



La fibromyalgie : quoi de neuf en 2012 ?



Françoise Laroche

Rhumatologue, praticien Hospitalier, Présidente du Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie - CEDR (section Douleur de la SFR) Centre d'Évaluation et de Traitement de la Douleur et Consultation de Rhumatologie - Hôpital Saint-Antoine
E-mail : francoise.laroche@sat.aphp.fr

INTRODUCTION

La fibromyalgie, même si elle reste un sujet de controverse²⁶, touche de 0,7 à 3,3 % de la population adulte et 7 à 10 fois plus les femmes que les hommes^{38, 48, 105, 129}. En France, sa prévalence serait de 1,6 %, selon l'étude DEFI réalisée en 2009 et publiée en 2011 par Serge Perrot¹⁰⁰. Il s'agit de la pathologie douloureuse chronique diffuse la plus fréquente. On peut la classer dans la catégorie des troubles somatoformes, on parle aussi de « symptômes médicalement inexpliqués » avec comorbidités fréquentes : céphalées de tension, syndrome du colon irritable, cystalgies à urines claires, douleurs de l'articulation temporo-mandibulaire... Le délai diagnostique a été estimé en 2011 à cinq ans d'après la National Pain Foundation. Les « fibrosceptiques » ne peuvent donc plus se permettre de refuser l'existence de ce syndrome qui échappe pourtant souvent à notre compréhension.

La définition et la description clinique sont en cours de révision avec, notamment, la caractérisation de sous-groupes de patients, selon leur sévérité et leurs stratégies de gestion des symptômes. L'hypothèse

physiopathologique la plus consensuelle actuellement, est celle d'un dysfonctionnement du système nerveux central de causes multiples. Cependant, de nombreux travaux explorent aussi d'autres pistes telles que les aspects génétiques et hormonaux.

Le développement de la recherche clinique est important en thérapeutique où certaines molécules ont reçu leur Autorisation de Mise sur le Marché aux États-Unis dans cette indication (aucune en Europe à ce jour). Les approches non médicamenteuses sont de plus en plus évaluées ; notamment les approches psycho-éducatives avec des résultats pertinents qui nécessitent que les cliniciens s'y intéressent.

Différentes recommandations internationales sont disponibles et un consensus se dégage pour la prise en charge, qui doit être multimodale et faire appel à des traitements médicamenteux d'action centrale, associés à des approches physiques et éducatives.

LE DIAGNOSTIC

■ Les critères ACR 1990

Les critères de l'American College of Rheumatology (ACR) proposés par Wolfe

en 1990 étaient : « *Syndrome douloureux diffus depuis plus de trois mois, à prédominance axiale, para-vertébrale, réparti au rachis cervical, dorsal et à la région lombosacrée*¹³¹ ». Les douleurs sont constantes, ressenties en général comme sévères, elles peuvent évoluer par intermittence, être migratrices avec des périodes de crises douloureuses ou être permanentes. Les symptômes sont souvent variables d'un patient à l'autre. À l'examen, Wolfe proposait en 1990, dans sa définition, au moins 11 points sur les 18 localisations myofasciales palpées¹³¹. Ces points sont situés à la face antérieure des épaules, la région des trapèzes, les épicondyles, le grand trochanter, la face interne du genou en regard de la patte d'oie¹³¹. Les points qui ont la meilleure sensibilité et spécificité sont l'épicondyle et la deuxième côte. L'existence des points dépend du niveau de « stress » ressenti par les patients, leur nombre varie chez le même individu d'un jour à l'autre et est bien corrélé à la sévérité de la douleur. Cette définition clinique de la fibromyalgie correspondait initialement à des critères de classification alors qu'elle est, en fait, largement utilisée comme critères



de diagnostic^{39, 64}. Elle reste surtout utile en recherche afin de sélectionner des groupes homogènes de patients.

■ Les critères ACR 2010 modifiés, comorbidités et sévérité

En outre, les patients rapportent une asthénie dans 80 % des cas, des troubles du sommeil (75 %), un dérouillage matinal (80 %), des migraines ou céphalées de tension (50 %), des troubles digestifs fonctionnels (30 %), plus rarement un syndrome de Raynaud, des dysménorrhées et/ou une instabilité vésicale. En 2010, Wolfe a affiné les critères ACR 1990, en incluant tous ces symptômes fonctionnels^{9, 124, 131, 132, 133, 134}. En effet, parmi 829 patients analysés par Wolfe, 25 % ne répondaient pas aux critères de 1990. Les nouveaux critères 2010 associent les zones douloureuses rapportées par les patients (pas les points de l'examen clinique) et un score de sévérité (incluant les symptômes physiques, le réveil difficile, les cognitions, la fatigue, les troubles du sommeil et de l'humeur). Un score global est proposé. Il correspond aux points douloureux de l'interrogatoire : au moins 3-6 avec le score de sévérité ≥ 5 ou au moins 7 points douloureux et un score de sévérité ≥ 9 . Ceci permet de pondérer la trop grande importance accordée aux points de l'examen clinique dans les critères de 1990 et d'intégrer les nombreux autres symptômes. Cette révision permet donc d'examiner les patients de façon beaucoup plus globale et sous l'angle des symptômes somatiques, fonctionnels, cognitifs et affectifs^{9, 38, 126, 133}. Elle oriente aussi l'évaluation sur les « stressseurs » (éléments stressants) à la recherche d'éventuels facteurs déclenchants (infection, traumatisme physique, stress...), de douleurs iatrogènes et de mésusages médicamenteux^{9, 38, 133}. Le tableau des critères de diagnostic pour la fibromyalgie est disponible sur le site internet de l'Institut UPSA de la Douleur : www.institut-upsa-douleur.org

■ Questionnaire français de détection rapide de la fibromyalgie (FIRST)

Une équipe française, menée par Serge Perrot au sein de l'unité INSERM 987 (Didier Bouhassira) et avec l'appui du CEDR (Cercle de la Douleur en Rhumato-

logie - section douleur de la Société Française de Rhumatologie) a développé un outil pratique de dépistage de la fibromyalgie, le FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool). Le principe est simple, semblable au DN4 dans la douleur neuropathique : un auto-questionnaire de six questions. Une réponse positive à cinq items du FiRST sur six permet de dépister une fibromyalgie chez des patients souffrant de douleurs diffuses depuis plus de trois mois, avec une sensibilité et une spécificité proches de 90 % (voir page 16). Le questionnaire FiRST, publié dans la revue *Pain*⁹⁸, devrait devenir un questionnaire d'utilisation courante dans les centres de la douleur, en rhumatologie et en médecine générale, pour éviter les retards et errances diagnostiques, mais surtout pour permettre de débiter une prise en charge thérapeutique plus rapide.

■ Troubles de l'humeur associés

Les troubles anxieux sont observés parmi 35 à 62 % des patients souffrant de fibromyalgie^{9, 46, 114, 126}, la dépression chez 58 à 86 %, l'abus de substances chez 12 % et les troubles bipolaires chez 11 %. La dépression est fortement corrélée aux troubles du sommeil⁹⁸. L'importance des comorbidités psychiques associées accroît la suspicion vis-à-vis de la fibromyalgie. Savoir qui de la dépression, de l'anxiété ou de la douleur « a commencé le premier » semble une question vaine car cela ne change en aucun cas la prise en charge. L'identification des comorbidités permet de proposer une approche globale cohérente et concertée entre professionnels de santé.

■ Pathologies somatiques associées

La fibromyalgie peut accompagner des pathologies rhumatismales telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite ankylosante, l'arthrose, le lupus et souvent le syndrome de Gougerot-Sjögren (syndrome sec buccal et/ou oculaire). Il est important d'identifier et de traiter ces pathologies associées car elles peuvent aggraver les symptômes. L'American Pain Society (APS) recommande une analyse biologique minimale en fonction de la clinique^{9, 19, 38}. Il s'agit essentiellement de la NFS plaquettes, de

la recherche d'un syndrome inflammatoire, du bilan hépatique et rénal, des hormones thyroïdiennes, des anticorps antinucléaires et du facteur rhumatoïde selon l'orientation clinique ainsi que le dosage du fer et de la vitamine D⁹. L'imagerie est de peu d'intérêt dans la fibromyalgie.

■ Facteurs de risque

Certains facteurs de risque de fibromyalgie ont été clairement identifiés^{9, 40, 51}. Il s'agit de :

- sexe (7 fois plus de femmes que d'hommes) ;
- prédisposition familiale (8 fois plus de risque pour un parent au premier degré) ;
- syndromes douloureux périphériques (polyarthrite rhumatoïde, arthrose...) ;
- infections (maladie de Lyme, hépatite C...). Les infections prolongées induisent une asthénie, les infections avec diarrhée exposent aux colopathies fonctionnelles (10 à 20 %). Les cystites intersticielles et les vulvodynies (souvent associées à la fibromyalgie) ont fréquemment débuté à la suite d'une infection locale.
- traumatismes physiques (accidents), quel que soit l'âge et certains événements catastrophiques (guerre) exposant au syndrome de stress post-traumatique,
- événements stressants survenus tôt dans la vie,
- violences sexuelles.

■ Formes cliniques

La fibromyalgie se présente sous des formes cliniques hétérogènes. Certaines fibromyalgies débutent très tôt dès l'enfance, d'autres plus tardivement à la ménopause. Il existe des formes à début progressif, à début brutal à l'occasion d'un stress psychologique, d'un accident, au décours d'une maladie aiguë ou à la suite d'un syndrome douloureux localisé par exemple (rachialgies, syndromes myofasciaux régionaux...)^{9, 38}. Rhem a étudié chez 3035 patients, les seuils douloureux par la méthode des QST (Quantitative Sensory Testing) et les comorbidités associées¹⁰¹. Les résultats identifient cinq sous-groupes cliniques. Les quatre premiers groupes ont des tests nociceptifs révélant une hypersensibilité à la chaleur (16,4 %), à la pression et à

la douleur provoquée (19,8 %), à la pression intense avec crises douloureuses (17,2 %). Le dernier groupe (25,2 %) présente des tests nociceptifs relativement normaux mais des comorbidités (dépression et troubles du sommeil).

Buskila ayant observé une hétérogénéité des réponses aux traitements, a identifié trois groupes de patients en fonction de leurs stratégies pour faire face à la douleur²⁴. Il s'agit des patients « dysfonctionnels », des patients en détresse émotionnelle et des patients aux stratégies adaptées selon leurs réponses au questionnaire MPI (Multidimensional Pain Inventory)¹¹⁵.

Ces sous-groupes ont probablement des caractéristiques physiopathologiques différentes avec des réponses variables aux traitements. Il semble donc nécessaire de les identifier afin de proposer des thérapies adaptées individuellement^{23, 38, 115}.

ÉVALUATION DE LA FIBROMYALGIE

■ L'évaluation par les critères d'efficacité ou d'amélioration clinique

L'objectif principal des études thérapeutiques est la diminution des symptômes clé de la fibromyalgie : douleur, fatigue, troubles du sommeil et qualité de vie. Différents groupes de travail, notamment l'OMERACT (Outcome Measures in Rheumatologic Clinical Trials), réfléchissent aux paramètres d'évaluation pertinents et sensibles pour les études cliniques^{10, 13, 89, 95, 99}. L'OMERACT est un groupe de travail qui se centre sur l'évaluation des traitements des maladies rhumatologiques. Les patients sont inclus dans ces groupes de travail et dans des focus groupes. La dixième réunion a eu pour objet de travailler sur la définition des patients répondeurs et sur un index d'activité de la fibromyalgie⁸⁸. Les membres de ces groupes s'interrogent sur une vision commune éventuelle entre les pathologies rhumatologiques, en utilisant le même type de démarche évaluative comme les critères de réponse ACR (ACR 20 %, ACR 50 %...) aux traitements de la polyarthrite rhumatoïde. Par ailleurs, il n'est pas facile de quantifier cliniquement le plus faible changement pertinent pour un patient. De plus, l'impact des troubles cognitifs (troubles de mémoire et de concentration)

et de l'annonce du diagnostic, sur l'évaluation des symptômes et comportements des patients n'est pas clairement déterminé.

Un autre groupe d'experts propose des recommandations aux investigateurs de recherche clinique pour les patients souffrant de douleurs chroniques. Il s'agit des recommandations IMMPACT³⁴. Ces recommandations permettent de faciliter la comparaison et le pooling des données, d'encourager les projets multicentriques, d'aider les reviewers des revues et l'analyse des données publiées.

Arnold a proposé en 2011, une définition des patients-répondeurs au cours des essais cliniques⁹. Elle a colligé 24 critères candidats dans 12 études randomisées contrôlées versus placebo évaluant quatre traitements au cours de la fibromyalgie. Elle conclut que deux définitions correspondraient le mieux à ces critères de réponse. Ils intègrent la douleur (amélioration d'au moins 30 %) et la fonction (amélioration d'au moins 10 %) mais aussi l'amélioration d'autres paramètres tels que la fatigue, le sommeil, la dépression, les troubles cognitifs... Deux versions en résulteraient ; une courte et une longue dénommées critères FM30. Ces critères s'inspirent largement des critères ACR utilisés pour la polyarthrite rhumatoïde (ACR 20, ACR 50...).

■ L'évaluation centrée sur les patients : les Patients Reported Outcomes (PRO)

PRO

L'évolution de la place des patients dans la relation thérapeutique avec la création d'un partenariat médecin-patient, fait émerger de nouveaux concepts. Il s'agit des évaluations centrées sur le patient. Différentes études récentes montrent que ces paramètres sont ceux qui se modifient le plus. Par exemple, dans la perspective clinique habituelle, on utilise l'EVA, dans la perspective patient, on utilise l'évaluation « directe » des changements perceptibles telles que l'impression subjective de santé perçue, la qualité de vie et la satisfaction. Ces PRO (Patients Reported Outcomes) représentent l'évaluation par le patient de « sa condition de santé »¹. Tubach et Dougados résumant cette condi-

tion de santé ainsi : « *Its good to be better but its better to feel good* »¹¹⁷.

PASS et MCII

L'évaluation d'une atteinte douloureuse, notamment chronique, doit être adaptée à chaque patient, dans sa vie quotidienne. Le concept récent d'état symptomatique acceptable ou PASS permet de fixer des objectifs individualisés. On parle d'acceptabilité d'un état et de ses éventuels déterminants¹¹⁷. On peut évaluer la valeur du seuil d'acceptabilité de la douleur (PASS), d'un état symptomatique acceptable au repos ou au mouvement par exemple. Certaines études ont montré que la fréquence de l'acceptabilité est significativement supérieure chez les patients se sentant améliorés par le traitement ; c'est l'amélioration minimale cliniquement perceptible (MCII).

■ L'évaluation de la qualité de vie et du handicap

Le questionnaire d'impact de la fibromyalgie validé en anglais par Burckhardt et Bennet²¹, traduit et validé en français par Serge Perrot⁹⁹ permet d'évaluer le retentissement de la fibromyalgie sur la qualité de vie. Les items de ce questionnaire concernent la douleur, la fatigue, la qualité du réveil, la raideur, l'anxiété, l'humeur, le handicap quotidien et professionnel.

PHYSIOPATHOLOGIE

■ L'hypothèse centrale

On observe au cours de la fibromyalgie une augmentation de la sensibilité à la pression mais aussi à d'autres stimuli douloureux tels que la chaleur et l'injection de sérum salé hypertonique. Cette hypersensibilité est globale car elle s'étend à d'autres stimuli désagréables (son, goût). Ces éléments cliniques sont en faveur d'un dysfonctionnement de la modulation centrale de la douleur avec sommation temporelle des stimuli douloureux et moins bonne performance des contrôles nociceptifs inhibiteurs descendants (CIDN)^{105, 108}.

Neuromédiateurs

Le fameux « fibrofog » si souvent rapporté par les patients pourrait s'expliquer par des dysfonctionnements des neurotrans-

metteurs dopaminergiques impliqués dans les phénomènes de mémorisation et de rapidité de la perception⁷⁰. Le neuromédiateur GABA, ou acide gamma-aminobutyric – bien connu pour sa forte implication dans les systèmes inhibiteurs de la transmission douloureuse au niveau du système nerveux central – n'a pas le même taux dans le cortex cingulaire antérieur chez 16 patients fibromyalgiques comparé à 17 volontaires sains appariés dans une étude de Forster de 2011 effectuée par spectroscopie³⁹. Le glutamate, neuromédiateur excitateur a un taux plus faible dans l'insula postérieure chez les sujets souffrant de fibromyalgie par rapport aux contrôles dans une étude portant sur 33 patients, ce taux étant inversement corrélé aux points douloureux⁵². L'insula postérieure joue un rôle important dans la sensation douloureuse (alors que la zone antérieure est impliquée dans ses aspects affectivo-émotionnels). Aucune différence n'a été observée entre les groupes testés dans la zone antérieure; ceci permet de conclure que les mécanismes dépendant du glutamate sont essentiellement sensorio-discriminatifs (et non affectivo-émotionnels). La substance P et le NGF (Nerve Growth Factor) sont à des taux élevés dans le LCR de la fibromyalgie mais ces constatations ont été observées pour d'autres douleurs chroniques et ne sont donc pas spécifiques³⁸. D'autres neuromédiateurs ont, bien sûr, été incriminés depuis de nombreuses années tels que la sérotonine et les opioïdes endogènes^{38,78}. Le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF) est impliqué dans la plasticité et la survie neuronale. Il module les informations nociceptives, l'hypersensibilité à la douleur et serait à des taux plus élevés dans le plasma des sujets souffrant de fibromyalgie⁴⁹.

Fonction

En IRM fonctionnelle, la connectivité entre les réseaux neuronaux (de la douleur, de la vision, de l'attention) serait plus importante au cours de la fibromyalgie parmi 18 patients appariés à 18 volontaires sains⁸⁹. Ces anomalies fonctionnelles pourraient expliquer une plus forte implication de nombreuses zones du SNC et, notamment, les variations de l'intégration de la douleur et l'importance de la douleur spontanée au cours de la fibromyalgie.

Anatomie

Certains auteurs ont récemment rapporté une diminution de volume et de densité de la substance grise chez les patients souffrant de douleur chronique et, notamment, de fibromyalgie avec une involution âge-dépendant 3 fois plus importante^{22, 66, 77}. La densité de la substance grise serait moindre dans la fibromyalgie comparée aux témoins au niveau du cortex cingulaire postérieur et de l'amygdale, sièges de la perception sensorielle⁶⁶.

■ L'hypothèse neuroendocrine

Système nerveux autonome

Un dysfonctionnement neuroendocrinien de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du système nerveux autonome notamment, avec une diminution de la réponse du système nerveux sympathique au stress^{2, 38} ont été décrits au cours de la fibromyalgie. Ceux-ci expliqueraient les douleurs chroniques, la fatigue, les troubles de l'humeur, du sommeil, les troubles digestifs et le déconditionnement physique.

Cortisol

Des travaux rapportent des anomalies de la réponse « aux stressors » (éléments stressants) au cours de la fibromyalgie qui seraient liés à un trouble du métabolisme du cortisol. En effet, une perte du cycle nyctéméral du cortisol a été observée. Celle-ci serait responsable d'une diminution de la sécrétion globale pendant 24 heures, avec moins de pics de cortisol en 24 heures (normalement 8 à 9) au cours de la fibromyalgie comparativement aux sujets sains^{38, 112}. Cependant, une étude sur un petit effectif de patientes fibromyalgiques (n=20) versus 16 contrôles ne montre pas de différence entre les groupes, ni pour le taux du cortisol salivaire ni pour les variations nyctémérales de ce taux. En revanche, cette étude montre une corrélation entre le taux de cortisol (au réveil et une heure après le réveil) et la douleur ressentie à ces mêmes moments⁸¹.

Autres

Certains auteurs ont observé un taux de ferritine circulante diminué ainsi que des

taux de zinc et de magnésium¹⁰⁰. D'autres auteurs incriminent une diminution des cytokines anti-inflammatoires qui, de ce fait, « ne protégeraient » plus les patients de la douleur^{38, 118}. Cordero a observé une dysfonction des mitochondries dans les cellules mononuclées avec activation mitophagique²⁹. Ceci pourrait rendre compte du rôle du stress oxydatif dans la physiopathologie de la fibromyalgie.

■ L'hypothèse génétique

Il existe une prévalence supérieure de la fibromyalgie dans certaines familles. Une étude familiale de 2004 a montré un risque 8 fois plus important de souffrir de fibromyalgie lorsqu'un parent du premier degré en souffre déjà, comparativement à un groupe de patients souffrant de polyarthrite rhumatoïde^{5, 9}. La fibromyalgie est alors fréquemment associée à une dépression. Plusieurs gènes, leur interaction et l'environnement semblent impliqués dans le déclenchement et l'entretien de la fibromyalgie. Malheureusement, les études effectuées dans ce domaine sont parcellaires, contradictoires et n'explorent, en général, qu'un seul gène à la fois. Les hypothèses génétiques actuelles reposent surtout sur le polymorphisme des gènes du système sérotoninergique et des catécholamines – COMT (dont les anomalies du promoteur du gène du transport de la sérotonine)⁹². En effet, Cohen a comparé 209 patients souffrant de fibromyalgie à 152 membres de leur famille non génétiquement liés et a observé une association entre le polymorphisme génétique COMT val et la fibromyalgie²⁸. Ces anomalies génétiques seraient elles-mêmes associées à d'autres pathologies telles que la dépression, les manifestations fonctionnelles et certains traits de personnalité. Un autre gène du système sérotoninergique le HTR2A a été exploré dans deux cohortes de patients souffrant de fibromyalgie appariés à des contrôles permettant de collecter 1 189 échantillons génétiques⁹⁰. Trois gènes candidats ont été testés et les auteurs ont observé une corrélation entre la présence du gène HTR2A et l'existence de douleurs diffuses chroniques. D'autres gènes candidats de prédisposition sont

ceux codants pour les récepteurs des opioïdes (gène OPRM1 codant le récepteur μ , gène OPRD1 codant le récepteur δ , gène OPRK1 codant le récepteur κ)⁵⁹. Des études génétiques d'association ont montré que ce génotype était associé à certains comportements addictifs (alcool, héroïne, tabac). Certains auteurs ont publié des études en faveur d'anomalies d'autres gènes (le gène du canal potassique KCNS, de canaux sodiques, de la GTP cyclohydroxylase, de gènes codant pour certaines enzymes liés aux estrogènes...) ^{46, 63}.

■ L'hypothèse psychologique

Anxiété – dépression

L'anxiété et la dépression étant très fréquemment associées à la fibromyalgie (cf. chapitre troubles de l'humeur), on considère qu'il s'agit plutôt d'une association comorbide. Il semble que l'anxiété soit plus souvent associée à la sévérité et à l'ancienneté de la douleur et la dépression plutôt associée à l'ancienneté de la douleur. Les troubles anxieux seraient présents avant l'apparition des douleurs chez 77 % des patients alors que la dépression ne serait antérieure à la douleur que dans 35 % des cas⁶⁵. Même si les symptômes somatoformes sont habituellement associés à des troubles de l'humeur ^{46, 63}, les relations entre l'humeur et l'évaluation de la douleur, sont toujours sources de questionnements ⁶⁰. Il est habituel de penser que des réponses émotionnelles négatives influencent négativement la douleur. Pourtant, dans plusieurs études récentes – notamment celle de Jensen –, aucune corrélation n'a été observée entre les scores de dépression, d'anxiété et de catastrophisme et la sensibilité de la mesure de la douleur. De plus, il est clairement établi que l'efficacité antalgique des antidépresseurs est indépendante de leur effet sur l'humeur.

Catastrophisme

Le « catastrophisme » ou la « dramatisation » est une réponse cognitive et affective à la douleur avec ruminations, désespoir, impuissance et focalisation exclusive du patient sur les aspects aversifs

et négatifs de l'expérience douloureuse. Il induit une amplification de l'intensité de la douleur (15 %), des comportements douloureux, de la détresse émotionnelle, des évitements, du handicap et des prises médicamenteuses ^{38, 65, 79, 110}. Le catastrophisme est corrélé à d'autres variables qui influencent la douleur telles que la dépression, l'incapacité, la kinésiophobie (peur du mouvement) et l'évitement. « L'attitude catastrophiste » est aussi un style de coping (ou de gestion) avec recherche d'attention, d'empathie mais sans objectif de diminution de la douleur. Différents questionnaires existent afin d'identifier et de mesurer l'importance du catastrophisme chez un patient douloureux. Il s'agit du Pain Catastrophizing Scale proposé par Sullivan en 1995 ¹¹⁰.

Repli

L'évitement est défini comme « la performance d'un comportement qui suspend ou détourne la présentation d'un événement aversif » ^{69, 123}. L'évitement est influencé par l'attente qui suppose que la prochaine exposition sera source de souffrances. Il y a donc chevauchement entre la peur d'avoir mal, la peur des activités et la peur du mouvement. On peut identifier parmi les patients souffrant de fibromyalgie, des « éviteurs » et des « confronteurs » qui se différencient par l'intensité de la peur ^{69, 123}. En outre, certains patients évitent toute activité en raison d'affects négatifs. La prise en charge porte alors sur la reprise d'activité selon le modèle du reconditionnement à l'effort mais aussi sur la gestion des émotions.

Ergomanie

L'excès d'activité est appelé ergomanie. Il est considéré par certains auteurs comme un facteur facilitateur de fibromyalgie, voire comme facteur pré-morbide de style de vie ⁶⁹. Les mécanismes responsables pourraient être expliqués par le surmenage physique, les troubles du cycle du sommeil et certaines modifications des hormones du stress. L'ergomanie est souvent une parade à l'anxiété. On observe aussi que, chez ces patients fibromyalgiques, le handicap ressenti est plus souvent dû à la fatigue qu'à la douleur ^{69, 120}.

ASPECTS GÉNÉRAUX DE LA PRISE EN CHARGE DE LA FIBROMYALGIE

■ Évaluation globale préalable

La prise en charge des patients souffrant de fibromyalgie nécessite une analyse des croyances, des peurs et des comportements inadaptés. Celle-ci intègre le niveau de connaissances médicales, le parcours antérieur, les attentes de résultats mais aussi l'analyse de l'acceptation de la douleur et/ou de la maladie responsable. La décision médicale ne peut plus être descendante ni autoritaire. Un partenariat est nécessaire pour favoriser l'observance, l'effet thérapeutique et obtenir un changement des comportements douloureux tels que l'évitement. On observe souvent que les patients recherchent des solutions externes et passives (massages, manipulations, acupuncture...) par non acceptation, habitude mais aussi par perte d'efficacité personnelle. Les patients sont peu préparés à une démarche autonome, centrée sur la gestion et l'amélioration des capacités fonctionnelles ⁶⁹. En effet, les échecs thérapeutiques répétés peuvent induire une « impuissance apprise » et une certitude que les succès ne pourraient venir que de l'extérieur, en l'occurrence du médecin ⁶⁹.

■ Attentes des patients

Une enquête américaine a recueilli auprès de 294 patients fibromyalgiques (EVA douleur et fatigue à 7) leurs attentes de soulagement auprès d'un rhumatologue après une consultation unique. La consultation était considérée comme un succès par ces patients, si la douleur diminuait de 56 %, la fatigue de 61 % et la détresse émotionnelle de 63 %. Ces résultats montrent que les attentes médicales des patients sont très fortes dans une pathologie pourtant considérée comme rebelle ¹⁰⁵. Par ailleurs, une étude anglaise a montré un moindre recours au système de santé (avec moins de consultations chez le médecin généraliste) chez les patients déjà diagnostiqués ^{3, 14, 57, 128}.

■ Objectifs réalistes partagés

La fibromyalgie, comme toute douleur, chronique ne peut être considérée comme



un symptôme isolé. Pour améliorer les résultats thérapeutiques, un changement de paradigme est nécessaire. Goldenberg utilise la métaphore suivante pour illustrer ce constat : « *thinking outside the box* »^{38, 44, 55, 69}. Ceci signifie que les objectifs thérapeutiques ne sont pas la guérison mais la réadaptation, et l'exploration d'autres pistes et avec de nouveaux objectifs de vie. Ceci doit être clairement annoncé au patient. Il s'agit d'une notion fondamentale préalable. En effet, des objectifs réalistes peuvent se formuler ainsi : aider le patient à « faire face », à « s'ajuster », à « apprendre à gérer » afin de retrouver une bonne fonction qui s'inscrit dans de nouvelles habitudes. Par exemple, en anticipant les situations « à risque ». Les patients acceptent de ne pas « tout faire en une seule fois ». Le changement le plus important à proposer est vraiment un changement « d'habitudes » de fonctionnement et de raisonnement dans une situation précise.

■ Motivation au changement

La motivation au changement s'inspire de l'addictologie avec quatre étapes. Dans l'étape de pré-contemplation, les patients constatent qu'aucun traitement n'a été efficace et attendent des solutions extérieures « passivement ». Dans l'étape de contemplation, les patients prennent conscience qu'ils doivent s'impliquer pour gérer la douleur. Dans l'étape d'action, les patients cherchent des outils et sont décidés à les utiliser. La rechute fait partie intégrante du processus de changement. La dernière étape consiste à maintenir les acquis des changements effectués. Il est parfois utile de mener des entretiens motivationnels qui sont basés sur l'empathie et l'écoute active. Ils permettent aux patients d'être accompagnés dans ce parcours de changement⁶⁹.

LES TRAITEMENTS MÉDICAMENTEUX DE LA FIBROMYALGIE

■ Antalgiques classiques

Les antalgiques classiques sont en général peu efficaces. Seul le tramadol, à action centrale : opioïdergique et noradrénergique, a montré une certaine efficacité dans quatre études, dont celle de Bennet¹².

Les résultats montrent une supériorité du tramadol, seul ou en association au paracétamol par rapport au placebo, sur la douleur mais aussi sur les indices fonctionnels et de qualité de vie. Les AINS seuls n'ont pas montré d'efficacité dans la fibromyalgie. Les morphiniques ou opioïdes forts ne sont pas recommandés, ni les corticostéroïdes^{25, 74, 75}.

■ Traitements d'action centrale

D'une façon générale, pour les molécules d'action centrale, la posologie efficace doit être atteinte en respectant le double principe d'une initiation à faible dose et d'une progression très lente comme cela a été publié en 2008 dans la revue *Nature Clinical Practice Neurology*¹⁰⁷.

Antidépresseurs

Les Recommandations de l'European League Against Rheumatism (EULAR) 2006 concluent à une efficacité antalgique des antidépresseurs dans 17 des 31 études contrôlées analysées²⁵. Häuser a, en outre, publié en 2009 dans le *JAMA* une méta-analyse de 18 études contrôlées, randomisées qui montrent que les antidépresseurs sont efficaces sur la douleur, la fatigue, les troubles du sommeil, la qualité de vie et, bien entendu, la dépression^{53, 94}. Cependant, il est important de préciser les limitations de ces méta-analyses ; aucune étude de bonne qualité méthodologique n'a comparé les antidépresseurs entre eux, les durées d'études sont courtes avec un manque de suivi à long terme, peu d'études ont permis des analyses en sous-groupes (avec ou sans dépression majeure), pas d'études disponibles chez les sujets de plus de 65 ans, les hommes, les enfants et les adolescents (hormis 2 avec la duloxétine)⁵³. Parmi les antidépresseurs, plusieurs molécules ont été évaluées avec des résultats différents. Il s'agit de :

- l'amitriptyline (antidépresseur tricyclique) qui a montré à faible dose (12,5 à 50 mg par jour), son efficacité dans la douleur, les troubles du sommeil et le bien-être des patients. Pour la douleur, l'effet-taille est le plus important parmi tous les antidépresseurs évalués (1,64 ; 95 % CI 2,57 à 0,71 ; $p < 0,001$). L'efficacité est rapidement obtenue mais un

épuisement à trois mois a été observé. Cette molécule serait efficace chez environ 40 % des patients^{4, 53}.

- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) (fluoxétine, citalopram, paroxétine) qui ont une action modeste (effets-taille de 0,39 - 95 % CI ; 0,77 à 0,01 ; $p = 0,04$), non prolongée, nécessitant d'augmenter les posologies (souvent 2 à 4 fois supérieures à celles utilisées dans la dépression). Ils sont mieux tolérés que les antidépresseurs tricycliques⁵³.

- les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) - milnacipran^{8, 18, 42, 45}, duloxétine⁶ et venlafaxine³¹ qui ont montré leur efficacité, au cours d'études de bonne qualité méthodologique, sur un nombre important de patients. Les effets-taille sont pourtant modestes (0,36 - 95 % CI ; 0,46 à 0,25 ; $p < 0,001$)⁵³. Ces antidépresseurs à action mixte, ont un effet antalgique indépendant de l'effet thymique, leur effet est plus prolongé que les autres molécules :

- Le milnacipran (jusqu'à 200 mg par jour) a été évalué initialement chez 125 patients souffrant de fibromyalgie pendant trois mois¹²². Les résultats ont montré une amélioration de la douleur, de la fatigue, de la qualité de vie et des troubles cognitifs à trois mois^{8, 18, 86}. L'étude très récente de Leslie Arnold a porté sur 1025 patients recevant 100 mg de milnacipran versus placebo pendant 4 à 6 semaines avec extension en ouvert de 12 semaines. Les deux mesures composites choisies pour l'évaluation étaient la réponse $> 30\%$ sur la douleur et le PGIC (Patient Global Impression of Change). À la poursuite du traitement, les effets ont perduré à 12 mois sur la douleur et le QIF^{13, 45, 99}.

- La duloxétine (AMM obtenue en 2008 aux USA dans l'indication fibromyalgie) à la posologie de 60 mg par jour, a été testée parmi 207 patients pendant trois mois. Quatre études poolées en double aveugle, contrôlées versus placebo avec la duloxétine à 60 et 120 mg ont été rapportées par Bradley en 2010¹⁷. La probabilité d'obtenir une réduction de la douleur d'au moins 30 % était obtenue plus souvent à 8 et 12 semaines (qu'à 1, 2 et 4 semaines).

- La venlafaxine a montré le même type de résultats dans une étude courte, plus ancienne³³. Les doses seraient plus proches de celles utilisées dans la dépression. La réponse est observée chez environ 60 % des patients.

Antiépileptiques

Les traitements antiépileptiques sont souvent proposés aux patients souffrant de douleur chronique. La prégabaline^{30, 54} et la gabapentine^{7, 54} sont des inhibiteurs calciques du SNC ayant l'AMM en France dans les douleurs neuropathiques (la prégabaline a aussi l'AMM aux USA dans la fibromyalgie depuis 2007). Ils ont été évalués dans la fibromyalgie, aux posologies respectives de 150 à 450 mg et 1200 à 2400 mg par jour. Ces antiépileptiques sont efficaces sur la plupart des critères cliniques (douleur, sommeil, fatigue). Une méta-analyse publiée en 2009 a évalué parmi cinq études randomisées contrôlées, l'efficacité respective de la prégabaline et de la gabapentine dans le traitement de la fibromyalgie sur les paramètres habituels et les comorbidités⁵⁴. La médiane de durée des études était de onze semaines. 2422 patients ont reçu de la prégabaline et de la gabapentine et 1056 du placebo. Les résultats montrent une efficacité modeste sur la douleur et le sommeil statistiquement significatifs. Le NNT (nombre de sujets à traiter pour avoir un patient amélioré) pour obtenir une diminution de la douleur de 30 % était de 8. Pour la qualité de vie, les résultats sont différents selon les molécules. Le NNH (nombre de sujets à traiter pour obtenir un événement indésirable) variait de 6 à 14 lorsque l'effet indésirable entraînait l'arrêt du traitement. Aucune amélioration de la fatigue ni de l'anxiété n'a été observée. L'efficacité à long terme n'a pu être évaluée avec ces traitements compte tenu du manque de données de suivi.

■ Autres molécules

D'autres molécules, ayant des indications autres que la douleur, ont aussi été évaluées pour leur efficacité au cours de la fibromyalgie. Il s'agit notamment des agonistes dopaminergiques D3 (ropinirole et pramipexole) dont les résultats « trop beaux » (effets taille supérieurs à 3)

méritent d'être confirmés^{25, 56}. Les sétrons ont fait l'objet d'une étude française publiée en 2010¹¹⁸. 60 patients ont été randomisés dans une étude contrôlée versus placebo avec du dolasetron 12,5 mg / jour en IV, pendant 4 jours le premier mois puis à 1, 2, 3 et 12 mois. La douleur a diminué à trois mois de façon statistiquement significative par rapport au placebo ($p = 0,04$ – 21,3 sur une EVA de 0–100). L'amélioration de la douleur de plus de 30 et 50 % a été respectivement de 42,5 % et 28 % dans le groupe dolasetron versus 25 % et 16 % dans le groupe placebo. Le PGIC (Patients' Global Impression of Change) était significativement supérieur dans le groupe dolasetron au 3^e mois ($p = 0,02$). Les effets indésirables les plus fréquents étaient des troubles digestifs et une impression de malaise général avec céphalées, sans différence entre les deux groupes. L'oxybate de sodium ou GHB est en vogue actuellement. Il s'agit d'une molécule déjà commercialisée pour le traitement de la narcolepsie et qui améliorerait significativement le sommeil des patients souffrant de fibromyalgie⁹⁹. En effet, Russel a comparé trois groupes de patients ($n = 195$) recevant de l'oxybate de sodium à 4,5 gm, à 6 gm ou un placebo chaque soir pendant 8 semaines. Les résultats en ITT (sur 188 patients, 78 % ayant terminé l'étude) montrent aux deux dosages d'oxybate de sodium, une amélioration significative de la qualité subjective du sommeil et d'un critère composite – incluant la douleur (EVA), la qualité de vie (QIF) et l'impression globale de changement perçue par le patient (PGIC) – pour seulement 20 % des patients répondeurs. Les effets indésirables le plus souvent observés étaient les nausées (environ 28 % des patients) et l'impression de malaise global (environ 18 % des patients) non négligeables. 5,2 % des patients ont rapporté des symptômes anxieux ou de la dépression (alors que ces pathologies étaient des critères d'exclusion de l'étude). La kétamine est un antagoniste des récepteurs NMDA utilisé comme agent anti-hyperalgésique en périopératoire, mais aussi dans certaines douleurs chroniques¹⁶. Dans la littérature, quelques études publiées de

faible méthodologie dans la fibromyalgie montrent des résultats contradictoires, par voie intraveineuse, avec une efficacité à très court terme. Actuellement, la kétamine est utilisée de façon tout à fait empirique en France dans la fibromyalgie par voie intraveineuse ou orale, avec des protocoles très différents.

Enfin, il est important de noter qu'il n'y a pas de donnée d'efficacité récente dans la littérature concernant les benzodiazépines, notamment le clonazepam et les myorelaxants utilisés seuls.

TRAITEMENTS NON MÉDICAMENTEUX DE LA FIBROMYALGIE

D'une façon générale, l'analyse de la littérature des traitements non médicamenteux est ardue compte tenu de la méthodologie de ces essais cliniques (pas de double aveugle, groupes contrôles difficiles à accepter pour les patients – ex : listes d'attente – durée insuffisante des études, programmes variés, expérience des thérapeutes peu détaillée...)^{36, 72, 73, 87, 119}.

■ Approches multimodales et multidisciplinaires

On considère que les approches multidisciplinaires ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la fibromyalgie. Elles sont d'ailleurs largement recommandées^{8, 20, 25, 84, 85, 104} notamment pour les « *difficult to treat patients* »³⁸. Les programmes associent aux traitements médicamenteux, des exercices physiques, de l'éducation et des thérapies cognitives et comportementales (TCC). Burckhardt a publié une analyse de 17 études (dont 10 études randomisées-contrôlées, 2 études contrôlées et 7 études non contrôlées) qui montre une efficacité sur la douleur (mais pas dans tous les essais et de façon modérée), le sommeil, la fonction, la fatigue, la qualité de vie et l'efficacité personnelle²⁰. Une autre méta-analyse de ces mêmes études, publiée en 2004⁴⁴ rapporte des conclusions comparables. Häuser a publié en 2010 une autre méta-analyse⁵⁵. Neuf études randomisées contrôlées



incluant 1 119 patients ont été analysées; les objectifs étant de démontrer l'efficacité des approches multimodales. Les résultats sont positifs à court terme sur la douleur, les symptômes dépressifs, la qualité de vie, l'efficacité personnelle et la fonction à la fin du traitement. En revanche à sept mois, ces bénéfices n'étaient pas maintenus, sauf pour la fonction. Des approches ayant un effet à plus long terme méritent donc d'être développées⁵⁵. Dobkin a rapporté en 2010, au cours d'une étude de trois mois associant de la physiothérapie, des activités sociales et de la TCC, que les facteurs prédictifs de réponse de la fonction à long terme, sont l'amélioration de l'efficacité personnelle vis-à-vis de la douleur et une meilleure observance des traitements³². En fait, il est intéressant d'observer que l'investissement d'une équipe à proposer par exemple (à 521 patients souffrant de fibromyalgie) un programme d'un jour et demi (comprenant une évaluation, de l'information, de l'éducation thérapeutique, de la rééducation et la mise en place d'activités sociales) diminuent déjà, même faiblement, l'impact de la fibromyalgie sur le Questionnaire d'impact de la fibromyalgie (QIF) à 6 et 12 mois de suivi⁹³. Les approches psychologiques de la fibromyalgie ont fait l'objet d'une méta-analyse publiée en 2010 par Glombiewski⁴³. 23 études ont été analysées, incluant 1 396 patients. Les résultats montrent que les TCC ont les meilleurs effets taille (soulignant leur supériorité), qu'un travail psychothérapique plus approfondi est corrélé à une meilleure efficacité³⁵. Toutes les psychothérapies confondues auraient une efficacité statistiquement significative mais modeste sur la douleur à court terme (effet taille de 0,37 (95 % CI: 0,27-0,48)), elles seraient aussi plus efficaces à plus long terme (7 mois) avec un effet taille de 0,47 (95 % CI: 0,3-0,65). Leur efficacité sur le sommeil, la dépression, le statut fonctionnel et le catastrophisme serait aussi meilleure statistiquement.

■ Thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les programmes de TCC mettent l'accent sur le « coping »; c'est-à-dire la capa-

cité à s'adapter, à s'ajuster, à faire face. Les patients apprennent à gérer le fond douloureux et les crises douloureuses en se posant les bonnes questions sur les facteurs d'aggravation (aspects physiques, émotionnels). Les processus mis en œuvre au cours de la thérapie cognitive sont l'éducation et l'information, la reformulation des croyances sur la maladie et le rôle à adopter, l'apprentissage des stratégies de coping et la réassurance afin de renforcer l'efficacité personnelle. On utilise aussi la décentration, la distraction, les auto-injonctions positives, l'appropriation des succès, la ré-interprétation des situations, la réévaluation des projets, la résolution des problèmes par découpage, l'utilisation des ressources antérieures et l'humour. On travaille, par exemple, sur les cognitions dysfonctionnelles telles que l'inférence arbitraire (conclusion sans preuve), l'abstraction sélective (sélection d'un élément du tout), le raisonnement dichotomique (en tout ou rien), la généralisation, la personnalisation, la minimalisation du positif et la maximalisation du négatif. Les outils de la thérapie comportementale sont la réactivation physique (pour limiter la kinésiophobie, les évitements et le déconditionnement physique), l'apprentissage de la relaxation (avec exposition en imagination) et de la gestion du stress et, enfin, l'exposition progressive graduée (aux situations redoutées et évitées)⁶⁹.

Chez l'adulte

Les thérapies cognitives et comportementales ont montré leur efficacité depuis plusieurs années, en termes de douleur, de fonction, de fatigue et d'humeur dans des études randomisées et contrôlées, d'une durée variant de 6 à 30 mois. Les groupes contrôles sont en général une liste d'attente ou un groupe information-éducation^{15,120}.

Van Koulil a publié en 2007 une méta-analyse de 30 études randomisées contrôlées associant TCC et exercices¹²⁰. Les résultats montrent une efficacité de cette association; celle-ci étant cependant modeste chez les patients souffrant de douleurs anciennes et de dépression

sévère. Les meilleures réponses ont été observées chez les patients à haut niveau de stress et de handicap et aussi chez ceux souffrant depuis moins longtemps.

Thieme a étudié le pourcentage de répondeurs à une thérapie cognitive (TCog), une thérapie comportementale (TCom) et à un groupe placebo, à raison de 15 séances de deux heures à une semaine d'intervalle parmi 125 femmes souffrant de fibromyalgie¹¹⁶. Les résultats montrent un taux de répondeurs d'environ 50 % aux deux thérapies pour la douleur avec une supériorité non statistiquement significative de la Tcom versus la Tcog sur le handicap physique (58 % de répondeurs versus 38 %). Le pourcentage de répondeurs pour le paramètre douleur est supérieur parmi les patients ayant un handicap physique initial important et le pourcentage de répondeurs pour le paramètre handicap physique est meilleur parmi les patients ayant initialement un handicap physique important, des comportements douloureux et peu de détresse émotionnelle.

Bernardy a analysé 14 études incluant 910 patients pris en charge en TCC de durées variables (de 27 heures à 9 semaines)¹⁵. Les résultats à court terme montrent une efficacité uniquement sur l'humeur dépressive et l'efficacité personnelle mais pas sur la douleur, la fatigue, ni la qualité de vie. L'approche opérante (sur les cognitions notamment) permettait de diminuer le nombre de consultations médicales.

Luciano a comparé dans une étude contrôlée, randomisée, deux groupes de 216 patients recevant soit un traitement usuel seul, soit ce même traitement associé à neuf sessions hebdomadaires de psychoéducation avec relaxation, d'une durée de deux heures⁷⁶. Les résultats montrent 57 % de répondeurs dans le groupe psychoéducation versus 17 % ($p=0,001$). La fonction s'améliore de façon significative sur le QIF (questionnaire d'impact de la fibromyalgie) avec un NNT de 3. L'anxiété initiale était un facteur de bonne réponse thérapeutique.

Chez l'enfant et l'adolescent

Différents programmes de TCC ont été évalués chez l'enfant avec des résultats comparables à l'adulte^{96, 124}. Kashikar-Zuck a publié en 2011 dans la revue *Arthritis and Rheumatism*, une étude randomisée, contrôlée chez 114 adolescents (âge moyen 15 ans, filles 92 %) souffrant de fibromyalgie⁶². Les patients ont été randomisés en deux groupes recevant tous le traitement usuel associé à 8 séances individuelles de TCC (dont trois avec les parents) ou à 8 séances d'information avec discussions informelles au sujet de la fibromyalgie pendant la même durée. Deux séances de rappel ont été effectuées à 8 semaines et à 6 mois. Les sessions ont été enregistrées et revues par des thérapeutes indépendants et la crédibilité (pour les patients) des deux traitements évaluée à la fin des sessions. Les résultats en intention de traitement à 6 mois sur 87,7 % des patients montrent une diminution significative du handicap fonctionnel ($p < 0,0001$), de la douleur et de l'humeur dépressive ($p = 0,04$) avec une supériorité statistiquement significative de la TCC. En effet, l'effet taille du handicap fonctionnel pour la TCC est de 0,90 et celui de groupe information-discussion de 0,26. La douleur s'est améliorée mais même si la différence est statistiquement significative, elle ne peut être considérée comme cliniquement pertinente cependant (diminution de 0,3 - EVA 0-10) – résultat habituellement observé avec ce type de programmes. Aucune différence n'a été observée pour les points douloureux ni le sommeil. L'effet prolongé de ces approches sur le handicap pourrait s'expliquer par la meilleure impression de bien-être général et la diminution de la détresse émotionnelle des patients, les autorisant à reprendre leurs activités quotidiennes.

L'ACT ou *acceptance commitment therapy* - Relaxation et méditation

Les techniques de relaxation avec imagerie mentale, biofeedback et hypnose ont aussi été évaluées au cours d'essais, moins nombreux avec des résultats intéressants^{19, 25, 55}.

Le « *mindfulness-based stress reduction* » est de plus en plus utilisé dans le

domaine de la douleur. Cette technique de méditation est définie comme « un moment d'attention et de pleine conscience sans jugement ». De nombreuses études au cours de la polyarthrite rhumatoïde, la sclérose en plaque, certains cancers, la fibromyalgie, ont montré une amélioration de la douleur, de l'acceptation de la douleur, de la fonction, du bien-être général, de l'anxiété et de la dépression⁴⁴. Au cours de la fibromyalgie, l'ACT ou *acceptance commitment therapy* est de plus en plus utilisée³¹. Wetherell a comparé, dans une étude randomisée contrôlée, deux groupes de patients douloureux chroniques (114 au total) recevant une thérapie cognitive et comportementale (TCC) classique ou une ACT¹²⁷. Les résultats montrent une efficacité des deux programmes à 6 mois (déjà démontré avec la TCC) sans différence statistiquement significative entre les deux groupes. Les paramètres d'efficacité qui s'améliorent ne sont pas ceux habituellement évalués. Il s'agit de la dépression (BDI), de l'anxiété (PASS), de l'acceptation (CPAQ) et des attitudes (SOPA). La douleur (BPI) et la fonction (SF12) ne se modifient quant à elles pas significativement. Ceci est confirmé par d'autres études qui montrent que les paramètres qui se modifient sont ceux qui se centrent sur les patients (cf. chapitre évaluation).

Discussion

L'efficacité de ces approches résulte très probablement de l'association d'une composante spécifique (information, compréhension, travail de relâchement musculaire, reprise d'activité physique fractionnée...) et d'une composante non spécifique (encouragement, amélioration de l'efficacité personnelle...).

L'utilisation de stratégies individualisées adaptées aux caractéristiques des patients semble améliorer nettement les résultats de ces thérapies. Les patients sévèrement invalidés, ne pouvant pas bénéficier d'une TCC classique, ont bénéficié au cours de l'étude de Lance McCracken publiée en 2007, d'une TCC ciblée de type contextuel⁸⁰. La thérapie ne réduit pas la douleur mais permet de diminuer statistiquement l'incapacité

(physique et psychique), la dépression, la peur de la douleur et favorise son acceptation.

On observe aussi que l'évaluation de l'intensité de la douleur se modifie très peu par ces approches non médicamenteuses^{27, 80}. En revanche, les évaluations centrées sur les patients sont plus sensibles aux changements de l'état de santé perçu par les patients. Il devient donc nécessaire de revoir les questionnaires utilisés des essais cliniques et aussi l'évaluation en consultations, afin d'être plus proche des demandes et des besoins des patients (cf. chapitre évaluation).

■ Exercices

- Les exercices seuls ont fait la preuve de leur efficacité au cours de la fibromyalgie^{23, 28}. Les exercices aérobies sont efficaces, particulièrement, ceux de type aérobie⁶¹ et en milieu aquatique⁴⁵. Dix-sept études ($n = 724$) sont répertoriées dans l'analyse de la dernière revue Cochrane²³. L'amélioration est surtout observée sur la douleur, la pression des points douloureux et les performances aérobies. Lorsque les exercices sont associés à d'autres thérapeutiques (éducation, biofeedback), l'amélioration porte aussi sur le sommeil, la fatigue et le bien-être général des patients. Les exercices sont recommandés par les experts de l'EULAR qui concluent à un bon niveau de preuves pour les exercices physiques aérobies individualisés²⁸. Une étude récente a montré qu'une activité physique choisie par les patients souffrant de fibromyalgie diminue les symptômes lorsqu'il s'agit d'adultes habituellement sédentaires⁴⁰.

- Les exercices en eau chaude sont aussi recommandés par l'EULAR^{25, 27}. Une dernière étude publiée par Langhorst en 2009 montre une efficacité de la balnéothérapie sur la douleur et la qualité de vie des patients⁶⁷.

- Les étirements musculaires ont montré des résultats moins convaincants²⁷.

■ Thérapeutiques alternatives¹²⁴

Les patients ont beaucoup recours aux stratégies alternatives même s'il n'existe pas d'étude de bonne qualité méthodologique pour en démontrer l'efficacité¹¹. Une analyse de 2009 a évalué 23 études



portant sur l'acupuncture, la balnéothérapie, la thermothérapie, les champs magnétiques, la nutrition et la musicothérapie¹¹. Malheureusement, le niveau méthodologique des études est faible. Les résultats sont en faveur de l'efficacité de la balnéothérapie et de l'hydrothérapie¹¹. Le tai-chi et le yoga ont été évalués avec des résultats peu pertinents cliniquement mais à confirmer^{50, 135}.

■ Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture au cours de la fibromyalgie, a été évaluée dans cinq études publiées entre 2005 et 2006. Les résultats sont cependant contradictoires (3 positives et 2 négatives). Parmi ces cinq études, deux de bonne qualité méthodologique, montrent une efficacité de l'acupuncture avec un suivi à six mois sur le FIQ, le SF36, la douleur et la fatigue³⁷. La méta-analyse la plus récente est celle publiée par Langhorst en 2010⁶⁸. Les résultats des sept études analysées montrent un effet modeste difficilement distinguable des biais méthodologiques. Il semble que des mécanismes non spé-

cifiques interviennent, qui ne soient pas attribuables directement à la technique acupuncturale⁵⁸.

■ Stimulation magnétique transcrânienne ou rTMS (*repetitive transcranial magnetic stimulation*)

Une étude randomisée, contrôlée, en double aveugle, parmi 30 patientes fibromyalgiques versus 30 témoins a évalué en 2007 l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée du cortex moteur (10 séances quotidiennes)⁹⁶. Les résultats à 15 jours (après la stimulation) ont montré une diminution significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie. L'efficacité à six mois a été évaluée par la même équipe⁷¹. Quarante patients souffrant de fibromyalgie ont été randomisés en double aveugle versus placebo. Quatorze séances d'induction (5 fois par semaine) ont été suivies de séances d'entretien (3 tous les 10 jours puis 3 tous les 15 jours puis 3 par mois pendant 5 mois). Les résultats sont encourageants avec des différences statistiquement significatives sur la dou-

leur ($p < 0,007$) et la fonction ($p < 0,03$). L'anxiété et la dépression demeurent cependant inchangées⁷¹.

■ Consultations par internet

Les nouvelles techniques de communication entrent dans la prise en charge des patients. 118 patients souffrant de fibromyalgie ont été inclus dans une étude récente utilisant l'outil internet. Il s'agissait de comparer deux groupes de patients recevant respectivement des soins courants et ces mêmes soins, associés à un programme de « *self management* » par internet. Treize modules vidéo avec exercices et matériel éducatif étaient mis à disposition. Les résultats montrent à nouveau que les évaluations centrées sur les patients s'améliorent, notamment le PGIC (Patient Global Impression of Change)^{129, 130}. Ces résultats sont à interpréter avec beaucoup de rigueur.

LES RECOMMANDATIONS

L'EULAR (European League Against Rheumatism)²⁴ et l'APS (American Pain So-

Tableau : Comparaison des recommandations des trois Sociétés Savantes

| | American Pain Society | | European League Against Rheumatism | | Association of the Scientific Medical Societies in Germany | |
|-------------------------------------|-----------------------|----------------------------|------------------------------------|----------------------------|--|----------------------------|
| | Level of Evidence | Strength of recommendation | Level of Evidence | Strength of recommendation | Level of Evidence | Strength of recommendation |
| Aerobic exercise | I | A | IIb | C | Ia | A |
| Cognitive-behavioral therapy | I | A | IV | D | Ia | A |
| Amitriptyline | I | A | Ib | A | Ia | A |
| Cyclobenzaprine | I | A | * | * | Ia | C |
| Multicomponent therapy | I | A | * | * | Ia | A |
| Tramadol | II | B | Ib | A | IIb | C |
| Balneotherapy | II | B | IIa | B | IIb | B |
| Patient education alone | II | B | * | * | Ia | Not B |
| Hypnotherapy | II | B | * | * | IIb | B |
| Biofeedback | II | B | * | * | IIb | Not B |
| Massage therapy | II | B | * | * | IIb | B |
| Anticonvulsants | II | B | Ib | A | IIb | B |
| SSRI (Fluoxetine) | II | B | Ib | A | IIb | B |
| SNRI (Duloxetine) | II | B | Ib | A | IIb | B |
| Opioids | III | C | IV | Not D | IV | Not C |
| Acupuncture | II | C | * | * | Ia | Not A |
| Trigger point injection | III | C | * | * | IV | Not C |

Not = Not recommended.

* No statement

ciety)¹⁹ ont publié des recommandations thérapeutiques. Les recommandations de l'EULAR ont été basées sur une analyse exhaustive de la littérature avant 2006, à partir de 145 études considérées comme analysables (37 études pour les traitements médicamenteux et 57 études pour les traitements non médicamenteux). Elles donnent le niveau de preuves de différents traitements et insistent sur l'efficacité des traitements non médicamenteux²⁵.

En 2010, Häuser a comparé trois recommandations thérapeutiques publiées respectivement par l'EULAR (présentée en 2006 mais publiée en 2008)²⁵, l'APS¹⁹ et l'AWMF (Association Scientifique des Sociétés Médicales Allemandes) (2008)⁵⁵. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-contre (tiré de l'article de Häuser d'Eur J Pain 2010 page 9 – Table 4). Globalement, les traitements les plus intéressants sont, pour les médicaments, les antidépresseurs tricycliques (niveau A) et, pour les approches non médicamenteuses, les exercices aérobies et les approches multidisciplinaires (niveau A).

CONCLUSION

La fibromyalgie correspond à une authentique pathologie somatoforme. En effet, elle associe de nombreux « symptômes médicalement inexpliqués ». Les mécanismes de sensibilisation centrale, les anomalies des neurotransmetteurs ainsi que les facteurs précipitants chez des patients prédisposés sont de mieux en mieux connus. Dans la plupart des cas, les facteurs émotionnels et psychologiques affectent et modulent le processus douloureux. Le diagnostic fait l'objet d'évolutions qui nous permettent, à terme, de sortir des critères restreints de l'ACR 1990.

Différentes recommandations (selon les règles de la médecine fondée sur les preuves) sont disponibles. Il est actuellement possible d'obtenir une amélioration des symptômes de la fibromyalgie en proposant des approches globales et multidisciplinaires. Celles-ci associent des médicaments à action centrale et des traitements non médicamenteux. Il est nécessaire cependant, d'intégrer le contexte émotionnel, cognitif et le niveau d'intégration-compréhension-acceptation de la douleur de

chaque patient. De nombreuses molécules sont évaluées actuellement avec des résultats prometteurs, notamment les antidépresseurs inhibiteurs mixtes de la sérotonine et de la noradrénaline. De nouvelles molécules sont aussi en cours de développement (molécules à actions multiples; recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et action sur les récepteurs opioïdes, molécules régulatrices du sommeil ou inhibiteurs sélectifs de la noradrénaline).

Les programmes de « *self management* » rencontrent beaucoup de succès car ils mettent le patient en situation d'acteur et de réussite. Ce type de programmes associe des exercices physiques, de l'éducation, de la relaxation et des approches cognitives et comportementales. La psycho-éducation ou éducation thérapeutique (ETP) fait partie de ces approches. Elles changent fondamentalement la relation médecin-patient en la rendant beaucoup plus collaborative. Le patient est mis au centre du dispositif et travaille sur ses propres objectifs.

L'identification de sous-groupes de patients-répondeurs, l'arrivée de traitements curatifs plus spécifiques et de traitements préventifs sont des pistes d'avenir. ●



Bibliographie

- 1. Acquadro C, Berzon R, Dubois D et al. Incorporation Patient's perspective into drug development and communication. An ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) harmonization group meeting at the FDA, Value in Health 2003; 5: 522-31
- 2. Adler GK, Geenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. Rheum Dis Clin N Am 2005; 31: 187-202
- 3. Annemans L, Wessely S, Spaepen E et al. Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome. Arthritis Rheum 2008; 58: 895-902
- 4. Arnold L, Keck P, Welge J. Anti-depressant treatment for fibromyalgia: a metaanalysis and review. Psychosomatics 2000; 41: 104-13
- 5. Arnold L, Hudson J, Hess E et al. Family study of fibromyalgia. Arthritis Rheum 2004; 50: 944-52.
- 6. Arnold LM et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. Arthritis Rheum 2004, 50: 2974-84
- 7. Arnold L and coll. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Arthritis Rheum 2007; 56: 1336-44
- 8. Arnold L, Gendreau R, Palmer R et al. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg / day in patients with fibromyalgia. Results of a randomised double blind placebo controlled trial. Arthritis Rheum 2010; 62: 2745-56
- 9. Arnold L, Clauw D, McCarberg B, and for the FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. Mayo Clin Proc 2011; 86: 457-64.
- 10. Arnold L, Williams D, Hudson J. Development of responder definitions for fibromyalgia clinical trials. Arthritis Rheum 2011; sept 27. doi: 10.1002/art.33360, Epub ahead of print.
- 11. Baranowsky J, Klose P, Musial F, Haeuser W, Dobos G, Langhorst J. Qualitative systemic review of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine treatments in fibromyalgia. Rheumatol Int 2009;30:1-21
- 12. Bennett RM et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Med 2003; 114: 537-45.



Bibliographie

- 13. Bennett R. The fibromyalgia impact questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol* 2005 ; 23 : S154-162
- 14. Berger A et coll. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract* 2007; 61: 1498-1508
- 15. Bernardy K, Füber N, Köllner V et al. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2010; 37: 1991-205
- 16. Blonk MI, Koder BG, Van der Bemt P et al. Use of oral ketamine in chronic pain management: a review. *Eur J Pain* 2010; 14: 466-7.
- 17. Bradley L, Wohlreich M, Wang TF et al. Pain response profile of patients with fibromyalgia treated with duloxetine. *Clin J Pain* 2010; 26: 498-504.
- 18. Branco J, Zachrisson O, Perrot S et al. European multicenter randomised double-blind placebo controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *J Rheumatol* 2010; 37: 851-9.
- 19. Burckhardt C, Goldenberg D et al. Fibromyalgia syndrome pain management guideline panel 2002-2005, Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children : APS clinical practice guidelines series ; 2005
- 20. Burckhardt CS. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 59-66
- 21. Burckhardt CS, Clark SR, Benett RM. Fibromyalgia and quality of life: a comparative analysis. *J Rheumatology* 1993 ; 20: 475-9.
- 22. Burgmer M, Gaubitz M, Konrad C, Wrenger M, Hilgart S, Heuft G and al. Decreased gray matter volumes in the cingular-frontal cortex and the amygdale in patients in fibromyalgia. *Psychosom Med* 2009, 71: 566-73.
- 23. Busch AJ et coll. Exercise for treating fibromyalgia syndrome (Cochrane Review) (dernière revision 2007). In the Cochrane Library John Wiley and sons, Chichester 2008; issue 2: 64 pages
- 24. Buskila D. Developments in the scientific and clinical understanding of fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: 242
- 25. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2007; 67: 536-41
- 26. Cathebras P. Troubles fonctionnels et somatisation. Ed Masson Paris 2006. Chapitre 3 : Syndromes somatiques fonctionnels. *Fibromyalgie* : pages 81-92
- 27. Cedraschi C, Desmeules J, Rapiti E, Baumgartner E, Cohen P, Finckh A, Allaz AF, Vischer TL. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis* 2004; 63- 290-6
- 28. Cohen H, Neumann L, Glazer Y, Ebsstein R, Buskila D. The relationship between a common catechol-O-méthyltransferase (COMT) polymorphism val (158) met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheum* 2009 ; 27 : S51-6.
- 29. Cordero M, De Miguel M, Moreno Fernande A et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R17
- 30. Crofford LJ et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1264-73
- 31. Cusens B, Duggan, G, Thorne K, Burch V. Evaluation of the Breathworks mindfulness-based pain management programme. Effects on wellbeing and multiple measures of mindfulness. *Clinical Psychology and Psychotherapy* 2010 ; 17 : 63-78.
- 32. Dobkin PL, Liu A, Abrahamowicz M, Ionescu-Iltu R, Bernatsky S, Goldberger A, Baron M. Predictors of disability and pain six months after the end of treatment for fibromyalgia. *Clin J Pain* 2010;26:23-9
- 33. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, Metzger R, Morris-Park E, Keck PE Jr. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998; 39: 14-7
- 34. Dworkin RH, Turk D and al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *The Journal of Pain* 2008; 9: 105-21
- 25. Eccleston C, Williams AC, Morley S (2009). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (Review). The Cochrane Library.
- 36. Engers A, Jellema P, Wensing M et al (2009). Individual patient education for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev*: CD004057.
- 37. Ernst E, Lee MS, Choi TY. Acupuncture: does it alleviates pain and are there serious risks? *Pain* 2011 ; 152: 755-64
- 38. Fibromyalgia: a clinical update. *Pain Clinical Update*, IASP June 2010, Vol XVIII Issue 4.
- 39. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology*, Oxford 2003; 42: 263-7
- 40. Fontaine KR, Conn L, Clauw DJ. Effects of lifestyle physical activity on perceived symptoms and physical function in adults with fibromyalgia: results of a randomized trial. *Arthritis Res Ther* 2010;12:R55.
- 41. Foerster B, Petrou P, Edden R, et al. Reduced insular gamma-aminobutyric acid in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2011; Volume 63, November 2011 Abstract Supplement
- 42. Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, Kranzler JD, Ribeiro S, Gracely RH, Williams DA, Mease PJ, Mclean SA, Clauw DJ. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005; 32: 1975-85
- 43. Glombiewski J, Sawyer A, Gutermann J et al. Psychological treatments for fibromyalgia : a meta-analysis. *Pain* 2010 ; 151 : 280-95

- 44. Goldenberg DL, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA* 2004; 292: 2388-95
- 45. Goldenberg D, Clauw D, Palmer R et al. Durability of therapeutic response to milnacipran treatment for fibromyalgia. Results of a randomised double blind monotherapy 6-months extension study. *Pain Med* 2010 ; 11 : 180-94
- 46. Goldenberg D. The interface of pain and mood disturbances in the rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 40: 15-31.
- 47. Gracely RH et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1333-43
- 48. Gran JT, The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003; 17: 547-61
- 49. Haas I, Portela L, Bohmer A et al. Increased plasma levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in patients with fibromyalgia. *Neurochem Res* 2010; 35: 830-4
- 50. Hall A, Maher C, Lam P et al. Tai-chi exercise for treatment of pain and disability: a randomized controlled trial. *Arthritis Care Res* 2001; 63: 1576-83
- 51. Harkness EF, Macfarlane GJ, Nahit E, Silman AJ, McBeth J. Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum* 2004;50:1655-64
- 52. Harris R, Sundgren P, Craig A, Kirshenbaum E, Sen A, Napadow V, Clauw D. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 3146-52.
- 53. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants – A metaanalysis. *JAMA* 2009; 301: 198-209
- 54. Häuser W, Bernardy K, Uçeyler N et al. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – a meta-analysis of randomised controlled trials. *Pain* 2009; 145: 69-81
- 55. Häuser W, Thieme K, Turk D. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – a systematic review. *Eur J Pain* 2010; 14: 5-10
- 56. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2495-505
- 57. Hugues G, Martinez C, Myon E, Taieb C, Wessly S. The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice. *Arthritis Rheum* 2006; 54 : 177-83.
- 58. Itoh K, Kitakoji. Effects of acupuncture to treat fibromyalgia: a preliminary randomized controlled trial. *Chinese Medicine* 2010; 5: 11
- 59. Janicki PK, Schuler G, Francis D, Bohr A, Gordin V, Jarzembowski T, Ruiz-Velasco V, Mets B. A genetic association study of the functional A118G polymorphism of the human mu-opioid receptor gene in patients with acute and chronic pain. *Anesth Analg* 2006; 103, 1011-17.
- 60. Jensen K, Petzke F, Carville S, Fransson P, Marcus H, Williams S, Choy E and al. Anxiety and depressive symptoms in fibromyalgia are related to poor perception of health but not to pain sensitivity or cerebral processing of pain. *Arthritis and Rheum* 2010; 62: 3488-95.
- 61. Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988–2005). *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:67
- 62. Kashikar-Zuck S, Ting T, Arnold L, Bean J et al. A randomized clinical trial of cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2011 Nov 22: 10.1002/art/30644. (epub ahead of print).
- 63. Kato K, Sullivan PF, Evengard B, Pedersen NL. Importance of genetic influences on chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1682-86.
- 64. Katz RS, Wolfe F, Michaud K. Fibromyalgia diagnosis. A comparison of Clinical, Survey, and American College of Rheumatology Criteria. *Arthritis and Rheumatism* 2006; 54: 169-76
- 65. Knaster J, Estlander A, Kalso E, Karlsson H. Psychiatric morbidity in chronic pain. *IASP* 2008, Abst PT 104
- 66. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz D, Wood P, Chizh B, Bushnell M. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients : premature aging of the brain? *J Neuroscience* 2007; 27: 4004-7
- 67. Langhorst J, Musial F, Klose P, Hauser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48:1155–9.
- 68. Langhorst J, Klose P, Musial F et al. Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome – a systematic review with meta-analysis of controlled clinical trials. *Rheumatology* 2010; 49: 778-788
- 69. Laroche F. Les mots, les pensées et les comportements-pièges des patients et de leurs médecins. *Revue du Rhumatisme* 2009; 76 : 522–528
- 70. Leavitt F, Katz R. Distraction as a key determinant of impaired memory in patients with fibromyalgia. *J Rheumatology* 2006 ; 33 : 127-32
- 71. Lefaucheur JP. Is rTMS an option in chronic pain syndrome? Insights from the treatment of fibromyalgia. *Pain* 2011; 152: 1447-8
- 72. Linton SJ, Andersson T. Can chronic disability be prevented ? *Spine* 2000; 25: 2825-31
- 73. Linton SJ, Boersma K, Jansson M, et al. The effects of cognitive-behavioral and physical therapy preventive interventions on pain-related sick leave: a randomised controlled trial. *Clin J Pain* 2005; 21: 109-19.
- 74. Littlejohn G. Balanced treatment for fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2004; 59: 2725-29.





Bibliographie

- 75. Littlejohn GO, Guymer EK. Fibromyalgia syndrome: which antidepressant drug should we choose? *Curr Pharm Des* 2006; 12: 3-9
- 76. Luciano J, Martinez N, Penarrubia-Maria MT et al. Effectiveness of a psycho-educational treatment program implemented in general practice for fibromyalgia patients - a randomised trial. *Clin J Pain* 2011; 27: 383-91
- 77. Lutz J, Jäger L, de Quervain D, Krauseneck T, Padberg F, Wichnalek M, Beyer A, Stahl R et al. White and grey matter abnormalities in the brain patients with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2008 ; 58 : 3960-9
- 78. Martikainen I, Hirvonen J, Kajander J, Hagerberg N, Mansikka H, Nagren K and al. Correlation of human cold pressor pain responses with 5-HT(1A) receptor binding in the brain. *Brain Res* 2007, 1172: 21-31
- 79. McCracken LM, Gross RT, Sorg PJ, Edmonds TA. Predictive pain in patients with chronic low back pain : effects of inaccuracy prediction and pain-related anxiety. *Behaviour Research Therapy* 1993 ; 647-52
- 80. McCracken LM, MacKichan, Eccleston C. Contextual cognitive-behavioral therapy for severely disabled chronic pain sufferers: effectiveness and clinically significant change. *Eur J Pain* 2007 ; 11 : 314-22
- 81. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, Lyden AK, Gracely RH, Crofford LJ, Geisser ME, Sen A, Biswas P, Clauw DJ. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 3660-9
- 82. Mayhew E, Ernst E. Acupuncture for fibromyalgia. A systematic review of randomized clinical trial. *Rheumatology* 2007; 46: 801-804
- 83. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol* 2005; 75: 6-21
- 84. Mease PJ, Clauw DJ, Arnold LM, Goldenberg DL, Witter J, Williams DA and al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005, 32: 2270-7
- 85. Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, Chappell A, Choy E, Clauw D and al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 1415-25
- 86. Mease P, Clauw D, Gendreau et al. The efficacy and safety of milnacipran for treatment of fibromyalgia. A randomized double-blind placebo controlled trial. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 398-409
- 87. Mease P, Clauw D, Christensen R, Crofford L et al. Toward development of a fibromyalgia responder index and disease activity score : OMERACT module update. *J Rheumatol* 2011; 38: 1487-95
- 88. Morley S. RCTs of psychological treatments for chronic pain: progress and challenges. *Pain* 2006; 121: 171-2
- 89. National Pain Foundation – <http://nationalpainfoundation.org/articles/849/facts-and-statistics> - Access March 17, 2011
- 90. Napadow V, Lacount L, Park K, As-Sanie S, Clauw D, Harris R. Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis and Rheum* 2010; 62: 2545-55
- 91. Nicholl B, Holliday K, Macfarlane G, Thomson W, Davies K, O'Neill Tand al. Association of HTR2A polymorphism with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain. *Arthritis and Rheum* 2011; 63: 810-8
- 92. Offenbaecher M et al 2004. Possible association of fibromyalgia with a polymorphisme in serotonin transporter gene regulatory R region. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 944-52
- 93. Oh T, Stueve M, Hoskin T et al. Brief interdisciplinary treatment program for fibromyalgia. Six to twelve months outcome. *AmJ Phys Med Rehab* 2010; 89: 115-24
- 94. Ozerbil O, Okudan N, Gokbel H, Levendoglu F. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol* 2005; 3: 1-3.
- 95. Ozgocmen S. New strategies in evaluation of therapeutic efficacy in fibromyalgia syndrome. *Curr Pharm Des* 2006; 12: 67-71
- 96. Palermo T, Eccleston C, Lewandoski A et al. Randomized controlled trials of psychological therapies for management of chronic pain in children and adolescents : an updated meta-analytic review. *Pain* 2010; 148: 387-97
- 97. Passard A, Attal N, Benadhira R, Brassuer L, Saba G, Sichére P, Perrot S, Januel D, Bouhassira D. Effects of unilateral repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex on chronic pain in fibromyalgia. *Brain* 2007; 130: 2661-70.
- 98. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Cercle d'Étude de la Douleur en Rhumatologie. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST). *Pain*. 2010;150:250-6
- 99. Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J. For the french group of quality of life research. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol* 2003; 30: 1054-59
- 100. Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. 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 Musculoskelet Disord*. 2011; 12: 224.
- 101. Rehm S, Koroschetz J, Gockel U, Brosz M, Freyhagen R, Tölle T, Baron R. A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profile. *Rheumatology* 2010; 49: 1146-52
- 102. Russell J, Perkins A, Michalek J et al. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 60: 299-309
- 103. Saxena A, Solitar B. Fibromyalgia – knowns, unknowns and current treatment. *Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases* 2010 ; 68 : 157-61
- 104. Scascighini L, Toma V, Dober-Spielmann S et al. Multidisciplinary treatment for chronic pain: a systematic review of interventions and outcomes. *Rheumatology* 2008 ; 47 : 670- 8

- 105. Schweinhardt P, Sauro K, Bushnell C. Fibromyalgia : A disorder of the brain? *The Neuroscientist* 2008; 14: 415-21.
- 106. Sephton SE, Salmon P, Weissbecker I, Ulmer C, Floyd A, Hoover K, Studts JL. Mindfulness meditation alleviates depressive symptoms in women with fibromyalgia: results of a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum* 2007; 15: 77-85
- 107. Serra E. Duloxetine and Pregabalin: safe and effective for the long-term treatment of fibromyalgia. *Nature Clinical Practice Neurology* 2008, volume 4, n°11: 594-595
- 108. Staud R, Smitherman ML. Peripheral and central sensitization in fibromyalgia syndrome: pathogenetic role. *Current Pain Headache Rep* 2002; 6 : 259-66
- 109. Staud R, O'Brien EM, Craggs JG and al. Fibromyalgia patients expect very high levels of symptom relief associated with a single rheumatology office visit. *IASP* 2008; Abst PF 093.
- 110. Sullivan M, Bishop S, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale : development and validation. *Psychol Assessment* 1995; 7: 524-32.
- 111. S van Koulil. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66; 571-81.
- 112. Tanriverdi F, Karaca Z, Unluhizarci K, Kelestimur F. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* 2007; 10: 13-25.
- 113. Tastekin N, Uzunca K, Sut N, Birtane M, Berke Mercimek O. Discriminative value of tender points, in fibromyalgia syndrome. *Pain Med* 2010; 11: 466-71
- 114. Thieme K, Turk D, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. *Psychosom Med* 2004; 66: 837-44.
- 115. Thieme K, Spies C, Sinha P, Turk D, Flor H. Predictors of pain behaviours in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 53: 343-50.
- 116. Thieme K, D Turk, H Flor. Responder criteria for Operant and Cognitive-behavioural treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum (Arthritis Care and Research)* 2007; 57; 830-36
- 117. Tubach F, Ravaud P, Baron G, Falissard B, Logeart I, Bellamy N, Bombardier C, Felson D, Hochberg M, van der Heijde D, Dougados M. Evaluation of clinically relevant states in patient-reported outcomes in knee and hip osteoarthritis: The Patient Acceptable Symptom State. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 34-37
- 118. Uceyler N, Valenza R, Stock M. Reduced levels of anti-inflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2656-64
- 119. Underwood M, Mistry D, Ranjit L et al. Predicting response to a cognitive-behavioral - secondary analysis of the BeST data set. *Arthritis Care Res* 2011; 63: 1271-9
- 120. Van Koulil S. Cognitive-behavioural therapies and exercise programmes for patients with fibromyalgia: state of the art and future directions. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2007; 66; 571-81.
- 121. Vergne-Salle P, Dufaure-Lombard C, Christine Bonnet C. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2010; 15: 509-14
- 122. Vitton O et al. A double blind placebo-controlled trial of minalcipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004; 19 (suppl1):S27-S35
- 123. Vlaeyen J. Place du concept de « peur de bouger / (ré)apparition du mal » dans l'analyse et la réhabilitation comportementale des lombalgiques chroniques. *Doul et Analg* 1999 ; 4 : 281-8.
- 124. Walco G, Ilowite N. Cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992; 19: 1617-9
- 125. Wang et al. A Randomized Trial of Tai Chi for Fibromyalgia. *New England Journal of Medicine* 2010 ; 363 : 743-754
- 126. Weir P, Harlam G, Nkoy F, Jones S, Hegmann K, Gren L, Lyon J. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities. *Journal of Clinical Rheumatology* 2006; 12: 124-8
- 127. Wetherell J, Afari N, Rutledge T et al. A randomized, controlled trial of acceptance and commitment therapy and cognitive-behavioral therapy for chronic pain. *Pain* 2011; 152: 2098-2107
- 128. White K, Nielson W, Harth M, Ostbye T, Speechley M. Does the label "fibromyalgia" alter health status, function and health service utilization? A prospective, within group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 260-5
- 129. White KP, Thompson J. Fibromyalgia syndrome in an Amish community: a controlled study to determine disease and symptom prevalence. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 1835-4
- 130. Williams D, Kuper D, Segar M et al. Internet-enhanced management of fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2010;151: 694-702
- 131. Wolfe F et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia : report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 160-72
- 132. Wolfe F. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol* 2003; 30: 369-78.
- 133. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Katz R, Mease P, Russel A, Russel I, Winfield J, Yunus M. The ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Research* 2010; 62: 600-10.
- 134. Wolfe F, Clauw D, Fitzcharles M, Goldenberg D, Häuser W, Katz R, Mease P, Russel A, Russel I, Winfield J. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011; 38: 1113-22
- 135. Wren A, Wright M, Carson J, Keefe F. Yoga for persistent pain: new findings and directions for an ancient practice. *Pain* 2011; 152: 477-80

Questionnaire **FIRST**

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

 INSTITUT UPSA
DE LA DOULEUR

avec le soutien de Bristol-Myers Squibb

**Directeur de la Publication :** Dr Éric Boccard**Rédacteur en Chef :** Claude Dubray**Coordonnateur/Rédacteur Adjoint :** FrançoiseBeroud - **Comité de Rédaction :** Nadine Attal,

Françoise Beroud, Jean-Marie Besson, Eric Boccard,

Bernard Calvino, Alain Eschalié, Dominique Fletcher,

Ivan Krakowski, Bernard Laurent, Nadine Memran,

Gisèle Pickering, Agnès Ricard-Hibon, Eric Serra,

Richard Trèves, Jacques Wrobel

Conception-réalisation :

A CONSEIL, Paris, tél. : 01 42 40 23 00

N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 4^e trim. 2012**Institut UPSA de la Douleur**

Association loi 1901 à but non lucratif

3 rue Joseph Monier - BP325

92506 Rueil-Malmaison Cedex

Tél. : 01 58 83 89 94 - Fax : 01 58 83 89 01

E-mail : institut.upsa@bms.com

www.institut-upsa-douleur.org

2791205003



Coupon d'abonnement

L'abonnement à nos publications est réservé aux professionnels de santé. Ainsi, pour être abonné à nos publications, il vous faut être inscrit à la partie réservée aux professionnels de santé sur notre site internet www.institut-upsa-douleur.org (via la plate-forme sécurisée DocCheck). Cette inscription peut se faire soit directement sur notre site internet, www.institut-upsa-douleur.org, ou bien en nous retournant ce coupon lisiblement et intégralement rempli à :

→ Institut UPSA de la Douleur - 3 rue Joseph Monier, BP325, 92506 Rueil-Malmaison Cedex

Je souhaite avoir accès aux données protégées du site internet de l'Institut UPSA de la Douleur, disposer d'un mot de passe DocCheck (pour accès protégé) et recevoir gratuitement par courriel **La lettre de l'institut UPSA de la Douleur**

Merci de remplir ce formulaire en écrivant en LETTRES CAPITALES et en ne mettant qu'une lettre par case. Pour que votre inscription soit prise en compte, **merci de remplir tous les champs demandés.**

Titre : M. Mme Dr Pr

Nom : _____ Prénom : _____

Date de naissance (jj/mm/aa) : _____ Sexe : F M

Profession : _____

Spécialité : _____

Secteur d'activité : Ville Hôpital Type d'adresse : Cabinet/Pharmacie Hôpital Privée

Adresse : _____

Code postal : _____ Ville : _____

Pays : _____ Courriel : _____

L'Institut UPSA de la Douleur collecte vos coordonnées afin de vous permettre d'accéder à son site Internet et de recevoir la Lettre de l'Institut UPSA de la douleur par courriel. Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 (art. 34 et s.) modifiée par la loi du 6 août 2004, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression des données qui vous concernent. Pour ce faire, vous pouvez vous adresser à : institut.upsa@bms.com