
- utiliser plutôt des exercices de renforcement à l'aide d'élastiques de résistance, type «Therabands®» (favorable pour une pratique à domicile en vue de l'autonomisation). (157)

Les étirements musculaires actifs type stretching sont efficaces également.

Une revue systématique publiée par *The Cochrane library* a évalué les effets de l'exercice de renforcement musculaire au cours de la FM. Le renforcement musculaire est exercé progressivement avec pour objectif d'améliorer la force et l'endurance musculaire (**BUSCH ET AL. 2013**). Les essais inclus comparaient l'exercice de renforcement musculaire (avec des poids ou des élastiques) par rapport à un groupe contrôle ou par rapport à d'autres types d'entraînement physique. Au total, 5 études répondaient aux critères d'inclusion, soit 219 femmes atteintes de FM, dont 95 ont été affectées à des programmes de renforcement musculaire, d'intensité et de durée variables (de 8 à 21 semaines). Des différences statistiquement significatives favorisant les interventions musculaires par rapport au groupe témoin ont été montrées pour l'état fonctionnel global (-16,75 points sur le FIQ/100 (IC 95% -23,31 à -10,19)), la fonction physique (-6,29 unités/100 (IC95% -10,45 à -2,13)), la douleur (-3,3 cm /10, (IC 95% -6,35 à -0,26)), les points douloureux (-1,84 sur 18 points tendres (IC 95% -2,6 à -1,08)) , et la force musculaire (force de 27,32 kg sur la jambe concentrique bilatérale extension (IC de 95%: 18,28 à 36,36)). Les exercices aérobiques (marche progressive sur tapis roulant ou marche à l'extérieure) étaient en revanche significativement supérieurs pour la réduction de la douleur (0.99 cm (IC95% 0.31 à 1.67)). L'étude comparant un groupe d'exercices d'étirements musculaires avec un groupe d'exercices de flexibilité (étirements statiques) a montré des différences statistiquement significatives en faveur du renforcement musculaire pour l'état fonctionnel et la douleur. En général, les effets indésirables n'étaient pas enregistrés, mais aucun effet indésirable grave n'a été signalé. La preuve de cette méta-analyse était de faible qualité en raison du faible nombre d'études et du risque de biais. (158)

e) *Activités ménagères et professionnelles quotidiennes*

Le maintien de l'exercice physique pratiqué quotidiennement et de manière naturelle, tel que les tâches ménagères et une activité professionnelle, est vivement recommandé car il entraîne une amélioration de la douleur et du score global du FIQ. Cependant cet effet positif n'est pas rémanent, d'où la nécessité de maintenir à long terme une activité régulière adaptée. (143)

3. La balnéothérapie

On connaît depuis plusieurs années l'intérêt des traitements en piscines, thermales ou non, le plus souvent chauffées, dans les maladies rhumatismales.(82) Les bains chauds, avec ou sans exercice, sont d'ailleurs recommandés par l'EULAR pour la FM.

La balnéothérapie est très appréciée des patients pour l'effet porteur et décontracturant de l'eau chaude. Elle leur permet par ailleurs de réaliser des exercices d'entretien articulaire ou de tonification musculaire qui seraient irréalisables à sec. La chaleur de l'eau a un effet au niveau hémodynamique, provoquant une augmentation du débit sanguin et une relaxation musculaire. Il est démontré que l'immersion en eau chaude provoque un relâchement presque instantané des muscles, efficace sur la douleur, la raideur ou les spasmes et la mobilité musculaire (159).

Le soulagement ressenti par le patient est attribuable à des mécanismes neuro-sensitifs. Lors de l'immersion, les mouvements de l'eau et le changement de température stimulent les terminaisons nerveuses sensibles au niveau de la peau. Cette stimulation provoque une diminution de la perception douloureuse et contribue à une augmentation du seuil de perception de la douleur. L'activation des mécanorécepteurs au niveau de la peau par les turbulences de l'eau semble également influencer les mécanismes de transmission de l'influx nerveux au niveau de la moelle épinière. Enfin, le retentissement psychologique de cette pratique est positif, facteur capital en début de prise en charge pour une progression favorable. (38)

Cependant, l'efficacité de l'hydrothérapie fait encore débat au sein du corps médical et peu d'études sont disponibles concernant les mécanismes neurophysiologiques. En effet, le mécanisme par lequel la balnéothérapie semble efficace sur les douleurs de la FM n'est toujours pas connu. La chaleur de l'eau provoquerait une série de réactions endocrines, principalement via l'ACTH, le cortisol, la prolactine, l'hormone de croissance (GH) ou encore la sécrétion de bêta-endorphine, à mettre en relation avec les perturbations de l'AHHS retrouvées dans la FM. L'augmentation de la bêta-endorphine a un

Effet analgésique et myorelaxant. Un essai a montré une diminution du taux circulant de certains médiateurs inflammatoires, IL-1, PGE2 (prostaglandines) et LTB (leucotriènes) probablement impliqués dans la pathogenèse de la maladie, chez les patients fibromyalgiques en traitement de balnéothérapie (ARDIC ET AL. 2007). (82, 159, 160)

Une revue systématique a évalué l'efficacité des exercices pratiqués en milieu aquatique au cours de la FM, sur divers paramètres. L'analyse regroupait 16 études, soit 881 participants (dont 866 femmes) comparant l'exercice aquatique versus contrôle ou autres exercices (Tai

Chi pratiqué dans l'eau, exercices terrestres)(BIDONDE ET AL. 2014). Les études de comparaison avec un groupe contrôle ont montré une amélioration significative de tous les paramètres d'évaluation dans le groupe "exercice aquatique" versus témoin:

-état fonctionnel global (ou bien être global mesuré sur le FIQ :MD -5,97 (IC95% -9,06 à -2,88) et NNT de 5 (IC95% 3 à 9))

-fonction physique: MD -4,35 (IC95% -7,77 à -0,94) et NNT de 6 (IC95% 3 à 22))

-douleur: MD -6,59 (IC9% -10,71 à -2,48) et NNT de 5 (IC95% 3 à 8)

-rigidité: MD - 18,34(IC95% -35,75 à -0,93) et NNT de 3 (IC95% é2 à24)

-force musculaire (mesuré par extension du genou et du poignée): DMS 0,63 (IC95% 0,20 à 1,05 et NNT de 4 (IC95% 3 à 12)

-fonction sub-maximale cardiovasculaire (mesuré par test de marche de 6 minutes): MD 37,03 (37mètres) (IC95% 4,14 à 69,92)et NNT de 5 (IC95% 3 à 9)

Seuls les résultats sur la rigidité musculaire et la force musculaire ont atteint le seuil de pertinence clinique de 15%. Le taux de retraits était faible et similaire dans les 2 groupes, les effets indésirables étaient mal renseignés mais aucun effet indésirable grave n'a été signalé. Aucune preuve pour les critères secondaires de bien être (santé mentale, auto-efficacité...) n'était signalée. Un effet bénéfique modéré sur le sommeil, l'anxiété, la dépression et les troubles de la cognition ont été mis en évidence, sans effet sur la fatigue. Les preuves concernant la flexibilité, l'endurance musculaire et la fonction cardiorespiratoire maximale étaient insuffisantes.

Aucune différence statistiquement significative pour tous les paramètres en faveur de l'hydrothérapie n'a été rapportée dans les études de comparaison exercice aquatique/exercice terrestre. Au contraire, la force musculaire était significativement plus élevée dans le groupe exercice à sec.

D'autres études comparaient l'exercice aquatique avec un exercice de Tai Chi pratiqué en eau ou avec un exercice pratiqué en eau de mer. Seul le paramètre rigidité était amélioré dans le groupe Tai Chi en eau.

Une preuve de qualité faible à modérée suggère que les exercices aquatiques par rapport au contrôle améliorent la douleur, la raideur musculaire, le bien être, et la forme physique au cours de FM. Une preuve de faible ou très faible qualité suggère l'efficacité des exercices en eau par rapport au milieu terrestre. (161)

Un essai randomisé a évalué l'efficacité et la tolérance de l'application généralisée de boue associée au bain thermal. Il a été démontré que le traitement par la balnéo-fangothérapie induit une amélioration significative de tous les paramètres considérés mesurés par le questionnaire du FIQ, le nombre de tender-points, l'EVA... (159)

- *Les cures thermales*

Les cures thermales sont conseillées dans le traitement de la FM. Elles peuvent aider et soulager les patients fibromyalgiques. Elles peuvent être aussi l'occasion d'informer la famille sur les difficultés rencontrées par le patient. Une cure thermique proposera un programme encadré d'exercices physiques et de relaxation pratiquée en eau chaude et pourra être complétée d'une kinésithérapie, d'exercices de reconditionnement à l'effort, par des parcours de marche ou des activités de stretching, et d'un soutien psychologique au travers de groupes de parole par exemple. L'éloignement de stress quotidien et l'augmentation du temps consacré au repos lors d'un séjour thermal ont un impact positif sur le bien être du patient. (159)

4. Les Thérapies Cognitivo-Comportementales (TCC) ou la psychoéducation

La douleur est définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP 1976) comme "une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à un dommage tissulaire présent ou potentiel, ou décrite en terme d'un tel dommage". Aussi il faut distinguer la douleur aiguë, symptôme d'une lésion, de la douleur chronique, maladie à part entière. La douleur n'est donc pas seulement une expérience sensorielle, c'est aussi une expérience psychologique. Une souffrance morale est fréquemment associée à la douleur chronique. Cette association entraîne au long court l'installation d'un cercle vicieux, la souffrance morale passe du statut de conséquence de la douleur à celle de cause et/ou vecteur d'entretien de celle ci, témoignant d'une souffrance globale.

Les psychopathologies les plus rencontrées chez les patients douloureux chroniques sont l'anxiété et les troubles de l'humeur. Les patients déprimés présentent un niveau de retentissement de la douleur sur leurs activités quotidiennes supérieur à ceux non déprimés. On retrouve fréquemment chez ces patients une baisse du niveau d'activité accompagnée de pensées négatives, d'erreurs de logiques et de stratégies d'adaptation similaires aux patients déprimés non douloureux.(162)

Les programmes de TCC mettent l'accent sur les stratégies d'adaptation encore appelées stratégies de *coping* (*to cope with*, faire face à). Elles correspondent aux réponses comportementales et cognitives que le sujet met en place devant une situation perçue comme stressante pour maîtriser au mieux l'émotion suscitée par ladite situation. Elles constituent un facteur de protection psychologique pour les patients. Ces stratégies de *coping* dépendent des ressources psychologiques, sociales et environnementales du sujet. Au cours de ces thérapies, les patients apprennent donc à s'adapter et à gérer le fond douloureux et les crises, en identifiant les facteurs d'aggravation (4), et à moduler l'expérience stressante associée. Une stratégie de *coping* dite "efficace" favorise une élévation du seuil de tolérance face à la douleur (et non pas une diminution de l'intensité douloureuse). Elle permet une meilleure adaptation psychologique du patient face à sa douleur chronique ainsi qu'une diminution des conséquences émotionnelles et socioprofessionnelles de la douleur chronique.

La dépression et les troubles anxieux fréquemment retrouvés chez les patients douloureux chroniques influencent nettement les stratégies de *coping* déployées face la douleur. De plus, des comportements de *coping* cognitivo-émotionnels dysfonctionnels seraient positivement corrélés à l'intensité douloureuse, et entraîneraient des comportements d'évitements (kinésiophobie) et de catastrophisme (ruminations axées sur la signification et le devenir de leur douleur), et un faible niveau de sentiment d'auto-efficacité personnelle avec une demande de réconfort. Ce dernier facteur est une croyance irrationnelle et subjective qu'entretient le patient sur son aptitude à adopter un comportement spécifique en vue d'un objectif, et comme toute croyance, ce sentiment est modifiable et sensible aux interventions thérapeutiques. C'est à ce niveau que les TCC semblent indispensables, en agissant sur ces croyances pour orienter le patient vers des stratégies de *coping* opérantes. Autrement dit elles ont un rôle de médiateur entre le catastrophisme et les stratégies de *coping*.

L'objectif de ces TCC sera d'amener le patient à penser qu'il est capable d'adopter des comportements efficaces face à la douleur. Les programmes mettent en œuvre un reconditionnement comportemental (favoriser les activités de bien être et diminuer les comportements douloureux) associé à une restructuration cognitive (élargissement du champ d'interprétation) dans le but de développer des moyens efficaces pour faire face à la douleur et diminuer les émotions désagréables associées.(163, 164,165)

En outre, les TCC permettront de diminuer la prise médicamenteuse et d'améliorer la qualité du sommeil des patients.

Les approches psychologiques dans la prise en charge de la FM sont donc très intéressantes et sont bien documentées dans la littérature. Une revue systématique a évalué les effets des TCC dans la prise en charge de la FM, en post-intervention et à long terme (suivi à plus de 6 mois) (**BERNARDY ET AL. 2013**). Au total 23 essais contrôlés randomisés ont été inclus dans

l'examen, soit 2031 participants. Les études portant sur le *biofeed-back*, l'hypnose, la réduction du stress et la relaxation étaient exclues. A la fin du traitement, les résultats montraient une efficacité des TCC, par rapport au groupe témoin, sur la douleur (DMS -0,29 (IC95% -0,47 à -0,11)), l'humeur (DSM -0,33 (IC95% -0,49 à -0,17)), et l'état fonctionnel (DSM -0,30 (IC95% -0,51 à -0,08)). Le taux de retraits était équivalent dans les 2 groupes (15,4 % dans le groupe TCC versus 14,5% témoin)(RR 0,94 (IC95% 0,65 à 1,35)). Les résultats secondaires montraient une amélioration modérée de l'auto-efficacité, la fatigue, la qualité de vie et le sommeil (statistiquement non significative). Lors du suivi à long terme, les TCC étaient toujours efficaces sur la douleur, l'humeur et l'incapacité, et sur l'auto efficacité, la fatigue, le sommeil et la qualité de vie, avec des effets plus élevés qu'en post-intervention. L'analyse n'a pas fourni d'information précise sur les effets indésirables. Les preuves de l'examen étaient de faible qualité.

Les auteurs concluent à l'efficacité modérée des TCC dans la prise en charge de la FM, notamment à long terme, et recommandent des interventions d'une durée de 5 à 25 heures. Le rapport bénéfices/risques et l'efficacité à long terme des TCC sont beaucoup plus élevés que pour les médicaments. Notons que l'absence d'effet supérieur des TCC par rapport à l'exercice aérobique, son accès moins évident, et son coût plus élevé (non couvert par les assurances maladie), font qu'elles ne sont recommandées qu'après l'exercice physique. (166)

Cet examen confirme les résultats d'études antérieures, notamment l'analyse de **GLOMBIEWSKI ET AL.** qui avait montré que les TCC étaient significativement plus efficaces avec des effets supérieurs aux autres psychothérapies, notamment dans la réduction de l'intensité de la douleur à court terme et la réduction des troubles du sommeil. Les auteurs avaient par ailleurs souligné les divergences entre les conclusions des différents auteurs d'études. Pour plus de validité scientifique, les futures études devraient répondre aux normes méthodologiques actuelles. Elles devraient également aborder les mécanismes d'action des psychothérapies sur la fibromyalgie encore méconnus. (167)

Une évaluation personnalisée, complète et pluriprofessionnelle est nécessaire pour fixer les objectifs. Les stratégies de TCC passent par:

- la reformulation des croyances et la réinterprétation des sensations douloureuses, l'apprentissage de stratégies de *coping* opérantes;
- le réentraînement physique (pour limiter la kinésophobie, les évitements et le déconditionnement), au moyen d'activités de loisirs, et grâce au maintien et au fractionnement des tâches ménagères, et au maintien d'une activité professionnelle adaptée;
- les psychothérapies; la (psycho) éducation; la méditation; le *biofeed-back*; l'hypnose
- le détournement de l'attention (distraction, (auto) relaxation, imagerie mentale);

- l'exposition progressive graduée et opérante aux situations redoutées et évitées (*pacing*), notamment à l'exercice physique;
- la gestion du stress;
- l'auto-encouragement (renforcer l'assurance et le sentiment d'auto-efficacité);
- un changement de style de vie;
- l'information au patient;
- des groupes de parole, des jeux de rôle... (4,82,162,165)

L'efficacité des psychothérapies à long terme fait que dans certains pays américains, les TCC sont le traitement de première intention dans la FM. En France, en revanche, les TCC sont peu proposées selon une étude menée auprès des professionnels de santé, publiée par l'HAS en 2010, malgré le niveau de preuve et de développement dans des structures nord-américaines. D'après cette enquête, les approches non médicamenteuses les plus proposées en France sont l'éducation thérapeutique, la relaxation, l'hypnose et les programmes pluridisciplinaires de reconditionnement à l'effort associant différents traitements psychologiques et de kinésithérapie. (162)

- *Exemple: Le programme VIADOMUS*

Le programme VIADOMUS qui signifie « Vivre Avec des DOuleurs MUSculaires », est un exemple de programme intégratif basé sur les approches cognitives et comportementales dans le traitement de la douleur chronique. Ce programme de TCC a pour principal objectif de favoriser le développement des compétences (stratégies de *coping*) des patients dans la gestion de leur syndrome douloureux chronique et d'augmenter leur sentiment d'auto-efficacité. Les patients ont intégré des modules thérapeutiques proposant des exercices cognitivo-comportementaux variés (relaxation, éducation thérapeutique, exposition comportementale graduée...), animés sur un mode pluridisciplinaire. L'évolution des patients était évaluée à l'aide d'auto-questionnaires (objectivation des progrès accomplis par le patient et les professionnels de santé), qui ont fait l'objet d'une analyse statistique pour étudier l'impact global du programme. Les résultats du premier programme ont été présentés au 14ème Congrès international de la douleur à Milan en 2012. Ils montraient une nette augmentation, statistiquement significative, du sentiment d'auto-efficacité face à la douleur (92% à 9 mois de suivi), principal critère d'étude mesuré par le PSEQ (*Pain Self-Efficacy Questionnaire*). Une diminution de l'anxiété et du sentiment d'incapacité a également été rapportée. Aucun effet n'a été mis en évidence sur le recours aux médicaments. (162, 168)

5. Les thérapies de relaxation et de méditation et le *biofeed-back*

Les techniques de relaxation et de méditation ont été évaluées au cours de la FM et ont donné des résultats intéressants. L'effet bénéfique de la relaxation est lié à son action sur les différentes composantes associées à la FM que sont l'hyperréactivité au stress, l'anxiété, les troubles du sommeil. Il existe diverses méthodes de relaxation: le training autogène de Schultz, la sophrologie, la relaxation de Jacobson... Le *biofeed-back* donne aussi des résultats intéressants.

Une revue systématique publiée par *the Cochrane library* a étudié l'efficacité des thérapies "mentales et physiques" ou "esprit -corps" au cours de la FM, juste après l'intervention et à 3 et 6 mois de suivi (THEADOM ET AL. 2015). Au total 61 essais contrôlés randomisés ont été sélectionnés soit 4234 participants, majoritairement des femmes. Les interventions analysées étaient : les psychothérapies (y compris TCC), le *biofeed-back*, la méditation, les thérapies de mouvement (Tai Chi, Yoga...), la relaxation. Les interventions transmises par un thérapeute n'ont pas été incluses (acupuncture, massage...). La plupart des études présentaient un faible risque de biais et la preuve de l'examen était de faible qualité.

Les résultats étaient les suivants:

- les thérapies psychologiques amélioraient la fonction physique (jusqu'au 6ème mois de suivi) (DMS -0,43 (IC 95% -0,57 à -0,28)), la douleur uniquement après l'intervention (DMS -0,33 (IC 95% -0,52 à -0,15)) et l'humeur (DMS -0,45 (IC95% -0,64 à -0,26)) par rapport aux soins habituels (critères primaires). Les retraits de l'étude étaient plus élevés dans le groupe "intervention" (RR 1,38 (IC 95% 1,12 à 1,69)). Les effets indésirables étaient similaires dans les 2 groupes (RR 0,38 (IC95% 0,06 à 2,5)). Le sommeil était amélioré après l'intervention et au 3ème mois de suivi. La fatigue, l'auto-efficacité, les points douloureux et la qualité de vie n'étaient pas améliorés (critères secondaires). Aucune amélioration n'était mise en évidence, quels que soient les résultats, lorsque les thérapies psychologiques étaient comparées au groupe contrôle.
- le *biofeed-back* n'a pas montré d'avantage pour les critères d'évaluation primaires par rapport aux soins habituels. Les retraits étaient plus fréquents dans le groupe "*biofeed-back*". Aucune donnée sur les effets indésirables et les critères secondaires n'était fournie. Seule une amélioration de la "vitalité" était mise en évidence en post-traitement mais n'était pas soutenue après 3 mois. La comparaison *biofeed-back* et contrôle n'a montré qu'une amélioration de la douleur (DM 2,66 (IC 95% 1,21 à 5,71)). Les retraits entre les 2 groupes étaient similaires.

- les thérapies de méditation (*mindfulness*), versus soins habituels, n'ont montré aucune amélioration pour tous les critères, les retraits ne différaient pas entre les 2 groupes et les effets indésirables n'étaient pas étudiés.
- les thérapies de mouvement ont montré un avantage par rapport aux soins habituels sur la fonction physique (DMS -0,19(IC 95% -0,5 à -0,2)), la douleur (DM -2,30 (IC 95% -4,19 à -0,41)), l'humeur (DM -9,84 (IC 95% -18,51 à -1,17)), la fatigue (DM -10,80 (IC95% -18,57 à -1,17))et la qualité du sommeil (DM -4,68 (IC95% -8,14 à -1,22)). Les retraits étaient plus fréquents dans le groupe "intervention" (RR 1,95 (IC 95% 1,13 à 3,38)). Les effets indésirables étaient équivalents dans les 2 groupes. Le nombre de points douloureux n'était pas diminué. Dans l'étude de comparaison avec le groupe témoin, les thérapies de mouvements étaient plus efficaces sur la fonction physique (DMS -0,65 (IC 95% -0,94 à -0,35)), la douleur (DM - 1,45 (IC95% -2,08 à -0,81)) et l'humeur (DMS -0,49 (IC95% - 0,83 à -0,15)) (en post-intervention et au 3ème mois de suivi). Les retraits et les effets indésirables étaient similaires. Une amélioration du sommeil, de l'auto-efficacité et de la qualité de vie étaient déclarées, mais pas de la fatigue et des points douloureux.
- les thérapies de relaxation ont montré une amélioration, par rapport aux soins habituels, de la fonction physique (DM - 8,34 (IC95% -10,14 à -6,53)) et de la douleur (DMS 1,02 (IC95% - 1,55 à 0,50)) en post-intervention, mais pas de l'humeur. Il n'y avait aucune différence pour les retraits entre les 2 groupes, et les effets indésirables n'étaient pas signalés. Aucune amélioration de la fatigue, du sommeil n'était soulignée, seul un avantage pour l'auto-efficacité était rapporté. La comparaison avec le groupe contrôle a montré un avantage de l'intervention sur la douleur (DM - 23,17 (IC95% -36,73 à -9,61)) et l'humeur (DM -32,10 (IC95% -46,35 à -17,85)) en post-intervention.

Seules les thérapies psychologiques peuvent être efficaces pour améliorer la fonction physique, la douleur et l'humeur, mais la qualité des preuves est faible. L'efficacité du *biofeed-back*, des thérapies de pleine conscience et de méditation, de relaxation et de mouvement reste incertaine car la qualité de preuve est très faible.(169)

a) La sophrologie

La sophrologie est définie comme "une pratique psychosomatique qui consiste à induire chez le sujet, par différents procédés, un état de relâchement musculaire plus ou moins important et une modification de l'état et du niveau de conscience plus ou moins profond dans un but thérapeutique mais aussi prophylactique et éducatif". (170) La sophrologie Caycédiennne est souvent utilisée dans la prise en charge pluridisciplinaire des patients douloureux chroniques (en association avec la kinésithérapie). Globalement les patients appréhendent positivement les effets de la sophrologie et décrivent principalement un état

de détente, une diminution de l'anxiété et une prise de distance par rapport à leur douleur. (171) Les études sur l'effet de la sophrologie dans la prise en charge de la FM dans la littérature scientifique font défaut.

b) *Le mindfulness-based stress reduction (MBSR)*

Le *mindfulness-based stress reduction* (MBSR) est en vogue avec des résultats prometteurs. Le *mindfulness* est une technique de méditation, issue de la pratique bouddhiste, définie comme un "moment d'attention et de pleine conscience sans jugement". Il désigne l'aptitude du sujet à observer ce qui se passe en lui et autour de lui à l'instant présent, à l'accepter comme étant la réalité, sans porter de jugement, qu'il soit négatif ou positif. Le *mindfulness-based stress reduction* ou "réduction du stress à partir de la pleine conscience" est l'une des applications du *mindfulness*, visant à combattre l'angoisse, le stress, ainsi que la maladie et la douleur. Les patients fibromyalgiques pratiquant le MBSR montrent principalement une amélioration de la qualité de vie et de la douleur, notamment de son acceptation, car le MBSR vise principalement à établir une meilleure adaptation à la douleur plutôt que de réduire son intensité. Le MBSR améliorerait également la fonction, le bien-être général, l'anxiété et la dépression (6).

Une revue systématique et une méta-analyse ont étudié l'efficacité du MBSR au cours du SF (LAUCHE ET AL. 2013). Les principales mesures de résultats étaient la qualité de vie et la douleur, les mesures secondaires comprenaient la qualité du sommeil, la fatigue, la dépression, et la sécurité. Six essais ont été retenus, soit 674 patients fibromyalgiques. Les analyses ont révélé une amélioration de la qualité de vie et de la douleur à court terme après MBSR versus soins habituels et versus interventions de contrôle actif, avec cependant un niveau de preuve de faible qualité. Aucune preuve d'efficacité n'a été trouvée concernant les mesures secondaires et les effets à long terme, et aucun effet indésirable n'a été signalé.

Les auteurs concluent que le MBSR pourrait être une approche méditative utile pour les patients fibromyalgiques, néanmoins une faible recommandation du MBSR peut être apportée à ce stade en raison d'une qualité de preuve insuffisante, une qualité supérieure du niveau de preuve et l'étude des effets à long terme sont nécessaires pour juger de façon plus concluante les effets du MBSR.(172)

c) *L'acceptance commitment therapy (ACT)*

L'*acceptance commitment therapy* (ACT) (traduit en français par "thérapie d'acceptation et d'engagement"), développée dans les années 1990, se focalise, quant à elle, sur l'amélioration de la fonction des patients, en accord avec leurs valeurs personnelles, dans les situations de douleurs et de stress. L'ACT travaille sur l'augmentation de flexibilité psychologique, définie comme la capacité à accepter des pensées, des émotions et des sensations corporelles perturbatrices, en adoptant des comportements adaptés. Cette thérapie agirait comme un "médiateur d'efficacité", en employant des stratégies d'engagement et de changement de comportement, afin d'accroître cette flexibilité psychologique face à la douleur chronique. En effet, on démontre une meilleure flexibilité des patients au cours du traitement, favorisant une meilleure réponse aux autres variables que sont le retentissement fonctionnel et psychologique, la qualité de vie, la dépression, l'anxiété, l'efficacité personnelle... L'ACT ne vise pas à diminuer l'intensité de la douleur mais plutôt à augmenter son acceptation, expérience validée par la neuro-imagerie.

Les études ayant évalué l'ACT dans le traitement de la FM se sont surtout concentrées sur son rôle sur l'(in)flexibilité psychologique, en tant que médiateur d'amélioration de l'acceptation de la douleur.

Les études ont montré des différences significatives en faveur de L'ACT pour l'amélioration de l'(in)flexibilité psychologique et l'état fonctionnel lié à la douleur. Un essai mené sur un échantillon de 56 femmes atteintes de FM, sélectionnées et divisées aléatoirement en 3 groupes: ACT, traitement médicamenteux et contrôle, a évalué l'efficacité de l'ACT avec comme critère principal d'évaluation, l'état fonctionnel (mesuré à l'aide du FIQ) (LUCIANO ET AL. 2014). Les critères secondaires étaient la douleur, la qualité de vie liée à l'état de santé, l'anxiété, la dépression, le catastrophisme et l'acceptation de la douleur. Globalement, les effets du groupe ACT étaient statistiquement supérieurs aux autres groupes immédiatement après le traitement et les effets étaient maintenus 6 mois après le traitement, notamment pour l'acceptation de la douleur et la qualité de vie liée à la santé mentale.

Ces résultats confirment les données des études antérieures et suggèrent l'utilité des interventions d'ACT sur l'(in)flexibilité psychologique, en tant que médiateur d'amélioration au cours de la FM. D'autres études seront nécessaires afin d'identifier les groupes de patients les plus répondeurs à l'ACT et de déterminer les mécanismes cérébraux de la flexibilité psychologique. (173,174)

Le *biofeed-back* ou rétroaction biologique (retour des connaissances biologiques à leur sources) consiste en l'apprentissage ("être plus conscient") et au contrôle des fonctions physiologiques volontaires (contraction musculaire) et automatiques (fréquence cardiaque), non ressenties et non contrôlées consciemment (175). Cette technique permet de rééquilibrer le système nerveux autonome sympathique, impliqué dans les mécanismes de réaction au stress et souvent déséquilibré chez les patients douloureux chroniques (176). Le biofeedback est une méthode qui utilise des instruments technologiques de mesure et de visualisation de différentes fonctions physiologiques comme le rythme cardiaque, le rythme respiratoire, la température cutanée, le tonus ou l'activité musculaire. Ces signaux sont captés et traduits en signaux visuels et auditifs sur un ordinateur. Le patient peut donc visualiser ces informations directement sur l'écran (*feed-back*). En créant une prise de conscience chez le patient, ce dernier apprendra à moduler ses propres réactions physiologiques en utilisant ses cognitions psychophysiologiques internes pour prévenir et traiter un trouble dont il est atteint.

Le mécanisme exact de l'efficacité de ce traitement n'est pas clair, il se pourrait que la pratique répétée et intensive de la rétroaction biologique ait un rôle dans la plasticité neuronale. Il existe plusieurs techniques de rétroaction biologique, leur utilisation dépend de l'objectif poursuivi. Le biofeedback par électromyographie (EMG) est utilisé dans le traitement de la douleur chronique. (175,177,178)

Une étude a analysé les effets d'une thérapie par rétroaction biologique comprenant un enregistrement électromyographique de l'activité du trapèze chez des patients fibromyalgiques. Les résultats ont montré une importante réduction de l'intensité des douleurs, de l'activité électromyographique et une augmentation de la sensibilité musculaire (SARNOCH ET AL.).(179) Cependant d'autres études n'ont pas confirmé ces résultats, ne montrant aucune supériorité du *biofeed-back* par rapport aux autres thérapeutiques dans la prise en charge de la FM.

6. L'hypnose

L'hypnose est très utilisée par les patients douloureux, notamment ceux atteints de FM. Elle est un outil complémentaire aux autres thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses. L'hypnose, et plus particulièrement la pratique de l'autohypnose, tend à permettre au patient de gérer sa douleur et ses conséquences dans sa vie quotidienne lui permettant d'améliorer sa qualité de vie et de retrouver une certaine autonomie. Selon une

étude menée chez 59 femmes fibromyalgiques, l'autohypnose donne des résultats encourageant sur le catastrophisme, le sommeil et le *Patient's Global Impression of Change* (PGIC) (questionnaire d'impression générale de changement), évaluation à 3 et 6 mois de traitement. (4)

L'hypnose est définie comme un état de conscience modifié, où le patient est conscient de tout ce qui se dit et se passe autour de lui, permettant de mettre en lien le conscient et l'inconscient du sujet. Soigner par l'hypnose, c'est soigner un être en relation avec lui même et ce qui l'entoure. Contrairement à ce que pensent certains patients, l'hypnose n'est pas un état de sommeil, l'électroencéphalogramme et l'IRM fonctionnelle montrent que les changements observés pendant l'état d'hypnose ne correspondent pas à un état de sommeil.

Dans le contexte de la douleur chronique, l'hypnose permet d'aider à gérer et contrôler l'intensité de la douleur, canaliser les émotions qui l'accompagnent. Cette thérapie aide le patient à mobiliser ses ressources, à découvrir et à développer de nouveaux outils personnels de gestion des différentes composantes de la douleur, pour se mobiliser et devenir actif dans la prise en charge.

En état de transe hypnotique, le praticien va utiliser des suggestions, des métaphores physiques, permettant au patient de se focaliser sur d'autres éléments que la douleur et d'élargir ainsi son champ de vision. En faisant prendre du recul par rapport à sa situation, l'hypnose amène le patient à découvrir ses propres ressources pour gérer et modifier son rapport avec la douleur, avec d'autres symptômes et plus largement avec son environnement. L'hypnothérapie permet de modifier l'expérience douloureuse aux niveaux sensoriel, émotionnel, cognitif et motivationnel. Cette démarche est active et consentante, elle est initiée et guidée par un thérapeute. Les outils hypnotiques utilisés pour moduler une douleur sont multiples (tels la distraction, l'imagerie mentale, l'apprentissage de la gestion des émotions...). Des signes propres à l'état de transe hypnotique permettent d'évaluer la suggestibilité d'un patient, comme la fixité du regard, la diminution du clignement des paupières, une décoloration de la peau du visage. Le patient n'adoptera les suggestions hypnotiques que si elles peuvent s'intégrer dans son système de représentations, d'où l'importance d'une anamnèse approfondie et du lien thérapeutique.

L'entraînement de l'autohypnose consiste à apprendre les techniques pour pratiquer l'hypnose soi-même, seul à son domicile (apprentissage de l'induction, emplois des suggestions et métaphores élaborées avec le thérapeute et sortie d'hypnose). Le but de cet apprentissage est de pouvoir utiliser cet "état" de façon constructive et thérapeutique. Notons que la prise en charge hypnotique chez des patients non stabilisés psychiquement est néanmoins contre-indiquée. (180)

Une méta-analyse a évalué l'efficacité, l'acceptabilité et la sécurité de l'hypnose (ou imagerie guidée) dans le traitement de la FM (**ZECH ET AL. 2016**). L'examen regroupait 9 essais randomisés contrôlés, soit 457 participants, comparant un groupe hypnose avec un groupe témoin. Un bénéfice cliniquement pertinent de l'hypnose pour un soulagement de la douleur $\geq 50\%$ (RD 0,24 (IC95% 0,06 à 0,42)) et pour la détresse psychologique (DMS -0,40 (IC95% -0,70 à -0,11)) a été mis en évidence à la fin de la thérapie. La tolérance à la fin du traitement pour l'hypnose n'était pas significativement différente par rapport au groupe témoin. Deux essais comparant l'hypnose combinée à la TCC par rapport à la TCC seule ont été inclus. L'effet de la thérapie combinée était supérieur pour la réduction de la détresse psychologique à la fin de l'intervention (DMS -0,50 (IC95% -0,91 à -0,09)), mais il n'y avait aucune différence statistiquement significative pour les autres critères d'évaluation. Aucune étude n'a signalé les effets indésirables. Les auteurs concluent à l'efficacité et la tolérance de hypnose, ainsi que de sa combinaison avec la TCC dans la réduction des principaux symptômes de la FM. (181)

Une autre étude a examiné 45 patients souffrant de FM, randomisés dans trois groupes: hypnose avec suggestions analgésiques, hypnose avec suggestions de relaxation et relaxation seule. Les trois techniques diminuaient l'intensité de la douleur (EVA), et les composantes sensibles et émotionnelles de la douleur analysées (questionnaire d'évaluation de la douleur de McGill), mais seule l'hypnose avec des suggestions analgésiques montrait un effet marqué sur l'intensité douloureuse et la composante sensitive. L'effet de l'hypnose avec suggestion de relaxation n'était pas supérieur à celui obtenu par la relaxation seule. (**CASTEL ET AL. 2007**)(180)

7. L'acupuncture et la médecine traditionnelle chinoise

Les médecines alternatives sont très utilisées dans la FM, environ un patient sur cinq utiliserait l'acupuncture en complément thérapeutique deux ans après la pose du diagnostic.(182)

La médecine traditionnelle chinoise considère que la FM représente un syndrome Bi des muscles et des tendons, causé par une obstruction de l'énergie dans les méridiens tendino-musculaires due à des facteurs externes pathogènes (vent (le foie), froid et humidité (la rate)). En 2010, une méta-analyse d'études randomisées contrôlées a étudié l'efficacité de la médecine traditionnelle chinoise dans la prise en charge thérapeutique de la FM. Les résultats obtenus montrent que les différentes formes d'acupuncture sont significativement plus efficaces que la médication pour réduire la douleur et le nombre de points tendineux douloureux. En revanche, les effets de la phytothérapie et du massage sont incertains, et le nombre d'essais cliniques consacrés est limité. L'étude du suivi à long terme montre qu'à 6 mois, la réduction du nombre de points douloureux à la pression est significativement plus

importante dans le groupe "acupuncture" que dans le groupe témoin. En revanche, à 2 ans de suivi, il n'y a plus de différence significative entre les deux groupes. Notons que la qualité méthodologique des ces études incluses est généralement faible, les résultats doivent être interprétés avec prudence et la qualité méthodologique des futures études devra être améliorée pour confirmer ces données.(162, 183)

L'acupuncture est une forme de médecine chinoise qui utilise des aiguilles pour stimuler certaines zones du corps, appelées points d'acupuncture. Elle est couramment utilisée pour réduire diverses formes de douleurs chroniques. Le mécanisme physiologique par lequel l'acupuncture provoque une analgésie passerait par un effet sur le système nerveux central, notamment au niveau des neurotransmetteurs et des hormones. L'acupuncture stimule les fibres nerveuses, qui activent à leur tour les neurones de la transmission douloureuse dans les lames dorsales de la moelle épinière. Ces neurones activent les systèmes de modulation de la douleur endogène au niveau du mésencéphale, du thalamus et de l'hypothalamus, ce qui contribue à l'analgésie via une régulation de la libération d'endorphines, de la sérotonine et de la noradrénaline. (162)

Une méta-analyse publiée par *the Cochrane library* a évalué les effets de différents types d'acupuncture invasive (acupuncture manuelle, électroacupuncture, moxibustion, acupression...) au cours de la FM, sur les critères suivants: douleur, raideur, fonction physique, sommeil, fatigue et bien être général, mesurés sur les questionnaires et échelles reconnues (EVA, FIQ...) (2013). Au total 9 essais (quasi)randomisés ont été retenus, soit 395 patients, avec 6 essais portant sur l'acupuncture manuelle et 3 sur l'électroacupuncture. Les auteurs ont réalisé une analyse en sous-groupes: acupuncture (ac.) versus absence ac., ac. vs intervention fictive (placebo ou ac. simulée), ac. comme thérapie complémentaire vs soins standards seuls (exercices physiques, TCC...) et ac. vs antidépresseur. La qualité des preuves était faible à modérée, fonction des critères évalués, et le risque de biais était faible.

Les résultats pour les critères primaires montraient une réduction statistiquement significative de la douleur (MD -22,40 (IC95% -40,98 à -3,82)), du bien être général (MD -15,40 (IC95% -25,62 à -5,18)), de la fatigue (MD -1,10 (IC95% -1,98 à -0,2)), du sommeil (MD -0,40 (IC95% -1,01 à 0,2)) et de la raideur musculaire (MD -0,90 (IC95% -1,66 à -0,14)), en faveur de l'acupuncture à la fin du traitement en comparaison avec l'absence d'acupuncture (preuve de faible qualité). Aucun effet indésirable n'a été déclaré et moins de retrait ont été déclarés dans le groupe ac. versus absence ac.. Le bien être mental (dépression), critère d'évaluation secondaire, n'était pas amélioré dans le groupe ac.. L'examen ne proposait pas de suivi à long terme.

L'analyse en sous-groupes a démontré une efficacité supérieure de l'électroacupuncture par rapport à l'acupuncture manuelle pour tous les paramètres, avec aucun effet indésirable.

L'effet de l'acupuncture réelle ne différait pas de celui de l'ac. simulée pour toutes les mesures, y compris les effets indésirables, à l'exception de la raideur et de la fonction physique qui étaient en faveur de ac. simulée (preuve de qualité modérée).

L'ac. comme thérapie complémentaire était plus efficace sur la douleur que le traitement standard seul, mais les effets indésirables étaient plus élevés (preuve de qualité faible). Les résultats sur le bien être, le sommeil, la fatigue et la raideur n'étaient pas signalés, et les données sur la fonction physique n'étaient pas utilisables.

Un seul essai comparait l'ac. avec un antidépresseur (amitriptyline); l'étude montrait un effet en faveur de l'ac. pour la réduction de la douleur de la sensibilité musculaire (preuve de faible qualité), mais l'étude était de mauvaise qualité affectant la validité des résultats. une étude examinant l'ac. comme thérapie complémentaire, celle-ci permettrait de favoriser l'effet de la médication et de l'exercice physique sur les douleurs (preuve de qualité modérée).

Les effets indésirables étaient rares, mineurs et de très courte durée. L'effet positif de l'acupuncture n'est cependant pas maintenu 6 mois après le traitement.

Les auteurs concluent que l'acupuncture est un traitement efficace et sûr, en adjonction à un traitement conventionnel, bien que d'autres méta-analyses donnent des résultats contradictoires. La petite taille de l'échantillon, l'absence de suivi à long terme, la rareté des études pour chaque comparaison, l'absence d'une acupuncture "factice" idéale semble affaiblir le niveau de preuve et ses implications cliniques. Les futures études devront apporter un niveau de preuve plus élevé, une meilleure définition de la qualité du traitement, évaluer à quelle fréquence l'acupuncture doit être livrée pour obtenir un effet à long terme et évaluer le rapport coût/efficacité d'un tel traitement. En ce qui concerne le profil de sécurité, une définition plus claire des effets indésirables est nécessaire.

Les données recueillies suggèrent 2 séances de 25 minutes par semaine pendant au moins 4 semaines pour obtenir des résultats. L'électroacupuncture devrait utiliser des stimulations électriques de 2 à 5 Hertz et inclure les points ST36 et LI4. La sélection du point d'acupuncture et la profondeur de pénétration de l'aiguille restent encore à définir.(182,184)

8. Autres traitements

De nombreux autres traitements sont proposés aux patients fibromyalgiques. Nous ferons une liste non exhaustive de ces différentes thérapies que nous ne détaillerons pas.

a) Les soins de masso-kinésithérapie, la physiothérapie et l'ergothérapie

La physiothérapie a pour but d'améliorer l'état de santé physique du patient grâce à des massages, ou des technique de thermothérapie (application de chaleur),ou de cryothérapie, d'électrothérapie, d'hydrothérapie. Elle doit être adaptée à chaque patient. (38)

Des soins de kinésithérapie sont également délivrés aux patients douloureux fibromyalgiques. Des massages décontracturants, doux et à visée antalgique peuvent être proposés aux patients. Ces massages doivent être dispensés par des kinésithérapeutes habitués à s'occuper de patients fibromyalgiques, et individualisés à chaque patient, s'adaptant aux limites propres du sujet à chaque moment de la prise en charge. La kinésithérapie est aussi un allier dans les programmes de renforcement musculaire. Dans la pratique, les patients fibromyalgiques ont souvent recours à la kinésithérapie.

L'ergothérapie peut être envisagée, pour réduire la limitation dans les activités de la vie quotidiennes.(185)

b) La stimulation magnétique intracrânienne

En 2007, une étude a évalué l'efficacité de la stimulation magnétique intracrânienne répétée du cortex moteur dans le traitement de la FM, au rythme d'une séance par jour pendant 10 jours. Les résultats à 15 jours montrent une diminution significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. L'anxiété et la dépression demeuraient inchangées. (4) Ces résultats ont été confirmés en 2011 par une équipe française, qui a montré une amélioration à long terme (à plus de 6 mois) pour des séances mensuelles. (3)Une revue systématique publiée en 2013 a également démontré l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive ou en courant continu dans la réduction de la douleur chez le patient fibromyalgique. Les effets secondaires étaient légers, avec des maux de têtes transitoires et un inconfort du cuir chevelu au site de stimulation. Son utilisation semble coûteuse mais les analyses évaluant ce coût par rapport aux avantages cliniques et de

qualité de vie font défaut, c'est pourquoi cette thérapeutique devrait être prise en considération notamment chez le patient non soulagé par d'autres traitements.(186)

c) La neurostimulation électrique transcutanée (TENS)

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) est une bonne alternative aux traitements médicamenteux, utile pendant la période de reconditionnement à l'effort. Cette technique analgésique consiste en l'application de courant électrique de faible tension (fréquence et intensité variables) transmis aux nerfs par des électrodes placées sur la peau. Cette technique est quasiment dépourvue d'effet indésirable (uniquement quelques irritations cutanées). Le patient doit être éduqué à l'utilisation de l'appareil, qu'il peut avoir à la maison, pour réaliser 2 à 4 séances quotidiennes de 45 à 90 minutes. La neurostimulation transcutanée peut être utile dans les douleurs neuropathiques associées. (17, 65)

d) Le soutien psychosocial ou psychoéducation

La psychoéducation fait partie intégrante de la prise en charge des patients fibromyalgiques. Elle est souvent intégrée dans des stratégies de TCC. Son but est de créer une relation de collaboration entre le patient et son médecin. (4) Les éléments clefs de cette collaboration sont: encadrement, accompagnement, éducation, soutien.

Le soutien psychosocial peut sortir du cadre patient-médecin. La mise en rapport avec les associations de patients permet à ceux-ci de sortir de l'isolement, d'être informés, d'être écoutés, soutenus et d'échanger dans des groupes de parole, de s'impliquer dans des actions de l'association afin de faire connaître la FM au grand public...

e) L'information au patient

L'information est primordiale dans la prise en charge thérapeutique de la FM. Les patients sont souvent anxieux, ayant déjà consulté divers médecins sans avoir reçu des explications claires sur leur pathologie. Or, pour réussir sa prise en charge, le patient, doit savoir. Il doit savoir qu'il n'existe pas de traitement curatif pour sa pathologie, il doit connaître le caractère bénin et chronique de son évolution. Le médecin doit exposer les possibilités

thérapeutiques disponibles et leurs limites et doit insister sur l'inutilité de trop nombreux examens complémentaires. (38)

f) les consultations par internet ou par téléphone

Désormais, les nouvelles techniques de communication entrent dans la prise en charge de la fibromyalgie. Il existe par exemple des programmes de TCC par téléphone. Des programmes de self-management par internet sont proposés aux patients, en association aux soins courants. Il s'agit de modules vidéo avec des exercices, et de matériels éducatifs mis à disposition des patients (exercices physiques, techniques de relaxation, approches cognitives et comportementales). Les résultats obtenus sont à interpréter avec beaucoup de rigueur, mais montrent une amélioration du *Patients' Global Impression of Change* (questionnaire d'impression clinique de changement apporté par le traitement). (4) Ces programmes rencontrent beaucoup de succès car ils mettent le patient dans une situation d'acteur, au centre du dispositif, qui travaille sur ses propres objectifs.

g) Les thérapies complémentaires

Beaucoup de patients ont recours à des thérapies complémentaires, telles que les champs magnétiques pulsés, la nutrition et la musicothérapie, ou l'art-thérapie, la fasciathérapie, les vibrations appliquées au corps entier... Elles sont peu documentées dans la littérature et il n'existe pas d'étude de qualité méthodologique suffisante pour en démontrer l'efficacité.

VI. RECOMMANDATIONS INTERNATIONALES ET PRATIQUE CLINIQUE

A. Algorithmes et recommandations internationales

Depuis quelques années des recommandations de bonnes pratiques dans la gestion de la FM sont publiées dans de nombreux pays.

Des lignes directrices récentes concernant la gestion de la FM existent et ont été référencées par HAUSER ET AL. EN 2017, dans un article intitulé Management of fibromyalgia: key messages from recent evidence based guidelines.⁽⁶⁶⁾ Axées sur les recommandations du Canada, de l'Allemagne, de l'Israël et de l'Europe (EULAR), elles visent à aider les médecins dans la réalisation d'un diagnostic complet des patients atteints de douleur généralisée chronique et dans la prise de décision partagée sur les options de traitement de la FM.

Les lignes directrices de recommandations canadiennes pour le diagnostic et la prise en charge de la FM proposées par FITZCHARLES ET AL. dans Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia, datent 2012. Elles ont permis d'élaborer en 2015 un algorithme de prise en charge de la FM au Québec (élaboré grâce à l'expertise des membres du groupe de travail du Centre d'Expertise en Gestion de la Douleur Chronique (CEGDC) du Réseau Universitaire Intégré de Santé (RUIS) de l'Université de Sherbrooke). (187,188)

Les recommandations Allemandes, AWMF numéro 145/004 ont été mises à jour très récemment, en 2017 par EICH ET AL., en coordination avec l'Association interdisciplinaire allemande pour la gestion de la douleur (DIVS). Elles proposent des recommandations spécifiques pour l'exercice physique et autres thérapies non médicamenteuses en fonction du niveau de preuves des données recueillies. (185,189,190)

Les recommandations israéliennes pour le diagnostic et le traitement de la FM, élaborées en collaboration avec l'Association israélienne de Rhumatologie ont été publiées en 2013.

Les recommandations du Canada, d'Allemagne et d'Israël, sont en accord pour recommander en priorité un diagnostic clinique et que le but des examens complémentaires et des recherches en laboratoire sera d'exclure d'autres diagnostics.

Toutes les recommandations indiquent que les patients doivent être informés du diagnostic de FM, avec une explication de la nature du trouble, des options de traitement et des résultats escomptés. Cette approche vise à réduire l'anxiété, qui accompagne de manière inhérente la douleur chronique. Il existe également un consensus sur le fait que les patients

doivent être informés de la notion de modèle biopsychosocial pour la FM, dans lequel les facteurs biologiques (la prédisposition génétique) et les facteurs psychosociaux (stress) contribuent à la prédisposition, au déclenchement et à la perpétuation des symptômes.

Elles soulignent l'importance de définir des objectifs de résultats individuels et réalistes, que sont l'amélioration de la qualité de vie, et de l'état fonctionnel et la réduction des symptômes. Un autre élément important est la gestion de l'activité physique et de la fonction physique (appelée "stimulation"), qui vise à éviter une activité excessive ou un repos insuffisant. La gestion de la FM nécessite une approche individualisée et multidisciplinaire avec une combinaison de thérapies non pharmacologiques et de traitements pharmacologiques. Les exercices d'aérobic et de renforcement musculaire devraient être à la base de la gestion non pharmacologique. Les TCC devraient être envisagées en cas de troubles de l'humeur ou de stratégies d'adaptation inadéquates à un comportement opérant. Les thérapies pharmacologiques peuvent être envisagées chez les personnes souffrant de douleurs sévères (duloxétine, prégabaline, tramadol) ou troubles du sommeil (amitriptyline, cyclobenzaprine, prégabaline). Les programmes multimodaux devraient être pris en compte pour les personnes ayant un handicap grave. (66)

Nous ne détaillerons ici que les recommandations européennes développées et mises à jour très récemment par l'EULAR.

1. Recommandations de l'EULAR

En 2007, l'EULAR (*EUropean League Against Rheumatism*) avait publié 9 recommandations pour la prise en charge du SF, présentées plus tôt en 2006 lors du congrès d'Amsterdam. Elles étaient basées sur une analyse exhaustive de la littérature avant 2006, à partir de 145 études. Elles donnaient le niveau de preuves des différents traitements proposés pour la prise en charge de la FM, et insistaient sur l'efficacité des traitements non médicamenteux (4). Elles soulignaient l'importance de "savoir prendre son temps", aussi bien de la part du praticien que du patient. Nous sommes dans un contexte de douleur chronique bénigne, il est essentiel de prendre son temps pour évaluer la douleur et ses retentissements, afin d'organiser et d'adapter au mieux la prise en charge thérapeutique.(191)

2. Recommandations révisées de l'EULAR

En 2016, les recommandations de l'EULAR proposées en 2007 ont été révisées. Bien que ces premières recommandations ont marqué une étape importante dans la gestion de la prise

en charge de la FM, sur les 9 recommandations, seules 3 bénéficiaient d'un niveau de preuves scientifiques élevé, et la plupart étaient fondées sur des avis d'experts. Depuis, de nombreux essais (revues systématiques, méta-analyses d'essais contrôlés randomisés) ont été publiés sur les problèmes liés à la prise en charge de la fibromyalgie et ont permis de réévaluer ces recommandations. Sur 2979 études identifiées, 107 revues et méta-analyses étaient éligibles pour faire des recommandations sur la gestion thérapeutique de la FM. Il n'y a pas eu de changement majeur dans l'approche de la prise en charge des patients, mais toutes les recommandations sont maintenant fondées sur des preuves scientifiques plus élevées et nous disposons de nouvelles preuves sur des thérapies non pharmacologiques supplémentaires.(192)

L'EULAR a reformulé 10 recommandations spécifiques et un organigramme de gestion de la FM. L'EULAR recommande désormais en première intention une thérapie non pharmacologique, qui sera complétée si l'effet est insuffisant, en fonction des besoins du patient et de façon individualisée, d'un traitement pharmacologique.

- *Principes généraux des nouvelles recommandations de l'EULAR pour la gestion optimale de la prise en charge de la FM 2016:*

-diagnostic rapide, et information au patient

-évaluation complète de la douleur, de l'état fonctionnel et du contexte psychosocial

-approche graduée dans le but d'améliorer la qualité de vie liée à l'état de santé

-préférer les approches non pharmacologiques en première intention

-recommandation de niveau de preuve élevé pour l'exercice physique, pour son effet sur la douleur, l'état fonctionnel et le bien être général, compte tenu de son faible coût, son accessibilité, et de ses faibles problèmes de sécurité. Les preuves fournies ne permettent pas de distinguer les avantages de l'exercice physique aérobique et du renforcement musculaire.

-recommandation de faible niveau de preuve pour la méditation (amélioration du sommeil, la fatigue et la qualité de vie), les thérapies de gestion du stress (amélioration de la douleur et la qualité de vie), les thérapies physiques (amélioration de la douleur), l'acupuncture (amélioration de la fatigue et de la douleur), l'hydrothérapie (amélioration de la qualité de vie).

-recommandation de faible niveau de preuve pour les TCC en cas de troubles de l'humeur ou stratégies d'adaptation médiocres

- absence de recommandation pour le *biofeed-back*, l'hypnothérapie, la capsaïcine, les massages, la S-AdénosylMéthionine, et autres thérapies complémentaires et alternatives, en raison du manque d'efficacité et/ou de la faible qualité des études.

-recommandation de niveau de preuve élevé contre la chiropratique en raison des problèmes de sécurité

En cas de manque d'efficacité des approches thérapeutiques sus-citées, un traitement pharmacologique individualisé en fonction des besoins du patient est recommandé.

-recommandation de faible niveau de preuve pour les psychothérapies concernant les patients présentant des troubles de l'humeur et pour les thérapies cognitivo-comportementales pour les patients ayant des stratégies d'adaptation néfastes (réduction modeste à long terme de la douleur et du handicap et amélioration de l'humeur)

-recommandation de faible niveau de preuve pour tous les traitements pharmacologiques:

-duloxétine (100%), prégabaline (94%), tramadol (100%) pour les patients atteints de douleurs sévères

-amitriptyline (100%), cyclobenzaprine (75%), prégabaline en cas de troubles du sommeil associés

-recommandation de faible niveau de preuve pour les programmes de réadaptation multimodale pour les patients ayant un handicap grave.

-absence de recommandation pour les AINS (100%), les ISRS (81%) et les IMAO (94%) en raison du manque d'efficacité

- absence de recommandation avec un niveau de preuve élevé pour l'hormone de croissance (94%), l'oxybate de sodium (94%), les opioïdes forts et les corticostéroïdes (10%) en raison d'un manque d'efficacité et d'un risque élevé d'effets indésirables. (191)

RECOMMANDATIONS	NIVEAU DE PREUVE	QUALITE	FORCE DE RECOMMANDATION	ACCORD (%)*
Principes généraux				
Une gestion optimale nécessite un diagnostic rapide. Une compréhension complète de la fibromyalgie nécessite une évaluation complète de la douleur, de la fonction et du contexte psychosocial. Il devrait être reconnu comme un état complexe et hétérogène où il y a un traitement anormal de la douleur et d'autres troubles secondaires. En général, la gestion de FM devrait prendre la forme d'une approche graduée.	IV			100
La prise en charge de la fibromyalgie devrait viser à améliorer d'avantage l'équilibre entre la qualité de la vie et les risques des traitements, nécessitant souvent une approche multidisciplinaire avec une combinaison de traitement non pharmacologique et pharmacologique adaptée en fonction de l'intensité de la douleur, de la fonction, des caractéristiques associées telles que; la fatigue, les troubles du sommeil et les comorbidités, et des attentes du patient faisant l'objet d'une décision partagée. La gestion initiale devrait se concentrer sur les thérapies non pharmacologiques.	IV	D		100
Recommandations spécifiques				
Gestion non pharmacologique				
Exercices d'aérobic et de renforcement	Ia	A	Forte pour	100
Thérapies cognitivo-comportementales	Ia	A	Faible pour	100
Thérapies multimodales	Ia	A	Faible pour	93
Thérapies physiques définies: acupuncture ou hydrothérapie	Ia	A	Faible pour	93
Thérapies de mouvements méditatif (Qi gong, yoga, Tai Chi) et la réduction du stress ou <i>Mindfulness-based-stress-reduction</i> (MBSR).	Ia	A	Faible pour	71-73
Gestion pharmacologique				
Amitriptyline (à faible dose)	Ia	A	Faible pour	100
Duloxétine ou Milnacipran	Ia	A	Faible pour	100
Tramadol	Ib	A	Faible pour	100
Prégabaline	Ia	A	Faible pour	94
Cyclobenzaprine	Ia	A	Faible pour	75

- * Pourcentage du groupe de travail notant au moins 7 sur l'accord d'évaluation de l'échelle de notation 0-10. (191)

Ces nouvelles recommandations de l'EULAR ont été comparées aux recommandations Canadiennes, Israéliennes et Allemandes. Les lignes directrices de ces recommandations étrangères et celles de l'EULAR sont en accord sur les principes généraux d'approches de prise en charge de la FM, notamment sur la nécessité d'une thérapie individualisée et l'indication des thérapies non pharmacologiques en première intention. Il existe des différences dans la force de recommandation pour les lignes directrices relatives aux thérapies pharmacologiques, les anticonvulsivants et les IRSNa ont été fortement recommandés au Canada et en Israël tandis que l'Allemagne et l'EULAR fournissent une recommandation "faible" pour ces médicaments. Autre exemple, la thérapie de mouvement méditatif est fortement recommandée par les lignes directrices allemandes, alors qu'elle n'est recommandée uniquement que pour une minorité de patients en Israël, et les lignes directrices de l'EULAR ne fournissent qu'une recommandation de faible niveau.

Le comité a recommandé une mise à jour dans 5 ans pour déterminer, si pour ces thérapies ayant relativement peu de preuves actuelles, d'autres essais ont été menés, et si de nouvelles thérapies ont émergé pour la prise en charge de la FM.

Des questions importantes ont été identifiées en ce qui concerne des lignes directrices pour guider les décisions dans la gestion de la FM, pour lesquelles les preuves font défaut dans la littérature. L'EULAR s'est concentré à répondre à ces questions en précisant à quels types de patients certaines interventions peuvent être plus adaptées, quel type d'exercices physiques est plus efficace (exercice de force ou entraînement aérobique), l'efficacité des gestions combinées non pharmacologiques et pharmacologiques par rapport à la gestion unique, l'organisation des systèmes de santé pour optimiser les résultats. Un organigramme d'aide décisionnelle dans la prise en charge de FM a été élaboré à l'issue de ces nouvelles recommandations pour aider les médecins dans leur démarche de diagnostic et de prise en charge de FM. (191)

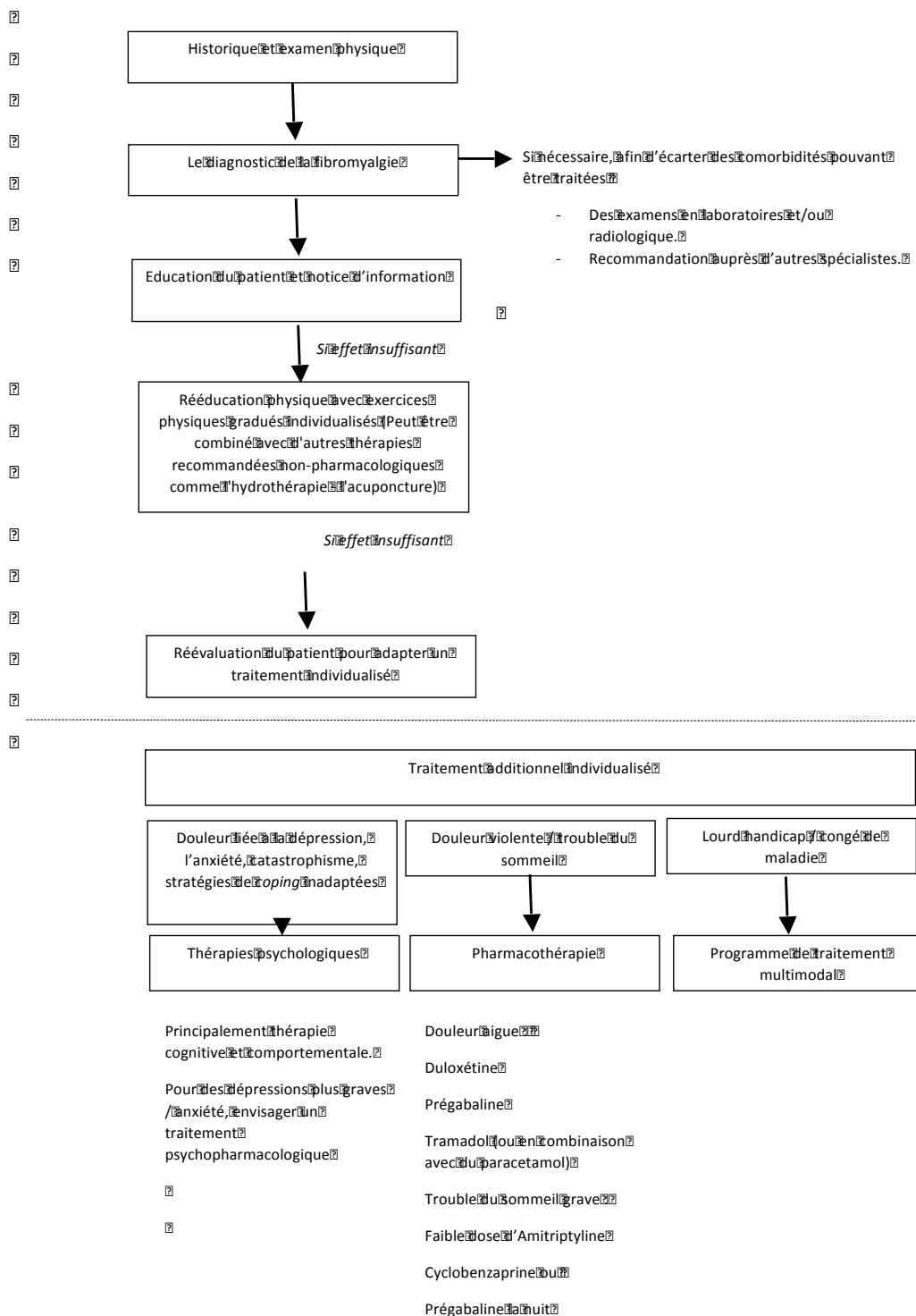


Schéma 15 : Organigramme décisionnel des recommandations de l'EULAR de la gestion de la FM 2016: (191)

B. Pratique clinique

En 2010, la HAS a rédigé un Rapport d'orientation sur le Syndrome fibromyalgique de l'adulte. Dans ce rapport, la HAS fait un état des lieux des données existantes concernant l'émergence du syndrome, sa prévalence, ses conséquences bio-sociales et les traitements proposés. Des enquêtes de pratiques françaises ont été menées auprès de médecins généralistes, rhumatologues libéraux mais aussi des établissements hospitaliers et des structures de prise en charge de la douleur, sur la prévalence du SF en médecine de ville, les pratiques de prescriptions...

1. Prévalence des patients diagnostiqués et des symptômes associés

Les critères diagnostiques de ACR sont proposés dans la plupart des recommandations de bonnes pratiques et des consensus professionnels, comme élément d'identification clinique du SF. Notons que le plus souvent ils sont associés à une évaluation clinique fortement recommandée, et à des investigations utiles à l'élimination d'autres maladies. En pratique clinique aux Etats-Unis, 63,6% des patients sont diagnostiqués à l'aide de ces critères de l'ACR, et 39,4% uniquement par un examen clinique.

L'analyse des dossiers des consultants en médecine générale et en rhumatologie libérale issus des données du panel de Thalès-Cegedim montre que les médecins généralistes reçoivent en moyenne moins de 3 patients fibromyalgiques par an contre 36 à 41 pour les rhumatologues libéraux. La prévalence des diagnostics de FM posés en médecine générale varie de 0,1% à 0,2% et de 2,1% à 2,8% en rhumatologie libérale selon les années (2005 à 2008). Les données sont spécifiques de chaque médecin, et un patient peut consulter plusieurs médecins du panel à la fois, c'est pourquoi ces données ne sont pas additionnables.

Concernant le maître symptôme de la FM, environ 50% des patients diagnostiqués en médecine générale présentent des douleurs diffuses chroniques. 44 à 47% des patients diagnostiqués comme ayant un SF en médecine générale et 12 à 14% en rhumatologie libérale rapportent au moins un des symptômes associés: troubles dépressifs, troubles du sommeil, fatigue chronique. On retrouve une fatigue chronique dans 16 à 18% des patients diagnostiqués par le médecin généraliste, cette proportion est moindre chez les patients diagnostiqués par un rhumatologue de ville, et concerne 6 à 7% des cas. Les troubles du sommeil concernent 22 à 25% des patients vus en médecine générale et moins de 5% en rhumatologie (il est possible que les patients aient déjà été pris en charge pour ce symptôme en médecine générale). Les troubles anxieux et dépressifs représentent le symptôme associé

le plus fréquent, ils concernent 59% 62% des patients de médecine générale et 47 à 60% de ceux de rhumatologie libérale.

Selon une enquête menée aux Etats-Unis par auto-questionnaire, construit par des experts en collaboration avec les patients, et mis en ligne sur un site d'une association nationale de patients fibromyalgiques, a montré que les principaux autres symptômes associés évoqués étaient: raideur musculaire, fatigue, sommeil non réparateur, douleur, troubles de la mémoire e de concentration, sensibilité particulière à des stimuli extérieurs (bruit, lumière...)...Les facteurs aggravants cités étaient une détresse émotionnelle, les changements climatiques, l'insomnie, et les activités répétitives et vigoureuses. D'autres symptômes ont été décrits tels que: colopathies fonctionnelles, céphalée à type de migraine ou de céphalée de tension, douleurs pelviennes, cystalgies à urine claire, dystonie temporo-mandibulaires, dysautonomie avec hypotension orthostatique. (9)

2. Analyse des prescriptions médicamenteuses

L'analyse des ordonnances réunies dans les bases de données EPPM-IMS (Etude Permanente de la Prescription Médicale) montre que plus de 80% des patients diagnostiqués fibromyalgiques ont reçu une prescription médicamenteuse par leur médecin généraliste, avec une évolution de 57% entre 2008 et 2009. Le rhumatologue prescrit dans 15% des cas. Le pourcentage de prescriptions par les neuropsychiatres varie de 5 à 9% selon les années.

L'analyse des dossiers de patients issue des données Thalès-Cegedim montre, selon les années, que 8 à 10% des patients vus en médecine générale et 22 à 23% des patients vus en rhumatologie libérale ne reçoivent pas de traitement médicamenteux considéré dans le domaine de référence, mais respectivement 89,5% et 80% reçoivent au moins un traitement de la spécialité considérée.

La prescription d'antalgiques est la plus fréquente et concerne environ 60% des patients consultant un médecin généraliste et plus de 50% de ceux consultant un rhumatologue libéral d'après l'analyse Thalès-Cegedim, ou près de 40%selon la base EPPM-IMS (avec une évolution stable entre 2007et 2009).

40% des patients diagnostiqués en médecine générale ont reçu une prescription d'antidépresseurs, ainsi que 30% des patients vus en rhumatologie de ville selon analyse Thalès-Cegedim. Les données d'analyse d'ordonnances par EPPM-IMS confirment ces résultats et montrent que les antidépresseurs sont prescrits dans près de 20% des cas. Les antidépresseurs viennent en deuxième rang de prescription après les antalgiques.

Les anxiolytiques sont prescrits dans près de 30% des cas et les antiépileptiques dans plus de 20% des cas en médecine générale. En rhumatologie libérale, la prescription d'antiépileptiques concerne environ 40% des patients et les anxiolytiques-hypnotiques environ 7% (Thalès -Cegedim). La prescription d'antiépileptiques selon la base de données EPPM-IMS montre que la prescription d'antiépileptiques est stable et représente environ 15% des cas, celle des anxiolytiques représente moins de 10% des cas.

Une analyse des schémas thérapeutiques montre une répartition homogène des mono, bi, tri et quadrithérapie à la fois dans les ordonnances de médecine générale et de rhumatologie libérale. Les antalgiques et les antidépresseurs sont les plus prescrits en monothérapie.

Ces données sont recueillies à un instant donné et ne permettent pas d'effectuer un suivi des patients. (9)

C. Retour sur notre cas clinique

Le diagnostic de FM pour notre patiente a été posé en novembre 2015, soit plus de 20 ans après le début de la manifestation de ses premiers symptômes.

A l'âge de 40 ans, la patiente présente une fatigue chronique intense faisant suite à de nombreuses insomnies et s'expliquant par un mode de vie très actif, avec une personnalité volontaire. Très vite des courbatures diffuses s'associent à cette asthénie chronique. Lorsque ces nuits sont trop courtes la patiente accuse une fatigue diurne et des douleurs musculaires diffuses et intenses invalidantes plusieurs jours consécutifs. Il lui faudra plusieurs nuits de sommeil réparateur pour améliorer ces douleurs. Un enraidissement musculaire matinal oblige la patiente à pratiquer au réveil des exercices d'étirements musculaires doux et progressifs pour ne pas exacerber ses douleurs.

La patiente consulte dès lors son médecin généraliste. Celui-ci lui prescrit "logiquement" un hypnotique de la classe des benzodiazépines (loprazolam: Havlane®) pour réduire les insomnies et cette "peur de ne pas dormir" et un AINS (ibuprofène) pour lutter contre les douleurs musculaires diffuses. Son médicament hypnotique favorise son endormissement et réduit ses insomnies. L'ibuprofène pris ponctuellement, lors de crises plus douloureuses, souvent suite à des "mauvaises" nuits ou nuits trop courtes, améliore ses douleurs musculaires diffuses.

Précisons que l'analyse biologique prescrite ne montrait aucune anomalie du cortisol.

Des séances de kinésithérapie lui sont également prescrites pour diminuer l'intensité de ses douleurs musculaires grâce à des exercices de gymnastique douce.

La patiente se plaint également de maux de tête réguliers, de fourmillements dans les doigts, d'un état de stress important et de reflux gastriques associés, des vertiges transitoires, d'angines et de laryngites à répétition, de problèmes gynécologiques...

L'analyse de son ordonnance montre également:

Médecin généraliste	Date
Coordonnées	
n°finess	
Nom et Prénom du patient	
1) macrogol : Transipeg® 5,7mg (laxatif osmotique) pour le traitement des troubles digestifs, notamment la constipation chronique	
2) oméprazole (inhibiteur de pompe à proton), dompéridone (anti-émétique)	
3) alginate de sodium, bicarbonate de sodium, carbonate de sodium : Gaviscon® pour le traitement des reflux gastriques générés par le stress,	
4) lorazépam : Téresta® benzodiazépine anxiolytique contre le stress	
5) sulfate ferreux et acide ascorbique : Timoférol® pour traiter la carence en fer responsable d'anémie	
6) carbonate de calcium : Orocal® et cholecalciférol (vitamine D) pour lutter contre l'ostéoporose	
7) acétyl-leucine : Tanganil® et bétahistine : Bétaserc® transitoirement en cas de vertiges	
Signature du médecin	

En 2011, devant la persistance de ces symptômes et son état de stress la patiente débute une psychothérapie au cours de laquelle un terrain personnel favorisant est mis en évidence.

L'analyse de son histoire personnelle rapporte une possible dépression post-partum suite à sa dernière grossesse coïncidant avec le début de ses insomnies. Des événements marquants durant son enfance sont probablement à l'origine d'un stress post traumatique. Plus jeune la patiente avait d'ailleurs manifesté des crises de spasmophilie et de tétanie. De plus, la patiente décrit son père comme une personne très active et volontaire, très dévoué pour ses proches mais aussi très stressé. Elle se rappelle de l'apparition d'une faiblesse musculaire assez brutale limitant ses activités, notamment professionnelles, et de troubles anxio-dépressifs, mais à cette époque la FM était très peu connue du grand public et peu du corps médical, empêchant tout lien de prédisposition génétique.

Devant sa "solitude" face à son environnement familial peu compréhensif et un corps médical incapable de la soulager, la cliente mène ses propres recherches et découvre l'existence d'un syndrome qui lui était méconnu jusqu'ici: la Fibromyalgie. La similitude entre ses propres troubles et ceux décrits dans les études sémiologiques de la FM est importante. La cliente en parle à son médecin généraliste, il semble sceptique et confie son importante méconnaissance du syndrome. Il oriente alors sa patiente vers un spécialiste de médecine interne au Centre Hospitalier de Roubaix, exerçant dans l'unité médecine interne, dermatologie, rhumatologie.

Le spécialiste pratique un interrogatoire et un examen clinique par la recherche des 11 points douloureux à la pression définis par les critères diagnostiques de l'ACR, très critiqués depuis leur publication mais encore régulièrement utilisés en pratique. Sa conclusion à l'issue de cette consultation n'est pas certaine, il évoque soit la FM, soit le syndrome de fatigue chronique. La patiente n'est orientée vers aucun autre professionnel de santé pour confirmer ou non l'un des deux diagnostics.

Son médecin généraliste , suite au courrier adressé par le spécialiste, prescrit un antidépresseur IRSNa, la venlafaxine, médicament qui a montré son efficacité au cours de la FM mais qui n'est pas recommandé par l'EULAR. La cliente est satisfaite par son médicament efficace selon elle sur le contrôle de ses douleurs chroniques. La patiente est également orientée vers des séances de balnéothérapie pour maintenir un niveau d'activité physique, favorable à l'amélioration des douleurs. Au cours de ces séances, la patiente réalise des exercices de gymnastique en eau chaude.

Les séances d'hydrothérapie, pratiquées dans un centre de balnéothérapie, lui permettent également d'échanger avec d'autres patientes atteintes de FM, sur leur vécu, leurs symptômes et leurs conséquences sur la vie, les conséquences familiales (problèmes de couples, difficultés à gérer les tâches ménagères comme avant, reconnaissance des douleurs et du handicap par la famille et l'entourage proche...) et les conséquences professionnelles

(prise en charge des arrêts de travail, reconnaissance de leur pathologie au travail et adaptation du poste, reconnaissance et prise en charge par les systèmes de santé...). Notre patiente ne travaillant pas n'est pas confrontée aux nombreux obstacles pour la reconnaissance de la pathologie par les systèmes de santé.

La patiente confie que des séances de Yoga, pratiquées de sa propre initiative, l'aide dans sa gestion du stress et dans sa prise de recul par rapport à tous ses problèmes.

Ce témoignage illustre bien toutes les difficultés qui existent encore dans la gestion de la FM.

Des divergences existent entre les recommandations spécifiques formulées par l'EULAR et les pratiques cliniques, tant d'un point de vue diagnostic que de la prise en charge médicamenteuse. Plusieurs des médicaments prescrits ne sont pas recommandés pour la FM voire sont reconnus comme inefficaces ou néfastes, AINS, benzodiazépines. Les traitements proposés ne sont encore que très modérément efficaces sur les symptômes. L'errance médicale et le délai diagnostic restent très longs. La méconnaissance du syndrome par certains professionnels de santé ou leur scepticisme quant à son existence sont encore importants. La compréhension et le soutien par l'entourage familial ne sont pas toujours évidents.

VII. CONCLUSION

En France, la prise en compte de la fibromyalgie dans le milieu médical, dans l'espace public et dans l'entourage proche des patients s'améliore depuis sa reconnaissance par l'OMS en 1992. Cependant, sa prise en charge par les organismes d'assurances maladies reste inexistante.

De nombreuses questions concernant les mécanismes physiopathologiques à l'origine des douleurs demeurent sans réponse. Le diagnostic est encore long et difficile à poser. La prise en charge médicamenteuse est insuffisante et aucune indication pour la fibromyalgie n'existe. Les traitements non médicamenteux sont de plus en plus proposés et appréciés par les patients mais la preuve de leur efficacité reste, à ce jour, peu pertinente.

La commission d'enquête de l'Assemblée Nationale sur la fibromyalgie a souligné de nombreuses lacunes au niveau de la recherche médicale et de la formation des personnels. A l'issue des auditions et des enquêtes, la commission a émis une liste de vingt propositions visant à améliorer la prise en charge de la fibromyalgie (annexe 11) (11). Ces propositions insistent sur la nécessité d'accentuer les efforts de recherche autour des causes et des déterminants du syndrome, en augmentant le nombre de programmes hospitaliers de recherche clinique. Afin que cette maladie soit mieux connue et reconnue, et que le diagnostic soit plus précoce pour réduire l'errance médicale, la formation initiale et continue des médecins ainsi qu'une plus grande sensibilisation aux outils diagnostiques doivent être développées. La commission recommande de favoriser les traitements non médicamenteux, proposition en accord avec les recommandations européennes récentes, et d'instaurer un parcours de soins personnalisé et coordonné par le médecin référent. Enfin, l'harmonisation et le développement de la prise en charge par les systèmes d'assurances maladie sont attendus.

Le rôle du pharmacien consiste en un soutien moral des patients fibromyalgiques, et en un devoir de conseils pour favoriser l'observance des traitements médicamenteux et d'orientation vers des thérapeutiques non médicamenteuses et des associations de patients agréées.

Les associations de patients, très actives, contribuent à la reconnaissance de la fibromyalgie et apportent un soutien non négligeable aux patients. La Journée Mondiale de la fibromyalgie du 12 mai permet aussi la sensibilisation des patients et des professionnels. Cette date a été choisie en hommage à Florence Nightingale, infirmière britannique née le 12 mai 1820, à l'origine de la Fondation de la Croix Rouge Internationale et de la première école d'infirmière et atteinte d'une forme grave de fatigue chronique traduisant très probablement une fibromyalgie.

Annexe 1

Questionnaire LFESSQ (*London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire*).

Critères de douleur

Au cours des trois derniers mois :

- Avez-vous eu des douleurs dans les muscles, les os ou les articulations, ayant duré au moins une semaine ?
- Avez-vous eu des douleurs dans les épaules, les bras ou les mains ? De quel côté ? À droite, à gauche ou des deux côtés ?
- Avez-vous eu des douleurs dans les jambes ou les pieds ? De quel côté ? À droite, à gauche ou des deux côtés ?
- Avez-vous eu des douleurs dans le cou, le thorax ou le dos ?

Pour satisfaire au critère douleur, il faut une réponse « oui » aux quatre questions et il faut une réponse positive, soit pour le côté droit et pour le côté gauche, soit pour « des deux côtés ».

Critères de fatigue

Au cours des trois derniers mois :

- Avez-vous été souvent las ou fatigué ?
- La fatigue ou la lassitude limitent-t-elles significativement vos activités ?

Pour satisfaire au critère fatigue, il faut une réponse « oui » aux deux questions.

Annexe 2

Questionnaire FSS (<i>Fatigue Severity Scale</i>)							
Au cours de la dernière semaine, j'ai constaté que:	Pas d'accord <-----> accord						
Ma motivation est plus faible quand je suis fatigué.	1	2	3	4	5	6	7
Exercice amène sur ma fatigue.	1	2	3	4	5	6	7
Je suis facilement fatigué.	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue interfère avec mon fonctionnement physique.	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue entraîne des problèmes fréquents pour moi.	1	2	3	4	5	6	7
Ma fatigue empêche le fonctionnement physique soutenue.	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue interfère avec l'exercice des fonctions et des responsabilités.	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue est l'un des mes trois symptômes invalidants.	1	2	3	4	5	6	7
La fatigue interfère avec mon travail, la famille ou la vie sociale.	1	2	3	4	5	6	7
	Note totale:						

Annexe 3

Échelle de fatigue de Pichot (pour l'évaluation de la Fatigue)

(Ref. « Echelles et outils d'évaluation en médecine générale » J. Gardenas et Coll. -Le Généraliste- Supplément du N° 2187; Mars 2002).

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique ou psychique qui survient normalement à la suite d'un effort soutenu, et qui impose la mise au repos.

On parle de fatigue pathologique lorsque la personne se sent handicapée par rapport à son niveau de forme habituel pour effectuer ses activités quotidiennes.

L'échelle subjective de Pichot a été proposée pour mesurer l'importance de ce handicap.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :.....	Traitement en cours	

Parmi les huit propositions suivantes, déterminez celles qui correspondent le mieux à votre état en affectant chaque item d'une note entre 0 et 4:

(0 = pas du tout; 1= un peu, 2 = moyennement, 3= beaucoup, 4 = extrêmement)

- Je manque d'énergie..... 0 1 2 3 4
- Tout demande un effort..... 0 1 2 3 4
- Je me sens faible à certains endroits du corps..... 0 1 2 3 4
- J'ai les bras ou les jambes lourdes 0 1 2 3 4
- Je me sens fatigué sans raison..... 0 1 2 3 4
- J'ai envie de m'allonger pour me reposer..... 0 1 2 3 4
- J'ai du mal à me concentrer 0 1 2 3 4
- Je me sens fatigué, lourd et raide 0 1 2 3 4

Total (sur 32) :.....

Un total supérieur à 22 est en faveur d'une fatigue excessive, vous souffrez peut être d'un sommeil inefficace.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de Fatigue et n'établit pas de diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter des causes et des conséquences de cette fatigue dans votre vie.

Annexe 4

Échelle de Fatigue *Sommeil et Médecine Générale*

EFSMG, pour une évaluation de la fatigue (ProSmg, Dr G Pérémarty, 2009).

Prénom :	Nom :	Age :
Date du test :		Traitement en cours

La fatigue est une sensation d'affaiblissement physique, ou psychique, qui impose la mise au repos. On estime que c'est un état pathologique lorsque la personne se sent durablement pénalisée par rapport à son niveau de forme habituel.

Cette échelle est un outil (non validé) destinée à en chiffrer l'importance.

Affectez les 8 propositions suivantes d'une note de 0 à 3:

- 0 = Pas du tout exact
- 1 = Parfois exact
- 2 = Souvent exact
- 3 = Tout à fait exact

- J'ai dû limiter mes **loisirs** à cause de la fatigue; 0 / 1 / 2 / 3
- Dans la journée, j'ai besoin de **m'allonger** même si je ne m'endors pas, 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai beaucoup de mal à me **concentrer**; 0 / 1 / 2 / 3
- Je redoute des moments de **défaillance** de mon corps; 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai souvent des **douleurs** ou des malaises (vertiges) inexpliqués; 0 / 1 / 2 / 3
- J'ai **brutalement** des coups de fatigue extrême; 0 / 1 / 2 / 3
- C'est en **fin d'après midi**, que je me sent le plus fatigué; 0 / 1 / 2 / 3
- Lorsque je suis réveillé le matin j'ai du mal à me mettre **debout**. 0 / 1 / 2 / 3

Calculez le total: /24

Un score supérieur à 8 peut indiquer une fatigue excessive et vous devez discuter de ce résultat avec votre médecin.

En l'absence de cause connue, on peut envisager l'hypothèse d'un problème d'efficacité de votre sommeil en rapport avec des perturbation de vos horloges biologiques.

L'établissement d'un Agenda-Veille-Sommeil pendant quelques semaines vous aidera à observer votre rythme de sommeil et d'activité. (<http://www.sommeil-mg.net/spip/Agenda-du-sommeil>)

Attention, vous devrez garder à l'esprit que la *privation* de sommeil provoque la somnolence diurne, mais que paradoxalement, *l'excès* de sommeil peut, au contraire, aggraver la fatigue.

NB. Consulter aussi l'échelle d'Epworth pour l'évaluation de la somnolence (<http://www.sommeil-mg.net/spip/Echelle-d-Epworth>), et pour mieux comprendre la différence entre la fatigue et la somnolence voir l'article : « Fatigue ou Somnolence? » (<http://www.sommeil-mg.net/spip/Fatigue-ou-Somnolence>).

Annexe 5

Échelle de Somnolence d'Epworth

Johns MW (Sleep 1991; 14:540-5) «A new method for measuring day time sleepiness : The Epworth Sleepiness Scale.Sleep».

La somnolence est la propension plus ou moins irrésistible à s'endormir si l'on est pas stimulé.

(Nb. Ce sentiment est très distinct de la sensation de fatigue qui parfois oblige à se reposer).

Le questionnaire suivant, qui sert à évaluer la somnolence subjective, est corrélé avec les résultats objectifs recueillis par les enregistrements du sommeil.

Prénom :	Nom :	Date de naissance:.....
Date du test :.....	Ronflement? oui Non.....	

Vous arrive-t-il de somnoler ou de vous endormir (dans la journée) dans les situations suivantes :

Même si vous ne vous êtes pas trouvé récemment dans l'une de ces situations, essayez d'imaginer comment vous réagiriez et quelles seraient vos chances d'assoupissement.

notez **0** : si **c'est exclu**. «Il ne m'arrive jamais de somnoler: **aucune** chance,
notez **1** : si **ce n'est pas impossible**. «Il y a un petit risque»: **faible** chance,
notez **2** : si **c'est probable**. «Il pourrait m'arriver de somnoler»: chance **moyenne**,
notez **3** : si **c'est systématique**. «Je somnolerais à chaque fois»: **forte** chance.

- | | | | | |
|--|---|---|---|---|
| - Pendant que vous êtes occupé à lire un document | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Devant la télévision ou au cinéma | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Assis inactif dans un lieu public (salle d'attente, théâtre, cours, congrès ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Passager, depuis au moins une heure sans interruptions, d'une voiture ou d'un transport en commun (train, bus, avion, métro ...) | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Allongé pour une sieste, lorsque les circonstances le permettent | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - En position assise au cours d'une conversation (ou au téléphone) avec un proche..... | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Tranquillement assis à table à la fin d'un repas sans alcool | 0 | 1 | 2 | 3 |
| - Au volant d'une voiture immobilisée depuis quelques minutes dans un embouteillage | 0 | 1 | 2 | 3 |

Total (de 0 à 24) :

- En dessous de 8: vous n'avez pas de dette de sommeil.
- De 9 à 14: vous avez un déficit de sommeil, revoyez vos habitudes
- Si le total est supérieur à 15: vous présentez des signes de somnolence diurne excessive. Consultez votre médecin pour déterminer si vous êtes atteint d'un trouble du sommeil. Si non, pensez à changer vos habitudes.

NB. Ce questionnaire aide à mesurer votre niveau général de somnolence, il n'établit pas un diagnostic. Apportez le à votre médecin pour discuter avec lui des causes et des conséquences de ce handicap dans votre vie.

<http://www.sommeil-mg.net>

(copyleft sous réserve de mentionner la source)

Annexe 6

Questionnaire PCS (*Pain Catastrophizing Scale*)



Droits Réservés © 1995
Michael J.L. Sullivan

PCS-CF

Nom: _____ Age: _____ Sexe: _____ Date: _____

Chacun d'entre nous aura à subir des expériences douloureuses. Cela peut être la douleur associée aux maux de tête, à un mal de dent, ou encore la douleur musculaire ou aux articulations. Il nous arrive souvent d'avoir à subir des expériences douloureuses telles que la maladie, une blessure, un traitement dentaire ou une intervention chirurgicale.

Dans le présent questionnaire, nous vous demandons de décrire le genre de pensées et d'émotions que vous avez quand vous avez de la douleur. Vous trouverez ci-dessous treize énoncés décrivant différentes pensées et émotions qui peuvent être associées à la douleur. Veuillez indiquer à quel point vous avez ces pensées et émotions, selon l'échelle ci-dessous, quand vous avez de la douleur.

0 – pas du tout 1 – quelque peu 2 – de façon modérée 3 – beaucoup 4 – tout le temps

Quand j'ai de la douleur ...

- 1 ☐ j'ai peur qu'il n'y aura pas de fin à la douleur.
- 2 ☐ je sens que je ne peux pas continuer.
- 3 ☐ c'est terrible et je pense que ça ne s'améliorera jamais.
- 4 ☐ c'est affreux et je sens que c'est plus fort que moi.
- 5 ☐ je sens que je ne peux plus supporter la douleur.
- 6 ☐ j'ai peur que la douleur s'empire.
- 7 ☐ je ne fais que penser à d'autres expériences douloureuses.
- 8 ☐ avec inquiétude, je souhaite que la douleur disparaisse.
- 9 ☐ je ne peux m'empêcher d'y penser.
- 10 ☐ je ne fais que penser à quel point ça fait mal.
- 11 ☐ je ne fais que penser à quel point je veux que la douleur disparaisse.
- 12 ☐ il n'y a rien que je puisse faire pour réduire l'intensité de la douleur.
- 13 ☐ je me demande si quelque chose de grave va se produire.

... Total

Annexe 7

Questionnaire sur l'échelle de diagnostic et de sévérité de la fibromyalgie

En utilisant l'échelle suivante, veuillez indiquer pour chaque item le degré de gravité des problèmes éprouvés au cours de la dernière semaine en cochant la case appropriée.

0 : Aucun problème

1 : Problèmes mineurs ou légers ; habituellement légers ou intermittents

2 : Modérés ; problèmes importants ; survenant fréquemment et/ou à un niveau modéré

3 : Sévère : Problèmes continus qui ont un impact important sur la vie

Fatigue	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Problème de concentration ou de mémoire	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
Se réveiller fatigué (sommeil peu réparateur)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

Pendant les derniers 6 mois, avez-vous eu les symptômes suivants ?

Douleur ou crampes intestinales :	☐ Oui	☐ Non
Dépression :	☐ Oui	☐ Non
Mal de tête :	☐ Oui	☐ Non

DOULEUR ARTICULAIRE/CORPORELLE

Veuillez indiquer si vous avez éprouvé de la douleur ou de la sensibilité au cours des 7 derniers jours dans les régions énumérées ci-dessous.

Veuillez marquer d'un X la case correspondante en prenant soin de préciser s'il s'agit du côté droit ou du côté gauche.

☐ Épaule, gauche	☐ Haut de la jambe, gauche	☐ Bas du dos ☐ Haut du dos ☐ Cou
☐ Épaule, droite	☐ Haut de la jambe, droit	
☐ Hanche, gauche	☐ Bas de la jambe, gauche	
☐ Hanche, droite	☐ Bas de la jambe, droit	
☐ Bras supérieur, gauche	☐ Mâchoire, gauche	☐ Aucune douleur dans ces régions
☐ Bras supérieur, droit	☐ Mâchoire, droite	
☐ Avant-bras, gauche	☐ Poitrine	
☐ Avant-bras, droit	☐ Abdomen	

Annexe 8

Information supplémentaire 3

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

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

Merci de bien vouloir répondre à toutes les questions :

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

Aucune douleur importantes Douleurs très importantes

1/ Êtes-vous capable de :

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix (une par ligne)

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

2/ Au cours des 7 derniers jours

– Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien ?

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix

Information supplémentaire 3

Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)

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

Merci de bien vouloir répondre à toutes les questions :

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

Aucune douleur
importantes

Douleurs très

1/ Êtes-vous capable de :

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix (une par ligne)

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

2/ Au cours des 7 derniers jours

– Combien de jours vous êtes-vous senti(e) bien ?

Mettez une simple croix X dans la case qui correspond à votre choix

Annexe 9

Questionnaire FIQ révisé (FIQR)

Available online <http://arthritis-research.com/content/11/4/R120>

Table 1

The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire

Domain 1 directions: For each of the following nine questions, check the one box that best indicates how much your fibromyalgia made it difficult to do each of the following activities over the past 7 days:

Brush or comb your hair	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Walk continuously for 20 minutes	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Prepare a homemade meal	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Vacuum, scrub, or sweep floors	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Lift and carry a bag full of groceries	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Climb one flight of stairs	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Change bed sheets	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Sit in a chair for 45 minutes	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult
Go shopping for groceries	No difficulty ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very difficult

Domain 2 directions: For each of the following two questions, check the one box that best describes the overall impact of your fibromyalgia over the past 7 days:

Fibromyalgia prevented me from accomplishing goals for the week	Never ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Always
I was completely overwhelmed by my fibromyalgia symptoms	Never ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Always

Domain 3 directions: For each of the following 10 questions, check the one box that best indicates the intensity of your fibromyalgia symptoms over the past 7 days:

Please rate your level of pain	No pain ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Unbearable pain
Please rate your level of energy	Lots of energy ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ No energy
Please rate your level of stiffness	No stiffness ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Severe stiffness
Please rate the quality of your sleep	Awoke rested ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Awoke very tired
Please rate your level of depression	No depression ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very depressed
Please rate your level of memory problems	Good memory ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very poor memory
Please rate your level of anxiety	Not anxious ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very anxious
Please rate your level of tenderness to touch	No tenderness ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Very tender
Please rate your level of balance problems	No imbalance ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Severe imbalance
Please rate your level of sensitivity to loud noises, bright lights, odors, and cold	No sensitivity ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ Extreme sensitivity

Scoring: Step 1. Sum the scores for each of the three domains (function, overall, and symptoms). Step 2. Divide domain 1 score by three, divide domain 2 score by one (that is, it is unchanged), and divide domain 3 by two. Step 3. Add the three resulting domain scores to obtain the total Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire score.

Annexe 10

Liste Européenne d'évaluation de la fibromyalgie

(E.L.F.E. : European List on Fibromyalgia Evaluation)

<u>SCORE D'EVALUATION</u>	NOM : Prénom : Date de naissance : Ménopause : ☐ Traitée ☐ Non traitée Usage excessif : ☐ Café ☐ Tabac ☐ Alcool																																								
I - Inclusion : A) Douleurs (+ de 3 sites, + de 3 mois)	AF ☐ TP ☐ B) Points tendineux (+ de 10 sur 18 sites douloureux)																																								
II - Orientation : HO ☐ Hypothyroïdie ☐ Traitée ☐ Traitée avec peu d'amélioration ☐ Non Traitée ☐ CFS ☐ Syndrome clinique et/ou biologique d'infection ☐ Points gâchettes typique et répertoriés ☐ MPS																																									
III - Information sur la fibromyalgie (FM) : Epaule douloureuse ☐ Vessie irritable ☐ Paresthésies ☐ Céphalées ☐ autre : Poussée aiguë FM ☐ Progressive ☐ Forma familiale ☐ Avant puberté ☐ Après ménopause ☐ Après traumatisme physique ☐ Traumatisme psychologique ☐ Origine infectieuse ☐ Autre : Intolérance exercice ☐ Exercice ☐ Limitation exercice ☐ Difficultés concentration ☐ Tendance à l'isolement ☐ Souffrance psychologique ☐ Congé maladie + de 6 mois ☐ Incapacité notifiée ☐ Limitation travaux ménagers ☐ Douleurs régionales ☐ Douleurs diffuses musculaires ☐ Douleurs ensemble du corps ☐																																									
IV - Evaluation (score de 0 à 10 sur échelles analogiques et score du médecin à droite) : 0 10 <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;">1)</td> <td style="width: 60%;">Douleur</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 20%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>2)</td> <td>Fatigue</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>3)</td> <td>Contracture</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>4)</td> <td>Troubles sommeil</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>5)</td> <td>Anxiété</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>6)</td> <td>Dépression</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>7)</td> <td>Index Qualité Vie</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table> <table style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 60%;">* Score médical de sévérité (0 à 10)</td> <td style="width: 10%; text-align: center;">→</td> <td style="width: 30%; text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td>* Nombre de points gâchettes :</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> <tr> <td colspan="3">* <u>Affaiblissement aptitudes physiques</u> : Mâcher ☐ Soulever un poids ☐ Agripper ☐</td> </tr> <tr> <td>* Accélération Pouls en posture (%)</td> <td style="text-align: center;">→</td> <td style="text-align: center;"> </td> </tr> </table> Observations cliniques : Analyses Biologiques : 		1)	Douleur	→		2)	Fatigue	→		3)	Contracture	→		4)	Troubles sommeil	→		5)	Anxiété	→		6)	Dépression	→		7)	Index Qualité Vie	→		* Score médical de sévérité (0 à 10)	→		* Nombre de points gâchettes :	→		* <u>Affaiblissement aptitudes physiques</u> : Mâcher ☐ Soulever un poids ☐ Agripper ☐			* Accélération Pouls en posture (%)	→	
1)	Douleur	→																																							
2)	Fatigue	→																																							
3)	Contracture	→																																							
4)	Troubles sommeil	→																																							
5)	Anxiété	→																																							
6)	Dépression	→																																							
7)	Index Qualité Vie	→																																							
* Score médical de sévérité (0 à 10)	→																																								
* Nombre de points gâchettes :	→																																								
* <u>Affaiblissement aptitudes physiques</u> : Mâcher ☐ Soulever un poids ☐ Agripper ☐																																									
* Accélération Pouls en posture (%)	→																																								

Annexe 11

LISTE DES PROPOSITIONS DE LA COMMISSION D'ENQUÊTE

RECONNAÎTRE LA FIBROMYALGIE COMME UNE MALADIE

Proposition n°1 : substituer le mot maladie au mot syndrome dans la terminologie utilisée par les autorités sanitaires françaises pour caractériser la fibromyalgie.

AUGMENTER L'EFFORT DE RECHERCHE

Proposition n° 2 : accentuer l'effort de recherche sur la fibromyalgie, notamment en augmentant le nombre de programmes hospitaliers de recherche clinique qui lui sont consacrés.

FORMER LES PERSONNELS DE SANTÉ

Proposition n° 3 : reconnaître la médecine de la douleur comme spécialité universitaire ou instituer la médecine de la douleur comme formation transverse commune à plusieurs diplômes d'études spécialisées (DES) dans le cadre de la réforme du troisième cycle des études de médecine.

Proposition n° 4 : faire figurer un enseignement sur la fibromyalgie dans le plan national de formation du développement professionnel continu (DPC).

Proposition n° 5 : diffuser les tests de diagnostics auprès des médecins généralistes *via* le site Améli de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) et les logiciels d'aide à la prescription.

Proposition n° 6 : diffuser l'annuaire national recensant les structures de douleur chronique (SDC) sur le territoire.

FAVORISER LES TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX

Proposition 7 : favoriser le développement des programmes d'éducation thérapeutique du patient fondé sur une évaluation scientifique des modules existants.

INSTITUER UN PARCOURS DE SOINS

Proposition n° 8 : intégrer les conclusions de l'expertise collective relative à la fibromyalgie menée par l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) dans les

diagnostics territoriaux partagés prévus par la loi de modernisation de notre système de santé.

Proposition n° 9 : définir un modèle de plan personnalisé de santé coordonné par le médecin de premier recours pour les patients atteints de fibromyalgie.

Proposition n° 10 : publier les résultats de l'expérimentation « *coupe-file de la douleur* » menée dans certains centres de traitement de la douleur et évaluer l'intérêt de sa généralisation.

Proposition n° 11 : publier les résultats de l'évaluation de la mission de coordination des structures d'étude et de prise en charge de la douleur chronique.

Proposition n° 12 : Réactiver le 4^{ème} plan national de lutte contre la douleur.

Proposition n° 13 : mettre en place un parcours de soins et de prise en charge de la douleur, notamment pour les patients atteints de fibromyalgie, sur la base d'un référentiel de bonnes pratiques élaboré par la Haute autorité de santé (HAS).

Proposition n° 14 : mettre en place un forfait de coordination dans le cadre des parcours de soins.

Proposition n° 15 : mettre en place une tarification couvrant les soins apportés dans le cadre pluriprofessionnel et pluridisciplinaire ambulatoire (Proposition formulée dans le rapport d'étape de financement des établissements de santé).

Proposition n° 16 : inclure la fibromyalgie dans la liste des pathologies complexes ouvrant droit à une majoration de tarification pour les consultations de généralistes.

HARMONISER ET DÉVELOPPER LA PRISE EN CHARGE

Proposition n° 17 : assurer l'égalité de traitement des patients fibromyalgiques au regard de l'accès au régime de l'affection longue durée par la diffusion de recommandations de prise en charge de la HAS aux médecins-conseils de la CNAMTS.

Proposition n° 18 : assurer l'égalité de traitement des patients fibromyalgiques au regard des demandes effectuées auprès des maisons départementales des personnes handicapées par la diffusion de recommandations de prise en charge de la HAS.

Proposition n° 19 : diffuser auprès des comités médicaux des administrations les recommandations de prise en charge des patients fibromyalgiques de la HAS.

Proposition n° 20 : saisir la HAS de la définition d'un panier de soins complémentaires adaptés aux patients fibromyalgiques et faisant l'objet d'une prise en charge par l'assurance maladie, éventuellement de manière forfaitaire.

Bibliographie

- (1) HAS (Avril 2009). Argumentaire. Douleur chronique: les aspects organisationnels. Le point de vue des structures spécialisées. Accessed March, 2017. <http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/>
- (2) M. Guinot, S. Launois, A. Favre-Juvin, C. Maindet-Dominici. Fibromyalgie : physiopathologie et accompagnement thérapeutique. EMC - Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation 2015;11(1):1-12 [Article 26-190-A-10].
- (3) Geoffroy, P. A., Amad, A., Gangloff, C., & Thomas, P. (2012). Fibromyalgie et psychiatrie: 35 ans plus tard... Quoi de neuf?. *La Presse Médicale*, 41(5), 455-465.
- (4) F. Laroche. Fibromyalgie. EMC - Appareil locomoteur 2013;9(1):1-8 [Article 15-916-A-10].
- (5) Cherin, P. (2011). Actualités dans la fibromyalgie. *Médecine & Longévité*, 3(1), 3-14.
- (6) Laroche, F. (2009). Actualités de la fibromyalgie. *Revue du rhumatisme*, 76(6), 529-536. <http://compfefmc.rhumatologie.asso.fr/05-Bibliotheque/Publications/Revue76/76-6-Laroche.pdf>
- (7) Serra, É. (2009). Fibromyalgie, maladie ou modèle. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 10, S73-S78.
- (8) Goëb, V. (2013). Diagnostic et prise en charge thérapeutique des patients atteints de fibromyalgie. In *Syndromes douloureux chroniques en médecine physique et de réadaptation* (pp. 53-59). Springer Paris.
- (9) HAS (Juillet 2010). Rapport d'orientation: Syndrome fibromyalgique de l'adulte. Accessed April, 2017 https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/argumentaire_douleur_chronique_aspects_organisationnels.pdf
- (10) Association FibromyalgieSOS. Accessed May, 2017. https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2011/12/170322_CP_NaissanceUNAASS
- (11) Assemblée Nationale "N° 4110 - Rapport D'enquête de M. Patrice Carvalho Sur La Fibromyalgie." (2016). Accessed April, 2017. <http://www.assemblee-nationale.fr/14/rap-enq/r4110.asp>.
- (12) Perrot, S., Vicaut, E., Servant, D., & Ravaud, P. (2011). Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC musculoskeletal disorders*, 12(1), 224.
- (13) Bannwarth, B., Blotman, F., Roué-Le Lay, K., Caubère, J. P., André, E., & Taieb, C. (2009). Étude de la prévalence de la fibromyalgie dans la population française. *Revue du rhumatisme*, 76(3), 274-278.
- (14) Branco, J. C., Bannwarth, B., Failde, I., Carbonell, J. A., Blotman, F., Spaeth, M., ... & Le Lay, K. (2010, June). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. In *Seminars in arthritis and rheumatism* (Vol. 39, No. 6, pp. 448-453). WB Saunders. <https://pdfs.semanticscholar.org/1444/d0062ea38b8c5f1b67e15031ec3b0b4b44bc.pdf>
- (15) Marques, A. P., do Espírito Santo, A. D. S., Berssaneti, A. A., Matsutani, L. A., & Yuan, S. L. K. (2017). Prevalence of fibromyalgia: literature review update. *Revista Brasileira de Reumatologia (English Edition)*.
- (16) Association FibromyalgieSOS. Prise En Charge Administrative. Accessed May, 2017. <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/prise-en-charge/administrative/>.
- (17) J. Goutte, C. Maindet-Dominici, P. Cathébras. Syndrome fibromyalgique. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2016;12(1):1-8 [Article 6-0512].
- (18) Moldofsky, H. (2008). Importance du cycle veille-sommeil dans la compréhension des douleurs musculosquelettiques diffuses et de la fatigue au cours de la fibromyalgie et des syndromes apparentés. *Revue du rhumatisme*, 75(7), 582-589.
- (19) Ablin, J., Neumann, L., & Buskila, D. (2008). Actualités sur la fibromyalgie. *Revue du rhumatisme*, 75(5), 398-404.
- (20) Ensemble face à la douleur : prévention, traitement et prise en charge United against pain: prevention, treatment and management of pain © 2005 Elsevier SAS. Tous droits réservés 103 Douleur de l'enfant Chantal Wood Accessed 2015. <http://institut-servier.com/sites/default/files/publications/ensemble-face-a-la-douleur.pdf>. <http://institut-servier.com/sites/default/files/publications/ensemble-face-a-la-douleur.pdf>
- (21) Marc, J. F. (2007). Le syndrome Juvénile de fibromyalgie: JFMS. *Hygie*, 34, 18-19.
- (22) Deslandre, C. (2015). Douleurs chez l'adolescent 1 De la prise en charge rhumatologique d'une spondyloarthrite à celle d'une fibromyalgie. *Adolescence*, (9), 9.
- (23) Horlé, B. (2011). La fibromyalgie existe-t-elle chez l'enfant?.
- (24) Dauvilliers, Y., and J Touchon. "Le Sommeil Du Fibromyalgique : Revue Des Données Cliniques et Polygraphiques." *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology* 31, no. 1 (February 2001): 18-33. doi:10.1016/S0987-7053(00)00240-9.
- (25) Krieger. Les syndromes d'apnées du sommeil. EMC - Neurologie 1988:1-0 [Article 17-025-C-10].
- (26) Arnulf, I. (2007). Le syndrome des jambes sans repos. *Médecine du Sommeil*, 4(11), 20-31.

- (27) Ouédraogoa, D. D., Ouédraogob, T., Pédrob, C., Tiénoa, H., Nacoulmaa, E. W. C., & Draboa, J. (2009). Communications affichées. *Revue du Rhumatisme*, 76, 1048-1211.
- (28) Sim, J. (2010) Définition et épidémiologie.
- (29) Neuberger, G. B. (2003). Measures of fatigue: The Fatigue Questionnaire, Fatigue Severity Scale, Multidimensional Assessment of Fatigue Scale, and Short Form-36 Vitality (Energy/Fatigue) Subscale of the Short Form Health Survey. *Arthritis Care & Research*, 49(S5), S175-S183.
- (30) Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46(10), 1121-1123.
- (31) Sommeil et Médecine Générale - Questionnaires de Médecine Du Sommeil. Accessed, 2015. <http://sommeil-mg.net/spip/article120>
- (32) Le Gal, M., Mainguy, Y., Le Lay, K., Nadjar, A., Allain, D., & Galissié, M. (2010). Validation linguistique en 12 langues de six échelles PRO destinées à des patients fibromyalgiques. *Revue du rhumatisme*, 77(2), 194-200.
- (33) Kochman, F., Hatron, P. Y., Hachulla, E., Lambert, M., & Devulder, B. (2003). Les frontières entre fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique.: Premiers résultats d'une enquête épidémiologique. *Revue du rhumatisme*, 70(4), 295-301.
- (34) Mathieu, N. (2009). Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable: fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique et cystite interstitielle/syndrome de la vessie douloureuse. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 33, S17-S25.
- (35) Association FibromyalgieSOS. Comparaison entre le syndrome de fibromyalgie (SFM) et l'encéphalomyélite myalgique / syndrome de fatigue chronique (EM/SFC) Marjorie van de San de Bruce Carruthers (2007) Accessed, 2015. <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2012/03/COMPARAISON-SFC-FIBROMYALGIE>
- (36) Moroni, C., & Laurent, B. (2006). Influence de la douleur sur la cognition. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 4(1), 21-30.
- (37) Dumolard, A. (2014). *Comprendre et Reconnaître la fibromyalgie pour mieux la Soulager*. Le Mercure Dauphinois.
- (38) Thomas, E., Missounga, L., & Blotman, F. (2005). Fibromyalgie. *EMC-Médecine*, 2(4), 369-377.
- (39) Rose, S., Cottencin, O., Chouraki, V., Wattier, J. M., Houvenagel, E., Vallet, B., & Goudemand, M. (2009). Importance des troubles de la personnalité et des comorbidités psychiatriques chez 30 patients atteints de fibromyalgie. *La Presse Médicale*, 38(5), 695-700.
- (40) Henry, F. (2010). Fibromyalgie et psychiatrie: quoi de neuf?. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 11(6), 327-328.
- (41) Sullivan, M. J., Bishop, S. R., & Pivik, J. (1995). The pain catastrophizing scale: development and validation. *Psychological assessment*, 7(4), 524.
- (42) Robert, C. (2005). *Fibromyalgie-Les malades veulent comprendre*. Editions Publibook.
- (43) Cedraschi, C. F. C. (2003). La psychothérapie cognitive dans le traitement de la douleur chronique. *Rev Med Suisse*, 23093.
- (44) Monestès, J. L., Vuille, P., & Serra, E. (2007). Thérapie de pleine conscience, thérapie d'acceptation et d'engagement et douleur chronique. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 8(2), 73-79.
- (45) Jammet, L. F., Aguerre, C., Laroche, F., Guy-Coichard, C., & Rostaing, S. (2013). Mieux vivre avec la fibromyalgie via un dispositif thérapeutique cognitivo-comportemental: étude du cas clinique «Mme L.». *Journal de thérapie comportementale et cognitive*, 23(3), 142-152.
- (46) Masquelier, E., Scaillet, N., Luminet, O., Desmet, A., & Grisart, J. (2011). Place du style de vie «hyperactif» dans les syndromes de fibromyalgie et de fatigue chronique. *Revue médicale suisse*, 7(301).
- (47) Houvenagel, É. (2003). Physiopathologie de la douleur de la fibromyalgie. *Revue du rhumatisme*, 70(4), 314-320.
- (48) Le Goff, P. (2006). La fibromyalgie est-elle une maladie du muscle?. *Revue du rhumatisme*, 73(5), 418-421. (49) Blotman, F., & Branco, J. (2007). La fibromyalgie. *New York, Editions Privat*.
- (50) De Jaeger, C. (2011). Anomalies endocriniennes au cours de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique. *Médecine & Longévité*, 3(1), 15-25.
- (51) Calvino, B., & Grilo, R. M. (2006). Le contrôle central de la douleur. *Revue du rhumatisme*, 73(1), 10-18.
- (52) Calvino, B. (2006). Les bases neurales de la douleur. *Psychologie & NeuroPsychiatrie du vieillissement*, 4(1), 7-20.
- (53) Brasseur, L. (1997). *Douleurs: bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques*. Maloine. p30-32
- (54) Module 2 -Phénomène de la douleur- Bases Neurophysiologiques - Modulation - Contrôle Inhibiteur Diffus (CIDN).” Accessed , 2015. <http://uriic.uqat.ca/cours/Module2/1.2.2.html>
- (55) Le Bars, D., & Willer, J. C. (2004). Physiologie de la douleur. *EMC-Anesthésie-Réanimation*, 1(4), 227-266.
- (56) Payen, J. F. (2002). Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur (65).

- (57) Gielen, M. (2010). Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate-Des proteines responsables de la transmission synaptique excitatrice. *médecine/sciences*, 26(1), 65-72.
- (58) Harris, R. E., Sundgren, P. C., Craig, A. D., Kirshenbaum, E., Sen, A., Napadow, V., & Clauw, D. J. (2009). Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis & Rheumatism*, 60(10), 3146-3152.
- (59) Littlejohn, G., & Guymer, E. (2017). Modulation of NMDA Receptor Activity in Fibromyalgia. *Biomedicines*, 5(2), 15.
- (60) Foerster, B. R., Petrou, M., Edden, R. A., Sundgren, P. C., Schmidt-Wilcke, T., Lowe, S. E., ... & Harris, R. E. (2012). Reduced insular γ -aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*, 64(2), 579-583.
- (61) Tsiloni, I., Russell, I. J., Stewart, J. M., Gleason, R. M., & Theoharides, T. C. (2016). Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and inflammatory cytokines IL-6 and TNF are increased in serum of patients with fibromyalgia syndrome, implicating mast cells. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 356(3), 664-672.
- (62) Potvin, S., & Grignon, S. (2007). Dopamine et douleur: une revue de littérature. *Douleur et analgésie*, 20(4), 246-256.
- (63) Wood, P. B., Patterson, J. C., Sunderland, J. J., Tainter, K. H., Glabus, M. F., & Lilien, D. L. (2007). Reduced presynaptic dopamine activity in fibromyalgia syndrome demonstrated with positron emission tomography: a pilot study. *The Journal of Pain*, 8(1), 51-58.
- (64) Perrot, S., Bouhassira, D., & Fermanian, J. (2010). Development and validation of the fibromyalgia rapid screening tool (FiRST). *Pain*, 150(2), 250-256.
- (65) Goëb, V. (2013). Diagnostic et prise en charge thérapeutique des patients atteints de fibromyalgie. In *Syndromes douloureux chroniques en médecine physique et de réadaptation* (pp. 53-59). Springer Paris.
- (66) Häuser, W., Ablin, J., Perrot, S., & Fitzcharles, M. A. (2016). Management of fibromyalgia: key messages from recent evidence based guidelines.
- (67) Wendling, D., Prati, C., Toussiot, É., & Ornetti, P. (2010). Spondylarthrite, spondylarthropathies: critères de diagnostic et de classification. *Revue du rhumatisme monographies*, 77(1), 43-47.
- (68) Maquet, D., Croisier, J. L., Renard, C., & Crielaard, J. M. (2002). Fibromyalgie et performances musculaires. *Revue du rhumatisme*, 69(5), 518-525.
- (69) Maquet, D., Croisier, J. L., & Crielaard, J. M. (2001, July). Le point sur la fibromyalgie. In *Annales de réadaptation et de médecine physique* (Vol. 44, No. 6, pp. 316-325). Elsevier Masson.
- (70) Le Goff, P. (2006). La fibromyalgie est-elle une maladie du muscle?. *Revue du rhumatisme*, 73(5), 418-421.
- (71) Guinot, M., Boutte, C., Favre-Juvin, A., Maindet-Dominici, C., & Lagrange, E. (2012). Fibromyalgie et consultation des centres de référence des maladies rares neuromusculaires: mise à jour des difficultés diagnostiques d'une fibromyalgie primaire et secondaire et accompagnement thérapeutique. *Pratique Neurologique-FMC*, 3(3), 216-224.
- (72) Belgrand, L., & So, A. (2011). Critères de diagnostic de la fibromyalgie. *Revue Médicale Suisse*, (286), 604.
- (73) Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Katz, R. S., Mease, P., ... & Yunus, M. B. (2010). The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis care & research*, 62(5), 600-610.
- (74) Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. S., ... & Winfield, J. B. (2011). Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 38(6), 1113-1122.
- (75) Häuser, W., Jung, E., Erbslöh-Möller, B., Gesmann, M., Kühn-Becker, H., Petermann, F., ... & Wolfe, F. (2012). Validation of the Fibromyalgia Survey Questionnaire within a cross-sectional survey. *PLoS One*, 7(5), e37504.
- (76) Wolfe, F., Clauw, D. J., Fitzcharles, M. A., Goldenberg, D. L., Häuser, W., Katz, R. L., ... & Walitt, B. (2016, December). 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. In *Seminars in Arthritis and Rheumatism* (Vol. 46, No. 3, pp. 319-329). WB Saunders.
- (77) ElSingeR, J. (2003). Évaluation clinique de la fibromyalgie. *La Revue de médecine interne*, 24(4), 237-242.
- (78) Smartfiches (2014). Evaluation de La Douleur - *Smartfiches Médecine*. Accessed , 2015. <http://smartfiches.fr/handicap-douleur-soins-palliatifs/item-131-bases-neurophysiologiques-mecanismes-physiopathologiques-douleur-aigue-chronique/evaluation-douleur>.
- (79) Bennett, R. (2005). The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clinical and experimental rheumatology*, 23(5), S154.
- (80) Bennett, R. M., Friend, R., Jones, K. D., Ward, R., Han, B. K., & Ross, R. L. (2009). The revised fibromyalgia impact questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis research & therapy*, 11(4), R120.

- (81) Association FibromyalgieSOS. Liste ELFE. Accessed, 2016. <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2013/07/LISTE-ELFE.pdf>
- (82) Jordan, B. (2013). La prise en charge des patients fibromyalgiques en 2013: encore une place pour les thérapies physiques?. In *Syndromes douloureux chroniques en médecine physique et de réadaptation* (pp. 61-72). Springer Paris.
- (83) Rasmussen, M. U., Amris, K., & Rydahl-Hansen, S. (2016). How can group-based multidisciplinary rehabilitation for patients with fibromyalgia influence patients' self-efficacy and ability to cope with their illness. A grounded theory approach. *Journal of Clinical Nursing*.
- (84) Salvat, I., Zaldivar, P., Monterde, S., Montull, S., Miralles, I., & Castel, A. (2016). Functional status, physical activity level, and exercise regularity in patients with fibromyalgia after Multidisciplinary treatment: retrospective analysis of a randomized controlled trial. *Rheumatology International*, 1-11.
- (85) Meeus, M., Ickmans, K., Struyf, F., Hermans, L., Van Noesel, K., Oderkerk, J., ... & Nijs, J. (2013). Does acetaminophen activate endogenous pain inhibition in chronic fatigue syndrome/fibromyalgia and rheumatoid arthritis?: a double-blind randomized controlled cross-over trial. *Pain physician*, 16(2), E61-E70.
- (86) MacLean, A. J., & Schwartz, T. L. (2015). Tramadol for the treatment of fibromyalgia. *Expert review of neurotherapeutics*, 15(5), 469-475.
- (87) Ghini, M., Carpenito, G., & Mascia, M. T. (2015). Effects of a paracetamol and tramadol fixed-dose combination on pain, asthenia, cognitive disorders and sleep quality in fibromyalgia. *Clinical and experimental rheumatology*, 34(2 Suppl 96), 152-152.
- (88) Roskell, N. S., Beard, S. M., Zhao, Y., & Le, T. K. (2011). A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Practice*, 11(6), 516-527.
- (89) Bennett, R. M., Kamin, M., Karim, R., & Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *The American journal of medicine*, 114(7), 537-545.
- (90) Gaskell, H., Moore, R. A., Derry, S., & Stannard, C. (2016). Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (91) Schaefer, C. P., Adams, E. H., Udall, M., Masters, E. T., Mann, R. M., Daniel, S. R., ... & Staud, R. (2016). Fibromyalgia Outcomes Over Time: Results from a Prospective Observational Study in the United States. *The Open Rheumatology Journal*, 10, 109.
- (92) Perrot, S. (2007). Des médicaments pour traiter la fibromyalgie?. *Revue médicale suisse*, 116, 1575.
- (93) Derry, S., Wiffen, P. J., Häuser, W., Mücke, M., Tölle, T. R., Bell, R. F., & Moore, R. A. (2016). Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (94) Muller, A., Salvat, É., & Kopferschmitt, J. (2006). Fibromyalgie: de la physiopathologie à la thérapeutique. *Médecine thérapeutique*, 12(5), 327-347.
- (95) Tofferi, J. K., Jackson, J. L., & O'malley, P. G. (2004). Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis. *Arthritis Care & Research*, 51(1), 9-13.
- (96) Moldofsky, H., Harris, H. W., Archambault, W. T., Kwong, T., & Lederman, S. (2011). Effects of bedtime very low dose cyclobenzaprine on symptoms and sleep physiology in patients with fibromyalgia syndrome: a double-blind randomized placebo-controlled study. *The Journal of rheumatology*, 38(12), 2653-2663.
- (97) Liu, Y., Qian, C., & Yang, M. (2016). Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the united states. *Journal of managed care & specialty pharmacy*, 22(3), 263-271.
- (98) Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., & Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis. *Jama*, 301(2), 198-209.
- (99) O'malley, P. G., Balden, E., Tomkins, G., Santoro, J., Kroenke, K., & Jackson, J. L. (2000). Treatment of fibromyalgia with antidepressants. *Journal of general internal medicine*, 15(9), 659-666.
- (100) Sichère, P. (2013). Le syndrome fibromyalgique: stratégies thérapeutiques. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 14(6), 292-301.
- (101) Moore, R. A., Derry, S., Aldington, D., Cole, P., & Wiffen, P. J. (2015). Amitriptyline for fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (102) Guy-Coichard, C., Rostaing-Rigattieri, S., Doubrère, J. F., & Boureau, F. (2005). Conduite à tenir vis-à-vis d'une douleur chronique. *EMC-Anesthésie-Réanimation*, 2(1), 1-22.
- (103) Walitt, B., Urrútia, G., Nishishinya, M. B., Cantrell, S. E., & Häuser, W. (2015). Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Sao Paulo Medical Journal*, 133(5), 454-454.
- (104) Häuser, W., Urrútia, G., Tort, S., Üçeyler, N., & Walitt, B. (2013). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *The Cochrane Library*.
- (105) Cording, M., Derry, S., Phillips, T., Moore, R. A., & Wiffen, P. J. (2015). Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (106) EMEA. European Medicines Agency. (2009) Accessed June, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/001034/WC500089875.pdf.

- (107) Milnacipran Dosage Guide with Precautions. *Drugs.com*. Accessed June, 2016. <https://www.drugs.com/dosage/milnacipran.html>.
- (108) Arnold, L. M., Lu, Y., Crofford, L. J., Wohlreich, M., Detke, M. J., Iyengar, S., & Goldstein, D. J. (2004). A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis & Rheumatism*, 50(9), 2974-2984.
- (109) Lunn, M., Hughes, R. A., & Wiffen, P. J. (2014). Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (110) EMEA. European Medicines Agency. (2008) Accessed July, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion/human/000572/WC500070838.pdf.
- (111) VanderWeide, L. A., Smith, S. M., & Trinkley, K. E. (2015). A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*, 40(1), 1-6.
- (112) Tort, S., Urrútia, G., Nishishinya, M. B., & Walitt, B. (2012). Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *The Cochrane Library*.
- (113) Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A., Aldington, D., Cole, P., Rice, A. S., ... & Kalso, E. A. (2013). Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia-an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*.
- (114) Corrigan, R., Derry, S., Wiffen, P. J., & Moore, R. A. (2012). Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (115) Birse, F., Derry, S., & Moore, R. A. (2012). Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (116) Häuser, W., Bernardy, K., Üçeyler, N., & Sommer, C. (2009). Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin—a meta-analysis of randomized controlled trials. *PAIN®*, 145(1), 69-81.
- (117) Vergne-Salle, P., Mejjad, O., Javier, R. M., Maheu, E., Fallut, M., Glowinski, J., & Bertin, P. (2009). Les antiépileptiques dans le traitement des affections douloureuses rhumatologiques. Recommandations établies à partir d'une revue de la littérature basée sur des preuves et l'opinion d'experts. *Revue du rhumatisme*, 76(1), 79-90.
- (118) Arnold, L. M., Goldenberg, D. L., Stanford, S. B., Lalonde, J. K., Sandhu, H. S., Keck, P. E., ... & Hudson, J. I. (2007). Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis & Rheumatism*, 56(4), 1336-1344.
- (119) Cooper, T. E., Moore, R. A., Derry, S., & Wiffen, P. J. (2016). Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane database of systematic reviews*, (5).
- (120) Taylor, C. P. (2005) Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline. *La Lettre du Pharmacologue - Volume 19 - n° 4 - 2005*
- (121) Derry, S., Cording, M., Wiffen, P. J., Law, S., Phillips, T., & Moore, R. A. (2016). Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *The Cochrane Library*.
- (122) Crofford, L. J., Rowbotham, M. C., Mease, P. J., Russell, I. J., Dworkin, R. H., Corbin, A. E., ... & Sharma, U. (2005). Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis & Rheumatism*, 52(4), 1264-1273.
- (123) EMEA. European Medicines Agency. (2009) Accessed July, 2016. http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/Summary_of_opinion/human/000546/WC500076202.pdf.
- (125) Sichère, P. (2009). Actualisation des thérapeutiques médicamenteuses dans le syndrome fibromyalgique. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 10(2), 84-89.
- (126) Spaeth, M., Bennett, R. M., Benson, B. A., Wang, Y. G., Lai, C., & Choy, E. H. (2012). Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2011.
- (127) Russell, I. J., Perkins, A. T., & Michalek, J. E. (2009). Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis & Rheumatology*, 60(1), 299-309.
- (128) Holman, A. J., & Myers, R. R. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis & Rheumatism*, 52(8), 2495-2505.
- (129) Holman, A. J. (2009). Impulse control disorder behaviors associated with pramipexole used to treat fibromyalgia. *Journal of Gambling Studies*, 25(3), 425-431.
- (130) Späth, M., Stratz, T., Neeck, G., Kötter, I., Hammel, B., Amberger, C. C., ... & Müller, W. (2004). Efficacy and tolerability of intravenous tropisetron in the treatment of fibromyalgia. *Scandinavian journal of rheumatology*, 33(4), 267-270.
- (131) Vergne-Salle, P., Dufaure-Lombard, C., Bonnet, C., Simon, A., Trèves, R., Bonnabau, H., & Bertin, P. (2011). A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *European Journal of Pain*, 15(5), 509-514.

- (132) Cuatrecasas, G., Alegre, C., Fernandez-Solà, J., Gonzalez, M. J., Garcia-Fructuoso, F., Poca-Dias, V., ... & Lage, M. (2012). Growth hormone treatment for sustained pain reduction and improvement in quality of life in severe fibromyalgia. *Pain*, 153(7), 1382-1389
- (133) Mateos, F., Valero, C., Olmos, J. M., Casanueva, B., Castillo, J., Martínez, J., ... & Macías, J. G. (2014). Bone mass and vitamin D levels in women with a diagnosis of fibromyalgia. *Osteoporosis International*, 25(2), 525-533
- (134) Wepner, F., Scheuer, R., Schuetz-Wieser, B., Machacek, P., Pieler-Bruha, E., Cross, H. S., ... & Friedrich, M. (2014). Effects of vitamin D on patients with fibromyalgia syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *PAIN®*, 155(2), 261-268.
- (135) Blonk, M. I., Koder, B. G., Bemt, P. M., & Huygen, F. J. (2010). Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *European journal of pain*, 14(5), 466-472.
- (136) Noppers, I., Niesters, M., Swartjes, M., Bauer, M., Aarts, L., Geleijnse, N., ... & Sarton, E. (2011). Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: A randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *European Journal of Pain*, 15(9), 942-949.
- (137) Younger, J., Noor, N., McCue, R., & Mackey, S. (2013). Low-dose naltrexone for the treatment of fibromyalgia: Findings of a small, randomized, double-blind, placebo-controlled, counterbalanced, crossover trial assessing daily pain levels. *Arthritis & Rheumatism*, 65(2), 529-538.
- (138) Martinez-Zapata, M. J., Roqué i Figuls, M., Català, E., Roman, Y., & Alonso-Coello, P. (2006). Calcitonin for metastatic bone pain. *The Cochrane Library*.
- (139) Häuser, W., Walitt, B., Klose, P., & Fitzcharles, M. A. (2015). Cannabinoids for fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (140) Casanueva, B., Rodero, B., Quintial, C., Llorca, J., & González-Gay, M. A. (2013). Short-term efficacy of topical capsaicin therapy in severely affected fibromyalgia patients. *Rheumatology international*, 33(10), 2665-2670.
- (141) Jacobsen, S., Danneskiold-Samsøe, B., & Andersen, R. B. (1991). Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scandinavian journal of rheumatology*, 20(4), 294-302.
- (142) Danilov, A., & Kurganova, J. (2016). Melatonin in chronic pain syndromes. *Pain and therapy*, 5(1), 1-17.
- (143) Busch, A. J., Webber, S. C., Brachaniec, M., Bidonde, J., Dal Bello-Haas, V., Danyliw, A. D., ... & Schachter, C. L. (2011). Exercise therapy for fibromyalgia. *Current pain and headache reports*, 15(5), 358.
- (144) Auvinet, B., Chaleil, D., Cabane, J., Dumolard, A., Hatron, P., Juvin, R., ... & Riviere, D. (2012). L'analyse de la marche: une méthode objective pour identifier des sous-groupes homogènes de patients fibromyalgiques. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*, 55, e72.
- (145) Auvinet, B., Bileckot, R., Alix, A. S., Chaleil, D., & Barrey, E. (2006). Gait disorders in patients with fibromyalgia. *Joint Bone Spine*, 73(5), 543-546.
- (146) Maquet, D., Jaspar, J., Lecart, M. P., Faymonville, M., Crielaard, J. M., Bève, E., ... & Croisier, J. L. (2008). La marche du sujet fibromyalgique et d'un sujet dépressif est-elle différenciable? Exploration de deux affections «voisines» à partir d'un accéléromètre tri-axial. *Revue du Rhumatisme*, 75, 1142.
- (147) Van Oosterwijck, J., Marusic, U., De Wandele, I., Paul, L., Meeus, M., Moorkens, G., ... & Nijs, J. (2017). The Role of Autonomic Function in Exercise-induced Endogenous Analgesia: A Case-control Study in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Healthy People. *Pain physician*, 20(3), 3E389-E399.
- (148) Brosseau, L., Wells, G. A., Tugwell, P., Egan, M., Wilson, K. G., Dubouloz, C. J., ... & Poitras, S. (2008). Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1. *Physical therapy*, 88(7), 857-871.
- (149) Brosseau, L., Wells, G. A., Tugwell, P., Egan, M., Wilson, K. G., Dubouloz, C. J., ... & Poitras, S. (2008). Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2. *Physical therapy*, 88(7), 873.
- (150) Häuser, W., Klose, P., Langhorst, J., Moradi, B., Steinbach, M., Schiltenswolf, M., & Busch, A. (2010). Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Arthritis research & therapy*, 12(3), R79.
- (151) Geneen, L., Smith, B., Clarke, C., Martin, D., Colvin, L. A., & Moore, R. A. (2014). Physical activity and exercise for chronic pain in adults: an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*.
- (152) Sañudo, B., Galiano, D., Carrasco, L., de Hoyo, M., & McVeigh, J. G. (2011). Effects of a prolonged exercise programme on key health outcomes in women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Journal of rehabilitation medicine*, 43(6), 521-526.
- (153) Mannerkorpi, K., Nordeman, L., Cider, Å., & Jonsson, G. (2010). Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*, 12(5), R189.

- (154) Segura-Jimenez, V., Romero-Zurita, A., Carbonell-Baeza, A., Aparicio, V. A., Ruiz, J. R., & Delgado-Fernandez, M. (2014). Effectiveness of tai-chi for decreasing acute pain in fibromyalgia patients. *International journal of sports medicine*, 35(05), 418-423.
- (155) Romero-Zurita, A., Carbonell-Baeza, A., Aparicio, V. A., Ruiz, J. R., Tercedor, P., & Delgado-Fernández, M. (2012). Effectiveness of a tai-chi training and detraining on functional capacity, symptomatology and psychological outcomes in women with fibromyalgia. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2012.
- (156) Langhorst, J., Klose, P., Dobos, G. J., Bernardy, K., & Häuser, W. (2013). Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatology International*, 33(1), 193-207.
- (157) D'Haeyere, J.(2008) Le syndrome de fibromyalgie, kinésithérapie et traitement par l'activité physique. *Education du patient et enjeux de santé, numéro 3*, 70-71.
- (158) Busch, A. J., Webber, S. C., Richards, R. S., Bidonde, J., Schachter, C. L., Schafer, L. A., ... & Overend, T. J. (2013). Resistance exercise training for fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (159) Fioravanti, A., Guidelli, G. M., & Galeazzi, M. (2010). Fibromyalgie et thermalisme: état de l'art et données fondées sur la preuve. *La Presse thermale et climatique*, 147, 7-15.
- (160) Lessard-Jean, L., Juneau, A., Laplante-Dieumegarde, Y., & Laplante-Rayworth, C. (2012). L'hydrothérapie: une approche globale de traitement en physiothérapie.
- (161) Bidonde, J., Busch, A. J., Webber, S. C., Schachter, C. L., Danyliw, A., Overend, T. J., ... & Rader, T. (2014). Aquatic exercise training for fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (162) Henry, F. (2013). Place et efficacité des thérapies comportementales et cognitives dans la prise en charge des patients fibromyalgiques. In *Syndromes douloureux chroniques en médecine physique et de réadaptation* (pp. 73-83). Springer Paris.
- (163) Berrewaerts, J., Doumont, D., & Deccache, A. (2003). Comment prend-on en charge de façon globale et psycho-socio-éducative les patients souffrant de douleurs chroniques?. *Dossier technique*, 03-24.
- (164) Cedraschi, C. F. C. (2003). La psychothérapie cognitive dans le traitement de la douleur chronique. *Rev Med Suisse*, 23093.
- (165) Vergne-Salle, P., Beaulieu, P., Coutaux, A., Sichère, P., Perrot, S., & Bertin, P. (2014). Traitements de la douleur en rhumatologie. *EMC-Appareil locomoteur*, 9(4).
- (166) Bernardy, K., Klose, P., Busch, A. J., Choy, E. H., & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (167) Glombiewski, J. A., Sawyer, A. T., Gutermann, J., Koenig, K., Rief, W., & Hofmann, S. G. (2010). Psychological treatments for fibromyalgia: a meta-analysis. *PAIN®*, 151(2), 280-295.
- (168) Clère F. "Vivre Avec Des Douleurs Musculaires Chroniques : Efficacité D'un Groupe de TCC." Accessed February, 2017. <http://algoweb.blogspot.com/2012/09/vivre-avec-des-douleurs-musculaires.html>.
- (169) Theadom, A., Cropley, M., Smith, H. E., Feigin, V. L., & McPherson, K. (2015). Mind and body therapy for fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (170) Beroud, F. (2014). Thérapies à médiation corporelle et douleur. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 15(1), 33-38.
- (171) Posters — Travaux Originaux, Expérimentaux Ou Cliniques. Actes de Congrès de la SFETD. (2010) Douleurs V11, numéro S1, A48
- (172) Lauche, R., Cramer, H., Dobos, G., Langhorst, J., & Schmidt, S. (2013). A systematic review and meta-analysis of mindfulness-based stress reduction for the fibromyalgia syndrome. *Journal of psychosomatic research*, 75(6), 500-510.
- (173) Wicksell, R. K., Kemani, M., Jensen, K., Kosek, E., Kadetoff, D., Sorjonen, K., ... & Olsson, G. L. (2013). Acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *European journal of pain*, 17(4), 599-611.
- (174) Luciano, J. V., Guallar, J. A., Aguado, J., López-del-Hoyo, Y., Olivan, B., Magallón, R., ... & Garcia-Campayo, J. (2014). Effectiveness of group acceptance and commitment therapy for fibromyalgia: a 6-month randomized controlled trial (EFFIGACT study). *PAIN®*, 155(4), 693-702.
- (175) Dursun E. 2010. La rétroaction biologique (ou biofeedback). In: JH Stone, M Blouin, editors. *International Encyclopedia of Rehabilitation*. Accessed February, 2017. <http://cirrie.buffalo.edu/encyclopedia/fr/article/23/>
- (176) Martinez-Lavin, M. (2007). Dysfonctions du système nerveux sympathique dans la fibromyalgie. *Douleur et Analgésie*, 20(4), 219-226.
- (177) Gauchet, A., Shankland, R., Dantzer, C., Pelissier, S., & Aguerre, C. (2012). Applications cliniques en psychologie de la santé. *Psychologie française*, 57(2), 131-142.
- (178) Amouroux, R., & Riegenbach, A. (2015). Approches psychothérapeutiques dans la douleur chronique chez l'enfant et l'adolescent. *Douleurs: Evaluation-Diagnostic-Traitement*, 16(5), 217-225.
- (179) Sarnoch, H., Adler, F., & Scholz, O. B. (1997). Relevance of muscular sensitivity, muscular activity, and cognitive variables for pain reduction associated with EMG biofeedback in fibromyalgia. *Perceptual and Motor Skills*, 84(3), 1043-1050.

- (180) Grunenwald, M. (2009). Approche de la douleur chronique par l'hypnose: expérience d'un médecin praticien. *Revue médicale suisse*, (208), 1380.
- (181) Zech, N., Hansen, E., Bernardy, K., & Häuser, W. (2016). Efficacy, acceptability and safety of guided imagery/hypnosis in fibromyalgia—A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*.
- (182) Deare, J. C., Zheng, Z., Xue, C. C., Liu, J. P., Shang, J., Scott, S. W., & Littlejohn, G. (2013). Acupuncture for treating fibromyalgia. *The Cochrane Library*.
- (183) Cao, H., Liu, J., & Lewith, G. T. (2010). Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine*, 16(4), 397-409.
- (184) Bai, Y., Guo, Y., Wang, H., Chen, B., Wang, Z., Liu, Y., ... & Li, Y. (2014). Efficacy of acupuncture on fibromyalgia syndrome: a meta-analysis. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 34(4), 381-391.
- (185) Winkelmann, A., H. Bork, W. Brückle, C. Dextl, P. Heldmann, P. Henningsen, L. Krumbein, V. Pullwitt, M. Schiltenswolf, and W. Häuser. (June 2017) [Physiotherapy, occupational therapy and physical therapy in fibromyalgia syndrome: Updated guidelines 2017 and overview of systematic review articles]. *Schmerz (Berlin, Germany)* 31, no. 3: 255–65. doi:10.1007/s00482-017-0203-4.
- (186) Marlow, N. M., Bonilha, H. S., & Short, E. B. (2013). Efficacy of transcranial direct current stimulation and repetitive transcranial magnetic stimulation for treating fibromyalgia syndrome: a systematic review. *Pain Practice*, 13(2), 131-145.
- (187) Fitzcharles, M. A., Ste-Marie, P. A., Goldenberg, D. L., Pereira, J. X., Abbey, S., Choinière, M., ... & Shir, Y. (2013). 2012 Canadian guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Research and Management*, 18(3), 119-126.
- (188) Algorithmes de prise en charge de la Fibromyalgie. Ministère de la Santé et des Services sociaux. Québec. (2015) Accessed May, 2017. <http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-947-02W.pdf>.
- (189) Eich, W., Bär, K. J., Bernateck, M., Burgmer, M., Dextl, C., Petzke, F., ... & Häuser, W. (2017). Definition, Klassifikation, klinische Diagnose und Prognose des Fibromyalgiesyndroms. *Der Schmerz*, 31(3), 231-238.
- (190) Schiltenswolf, M., Eidmann, U., Köllner, V., Kühn, T., Offenbacher, M., Petzke, F., ... & Häuser, W. (2017). Multimodale Therapie des Fibromyalgiesyndroms. *Der Schmerz*, 1-4.
- (191) Carville, S. F., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., Blotman, F., Branco, J. C., Buskila, D., ... & Henriksson, K. G. (2008). EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*, 67(4), 536-541.
- (192) Macfarlane, G. J., Kronisch, C., Dean, L. E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., ... & Dincer, F. (2016). EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Annals of the rheumatic diseases*, annrheumdis-2016.



**Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Lille**

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
☎ 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>



DEMANDE D'AUTORISATION DE SOUTENANCE

Nom et Prénom de l'étudiant : BREYNE David

Date, heure et lieu de soutenance :

Le 26 06 2017 à 18h15 Amphithéâtre ou salle : Amphi CURY
jour mois année

Avis du conseiller (directeur) de thèse

Nom : F. RICHAT

Prénom : BRUNO

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 10/05/17

Signature:

Avis du Président de Jury

Nom : DINE

Prénom : S. Dine

☒ Favorable

☐ Défavorable

Motif de l'avis défavorable :

Date : 11/5/17

Signature:

Décision de Monsieur le Doyen

☒ Favorable

☐ Défavorable

Le Doyen

D. CUNY

NB : La faculté n'entend donner aucune approbation ou improbation aux opinions émises dans les thèses, qui doivent être regardées comme propres à leurs auteurs.