

Fibromyalgie : de la physiopathologie à la thérapeutique

André Muller¹, Éric Salvat¹, Jacques Kopferschmitt²

¹ Centre de la douleur, Hôpital civil, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg
<andre.muller@chru-strasbourg.fr>

² Service d'accueil d'urgences, Hôpitaux universitaires de Strasbourg, 1 place de l'Hôpital, 67000 Strasbourg

La fibromyalgie est une entité, qualifiée de fonctionnelle, dont les critères diagnostiques, exclusivement cliniques qui ont une sensibilité et une spécificité avoisinant les 80 %, ont été définis en 1989 par l'association américaine des rhumatologues. Elle est caractérisée par des douleurs axiales, musculotendineuses diffuses, une asthénie, des troubles du sommeil, et parfois d'autres manifestations. Sa prévalence dans la population générale est estimée à 2 %. De multiples hypothèses physiopathologiques ont été soulevées, qui font toujours l'objet de débats : affection primitivement psychiatrique, musculaire, neuroendocrinienne, neurohumorale, immunitaire ? Pour près de la moitié des patients, il existe des arguments en faveur d'une sensibilisation des voies nociceptives, dont le mécanisme est mieux compris que l'origine. Ceci a des conséquences thérapeutiques, et peu de traitements ont fait la preuve d'une efficacité durable. Cet article est l'occasion d'une mise au point sur ces différents aspects de la fibromyalgie.

Mots clés : fibromyalgie, physiopathologie, traitement, douleur, NMDA

Depuis « l'apparition » de la fibromyalgie à la fin des années soixante-dix [1], il y a eu de multiples publications ayant trait aux critères diagnostiques, aux recherches d'éléments physiopathologiques organiques qui assoieraient « l'authenticité » de l'affection, et aux nombreuses propositions thérapeutiques dont il faut bien reconnaître qu'aucune n'est « miraculeuse » [2].

Les controverses quant aux critères diagnostiques ne sont pas récentes, puisque le rapport du premier congrès sur la fibromyalgie en fait déjà état [3]. L'absence de marqueur biologique ou radiologique objectif (même s'il y a des pistes, comme le dosage du *corticotrophin releasing factor* urinaire [4], ou le taux élevé de BDNF plasmatique [5]) suppose de s'en tenir aux plaintes du patient ainsi qu'aux données de l'examen clinique pour porter le dia-

gnostic, ce qui est d'ailleurs le cas d'autres affections comme la migraine dont la réalité clinique n'est discutée par personne. Si les critères définis par l'*American College of Rheumatology* (ACR) ont une sensibilité de 88,4 % et une spécificité de 81,1 %, une étude relativement récente [6] révèle que le diagnostic est trop souvent porté par excès.

La physiopathologie divise encore plus largement puisqu'il y a les tenants du « tout psychiatrique » qui reprochent aux tenants du « tout organique » de fixer du patient dans la quête d'une authentification (« si vous passez votre temps à prouver que vous êtes malades, vous ne pourrez guérir ! »), et d'un illusoire traitement autre que psychologique [7]. Dans la mesure où le muscle, après avoir été soupçonné pour cause de douleurs musculaires, semble mis hors de

cause – encore que, récemment, aient été retrouvées de nouvelles anomalies [8] – les hypothèses physiopathologiques actuelles à connotation « neurosciences » portent sur les troubles du sommeil [9], les altérations neuroendocriniennes [10], et sur un dysfonctionnement des voies nociceptives [11]. Toutes ces pistes sont intéressantes, mais il est nécessaire de rappeler que corrélation n'est pas causalité ! Il est vraisemblable qu'à côté d'une prédisposition, peut-être génétique [12], il faut distinguer les facteurs d'initiation, traumatiques, infectieux, voire psychologiques, et les facteurs de pérennisation.

L'efficacité indiscutable, mais inconstante, de certaines thérapeutiques (antidépresseurs, sétrons, antagonistes NMDA) ne peut évidemment pas les faire prescrire sans distinction à tous les patients. Les résultats thérapeutiques amènent d'ailleurs à s'interroger sur la possibilité de l'existence de différents types de patients sélectionnés par les critères de l'ACR. Ainsi, par exemple, y a-t-il, en ce qui concerne la kétamine, des patients répondeurs et des patients non répondeurs [13, 14].

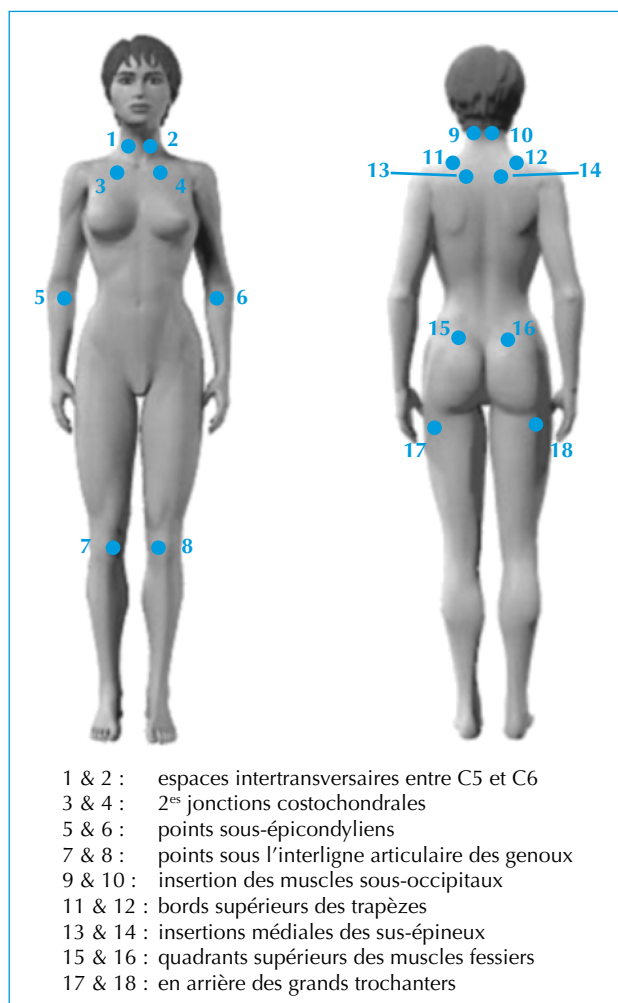
Le propos de cette revue est de faire le point sur la prise en charge des patients. Après un rappel clinique seront abordés les différents types de traitements, au vu des connaissances physiopathologiques actuelles censées les justifier, avec un approfondissement des aspects concernant le dysfonctionnement des voies de la douleur.

Rappel clinique

Définition

La fibromyalgie (FM) est un syndrome chronique qualifié de fonctionnel et caractérisé par des douleurs musculotendineuses diffuses, une asthénie, des troubles du sommeil. Des critères diagnostiques précis ont été établis en 1990 par l'ACR [15]. Le syndrome douloureux qui caractérise l'affection est fait de douleurs spontanées axiales (trapéziennes, intervertébroscapulaires, lombofessières), d'algies périphériques diffuses avec sensibilité à la pression de points anatomiquement définis (minimum 11 points présents sur les 18 décrits ; *figure 1*), de polyarthralgies, et de myalgies à l'effort. L'évaluation des douleurs pose des problèmes méthodologiques : il existe en effet des points douloureux à la pression chez tous les individus ; mais chez les patients atteints de fibromyalgie, il y a une hypersensibilité à d'autres stimulations, et il est utile de rechercher également ces anomalies grâce à des tests appropriés [16], tout en sachant que ces douleurs expérimentales sont en général mieux tolérées que les douleurs spontanées du quotidien [17].

Le spectre clinique comprend, outre la douleur, d'autres symptômes qualifiés de typiques, et parfois des symptômes « associés » (*figure 2*). Parmi les symptômes typiques, la fatigabilité et les troubles du sommeil sont ceux qui interviennent le plus sur la qualité de vie, avec la



- 1 & 2 : espaces intertransversaires entre C5 et C6
- 3 & 4 : 2^{es} jonctions costochondrales
- 5 & 6 : points sous-épicondyliens
- 7 & 8 : points sous l'interligne articulaire des genoux
- 9 & 10 : insertion des muscles sous-occipitaux
- 11 & 12 : bords supérieurs des trapèzes
- 13 & 14 : insertions médiales des sus-épineux
- 15 & 16 : quadrants supérieurs des muscles fessiers
- 17 & 18 : en arrière des grands trochanters

Figure 1. Les 18 points douloureux à rechercher.

douleur. On décrit des formes associées à une affection organique (polyarthrite rhumatoïde, lupus, Gougerot-Sjögren, infection chronique), et des formes apparemment primitives, quoique aujourd'hui cette distinction soit discutée.

Prévalence

La prévalence est importante, variable selon les études, se situant entre 2 et 5 % de la population. Il y a une nette prépondérance féminine (de 70 à 85 %, selon les études). La fibromyalgie représente entre 10 et 20 % des motifs de consultation dans les services de rhumatologie ou de médecine interne [18].

Manifestations cliniques

Douleurs

Les douleurs diffuses constituent le principal symptôme de la fibromyalgie. Elles sont le plus souvent ressenties comme étant musculaires, mais des douleurs articu-

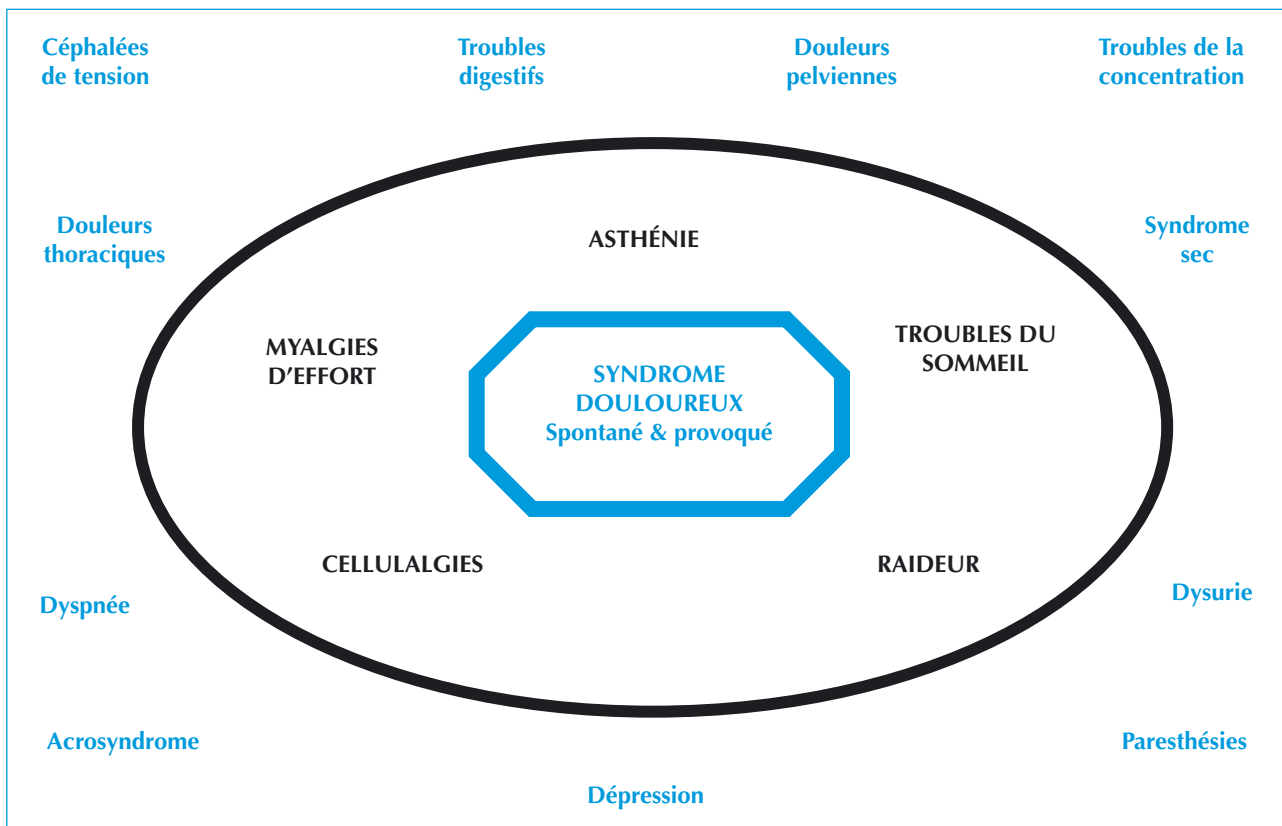


Figure 2. Spectre clinique de la fibromyalgie.

lares ne sont pas exceptionnelles [19]. Ces douleurs sont associées à une raideur, avec un maximum matinal et une atténuation en milieu de journée. Les symptômes varient en intensité selon les jours, et il existe des exacerbations lors des efforts physiques, ou à l'occasion d'infections, d'épisodes de manque de sommeil, d'exposition au froid ou de stress psychologique.

Mais une analyse plus fine des douleurs révèle qu'il y a probablement plusieurs types de patients [20] : ceux qui présentent des algies spontanées, inexplicables, associées à une asthénie constante ; ceux qui ont une sensibilité à la pression tendineuse et musculaire, correspondant à une allodynie mécanique, voire à une hyperalgésie, et qui ont plus volontiers des troubles du sommeil et des anomalies biologiques témoignant d'une anomalie des voies nociceptives. D'après une équipe italienne [21], on peut aller au-delà de cette dichotomie puisque entre les sujets sains et les patients répondant aux critères de l'ACR, on peut intercaler des sujets présentant des douleurs diffuses, des sujets avec de multiples douleurs localisées, et ceux qui présentent de multiples douleurs localisées et au moins 11 points gâchettes. La fibromyalgie ne constituerait qu'un extrême d'un continuum à l'autre extrémité duquel se situent les sujets sains. Des facteurs psychologiques « péjoratifs » ne sont pas présents chez tous les

patients. Cette approche est confortée par le fait qu'il existe des patients répondeurs et des patients non répondeurs à l'administration de kétamine, ce produit étant un antagoniste des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) réputés jouer un rôle majeur dans les phénomènes d'hyperalgésie par sensibilisation centrale des voies nociceptives [13, 14].

Fatigue

La fatigabilité, déclenchée par les efforts physiques, mentaux, ou par le stress, est quasi constante chez les patients souffrant de fibromyalgie. Elle constitue un handicap dans la mesure où les patients sont incapables de soutenir des efforts de longue durée, et a été à l'origine d'une hypothèse physiopathologique incriminant le muscle. Elle est multifactorielle, due en partie à la dépression, au déconditionnement, aux troubles neuroendocriniens, aux douleurs, mais surtout semble-t-il à un sommeil non réparateur [22]. Il existe de nombreuses similitudes entre les patients souffrant de fibromyalgie et ceux atteints du syndrome de fatigue chronique. Malgré cette fatigabilité, la force musculaire en tant que telle n'est pas diminuée [23], même si dans certaines conditions le débit sanguin à destination musculaire est abaissé, et s'il y a une production accrue de lactates [24-26].

Troubles du sommeil

Connus de longue date [27], ils ont par la suite été confirmés [9, 28]. Même après 8 à 10 heures de sommeil continu, les patients se sentent fatigués. En général, leur sommeil est léger et ils peuvent être réveillés plusieurs fois par nuit. La plainte est cependant axée plus sur les conséquences diurnes d'un sommeil non réparateur que sur les classiques symptômes d'insomnie. Plusieurs formes cliniques ont été individualisées : classique, avec fatigue au réveil ; dépressive, avec réveil précoce ; anxieuse, avec endormissement difficile. À l'EEG, des ondes alpha, concomitantes de micro-éveils, apparaissent au cours des phases de sommeil non-REM. Le temps total de sommeil est en fait diminué au détriment du sommeil lent profond, du fait de l'augmentation du nombre d'éveils et du temps de veille intrasommeil. Ces éléments ne sont cependant pas spécifiques, car retrouvés chez 40 % des insomniaques chroniques, tout comme la présence d'apnées du sommeil chez les hommes atteints de fibromyalgie [29], ou encore la constatation du syndrome des jambes sans repos [30]. La présence d'anticorps dirigés contre des protéines nucléaires (68/48 kDa) serait, au moins chez 15 % des fibromyalgiques, un marqueur biologique de l'intensité des perturbations du sommeil [31]. Par ailleurs, la privation du sommeil lent profond pendant plus de trois nuits chez des volontaires sains entraîne une fatigue, des douleurs musculaires [32], et des troubles métaboliques et endocriniens [33] qui rappellent les symptômes de la fibromyalgie.

Autres manifestations

– Le syndrome des jambes sans repos affecte plus de 30 % des patients atteints de fibromyalgie [30].

– L'intolérance au froid qui peut à l'extrême donner un phénomène de Raynaud pose le problème de diagnostic différentiel avec une sclérodémie [34] ou un lupus érythémateux disséminé [35].

– Les troubles cognitifs constituent un problème handicapant pour de nombreux patients [36, 37], et sont en partie dus à la douleur et à l'état psychologique. Les troubles mnésiques sont au-devant de la scène. Toutefois, la même proportion de troubles cognitifs est retrouvée chez tous les patients douloureux chroniques, chez lesquels ils semblent dus aussi bien à la douleur qu'aux traitements psychotropes [37].

– Les sensations vertigineuses et d'instabilité sont du même type que celles rapportées par les patients ayant subi un *whiplash*. Elles sont attribuées à des troubles proprioceptifs d'origine musculaire [38, 39] et à l'hypotension orthostatique.

– L'hypotension orthostatique relève d'une dysautonomie et/ou d'un déconditionnement à l'effort. Les patients atteints de fibromyalgie ont à l'état basal une prépondérance du tonus sympathique sur le tonus parasympathique cardiaque [40], ce qui, lors de l'orthosta-

tisme, provoquerait un réflexe vagal anormal. Cette anomalie n'est pas retrouvée chez les patients atteints du syndrome de fatigue chronique [41]. Mais par ailleurs, l'adaptation cardiovasculaire à l'effort est quasi normale chez les patients atteints de fibromyalgie.

– Des manifestations sensorielles (dysesthésies, paresthésies, « sensations anormales » sans substrat objectif net à l'examen neurologique) plus ou moins bien systématisées [42] sont fréquentes chez les patients atteints de fibromyalgie. Les hypothèses physiopathologiques concernent des anomalies proprioceptives d'origine musculaire [39, 43], des anomalies sensorielles périphériques [42, 44], une sensibilisation des voies nociceptives (voir ci-dessous), une hypervigilance face aux stimuli non nocifs [45], présente en cas de syndrome du côlon irritable [46] souvent associée à la fibromyalgie, mais contestée par les patients [47], et/ou des troubles psychologiques.

Pathologies associées

De multiples affections qualifiées de « fonctionnelles » peuvent coexister avec le syndrome fibromyalgique. Ainsi le syndrome de fatigue chronique, le syndrome des sensibilités chimiques multiples, la migraine, le syndrome du côlon ou de la vessie irritable, la dysménorrhée, et la dépression sont des pathologies dont la fréquence chez les fibromyalgiques peut atteindre 50 à 70 % [48]. Ces pathologies, outre leurs spécificités cliniques, s'accompagnent volontiers de symptômes divers tels que fatigue, dysesthésies, syndrome de Raynaud, algies diverses qui ajoutent à la difficulté diagnostique, à tel point qu'il n'est pas exclu que la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique et le syndrome de l'intestin irritable relèvent d'une physiopathologie commune [2]. Pendant un temps, il a été envisagé que la fibromyalgie ne soit que la manifestation d'une dépression masquée ou d'une pathologie psychiatrique, mais on sait aujourd'hui que si les facteurs psychologiques ont une importance indéniable, la prévalence de la dépression chez les patients est de 40 %, à l'identique de ce qu'elle est dans l'arthrite rhumatoïde [49].

Les symptômes de la fibromyalgie sont aussi retrouvés chez des patients présentant par ailleurs des affections telles que le lupus érythémateux disséminé, l'arthrite rhumatoïde, le syndrome de Sjögren, une dysthyroïdie, un syndrome d'immunodéficience acquise, voire un diabète de type 2 [50, 51], ces pathologies ayant des marqueurs biologiques. Un suivi, pendant des années, de patients atteints de fibromyalgie a montré qu'au bout de 5 ans, chez 15 % d'entre eux sont apparues des affections dysimmunitaires, sans qu'il ne soit possible de dire si les « symptômes fibromyalgiques » initiaux étaient les premiers signes de cette affection.

Hypothèses physiopathologiques et traitements « adéquats »

S'agit-il d'une affection psychiatrique ?

1. Contrairement à une opinion encore trop largement répandue, la fibromyalgie n'est vraisemblablement pas une affection psychiatrique, même si des éléments psychopathologiques interviennent comme facteurs de déclenchement, de pérennisation, d'entretien [52, 53], ou tout simplement de recherche plus ou moins active d'un soulagement. La notion même de syndrome fonctionnel [54] est contestée par les tenants du « tout organique ». Il apparaît de plus en plus qu'il existe plusieurs catégories de patients parmi ceux qui souffrent de fibromyalgie, comme c'est le cas chez tous les patients douloureux chroniques : pour une même épine irritative organique à l'origine de la plainte, entre ceux qui ont mal et vivent « avec » et, à l'autre extrême, ceux qui font de la douleur « l'histoire de leur vie », il y a des intermédiaires. La douleur, ce n'est pas ce qu'on sent (et il n'y a pas de corrélation entre la plainte et un dégât tissulaire censé la motiver), mais comment on le ressent et on l'exprime. C'est précisément le caractère insistant de la plainte, axée sur « l'horreur », « l'insupportable de la douleur », le retentissement quotidien, l'incapacité à jouir de la vie, et la recherche effrénée d'un soulagement à tout prix, qui caractérise ce que les algologues appellent de longue date « le comportement douloureux chronique ». Et c'est bien dans la personnalité et dans les souffrances passées, sues ou insues, que ce comportement prend ses racines. Dès lors, l'affection ou l'événement initiateur censé être à l'origine (car on ne naît pas douloureux chronique, on le devient) de tous les maux est à considérer comme un révélateur au sens photographique du terme [55]. Cette approche de la plainte douloureuse, déjà difficile à admettre pour un patient qui a une « trace organique » de l'événement initiateur, souvent difficile à admettre pour un médecin somaticien, l'est encore plus pour un patient chez lequel tous les examens ne révèlent « rien ». Pour les praticiens, une telle situation conduit à un diagnostic « d'élimination » (du patient ?), donc de psychopathologie, ou au contraire à la recherche acharnée de stigmates organiques s'appuyant sur les dernières avancées technologiques, c'est selon son propre degré de résistance à l'écoute de la souffrance de l'autre et à la sienne !

2. Au-delà des anomalies organiques à ne pas négliger, on ne peut pas comprendre et traiter un patient atteint de fibromyalgie sans s'attarder sur les déterminants psychologiques. Il est vraisemblable que tous les patients ne consultent pas et que de fait, les patients analysés dans les publications correspondent à un biais de sélection. L'anxiété, la dépression, une tendance au « catastrophisme », un état de « stress » psychologique, des antécédents de maltraitance, une situation sociale difficile, et la conviction d'être malade [56] sont des facteurs qui

conduisent les patients, quelle que soit l'affection chronique dont ils souffrent, à un nomadisme médical important [57-59]. De plus, s'agissant des sujets atteints de fibromyalgie, le nombre de points douloureux, ainsi que la multiplicité des manifestations « annexes » sont corrélés à ces facteurs psychosociaux [60, 61]. Les antécédents de maltraitance ont également été retrouvés chez d'autres patients douloureux chroniques, mais il apparaît en fait que ce facteur a été surestimé dans la genèse de la fibromyalgie [62], et que de nombreux individus qui ont subi les mêmes sévices ne deviennent pas des patients douloureux chroniques. Tous les patients atteints de fibromyalgie ne sont pas dépressifs [63], le statut familial, la perception d'un handicap sévère, et des erreurs cognitives étant à l'origine de la dépression. La prévalence de la dépression n'est finalement que de 40 %. Inversement, la dépression est à l'origine de somatisations [64]. Enfin, il faut ajouter que si près de 50 % des patients fibromyalgiques n'ont aucune psychopathologie flagrante, l'hystérie, qui contrairement à ce qui est dit n'a pas disparu, prend parfois le masque d'une affection à la mode, ce qui est bien le cas de la fibromyalgie. Il existe donc sûrement une authentique fibromyalgie qui peut aussi bien affecter des sujets indemnes de toute psychopathologie que des sujets « fragiles » (dépressifs, somatiseurs, névrosés) pour lesquels elle devient un mode d'expression d'un mal-être, comme pourrait le devenir n'importe quelle affection chronique, et qui, selon leur capacité à s'autogérer [65], en feront ou non l'histoire d'une maladie. De plus, comme cette « authentique » fibromyalgie est elle-même vraisemblablement une entité à plusieurs visages, du moins si l'on considère l'angle de la perturbation des voies de la douleur, on peut comprendre les faux débats qui tournent autour de la dichotomie soma/psyché, ou autour du fait de « nommer » une affection dont le substratum organique n'est pas toujours patent [66]. Dans le même ordre d'idées, la causalité de certaines perturbations biochimiques « prouvées » chez les fibromyalgiques est sujette à caution, dans la mesure où il faudrait d'abord définir des sous-groupes. Que signifie l'assertion que les cytokines jouent un rôle étiopathogénique [67] dans la fibromyalgie, affirmé au vu d'une élévation plasmatique de certaines d'entre elles (IL-8 et IL-6), alors que parallèlement dans une autre étude [68], l'IL-6 n'est pas élevée et que le taux d'IL-8 est plus bas chez les fibromyalgiques dépressifs que chez ceux qui ne le sont pas, surtout lorsqu'on sait la difficulté d'appréciation du rôle exact des multiples cytokines décrites à ce jour ? Que signifie la constatation de l'activation de certaines aires cérébrales en imagerie fonctionnelle, comme le thalamus concerné par de telles perturbations chez tous les patients douloureux [69], ou les aires intervenant dans la composante affective et émotionnelle de la douleur ? Que signifie la baisse du nombre de lymphocytes NK, avec une élévation du nombre de ceux qui expriment le récepteur à l'IL-2 [70] ?

3. Du point de vue thérapeutique, les notions qui viennent d'être exposées signifient qu'avant toute proposition thérapeutique, l'avis d'un psychologue ou d'un psychothérapeute devrait être sollicité, non pas pour jeter la suspicion sur la réalité de la douleur, mais pour prendre en compte tous les déterminants de la plainte douloureuse [71]. Si la prise en charge psychologique est prônée par tous les auteurs dans le cadre d'une approche thérapeutique globale, elle n'est que rarement le point central du traitement. Pourtant, un traitement de type cognitivo-comportemental soulage les douleurs et rend le quotidien moins pénible [72]. L'hypnose et l'imagerie mentale positive sont également bénéfiques [73]. L'approche psychologique européenne, plus centrée sur les psychothérapies d'inspiration analytique, n'a pas donné lieu à des publications conséquentes, même si certaines études en montrent le bénéfice ! La tendance actuelle « dominante » de la recherche sur la fibromyalgie est la quête obstinée d'une cause organique. L'efficacité des antidépresseurs, surtout des tricycliques, attestée par des méta-analyses [74, 75], tient moins à leur action sur l'humeur qu'à leur effet sur le sommeil et sur le fonctionnement des voies nociceptives. Il faut néanmoins traiter quatre patients pour qu'au moins un soit soulagé de plus de 50 %, ce qui correspond au « nombre de patients à traiter » que l'on retrouve dans la majorité des situations de douleurs chroniques. Certaines études méthodologiquement bien conduites ne retrouvent pas un tel bénéfice [76] et soulignent la placebo-sensibilité des patients. De plus, au long cours (plus de 6 mois de traitement), les antidépresseurs ont un effet délétère sur l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. Très récemment a été publiée une étude faisant état du bénéfice d'une série de chocs électriques sous anesthésie générale, bénéfique qui peut se prolonger sur plusieurs mois, avec parallèlement une régression des anomalies de perfusion des régions thalamiques [77].

Le muscle est-il en cause ?

1. C'est bien entendu la localisation musculaire des douleurs ressenties et la fatigabilité qui ont initialement orienté les recherches incriminant le muscle, et les « points gâchettes » comme « responsables » de la symptomatologie. La question reste posée [78], puisqu'il est même proposé un traitement « chirurgical » des points douloureux ! Non seulement les muscles sont perçus comme douloureux, mais ils sont le siège d'une hyperalgésie, déclenchée aussi bien par des stimulations mécaniques [79] que par l'injection *in situ* d'algogènes [20, 80, 81]. Pour autant cela témoigne plus d'un cas particulier de l'hyperalgésie diffuse que d'une pathologie primitivement musculaire. Les études en microscopie sur les fibres musculaires n'ont pas permis de retrouver d'anomalies significatives ; il y a cependant des anomalies concernant le taux de fragmentation de l'ADN (55 % *versus* 16 % chez les témoins), la présence de bandes Z, la désorganisation

des filaments d'actine, des dépôts anormaux de glycogène et de lipides [6]. Une hypoxie locale a été envisagée au vu d'une diminution de l'ATP [82], d'anomalies microcirculatoires de la peau en regard [83], d'anomalies de la glycolyse, et de la production de lactates [24-26]. Des études immunologiques ont mis en évidence des dépôts d'IgG dans la jonction dermo-épidermique chez plus de 75 % des patients [84], mais l'hypothèse auto-immune n'est pas confirmée. Dans les muscles des patients, certains gènes sont surexprimés, en particulier celui de la protéine de liaison du facteur IGF-like, et ceux d'intermédiaires de la voie de transduction calcineurine [85]. Il a été souligné plus haut que malgré des anomalies fonctionnelles musculaires [38, 39, 43], une chute du taux intracellulaire de calcium [86], une baisse du métabolisme aérobie musculaire attestée par l'IRM, et des anomalies de transduction intracellulaire, la force musculaire en tant que telle n'est pas cliniquement altérée. Enfin, aucune anomalie spécifique n'est détectable à l'EMG.

2. Du point de vue thérapeutique, les traitements à base d'uricosuriques censés agir sur le métabolisme musculaire ne sont plus utilisés. Dans l'optique d'un désordre hormonal, les traitements à base d'hormone de croissance influencent le fonctionnement musculaire. De la même façon, les antidépresseurs et les antiépileptiques qui sont utilisés agissent également sur la contractilité musculaire. Mais aucun traitement ciblé sur la fonction musculaire n'a fait la preuve de son efficacité par cette action. Les traitements rééducatifs, en contrecarrant le déconditionnement musculaire imposé par les douleurs, semblent apporter de bons résultats [87-91]. Il faut souligner qu'ils sont intégrés dans une prise en charge multimodale, et que ceci explique peut-être cela [92].

Est-ce une affection neuroendocrinienne et/ou hormonale ?

Voilà bien un champ physiopathologique immense à explorer [10], et de multiples publications sont consacrées aux dosages des hormones et neurotransmetteurs reliant le système nerveux central et les effecteurs endocriniens !

1. Les perturbations d'origine centrale de l'adaptation cardiovasculaire, responsables de l'hypotension orthostatique, ont déjà été mentionnées [40] et entreraient dans le cadre de ces perturbations neurohumorales. Les centres hypothalamiques concernés par ces perturbations exercent également une action sur les voies nociceptives, *via* les amines biogènes (sérotonine, noradrénaline) des contrôles descendants. C'est essentiellement l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (AHHS) qui semble perturbé chez les patients atteints de fibromyalgie, dans le sens d'un déficit, tant à l'état basal qu'en réponse aux stress [93-95]. Cela se traduit par une diminution du taux de cortisol, de DHEA, d'ACTH, d'hormone de croissance [96], une tendance à l'hyperglycémie [97-100], les stéroïdes sexuels semblant peu affectés [101, 102]. Ces anoma-

lies, retrouvées dans d'autres syndromes douloureux chroniques, dans la dépression, et lors de déprivation de sommeil [32, 103], seraient liées à une moindre sensibilité hypophysaire aux facteurs de stimulation d'origine hypothalamique. Le fonctionnement de l'AHHS interfère avec celui des voies nociceptives par le biais de la synthèse de glutamate, de NGF, de substance P, et des cytokines périphériques et centrales.

2. On pourrait, au vu de ces hypothèses, penser que des traitements substitutifs devraient soulager les patients. L'administration de corticoïdes à des doses « thérapeutiques » qui dépriment l'AHHS s'avère décevante [104], alors que de faibles doses semblent bénéfiques [105]. L'administration d'hormone de croissance par voie sous-cutanée pendant 9 mois est, chez les patients ayant initialement un taux abaissé, bénéfique sur les scores de douleur et sur la qualité de vie [106]. Le traitement par DHEA n'a, à notre connaissance, pas fait l'objet d'études contrôlées.

Est-ce une affection inflammatoire et/ou due à un désordre immunitaire ?

1. La description d'une fibromyalgie au décours de certaines maladies auto-immunes (connectivites, polyarthrite rhumatoïde), sa survenue après un épisode infectieux (hépatite C, maladie de Lyme), la détection d'auto-anticorps [30], et les perturbations des taux de cytokines [67, 68] conduisent logiquement à poser la question. Des études immunologiques ont détecté la présence fréquente de dépôts de complexes IgG dans la jonction dermo-épidermique [84]. La présence d'anticorps anti-gangliosides [107] et d'anticorps antipolymères [108] a été signalée, sans que cela ne puisse faire la base d'autre chose que de spéculations, l'étude des sous-populations lymphocytaires [70, 109] et l'absence de significativité de la présence d'anticorps antinucléaires [110] ayant infirmé l'hypothèse immunologique. Aucun rôle étiologique certain n'a pu être attribué à la présence d'anticorps dirigé contre le virus d'Epstein-Barr, les parvovirus, ce qui n'enlève rien au rôle déclenchant potentiel de ces infections [2], en particulier dans les fibromyalgies à début brutal où les entérovirus semblent parfois en cause [111]. L'intervention des cytokines périphériques [5, 67, 68, 95, 112-114] est sans doute plus intéressante, même si l'interprétation qui en a été faite n'est pas convaincante. Ont été retrouvées : une élévation des taux circulants d'IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, une augmentation du taux de TNF et de BDNF. Cela traduit l'activation du système immunitaire, ce qui, au vu de connaissances récentes concernant la sensibilisation des voies nociceptives [115-117], aurait dû conduire à s'intéresser aux cytokines du système nerveux central. En effet, l'activation des cellules gliales (par une infection, par une stimulation nociceptive, etc.) est à l'origine de la synthèse de cytokines qui participent à une hyperalgésie par sensibilisation spinale [116] et supraspi-

nale [117] qui peut diffuser à tout l'organisme. Il a été décrit récemment une baisse du taux d' α 1-antitrypsine, inhibiteur de protéases qui, de ce fait, a des propriétés anti-inflammatoires [114].

2. Les thérapeutiques qui ont été proposées – administration d'interféron alpha [118], de toxine staphylococcique [119] – donnent des résultats positifs mais finalement peu prononcés et mal compris. La thalidomide qui inhibe l'activation des cellules gliales [120] et qui a à ce titre des propriétés antihyperalgésiantes n'a pas été testée.

Les anomalies des voies nociceptives

La sensibilisation des voies nociceptives

Les voies nociceptives sont constituées d'éléments du système nerveux périphérique et central qui ont pour fonctions de détecter, transmettre, analyser, intégrer et contrôler les messages générés au sein d'un dégât tissulaire, et d'y apporter une réponse adaptée. Leur finalité biologique est la préservation de l'intégrité de l'organisme comme en témoignent la morbidité et la mortalité qui affectent les patients insensibles à la douleur [121]. La *figure 3* en représente une schématisation.

Douleur et nociception ne sont pas synonymes : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle due à un dégât tissulaire potentiel ou réel, ou décrite en les termes d'une telle lésion », selon la définition de l'IASP qui la qualifie de chronique « si sa durée dépasse 3 mois et si elle retentit négativement sur la vie du patient ». Autrement dit, la douleur ce n'est pas seulement ce qu'on sent, mais c'est aussi la façon dont on le ressent et dont on le vit.

La *figure 3* permet d'appréhender les trois principaux mécanismes générateurs de douleurs : les douleurs par excès de nociception dues à une stimulation plus ou moins soutenue du signal d'alarme ; les douleurs neuropathiques consécutives à une lésion de l'un quelconque des éléments constitutifs, d'où des sensations « anormales » ; les douleurs à prépondérance psychogène où c'est l'intégration perceptuelle qui pose problème.

De surcroît, les voies nociceptives ne sont pas figées comme le serait un câblage électrique, mais au contraire capables de s'adapter à toute sollicitation ou lésion : c'est ce qu'on appelle la plasticité. Lors de chaque sollicitation ou lésion interviennent deux ordres de facteurs, les uns qui contribuent à une perception accrue de la douleur (sensibilisation avec ses corrélats que sont l'allodynie et l'hyperalgésie), les autres qui contribuent à atténuer l'effet des premiers (mécanismes compensateurs). Les deux sont à l'œuvre aussi bien en périphérie qu'en central.

La sensibilisation : une réalité clinique

Les douleurs les plus fréquentes, c'est-à-dire celles en rapport avec un dégât tissulaire, donc une stimulation nociceptive tonique, donnent lieu à une sensibilisation :

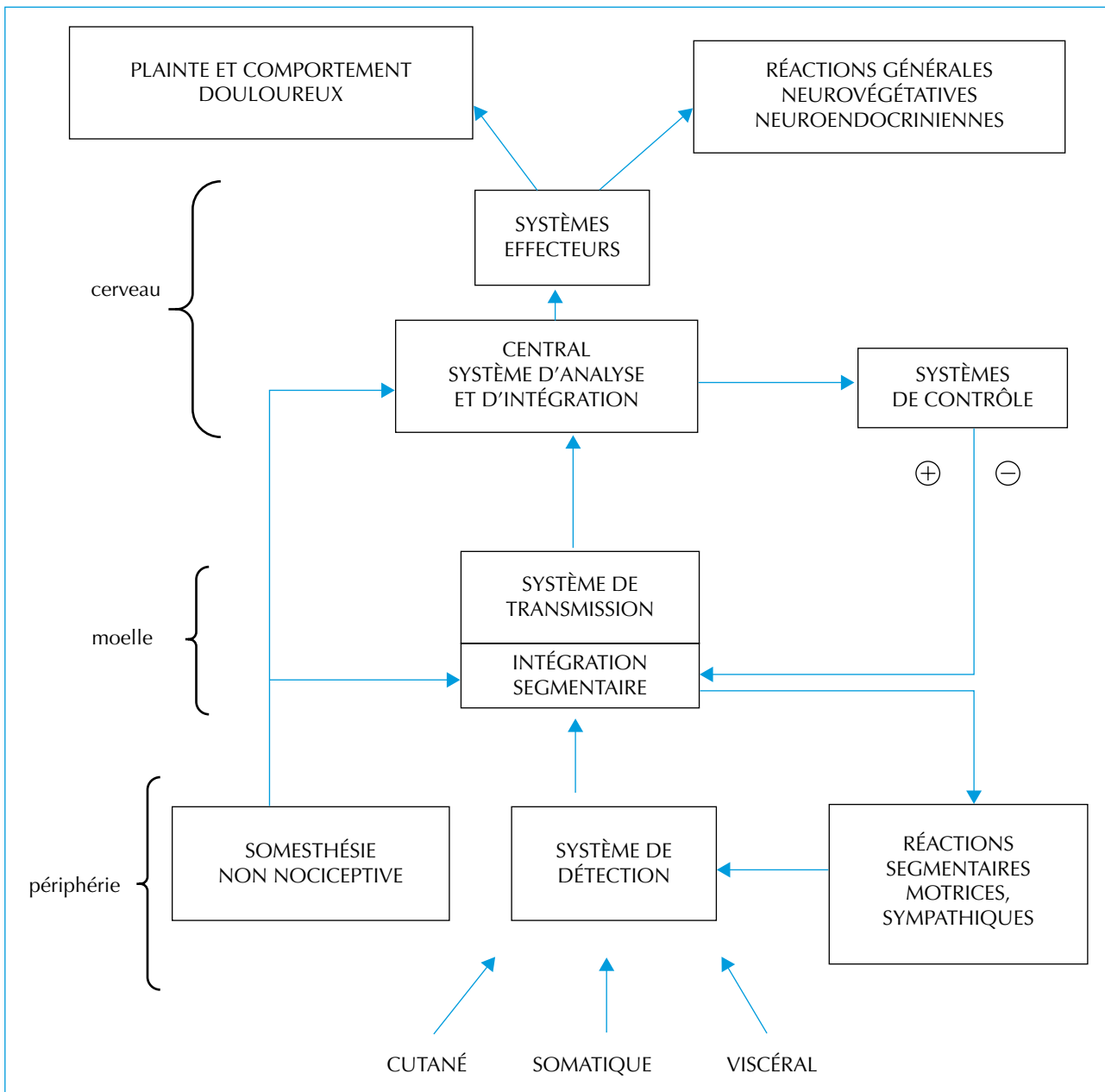


Figure 3. Schématisation des voies nociceptives.

– des nocicepteurs, due aux composants de la « soupe inflammatoire », avec, comme conséquence, l'hyperalgésie primaire, au lieu même du dégât. Elle se manifeste par une allodynie mécanique et une hyperalgésie mécanique et thermique qui traduisent un changement des propriétés des nocicepteurs [122] ;

– de tous les relais centraux, responsable de l'hyperalgésie secondaire, à distance du foyer lésionnel. La sensibilisation des neurones nociceptifs spinaux est le fait d'une libération soutenue de neurotransmetteurs [123],

les acides aminés excitateurs étant considérés comme des acteurs prépondérants de ce phénomène [124].

Les douleurs dites neuropathiques, terme générique qui recouvre de multiples entités physiopathologiques, s'accompagnent aussi d'anomalies fonctionnelles des relais centraux des voies nociceptives [125], entretenues et parfois initiées par les acides aminés excitateurs [124].

Il est d'autres situations où survient une sensibilisation des voies nociceptives centrales qui a pour traduction une hyperalgésie diffuse : c'est le cas lors de la tolérance et

surtout du sevrage aux opioïdes [126] où une fois de plus les acides aminés excitateurs sont impliqués ; c'est le cas des péritonites [115] où une inflammation séreuse est le *primum movens* et où les cytokines interviennent probablement ; c'est le cas de l'infection VIH où une implication des cellules immunitaires du système nerveux central est suspectée ; c'est plus banalement le cas des syndromes grippaux avec myalgies ; c'est aussi sans doute le cas de la fibromyalgie dans la physiopathologie de laquelle des anomalies des voies nociceptives ont été incriminées.

La physiopathologie « classique » de la sensibilisation fait en périphérie intervenir les composants de la soupe inflammatoire, les facteurs de croissance, et les cytokines. À l'échelon central, une place prépondérante est dévolue aux acides aminés excitateurs et à certains peptides. Mais l'extension topographique des douleurs, parfois très à distance du foyer initiateur, constitue une « anomalie » au regard de cette physiopathologie classique. Les situations de douleur et d'hyperalgésie diffuses qui viennent d'être évoquées ci-dessus semblent difficilement pouvoir n'être que le fait d'une sensibilisation des voies nociceptives à l'échelon spinal. D'autres relais sont vraisemblablement concernés. Une hypothèse alternative, et non exclusive, est celle d'une interaction entre le système nerveux central et le système immunitaire [115]. Il est d'autres situations d'observation plus courante, où le seul renforcement de l'efficacité synaptique entre afférences et neurones spinaux sensibilisés ne suffit pas à expliquer l'extension de l'hyperalgésie en dehors du territoire douloureux d'origine. Les douleurs référées, douleurs perçues à distance d'un foyer lésionnel, sont expliquées par des phénomènes de convergence viscéro-somatique, le plus souvent à l'échelon spinal. Mais, dans une algodystrophie par exemple, il est par ce mécanisme difficile d'expliquer l'extension à l'épaule d'une douleur primitivement localisée au poignet, même s'il est connu qu'une afférence donnée projette sur plusieurs myélomères. De la même façon, toujours dans cette pathologie, les extensions dites *en miroir* doivent relever d'autres mécanismes [127]. Les douleurs perçues très à distance, comme chez les amputés par exemple, sont attribuées à des phénomènes de réorganisation corticale [128]. Plus banalement, les sensations anormales douloureuses extensives à plusieurs myélomères contigus à partir d'un névrome relèvent vraisemblablement de mécanismes spinaux impliquant d'autres acteurs que les neurones, et en particulier les cellules gliales [129].

Les acteurs classiques de la sensibilisation centrale

Jusqu'à il y a peu, la sensibilisation des neurones spinaux était considérée comme relevant exclusivement de l'action des neurotransmetteurs et des neuromodulateurs libérés par des neurones (afférences, neurones post-synaptiques, interneurones, voies descendantes) [130]. Puis, très récemment, deux nouvelles familles de substan-

ces ont, sur la base d'arguments convaincants, été impliquées en tant qu'agents de sensibilisation spinale dans les douleurs chroniques nociceptives, les douleurs neuropathiques, ainsi que dans l'hyperalgésie observée dans les traitements opioïdes ou lors de phénomènes extensifs douloureux. Il s'agit d'une part des facteurs de croissance qui ont un effet sensibilisant à la fois périphérique, sur les nocicepteurs [131], et central, sur les neurones spinaux [132]. Il s'agit d'autre part des cytokines pro-inflammatoires, qu'elles soient synthétisées en périphérie d'où elles peuvent rejoindre le système nerveux central [115], ou qu'elles soient fabriquées par les cellules gliales au contact direct des synapses [133].

La conception « classique » de la sensibilisation à l'échelon spinal, le mieux connu et donc discuté ici, fait déjà appel à une neurochimie complexe :

1. Les terminaisons spinales des afférences nociceptives possèdent des récepteurs présynaptiques pour des substances excitatrices (glutamate, bradykinine, vanilloïdes, bombésine, ATP), qui facilitent la libération des neurotransmetteurs. Elles ont aussi des récepteurs pour des substances inhibitrices (neuropeptide Y, opioïdes, $\alpha 2$ -agonistes, GABA, galanine, acétylcholine, sérotonine, cannabinoïdes). Les petites fibres sont susceptibles de libérer des neurotransmetteurs excitateurs (glutamate, aspartate, substance P, neurokinine A, CGRP, ATP) alors que les grosses fibres libèrent des neurotransmetteurs inhibiteurs (galanine, somatostatine, adénosine).

2. Les interneurones, sous l'influence des afférences, des contrôles descendants, et de messagers rétrogrades (NO, prostaglandines), libérés par les neurones nociceptifs spinaux peuvent produire des transmetteurs excitateurs (CCK, dynorphine, NO), inhibiteurs (glycine, galanine, enképhalines, adénosine, neuropeptide Y, GABA, acétylcholine), ou à effet mixte (neuropeptides FF, orphaline).

3. Les voies descendantes libèrent des amines biogènes (sérotonine, noradrénaline, dopamine) et des peptides (substance P, CCK, TRH).

4. Les neurones à l'origine des faisceaux ascendants ont des récepteurs pour des neurotransmetteurs excitateurs (neurokinines, CGRP, acides aminés excitateurs, ATP, CCK, 5HT, PACAP, VIP, etc.) et pour des neurotransmetteurs inhibiteurs (galanine, somatostatine, opioïdes, GABA, adénosine, noradrénaline).

Les acides aminés excitateurs sont, dans cette conception, censés jouer un rôle prépondérant, comme indiqué dans la *figure 4*.

L'élément présynaptique libère du glutamate qui agit sur les récepteurs ionotropiques (récepteurs AMPA, récepteurs NMDA) et métabotropiques (récepteurs m-Glu) post-synaptiques mais aussi sur des récepteurs de cellules gliales. La sensibilisation de l'élément post-synaptique génère des messagers rétrogrades actifs sur l'excitabilité de l'afférence et aboutit à l'expression de gènes :

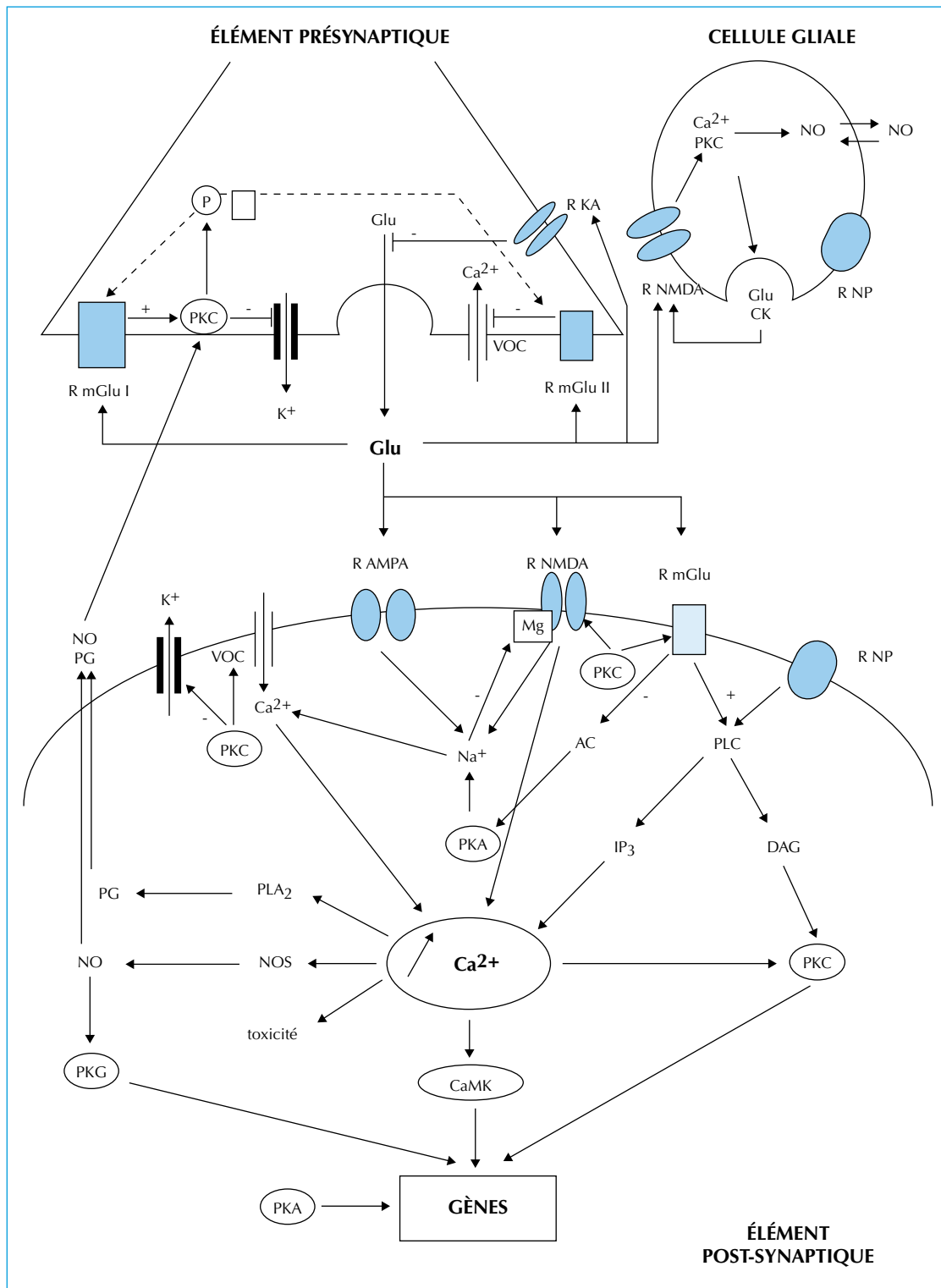


Figure 4. Physiopathologie « classique » de la sensibilisation spinale. AC : adénylate cyclase, AMPA : récepteur ionotrope au glutamate, CaMK : calcium calmoduline kinase, CK : cytokines, DAG : diacylglycérol, IP₃ : inositol triphosphonate, mGlu : récepteur métabotrope au glutamate, NO : oxyde nitrique, NP : neuropeptide, NOS : NO synthétase, P : substrat cible de la PKC, PG : prostaglandines, PKA : protéine kinase A, PKC : protéine kinase C, PKG : protéine kinase dépendante du GMPC, PLA₂ : phospholipase A₂, PLC : phospholipase C, R : récepteurs, VOC : canal voltage-dépendant.

1. Lors d'une stimulation nociceptive soutenue, la libération par les afférences de glutamate et de neuropeptides excitateurs aboutit à une sensibilisation des neurones nociceptifs spinaux et à un renforcement de l'efficacité synaptique [134, 135]. L'activation par le glutamate des récepteurs AMPA provoque une dépolarisation rapide qui est aussi le fait de l'ATP sur les récepteurs P2X. Cette dépolarisation assure la levée du bloc magnésien des récepteurs NMDA que le glutamate, en conjonction avec la glycine ou avec la D-sérine, peut activer, autorisant une entrée de calcium, elle-même accrue, via la synthèse d'IP3, par l'effet des neuropeptides excitateurs sur leurs récepteurs, et par l'effet du glutamate sur les récepteurs métabotropiques. Cette élévation de calcium entraîne la synthèse de messagers diffusibles (NO, PG) et provoque l'activation de kinases (PKC, CaMK) qui régulent en retour l'activité des récepteurs et qui modulent l'expression de gènes précoces (c-fos, c-jun, etc.) dont les protéines d'expression, en conjonction avec d'autres facteurs transactivants, induisent l'expression de gènes codant pour des neurotransmetteurs, leurs enzymes de synthèse et leurs récepteurs, ainsi que pour des protéines de structures.

2. Dans les douleurs neuropathiques, l'implication des récepteurs ionotropiques [136] et métabotropiques [137] est expérimentalement prouvée. La kétamine, bloquant canalaire des récepteurs NMDA, est efficace en administration aiguë et/ou chronique sur ces douleurs [124].

3. Enfin, la survenue de l'hyperalgésie et de la tolérance aux opioïdes fait aussi intervenir les récepteurs neuronaux aux acides aminés excitateurs [138].

Tous les états cliniques d'hyperalgésie sont concernés par l'implication des récepteurs aux acides aminés excitateurs. Cela a pour conséquence thérapeutique l'utilisation de plus en plus large de kétamine comme coanalgésique [134]. À l'échelon supraspinal, les récepteurs NMDA semblent cependant avoir un rôle dual plus complexe, dépendant du décours temporel [139], ce qui explique certaines observations anecdotiques d'exagération de la douleur sous kétamine. D'autres antagonistes ou modulateurs, si possible dépourvus d'effets secondaires, font l'objet de recherches [140]. Une piste thérapeutique récente concerne l'efficacité, chez l'animal, sur tous les types de douleur, de l'agmatine, neurotransmetteur qui a le triple avantage d'être inhibiteur de la NO synthétase, antagoniste des récepteurs NMDA, et agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques [141].

Le rôle des cytokines et des cellules gliales

Les cytokines sont des facteurs solubles à large spectre d'activité (paracrine, autocrine, juxtacrine, voire endocrine pour l'IL-1, l'IL-6 et le TNF), produits par l'activation de différents types cellulaires et impliqués, selon leur source, dans la réponse immunitaire, la réponse inflammatoire ou la stimulation de l'hématopoïèse. Elles sont

regroupées sous différentes appellations : les interleukines ou IL (23 identifiées à ce jour) n'ont ni parenté biochimique, ni spectre d'action unique et n'ont en commun que leur dénomination ; les interférons ou IFN regroupent des cytokines à activité antivirale ; les *colony stimulating factors* ou CSF sont impliqués dans l'hématopoïèse ; d'autres cytokines ont gardé leur dénomination première (*tumor necrosis factor* ou TNF, *leukemia inhibitory factor* ou LIF, etc.) ; parmi les facteurs de croissance, seul le TGF β (*transforming growth factor*) est considéré comme une cytokine. Les chémokines, médiateurs de bas poids moléculaire, sont de plus des attracteurs de monocytes et l'IL-8 en fait partie. Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) sont produites par les macrophages sous l'effet de toxines microbiennes mais aussi par d'autres types cellulaires (lymphocytes T, fibroblastes, cellules endothéliales). Au site d'infection elles participent à l'inflammation. Elles ont des effets sur le système nerveux central où elles sont responsables de la fièvre, de l'activation de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien, ainsi que du système nerveux sympathique [142]. Ces actions sur le système nerveux central ne relèvent pas que des cytokines synthétisées en périphérie : en effet, les cellules gliales synthétisent également des cytokines sous l'influence de virus ou de toxines bactériennes, mais aussi en situation de douleur soutenue, nociceptive ou neuropathique. Dès lors, ces situations de douleur sont d'une certaine façon pérennisées par une neuro-inflammation et/ou une activation neuro-immunitaire centrale [143]. Les liens entre système immunitaire et voies nociceptives se font à deux niveaux : en périphérie, où l'interaction entre peptides opioïdes et cellules immunes est connue de longue date [144] ; et en central, en particulier à l'échelon spinal où l'intervention des cellules gliales est depuis peu considérée comme prépondérante. Parmi celles-ci, ce sont les astrocytes et les cellules microgliales qui sont les plus impliqués dans l'activité et la plasticité des voies nociceptives [145]. L'activation des cellules gliales peut être repérée grâce à des marqueurs : GFAP (*glial fibrillary acid protein*) pour les astrocytes ; fixation d'anticorps sur des témoins de l'activité immunitaire pour les cellules microgliales (anticorps OX-42 sur les récepteurs de type 3 au complément ; anticorps OX-6 pour l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité de classe 3). Ces marqueurs ne donnent d'information ni sur la nature, ni sur la quantité des substances libérées par des cellules gliales. Les arguments en faveur du rôle des cellules gliales dans les douleurs « pathologiques » sont nombreux :

1. Les cellules gliales possèdent des récepteurs pour des neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués dans le traitement de l'information nociceptive à l'échelon spinal. Il existe des récepteurs aux neurokinines, NK-1 sur les cellules microgliales [146] et NK-2 sur les astrocytes des couches superficielles de la moelle. L'activation de ces récepteurs potentialise les effets de l'IL-1 β , du TNF α ,

du TGF β et des PGE $_2$. Les cellules gliales possèdent également des récepteurs aux acides aminés excitateurs [147], à l'ATP, à la galanine, à la CCK, au PACAP, au CGRP, aux opioïdes, aux amines biogènes, et aux neurotrophines.

2. Les cellules gliales possèdent des transporteurs membranaires pour le glutamate et les amines biogènes, ce qui leur permet d'influer sur la concentration synaptique de ces transmetteurs.

3. Les cellules gliales ont des récepteurs aux cytokines [148], tout comme les neurones. Elles sont donc capables de réagir aux cytokines qu'elles libèrent, mais aussi en ce qui concerne les cellules microgliales, à une chémokine soluble, la fractalkine, libérée par les neurones activés. Cette cytokine, considérée comme pouvant atténuer l'activation des cellules gliales, est pronociceptive en injection intrathécale.

4. Les cellules gliales synthétisent des neurotransmetteurs qu'elles libèrent en cas d'activation. Parmi ceux-ci figurent les acides aminés excitateurs et la D-sérine, coagoniste du glutamate sur le site modulateur glycine des récepteurs NMDA. Elles synthétisent aussi des PG, grâce à la présence des deux isoformes de cyclo-oxygénase, du NO, des radicaux libres et des neurotrophines. Toutes ces substances, libérées du fait de l'action des neurotransmetteurs issus des afférences, facilitent en retour cette libération par un mécanisme de rétrocontrôle positif, et activent les neurones nociceptifs spinaux. Mais leur potentialité de cellules immunocompétentes, non exprimée lorsque le système nerveux est intact [149], permet aux cellules gliales activées de libérer des cytokines pro-inflammatoires, des molécules d'adhésion et du complément. Les récepteurs sont présents non seulement sur les cellules gliales elles-mêmes, mais aussi sur les neurones. L'action des cytokines sur les récepteurs neuronaux active le facteur de transcription NF- κ B qui contrôle, entre autres, l'expression des gènes pour la COX-2, la NOS, l'IL-6, et les dynorphines plus pronociceptives qu'antinoceptives.

5. L'activation des cellules gliales induit une dépolarisation membranaire et une élévation de la concentration cytosolique de calcium qui relève plus d'une mobilisation des stocks intracellulaires que d'une entrée de calcium extracellulaire. Les canaux calciques voltage-dépendants membranaires sont, sur les astrocytes, exprimés lors d'une sollicitation soutenue. Les variations de concentration du calcium intracellulaire se font dès lors sous forme d'oscillations qui, grâce à la présence de pores ioniques ou *gap junctions* et à une communication purinergique, peuvent se propager entre les cellules gliales [150]. De fait, des cellules gliales distantes de celles qui ont été initialement activées vont libérer des neurotransmetteurs qui eux-mêmes vont activer des neurones distants [151]. Ainsi la sensibilisation des neurones nociceptifs spinaux peut-elle se propager de proche en proche.

6. L'activation des cellules gliales est patente dans de nombreuses situations de douleurs nociceptives toniques accompagnées d'hyperalgésie. C'est le cas lors de l'injection intraplantaire de formol ou de carragénine chez le rat. L'élévation des marqueurs d'activité des cellules gliales semble corrélée à l'intensité du dégât tissulaire. L'activation gliale est manifeste même si l'allodynie et l'hyperalgésie sont atténuées par une analgésie préventive. Elle s'accompagne d'une libération d'IL-1 β qui, à faible concentration, est analgésiante, contrairement aux fortes doses qui, en conjonction avec le TNF α , sont pronociceptives [152]. Les agents qui empêchent l'activation des cellules gliales et ceux qui contrecarrent les effets des cytokines pro-inflammatoires atténuent l'hyperalgésie et l'allodynie.

7. De même, l'activation des cellules gliales et l'intervention des cytokines sont expérimentalement prouvées dans les douleurs neuropathiques périphériques. Ici aussi, les bloquants de l'activation gliale et les antagonistes des cytokines [153] sont antalgiques.

8. Enfin, l'hyperalgésie due à l'action spinale des dynorphines, et celle observée lors de la tolérance à la morphine [154] impliquent également les cellules gliales et les cytokines.

9. Cette intervention des cytokines et des cellules gliales a des implications thérapeutiques potentielles dans le traitement des douleurs « pathologiques ». Les antagonistes des cytokines pro-inflammatoires (anticorps neutralisants, récepteurs solubles, protéines antagonistes sur les récepteurs) ne franchissent pas la barrière hémato-méningée. La thalidomide est un bloquant du TNF α . Les inhibiteurs de la MAP kinase p 38 bloquent la synthèse des cytokines pro-inflammatoires et la signalisation liée à l'activation de leurs récepteurs. Les dérivés des xanthines suppriment l'activation des cellules gliales, facilitent la recapture du glutamate, la production de cytokines anti-inflammatoires et d'adénosine et atténuent les douleurs neuropathiques chez l'animal [155]. Les corticoïdes sont des inhibiteurs de l'activation du facteur de transcription NF- κ B et ont à ce titre des effets antalgiques. Ces effets permettent de mieux comprendre l'action antalgique de fortes doses de corticoïdes dans diverses variétés de douleurs, ce qui est en contradiction avec le bénéfice allégué des faibles doses dans la fibromyalgie [105].

Les situations de douleurs avec hyperalgésie

Dans toutes les situations de douleurs avec hyperalgésie (stimulation nociceptive tonique, lésion/irritation du système nerveux périphérique, hyperalgésie due aux morphiniques, douleurs diffuses), le schéma physiopathologique classique mérite d'être complété parce que les cellules gliales interviennent à l'échelon spinal, et sans doute aussi à l'échelon supraspinal :

– soit comme agents facilitateurs et pérennisants d'une activité exagérée des afférences, d'une activité anormale

des afférences, ou d'une excitabilité anormale des neurones spinaux ;

– soit comme agents initiateurs lors d'une infection virale du système nerveux, du fait des capacités immunitaires des cellules gliales ;

– et comme agents d'extension des douleurs du fait des capacités de communication des astrocytes entre eux.

De plus, cette intervention des cellules gliales relie les anomalies des voies nociceptives à l'activation immunitaire et permet de réconcilier les deux hypothèses physiopathologiques.

Y a-t-il sensibilisation des voies nociceptives chez les patients atteints de fibromyalgie ?

Un état « d'hyperalgésie » diffuse a déjà été évoqué il y a quelques années [156-158] pour expliquer le syndrome douloureux observé lors d'une fibromyalgie. Aujourd'hui, de nombreux arguments plaident en faveur d'anomalies des voies nociceptives, mais seulement chez certains patients. Ils sont de plusieurs types.

Arguments cliniques et psychophysiologiques

La douleur spontanée décrite par les patients est en soi, même si rien ne peut l'objectiver, un argument en faveur d'un état d'hyperalgésie. Les douleurs accrues à l'effort ou lors d'autres situations stressantes sont à considérer sous le même angle. Les douleurs expérimentalement provoquées, que ce soit par la pression [20, 42, 79, 157], le chaud ou le froid [20, 159], l'ischémie par garrot [20], l'injection intramusculaire d'algogènes [44, 80, 81] sont toujours plus intensément ressenties que chez les témoins, et cela est vérifié par les potentiels évoqués [160] et par l'imagerie [69]. Le phénomène dit de « sommation spatiale » qui est la première étape obligée mais non suffisante de la sensibilisation des voies nociceptives est plus prononcé chez les patients atteints de fibromyalgie. Cette sommation spatiale, atténuable par les contrôles inhibiteurs diffus d'origine nociceptive chez les hommes, ne l'est que peu chez les femmes, et encore moins chez les fibromyalgiques [161, 162]. L'atténuation par le placebo ou par le fentanyl de cette sommation est identique chez les témoins et les fibromyalgiques, ce qui signifie qu'elle n'est pas *a priori* le fait d'un déficit des contrôles nociceptifs [159], mais plutôt l'expression d'une réactivité accrue à la stimulation. Par ailleurs, contrairement à ce qui était attendu au vu de l'augmentation de la douleur signalée par les patients lors de l'activité physique, cette activité physiologique (par opposition aux stimuli expérimentaux) n'accroît pas la sommation spatiale [163]. L'hypervigilance diffuse décrite chez les patients est sans doute en partie en cause, à moins que les deux ne relèvent d'une cause commune [164]. Dans certains syndromes douloureux souvent présents chez les patients souffrant de fibromyalgie, syndrome du côlon irritable [165], ou syndrome prémenstruel [166], il existe une hypersensibilité aux stimulations locales ou exercées à distance.

Arguments électrophysiologiques

La stimulation électrique transcutanée, technique antalgique, est susceptible d'augmenter les douleurs chez les patients ayant une allodynie et/ou une hyperalgésie, et une telle exagération a été observée chez les patients fibromyalgiques [167], avec extension topographique de la douleur et post-effet « négatif ». Lors de la réalisation de potentiels évoqués nociceptifs au laser, il a été décrit des potentiels tardifs correspondant à une activation anormale des voies nociceptives [168], surtout si la stimulation est appliquée sur les points gâchettes [169].

Arguments neurochimiques

Outre les anomalies déjà citées et concernant les cytokines [5, 67, 68, 95, 112, 113, 162], on retrouve chez les patients fibromyalgiques des anomalies concernant des substances considérées comme des neurotransmetteurs et/ou des neuromodulateurs.

Dans le sang, ni les endorphines [170], ni la substance P [171] ne sont significativement modifiées par rapport à ce qui est noté chez des témoins. En revanche, il existe un déficit en tryptophane [172, 173] et en sérotonine [173], acide aminé intervenant dans le contrôle nociceptif et dans la régulation du sommeil. Dans le LCR, on retrouve une élévation du taux de substance P [174, 175], de NGF [176], et une chute de la concentration en Met-enképhaline [175], en sérotonine et en ses métabolites [177]. Par ailleurs, des anomalies génétiques concernant la sérotonine ont été décrites [12, 178], ce qui, en conjonction avec l'efficacité antalgique des sétrons (voir ci-dessous) et des antidépresseurs, plaide en faveur d'une perturbation des contrôles nociceptifs. Enfin, chez les patients chez lesquels la fibromyalgie est associée à un autre syndrome douloureux, la douleur est corrélée à une augmentation du taux de métabolites des acides aminés excitateurs, du taux d'arginine (précurseur de NO), et de glycine (coagoniste du récepteur NMDA) dans le LCR, ce qui est une traduction biochimique de la sensibilisation des voies nociceptives [179].

Arguments dérivés de l'imagerie fonctionnelle

Depuis l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale, tous les syndromes douloureux font l'objet d'explorations qui, en général, révèlent que les aires concernées par le traitement de l'information nociceptive réagissent de façon anormale, ce dont on aurait pu se douter ! Les noyaux thalamiques sont spontanément, comme chez d'autres douloureux chroniques, le siège d'une hypoperfusion en PET-scan dans la fibromyalgie [69, 112]. L'IRM fonctionnelle effectuée lors de stimuli nocifs à type de pression [180] ou de douleur post-ischémique [181] révèle qu'en plus des aires sollicitées chez les témoins (cortex moteur, cortex prémoteur, lobe pariétal, cortex cingulaire, cortex somesthésique), d'autres aires sont activées chez les fibromyalgiques (noyau caudé, putamen, thalamus). Il y a donc, spécifi-

quement chez les fibromyalgiques, une intégration anormale des messages nociceptifs, à laquelle le cortex moteur lui-même participe [182].

Y a-t-il une prédisposition génétique aux anomalies des voies nociceptives ?

Dans de nombreux syndromes douloureux idiopathiques (fibromyalgie, syndrome du côlon irritable, vestibulite vulvaire, dysfonctionnement de l'articulé temporo-mandibulaire, certaines céphalées), on retrouve une notion d'hyperalgésie diffuse avec abaissement des seuils de détection et de tolérance à la douleur, et avec une perturbation des contrôles endogènes de la nociception [183]. Plusieurs anomalies ont été décrites comme pouvant potentiellement favoriser cet état de fait ; elles concernent les gènes codant pour la catéchol-O-méthyltransférase [184], le récepteur β -adrénergique, le transporteur de la sérotonine, l'IL-1, le récepteur aux glucocorticoïdes, la monoamine oxydase A, etc. Chez certains patients atteints de fibromyalgie, l'anomalie concernant la COMT est présente. Or une telle anomalie affecte les transmissions noradrénergiques et dopaminergiques, et, de fait, la neurotransmission opioïdérique inhibitrice endogène [185].

En résumé

Il faut d'abord rappeler, comme cela a déjà été souligné, que les critères définissant la fibromyalgie et ayant servi dans toutes ces études à sélectionner les patients font que la population étudiée n'est pas totalement homogène. Néanmoins, il existe indiscutablement chez certains patients une hyperalgésie cliniquement et électrophysiologiquement évidente. Le lien avec des anomalies biochimiques ou d'imagerie est plus difficile à affirmer avec force, dans la mesure où la plupart des auteurs se sont contentés de comparer les fibromyalgiques à des témoins : il est impossible d'affirmer que d'autres patients douloureux ne présentent pas de telles anomalies. En d'autres termes, la spécificité de la causalité reste à démontrer. En ce sens, l'efficacité de certaines thérapeutiques, aussi bien sur le syndrome douloureux que sur d'autres symptômes comme les troubles du sommeil, peut constituer un argument indirect en faveur de tel ou tel mécanisme causal [186].

Implications thérapeutiques

De multiples propositions antalgiques ont été faites, rejetées ou prônées, au vu d'essais thérapeutiques pas toujours bien conduits au regard de la médecine factuelle. En outre, le profil psychologique d'une bonne partie des patients conduit chez 40 % d'entre eux à une non-observance de la prescription [187]. On ne peut tirer de conclusions que d'un essai rigoureux, la généralisation à toute une population de patients méritant de plus d'être évaluée avec un œil critique. Ainsi, par exemple, il est classique de dire que les antalgiques banals s'avèrent le

plus souvent inefficaces, alors qu'à notre connaissance aucune étude rigoureuse ne vient soutenir cette assertion.

AINS

Les AINS inhibent les cyclo-oxygénases. Le site d'action des AINS est principalement périphérique, sur des phénomènes inflammatoires. Néanmoins, on sait que les prostaglandines participent à la sensibilisation spinale et supraspinale des voies nociceptives au titre de messagers rétrogrades synthétisés aussi bien par les neurones que par les cellules gliales. Les AINS devraient donc logiquement avoir un effet antalgique dans l'hypothèse de la sensibilisation des voies nociceptives. L'ibuprofène a une efficacité modeste [188], un peu plus prononcée s'il est associé à un anxiolytique [189]. Ces études datent déjà, et il serait sans doute intéressant de tester les nouveaux AINS spécifiques de la COX-2 au cours d'études randomisées.

Opioides

L'administration d'opioïdes à des patients souffrant de douleurs chroniques non cancéreuses fait l'objet d'âpres débats, et nécessite une rigueur dans la sélection et le suivi des patients [190]. Les publications concernant l'administration intraveineuse de morphine ont plus été réalisées dans le cadre d'une analyse des mécanismes des douleurs que dans une optique de traitement [191, 192], et tous les patients ne répondent pas de la même façon aux opioïdes. La prescription d'opioïdes forts au long cours est sûrement à éviter, et cela a été souligné par l'Afssaps. Parmi les opioïdes faibles qui tous ont été testés par les patients, le seul qui semble sortir du lot est le tramadol, eu égard vraisemblablement à son action aminergique [193].

Antidépresseurs

Ils ont été abordés plus haut. Il convient de rappeler que leur efficacité, discutée [74-76], relève en partie de leur action sur les amines biogènes participant au contrôle nociceptif. Dans l'optique d'un dysfonctionnement des voies sérotoninergiques, les antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine devraient s'avérer efficaces. Mais les résultats des études sont nuancés à cet égard [194], les faibles doses ayant un effet sur le sommeil, et des doses plus élevées un effet antalgique [195].

Récemment, un neuroleptique atypique, l'olanzapine, a été testé chez une cinquantaine de patients, à des posologies quotidiennes de 5 à 10 mg : il a été noté une nette amélioration des douleurs et de la qualité de vie, mais au prix d'effets secondaires (sommolence, prise de poids) chez près de 25 % des patients [77].

Sétrons

Les sétrons sont des antagonistes 5HT-3 utilisés initialement pour traiter les nausées des patients recevant de la chimiothérapie. Les résultats sont encourageants [196-198] dans la mesure où une administration de quelques jours réduit sensiblement le syndrome douloureux pour plusieurs semaines chez les répondeurs qui représentent

environ 75 % des patients. L'absence d'effet d'une injection intramusculaire d'une faible dose dans un muscle douloureux [199] confirme que la cible d'action est bien le système nerveux central.

Modulateurs des récepteurs aux neurokinines [200]

La possible implication de la substance P ouvre des perspectives théoriques quant à la modulation de ce peptide. L'administration intrathécale qui a été proposée, ne va pas sans poser des problèmes. Les α_2 -mimétiques, comme la tizanidine, ont, entre autres, la propriété d'atténuer la libération de substance P par les afférences primaires. Cela a été confirmé chez les patients par dosage dans le LCR, après administration par voie orale au cours d'une étude ouverte, avec une amélioration parallèle de la douleur et des troubles du sommeil.

Modulateurs des récepteurs NMDA

Les antagonistes bloquants canaux des récepteurs NMDA actuellement disponibles sont peu nombreux (kétamine, dextrométhorphan, amantadine, méthadone) et aucun n'a d'AMM pour le traitement des douleurs « pathologiques », même si leur efficacité dans ce domaine est prouvée [134].

Dans le cadre du traitement du syndrome douloureux des fibromyalgies, l'usage de la kétamine paraît prometteur [13]. L'administration intraveineuse de brève durée [81, 191, 192, 201] permet de constater qu'il y a des patients répondeurs (environ 60 % d'entre eux) chez lesquels la kétamine atténue les douleurs spontanées ainsi que les douleurs provoquées par l'injection intramusculaire de NaCl à 9 %. C'est principalement le phénomène de sommation spatiale qui est atténué. L'analgésie provoquée par la kétamine relève de plusieurs mécanismes : inhibition des canaux sodium, inhibition de canaux potassiques activateurs de canaux calciques ; inhibition de la recapture neuronale de sérotonine et de noradrénaline ; facilitation de l'action du GABA ; blocage non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate ; probable interférence avec d'autres récepteurs au glutamate. Dans le traitement des douleurs neuropathiques, il a été constaté des effets durables, de plusieurs semaines, après administration intraveineuse de quelques jours. L'administration intraveineuse, pendant 3 jours, de kétamine à raison de 1 mg/kg/jour confirme l'existence de patients répondeurs (45 % des patients répondant aux critères diagnostiques de la fibromyalgie) qui sont soulagés pour des périodes de 8 à 12 semaines, avec parallèlement amélioration du sommeil et de la qualité de vie [14].

Le dextrométhorphan est apparemment moins efficace sur l'ensemble des patients [202]. Si l'on sélectionne les répondeurs par un test intraveineux à la kétamine, le traitement oral par dextrométhorphan semble prometteur.

Gabapentine et prégabaline

Ces deux antiépileptiques ont une large place dans le traitement des douleurs chroniques, essentiellement neu-

ropathiques, leur action inhibitrice sur les canaux calciques voltage-dépendants ayant pour effets une moindre libération des neurotransmetteurs et une atténuation des phénomènes de sensibilisation des voies nociceptives [203].

La gabapentine a été largement utilisée, avec de bons résultats, mais dans de petites séries ; une étude multicentrique américaine a été initiée au printemps 2006. La prégabaline a également fait l'objet de petites études, et là aussi, il y a une amélioration de la qualité de vie, et une réduction des douleurs [204].

Autres traitements

La littérature, en particulier celle consultable auprès des associations de patients, ou sur Internet, fourmille de propositions thérapeutiques non validées : sélénium, cocktail de vitamines, mélatonine, éviction des acides aminés excitateurs de l'alimentation, etc.

Et les troubles du sommeil ?

La fibromyalgie pourrait être envisagée comme la conséquence d'un trouble primitif du sommeil, puisque, comme cela a été mentionné plus haut, la privation de sommeil reproduit un tableau clinique proche de la fibromyalgie. Inversement, les douleurs peuvent entraîner des troubles du sommeil. On pourrait effectivement abonder dans ce sens dans la mesure où les traitements efficaces sur les douleurs (sétrons, antagonistes NMDA) améliorent le sommeil. Ce serait oublier que ces médicaments peuvent avoir en soi un effet régulateur sur le sommeil. La prise en charge des patients suppose de toute façon d'améliorer le sommeil, d'où la proposition toujours retrouvée d'administrer des somnifères inducteurs de sommeil.

Conclusion : Est-ce un tout ?

La vraie bonne question est sûrement celle-ci. Nous aurions pu citer encore de nombreuses publications thérapeutiques (éviction alimentaire des acides aminés excitateurs, traitement par Super Malic[®], administration de nutriments vitaminés, thérapie par laser, etc.) s'appuyant toutes sur une vision réductrice et parcellaire de la fibromyalgie qui tire des conclusions à partir d'observations ponctuelles.

Douleur, troubles du sommeil, asthénie sont intimement liés, et ce n'est pas la polémique de « l'œuf ou de la poule » qui permettra de faire la part des choses, car peut-être ces manifestations ont-elles une cause commune.

Mais il y a indiscutablement plusieurs types de patients parmi ceux que sélectionnent les critères de l'ACR. Ceux qui réagissent aux sétrons et aux antagonistes NMDA ont apparemment une perturbation du fonctionnement des voies nociceptives. *Quid* des non-répondeurs ? Sont-ils plutôt du côté de la psychopathologie, là où les répondeurs seraient du côté de l'organicité ? Notre expérience

nous amène à penser que les masques de la fibromyalgie sont multiples.

Il faut donc admettre qu'il s'agit d'un tout, et que la prise en charge des patients ne peut dès lors qu'être globale, incluant une analyse de tous les déterminants du syndrome douloureux et une évaluation psychologique de tous les patients. Le propos de cet exposé n'est pas d'approfondir cet aspect psychologique, mais, indiscutablement, tous les patients, surtout ceux qui le réfutent le plus, auront, s'ils veulent en sortir, besoin de cette approche !

Références

1. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome : an emerging but controversial condition. *JAMA* 1987 ; 257 : 2782-7.
2. Goldenberg DL. Fibromyalgia syndrome a decade later : What have we learned ? *Arch Intern Med* 1999 ; 159 : 777-85.
3. Pillemer SR. *The fibromyalgia syndrome*. New-York : The Harworth Medical Press, Inc., 1994 ; (184 p).
4. Lund I, Lundeberg T, Carleson J, Sönnnerfors H, Uhrlin B, Svensson E. Corticotropin releasing factor in urine – A possible biochemical marker of fibromyalgie. Responses to massage and guided relaxation. *Neurosci Lett* 2006 ; 403 : 166-71.
5. Laske C, Stransky E, Eschweiler GW, et al. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J Psychiatr Res* 2006.
6. Fitzcharles MA, Boulos P. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome : analysis of referrals. *Rheumatol* 2003 ; 42 : 263-7.
7. Hadler NM. Fibromyalgia : la maladie est morte, vive la maladie ! *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1250-2.
8. Le Goff P. Is fibromyalgia a muscle disorder ? *Joint Bone Spine* 2006 ; 73 : 239-42.
9. Branco J, Atalaia A, Paiva T. Sleep cycles and alpha-delta sleep in fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1994 ; 21 : 1113-7.
10. Dessein PH, Shipton EA, Stanwix AE, Joffe BI. Neuroendocrine deficiency-mediated development and persistence of pain in fibromyalgia : a promising paradigm ? *Pain* 2000 ; 86 : 213-5.
11. Houvenagel E. Les mécanismes de la douleur de la fibromyalgie. *Rev Rhum* 1999 ; 66 : 105-10.
12. Bondy B, Spaeth M, Offenbaecher M, et al. The T102-C polymorphism of the 5HT2A receptor gene in fibromyalgia. *Neurobiological Dis* 1999 ; 6 : 433-9.
13. Henriksson KG, Sorensen J. The promise of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin N Am* 2002 ; 28 : 343-51.
14. Muller A, Remp C, Kopferschmitt J, et al. Effets de la kétamine administrée par voie veineuse pendant trois jours sur les douleurs de fibromyalgie. Étude en double-aveugle, cross-over, versus placebo. *Douleurs* 2005 ; 6(3) : 151-9.
15. American College of Rheumatology. Criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 160-72.
16. Gracely RH, Grant MAB, Giesecke T. Evoked pain measures in fibromyalgia. *Best practice & research clinical rheumatology* 2003 ; 17(4) : 593-609.
17. Petzke F, Harris RE, Williams DA, Clauw DJ, Gracely RH. Differences in unpleasantness induced by experimental pressure pain between patients with fibromyalgia and healthy controls. *Eur J Pain* 2005 ; 9 : 325-35.
18. Buslika D, Neumann L, Odes LR, Schleifer E, Depsames R, Abu-Shakra M. The prevalence of musculoskeletal pain and fibromyalgia in patients hospitalised on internal medicine wards. *Semin Arthritis Rheum* 2001 ; 30 : 411-7.
19. Reilly PA, Littlejohn GO. Peripheral arthralgic presentation of fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 281-3.
20. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002 ; 100 : 259-69.
21. Nicassio PM, Moxham EG, Schuman CE, Gevirtz RN. The contribution of pain, reported sleep quality, and depressive symptoms to fatigue in fibromyalgia. *Pain* 2002 ; 10 : 271-9.
22. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Force production capacity and acute neuromuscular responses to fatiguing loading in women with fibromyalgia are not different from those of healthy women. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1277-82.
23. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with "fibrositis syndrome" and healthy subjects. *Psychosom Med* 1975 ; 37 : 341-57.
24. Sandberg M, Larsson B, Lindberg LG, Gerdle B. Different pattern of blood flow response in the trapezius muscle following needle stimulation (acupuncture) between healthy subjects and patients with fibromyalgia and work-related trapezius myalgia. *Eur J Pain* 2005 ; 9 : 497-510.
25. Elvin A, Siösteen AK, Nilsson A, Kosek E. Decreased muscle blood flow in fibromyalgia patients during standardised muscle exercise : a contrast media enhanced colour Doppler study. *Eur J Pain* 2006 ; 10 : 137-44.
26. Mc Iver KL, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain* 2006 ; 120 : 161-9.
27. Drewes AM, Gade J, Nielsen KD, Bjerregard K, Taagholt SJ, Svendsen L. Clustering of sleep electroencephalographic patterns in patients with the fibromyalgia syndrome. *Br J Rheumatol* 1995 ; 34 : 1151-6.
28. May KP, West SG, Baker MR, Everett DW. Sleep apnea in male patients with the fibromyalgia syndrome. *Am J Med* 1993 ; 94 : 505-8.
29. Yunus MB, Aldag JC. Restless legs syndrome and leg cramps in fibromyalgia syndrome : a controlled study. *Br Med J* 1996 ; 312 : 1339.
30. Nishikai M, Tomomatsu S, Hankins RW, et al. Autoantibodies to a 68/48 kDa protein in chronic fatigue syndrome and primary fibromyalgia : a possible marker for hypersomnia and cognitive disorders. *Rheumatol* 2001 ; 40 : 806-10.
31. Lentz ML, Landis CA, Rothermel J, Shaver JLF. Effects of selective slow wave sleep disruption on musculoskeletal pain and fatigue in middle age women. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1586-92.
32. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet* 1999 ; 354 : 1435-9.
33. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, et al. Symptoms of Raynaud's syndrome in patients with fibromyalgia. A study utilizing the Nielsen test, digital photoplethysmography, and measurements of platelet alpha 2-adrenergic receptors. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 264-9.
34. Calvo-Alen J, Bastian HM, Straaton KV, et al. Identification of patient subsets among those presumptively diagnosed with, referred, and/or followed up for systemic lupus erythematosus at a large tertiary care center. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 1475-84.

35. Landro NI, Stiles TC, Sletvold H. Memory functioning in patients with primary fibromyalgia and major depression and healthy controls. *J Psychosom Res* 1997 ; 42 : 297-306.
36. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ. Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 2125-33.
37. Mac Cracken LM, Iverson GL. Predicting complaints of impaired cognitive functioning in patients with chronic pain. *J Pain Symptom Manage* 2001 ; 21 : 392-6.
38. Elert J, Kendall SA, Larsson B, et al. Chronic pain and difficulty in relaxing postural muscles in patients with fibromyalgia and chronic whiplash associated disorders. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1361-8.
39. Keidel M, Rieschke P, Stude P, et al. Antinociceptive reflex alteration in acute posttraumatic headache following whiplash injury. *Pain* 2001 ; 92 : 319-26.
40. Cohen H, Neumann L, Shore M, et al. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia : application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum* 2000 ; 29 : 217-27.
41. Naschitz JE, Rozenbaum M, Rosner I, et al. Cardiovascular response to upright tilt in fibromyalgia differs from that in chronic fatigue syndrome. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1356-60.
42. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, et al. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects : identification of subgroups. *Clin J Pain* 2001 ; 17 : 316-22.
43. Anders C, Sprott H, Scholle HC. Surface EMG of the lumbar part of the erector trunci muscle in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 : 453-5.
44. Martinez-Lavin M, Vidal M, Barbosa RE, et al. Norepinephrine-evoked pain in fibromyalgia. A randomized pilot study. *BMC Musculoskelet Disord* 2002 ; 3 : 2.
45. Carillo-de-la-Peña MT, Vallet M, Pérez MI, Gomez-Perretta C. Intensity dependence of auditory-evoked potentials in fibromyalgia patients : a test of the generalized hypervigilance hypothesis. *J Pain* 2006 ; 7(7) : 480-7.
46. Chang L, Mayer EA, Johnson T, et al. Differences in somatic perception in female patients with irritable bowel syndrome with and without fibromyalgia. *Pain* 2000 ; 84 : 297-307.
47. Peters ML, Vlaeyen JW, Van Drunen C. Do fibromyalgia patients display hypervigilance for innocuous somato-sensory stimuli ? Application of a body-scanning reaction-time paradigm. *Pain* 2000 ; 83 : 283-92.
48. Hudson JI, Goldenberg DL, Pope HG, et al. Comorbidity of fibromyalgia with medical and psychiatric disorders. *Am J Med* 1992 ; 92 : 363-7.
49. Ahles TA, Khan SA, Yunus MB, et al. Psychiatric status of patients with primary fibromyalgia, patients with rheumatoid arthritis, and subjects without pain : a blind comparison of DSM-III diagnoses. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1721-6.
50. Aaron LA, Burke MM, Buchwald D. Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Arch Intern Med* 2000 ; 160 : 221-7.
51. Wolak T, Weitzmann S, Harman-Boehm I, et al. Prevalence of fibromyalgia in type 2 diabetes mellitus. *Harefuah* 2001 ; 140 : 1006-9.
52. Wienfield JB. Does pain in fibromyalgia reflect somatization ? *Art Rheum* 2001 ; 44 : 751-3.
53. Wienfield JB. Psychological determinants of fibromyalgia. *Curr Rev Pain* 2000 ; 4 : 276-86.
54. Barsky AJ, Borus JF. Functional somatic syndromes. *Intern Med* 1999 ; 130 : 910-21.
55. Muller A. Porter plainte : le discours des patients douloureux chroniques. *Cah Anesthesiol* 1996 ; 45 : 357-62.
56. Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, et al. Perceived physical and emotional trauma as precipitating events in fibromyalgia : associations with health care seeking and disability status but not pain severity. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 453-60.
57. Kersch BC, Bradley LA, Alarcon GS, et al. Psychosocial and health variables independently predict health care seeking in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001 ; 45 : 362-71.
58. Imbierowicz K, Egle UT. Childhood adversities in patients with fibromyalgia and somatoform pain disorder. *Eur J Pain* 2003 ; 7 : 113-9.
59. Mac Beth J, Mac Farlane GL, Benjamin S, et al. The association between tender points, psychological distress, and adverse childhood experience. A community based study. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 1397-404.
60. Wolfe F, Hawley DJ. Evidence of disordered symptom appraisal in fibromyalgia : increased rates of reported comorbidity and comorbidity severity. *Clin Exp Rheumatol* 1999 ; 17 : 297-303.
61. Croft P, Schollum J, Silman A. Population study of tender point counts and pain as evidence of fibromyalgia. *Br Med J* 1994 ; 309 : 696-9.
62. Ciccone DS, Elliot DK, Chandler HK, Nayak S, Raphael KG. Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. A test of the trauma hypothesis. *Clin J Pain* 2005 ; 21 : 378-86.
63. Okiguji A, Turk DC, Sherman JJ. Evaluation of the relationship between depression and fibromyalgia syndrome : why aren't all patients depressed ? *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 212-9.
64. Simon JE, Von Korff M, Picinelli M, et al. An international study of the relation between somatic symptoms and depression. *N Engl J Med* 1999 ; 341 : 1329-35.
65. Dijkstra A, Vlaeyen JWS, Rijnen H, Nielson W. Readiness to adopt the self-management approach to cope with chronic pain in fibromyalgia. *Pain* 2001 ; 90 : 37-45.
66. White KP, Nielson WR, Harth M, et al. 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.
67. Wallace DJ, Linker-Israeli M, Hallegua D, et al. Cytokines play an aetiopathogenic role in fibromyalgia : a hypothesis and pilot study. *Rheumatol* 2001 ; 40 : 743-9.
68. Gur A, Karakoc M, Nas K, et al. Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2002 ; 29 : 358-61.
69. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R, et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia : single-photon-emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2823-33.
70. Landis CA, Lentz MJ, Tsuji J, Buchwald D, Shaver JLF. Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia. *Pain, behaviour, and immunity* 2004 ; 18 : 304-13.
71. Turck DC, Monarch ES, Williams AD. Psychological evaluation of patients diagnosed with fibromyalgia syndrome : a comprehensive approach. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 : 219-33.
72. Nielson WR, Harth M, Bell DA. Out-patient cognitive-behavioural treatment of fibromyalgia : impact on pain response and health status. *Pain Res Manage* 1997 : 145-50.
73. Fors EA, Sexton H, Gotestam KG. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain : a prospective, randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res* 2002 ; 36 : 179-87.
74. Arnold LM, Keck PE, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000 ; 41 : 104-13.

75. O'Malley PG, Balden E, Tomkins G, *et al.* Treatment of fibromyalgia with antidepressants. A meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2000 ; 15 : 659-66.
76. Heymann RE, Helfenstein M, Feldman D. A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline, and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures. *Clin Exp Rheumatol* 2001 ; 19 : 697-702.
77. Freedenfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS. Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* 2006 ; 6(2) : 112-8.
78. Simms R. Is there muscle pathology in fibromyalgia syndrome ? *Rheum Dis Clin North Am* 1996 ; 22 : 245-66.
79. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, *et al.* Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 2003 ; 102 : 87-95.
80. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain* 2000 ; 85 : 31-9.
81. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson G, *et al.* Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000 ; 85 : 483-91.
82. Yunus M, Kaylan-Raman U, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome. A controlled and blinded study. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 97-101.
83. Jeschonnek M, Grohmann G, Hein G, Sprott H. Abnormal microcirculation in skin above tender points in patients with fibromyalgia. *Rheumatol* 2000 ; 39 : 917-21.
84. Caro XJ, Wolfe F, Johnson WH, Smith AL. A controlled and blinded study of immuno reactant deposition of the dermal-epidermal junction of patients with primary fibrositis syndrome. *J Rheumatol* 1986 ; 13 : 1086-92.
85. Behan WMH, Georgidas E, Pitsiladis YP, *et al.* Gene microarray analysis of muscle biopsies from patients with chronic fatigue and fibromyalgia. In : *Abstracts of the 6th International and Clinical Conference of the AACSF, Chantilly (Virginia, USA). January February. 2003.*
86. Magaldi M, Moltoni L, Biasi G, Marcolongo R. Role of intracellular calcium ions in the physiopathology of fibromyalgia syndrome. *Boll Soc Ital Biol Sper* 2000 ; 76 : 1-4.
87. Mannerkorpi K, Ahlmen M, Ekdal C. Six- and 24-months follow-up of pool exercise therapy and education for patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 306-10.
88. Hakkinen A, Hakkinen K, Hannonen P, Alen M. Strength training induced adaptations in neuromuscular function of premenopausal women with fibromyalgia : comparison with healthy women. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 : 21-6.
89. Bailey A, Starr L, Alderson M, Moreland J. A comparative evaluation of a fibromyalgia rehabilitation program. *Arthritis Care Res* 1999 ; 12 : 336-40.
90. Sprott H. What can rehabilitation interventions achieve in patients with primary fibromyalgia ? *Curr Opin Rheumatol* 2003 ; 15 : 145-50.
91. Gowans SE, De Hueck A, Voss S, *et al.* Effect of a randomized, controlled trial of exercise on mood and physical function in individuals with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2001 ; 45 : 519-29.
92. Pfeiffer A, Thompson JM, Nelson A, *et al.* Effects of a 1.5-day multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia : a pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2003 ; 82 : 186-91.
93. Adler GK, Manfredsdottir VF, Creskoff KW. Neuroendocrine abnormalities in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep* 2002 ; 6 : 289-98.
94. Crofford LJ, Young EA, Engleberg NC, *et al.* Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 2004 ; 18 : 314-25.
95. Fries E, Hesse J, Hellhammer J, Hellhammer DH. A new view on hypocortisolism. *Psychoneuroendocrinology* 2005 ; 30 : 1010-6.
96. Paiva ES, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion in fibromyalgia patients : evidence for hypothalamic somatostatin tone. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 : 1344-50.
97. Dessein PH, Shipton EA, Goffe BI, *et al.* Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin, insulin-like growth factor I to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain* 1999 ; 82 : 313-9.
98. Leal-Cerro A, Povedano J, Astorga R, *et al.* The growth hormone-GH insulin-like growth factor-1 axis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 ; 84 : 3378-81.
99. Neeck G, Crofford LJ. Neuroendocrine perturbations in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2000 ; 26 : 989-1002.
100. Kimap M, Colak R, Eser C, *et al.* A comparison between low dose (1 mcg), standard dose (250 mcg) ACTH stimulation tests and insulin tolerance test in the evaluation of hypothalamo-pituitary-adrenal axis in primary fibromyalgia syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001 ; 55 : 455-9.
101. Korszun A, Young EA, Engleberg NC, *et al.* Follicular phase hypothalamic-pituitary-gonadal axis function in women with fibromyalgia and chronic fatigue. *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1526-30.
102. Prochazka H, Anderberg UM, Orelund LV, *et al.* Self-rated aggression related to serum testosterone and platelet MAO activity in female patients with the fibromyalgia syndrome. *World J Biol Psychiatry* 2003 ; 4 : 35-41.
103. Older SA, Battafarano DF, Danning CL, *et al.* The effects of delta sleep interruption on pain thresholds and fibromyalgia-like symptoms in healthy subjects : correlations with insulin-like growth factor 1. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 1180-6.
104. Alarcon GS, Bradley LA. Advances in the treatment of fibromyalgia : current status and future directions. *Am J Med Sci* 1998 ; 315 : 397-404.
105. Cleare AJ, Heap E, Mahli GS, *et al.* Low-dose hydrocortisone in chronic fatigue : a randomised crossover trial. *Lancet* 1999 ; 4 : 455-8.
106. Bennett RM, Clark SR, Burckhardt CS, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998 ; 104 : 227-31.
107. Klein R, Bansch M, Berg P. Clinical relevance of antibodies against serotonin and gangliosides in patients with primary fibromyalgia syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 1992 ; 17 : 593-8.
108. Wilson R, Gluck O, Tesser J, *et al.* Antipolymer antibody reactivity in a subset of patients with fibromyalgia correlates with severity. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 402-7.
109. Leroux JL, Vendrell JP, Guillot B, Blotman F. La polyenthésopathie fait-elle partie de l'immunorhumatologie ? *Rev Rhum* 1990 ; 57 : 513-8.
110. Al-Allaf AW, Ottenwell L, Pullar T. The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome : 2-4 years' follow-up. *Clin Rheumatol* 2002 ; 21 : 472-7.
111. Witttrup IH, Jensen B, Bliddal H, *et al.* Comparison of viral antibodies in 2 groups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 601-3.
112. Gur A, Karakoc M, Erdogan S, *et al.* Regional cerebral blood flow and cytokines in young females with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2002 ; 20 : 753-60.

113. Salemi S, Rethage J, Wollina U, *et al.* Detection of interleukin 1 beta, IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2003 ; 30 : 146-50.
114. Blanco IE, de Serres FJ, Fernandez-Bustillo E, *et al.* α 1-antitrypsine and fibromyalgia : new data in favour of the inflammatory hypothesis of fibromyalgia. *Med Hypotheses* 2005 ; 64 : 759-69.
115. Watkins LR, Maier SF. The pain of being sick : implications of immune-to-brain communication for understanding pain. *Annu Rev Psychol* 2000 ; 51 : 29-57.
116. Muller A, René F, Dupeyron JP, Kopferschmitt J. Voies nociceptives : les nouveaux acteurs de la sensibilisation spinale. In : *Collection de la SFAR, Evaluation et traitement de la douleur*. Paris : Elsevier, 2002 : 93-107.
117. Lekander M, Fredrikson M, Wik G. Neuroimmune relations in patients with fibromyalgia : a positron emission tomography study. *Neurosci Lett* 2000 ; 282 : 193-6.
118. Russell IJ, Michalek K, Kang WY, Richards AB. Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated sublingually with low doses of human interferon alpha. *J Interf Cytok Res* 1999 ; 19 : 961-8.
119. Zachrisson O, Regland B, Jahreskog M, *et al.* Treatment with staphylococcus toxoid in fibromyalgia/chronic fatigue syndrome : a randomised controlled trial. *Eur J Pain* 2002 ; 6 : 455-66.
120. Calabrese L, Fleischer AB. Thalidomide : current and potential clinical applications. *Am J Med* 2000 ; 108 : 487-95.
121. Nagasako EM, Oaklander AL, Dworkin RH. Congenital insensitivity to pain : an update. *Pain* 2003 ; 101 : 213-9.
122. Byers MR, Bonica JJ. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity. In : Loeser JD, ed. *Bonica's pain management*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2001 : 26-72.
123. Terman GW, Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation. In : Loeser JD, ed. *Bonica's pain management*. Philadelphia : Lippincott, Williams & Wilkins, 2001 : 73-152.
124. Muller A, Trinh E, See V, Loeffler JP. Récepteurs NMDA et douleurs. *Cah Anesthesiol* 1999 ; 47 : 161-77.
125. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain : aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *Lancet* 1999 ; 353 : 1959-64.
126. Simonnet G, Célérier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie : implications thérapeutiques. *Doul & Analg* 2001 ; 14 : 219-31.
127. Kolzenberg M, Wall PD, Mac Mahon SB. Does the right know what the left is doing ? *Trends Neurosci* 1999 ; 22 : 122-7.
128. Harris JA. Cortical origin of pain. *Lancet* 1999 ; 354 : 1461-6.
129. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Glial activation : a driving force for pathological pain. *Trends Neurosci* 2001 ; 24 : 450-5.
130. Price DD, Mao J, Mayer DJ. Central consequences of persistent pain states. In : Jensen TS, Turner JH, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Proceedings of the 8th World Congress on Pain*. Seattle : IASP Press, 1997 : 155-84.
131. Boucher TJ, Ken JB, Ramer MS, Thompson SWN, Mc Mahon SB. Neurotrophic factors on pain signalling systems. In : Devor M, Rowbotham MC, Wiesenfeld-Hallin Z, eds. *Prog Pain Res Manage*. Seattle : IASP Press, 2000 : 175-89 ; (vol 16).
132. Pezet S, Calvino B. Neuroplasticité et douleur chronique : rôle des neurotrophines. In : *Recueil des Actes du Congrès de la SETD*. Marseille : Label Production, 2001 : 19-27.
133. Watkins LR, Milligan ED, Maier SF. Spinal cord glia : new players in pain. *Pain* 2001 ; 93 : 201-5.
134. Li J, Simone DA, Larson AA. Wind-up leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 1999 ; 79 : 75-82.
135. Randic M, Jiang MC, Ceme R. Long term potentiation and long term depression of primary afferent neurotransmission in the rat spinal cord. *J Neurosci* 1993 ; 12 : 5228-41.
136. Wong CS, Cherng CH, Tsung CS. Intrathecal administration of excitatory amino acid receptor antagonists or nitric oxide synthase inhibitor reduced autotomy behavior in rats. *Anesth Analg* 1998 ; 87 : 605-8.
137. Hofmann HA, Siegling A, Derizer D, Spreyer P, De Vry J. Metabotropic glutamate m Glu 1 receptor expression in dorsal root ganglia of rats after peripheral nerve injury. *Eur J Pharmacol* 2001 ; 429 : 135-8.
138. Muller A, Koch B, René F, Boutillier AL, See V, Loeffler JP. Mécanismes de la tolérance et de la dépendance aux opioïdes. *Ann Fr Anesth Reanim* 1999 ; 18 : 866-95.
139. Terayama R, Dubner R, Ren K. The roles of NMDA receptor activation and nucleus reticularis gigantocellularis in the time-dependent changes in descending inhibition after inflammation. *Pain* 2002 ; 97 : 171-81.
140. Chizh BA, Headley PM, Tzschentke TM. NMDA receptor antagonists as analgesics : focus on the NR2B subtype. *Trends Pharmacol Sci* 2001 ; 22 : 636-42.
141. Fairbanks CA, Schreiber KL, Brewer KL, *et al.* Agmatine reverses pain induced by inflammation, neuropathy, and spinal cord injury. *PNAS USA* 2000 ; 97(19) : 10584-9.
142. Vallières L, Rivest S. L'interleukine-6 dans le système nerveux central. *Med Sci (Paris)* 2000 ; 16 : 936-44.
143. De Leo JA, Jesierski RP. The role of neuroinflammation and neuroimmune activation in persistent pain. *Pain* 2001 ; 90 : 1-6.
144. Salzet M, Vieau D, Day R. Crosstalk between nervous and immune systems through the animal kingdom : focus on opioïds. *Trends Neurosci* 2000 ; 11 : 550-5.
145. Haydon PG. Glia : listening and talking to the synapse. *Nature Neurosci Rev* 2001 ; 2 : 185-93.
146. Rasley A, Bost KL, Olson JK, Miller SD, Marriott I. Expression of functional NK-1 receptors in murine microglia. *Glia* 2002 ; 37 : 258-67.
147. Gallo V, Ghiani CA. Glutamate receptors in glia : new cells, new inputs and new functions. *Trends Pharmacol Sci* 2000 ; 21 : 252-8.
148. Otero GC, Merrill JE. Cytokine receptors on glial cells. *Glia* 1994 ; 2 : 117-28.
149. Neumann H. Control of glial immune function by neurones. *Glia* 2001 ; 36 : 191-9.
150. Carmignoto G. Reciprocal communication between astrocytes and neurones. *Prog Neurobiol* 2000 ; 62 : 561-8.
151. Sykova E, Chvatal A. Glial cells and volume transmission in the CNS. *Neurochem Int* 2000 ; 36 : 397-409.
152. Reeve AJ, Patel SP, Fox A, Walker K, Urban L. Intrathecally administered endoxin or cytokins produce allodynia, hyperalgesia and changes in spinal cord neuronal responses to nociceptive stimuli in the rat. *Eur J Pain* 2000 ; 4 : 247-57.
153. Sweitzer S, Martin A, De Leo JA. Intrathecal IL-1 receptor antagonist in combination with soluble tumor necrosis factor receptor exhibits an anti-allodynic action a rat model of neuropathic pain. *Neuroscience* 2001 ; 103 : 529-39.
154. Song P, Zhao ZQ. The involvement of glial cells in the development of morphine tolerance. *Neurosci Res* 2001 ; 39 : 281-6.
155. Sweitzer SM, Schubert P, De Leo JA. Propentofylline, a glial modulating agent, exhibits antiallodynic properties in a rat model of neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 2001 ; 297 : 1210-7.

156. Smythe HA. Fibrositis as a disorder of pain modulation. *Clin Rheum Dis* 1979 ; 5 : 823-32.
157. Bendtsen L, Norregaard J, Jensen R, Olesen J. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 98-102.
158. Kosek E, Ekholm J, Hansson P. Sensory dysfunction in fibromyalgia with implications for pathogenic mechanisms. *Pain* 1996 ; 68 : 375-83.
159. Price DD, Staud R, Robinson ME, et al. Enhanced temporal summation of second pain and its central modulation in fibromyalgia patients. *Pain* 2002 ; 99 : 49-59.
160. Montoya P, Pauli P, Batra A, Wiedemann G. Altered processing of pain-related information in patients with fibromyalgia. *Eur J Pain* 2005 ; 9 : 293-303.
161. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003 ; 101 : 167-74.
162. Julien N, Goffaux P, Arseneault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain* 2005 ; 114 : 295-302.
163. Vierck CJ, Staud R, Price D, et al. The effect of maximal exercise on temporal summation of second pain (windup) in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2001 ; 2 : 334-44.
164. Mac Dermid AJ, Rollman GB, Mac Gain GA. General hypervigilance in fibromyalgia : evidence of perceptual amplification. *Pain* 1996 ; 66 : 133-44.
165. Verne GN, Robinson ME, Price DD. Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* 2001 ; 93 : 7-14.
166. Giamberardino MA, De Laurentis S, Affaitati G, et al. Modulation of pain and hyperalgesia from the urinary tract by algogenic conditions of the reproductive organs in the women. *Neurosci Lett* 2001 ; 304 : 61-4.
167. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 1925-31.
168. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Granges G. Altered heat pain and cerebral event-related potentials following painful CO₂ laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain* 1994 ; 58 : 185-93.
169. Granot M, Bushika D, Granovsky Y, et al. Simultaneous recordings of late and ultra-late pain evoked potentials in fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2001 ; 112 : 1881-7.
170. Hall S, Littlejohn GO, Jethwa J, Copolov D. Plasma beta-endorphin levels in fibrositis. *Arthritis Rheum* 1983(suppl 4) : 26-39.
171. Reynolds JW, Chiu B, Inman RD. Plasma substance P levels in fibrositis. *J Rheumatol* 1988 ; 15 : 1802-3.
172. Schwartz MJ, Offenbaecher M, Neumeister A, et al. Evidence for an altered tryptophan metabolism in fibromyalgia. *Neurobiol Dis* 2002 ; 11 : 434-42.
173. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, et al. Plasma tryptophan and other amino-acids of primary fibromyalgia. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 90-4.
174. Russell IJ, Orr MD, Littman B, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1994 ; 37 : 1593-601.
175. Liu Z, Welin M, Bragee B, Nyberg F. A high-recovery extraction procedure for quantitative analysis of substance P and opioid peptides in human cerebrospinal fluid. *Peptides* 2000 ; 21 : 853-60.
176. Giovengo SJ, Russell IJ, Larson AA. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebral spinal in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 1564-9.
177. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992 ; 35 : 550-6.
178. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 2482-8.
179. Larson AA, Giovengo SL, Russell IJ, Michalek JE. Changes in the concentration of amino acids in the cerebrospinal fluid that correlate with pain in patients with fibromyalgia : implications for nitric oxide pathways. *Pain* 2000 ; 87 : 201-11.
180. Gracely RH, Giesecke T, Farrell MJ, et al. FMRI analysis of constant pressure in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. In : *Abstracts of the 6th International and Clinical Conference of the AACSF, Chantilly (Virginia, USA), January February*. 2003.
181. Gracely RH, Giesecke T, Farrell MJ, et al. FMRI analysis of a natural pain stimulus in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. In : *Abstracts of the 6th International and Clinical Conference of the AACSF, Chantilly (Virginia, USA), January February*. 2003.
182. Salerno A, Thomas E, Olive P, et al. Motor cortical dysfunction disclosed by single and double magnetic stimulation in patients with fibromyalgia. *Clin Neurophysiol* 2000 ; 111 : 994-1001.
183. Diatchenko L, Nackley AG, Slade GD, Fillingim RB, Maixner W. Idiopathic pain disorders – Pathways of vulnerability. *Pain* 2006 ; 123 : 226-30.
184. Gursoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alasehirli B, Erdal N. Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* 2003 ; 23 : 104-7.
185. Zubieta JK, Heitzeg MM, Smith YR, et al. COMT val158met affects μ -opioid neurotransmitter to a pain stressor. *Science* 2003 ; 299 : 1240-3.
186. Bennett RM. The rationale management of fibromyalgia patients. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 : 181-99.
187. Dobkin PL, Sita A, Sewitch MJ. Predictors of adherence to treatment in women with fibromyalgia. *Clin J Pain* 2006 ; 22 : 286-94.
188. Yunus MB, Masi AT, Aldag JC. Short term effects of ibuprofen in primary fibromyalgia syndrome : a double blind, placebo controlled trial. *J Rheumatol* 1989 ; 16 : 529-32.
189. Russell IJ, Fletcher EM, Mickalek JE, et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam : a double-blind, placebo controlled study. *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 552-60.
190. Douleurs chroniques et opioïdes. *Douleurs* 2002 ; 3(5). Numéro spécial.
191. Sørensen J, Bengtsson A, Backman E, et al. Pain analysis in patients with fibromyalgia : effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995 ; 24 : 360-5.
192. Sørensen J, Bengtsson A, Ahlner J, et al. Fibromyalgia. Are there different mechanisms in the processing of pain ? A double blind crossover comparison of analgesic drugs. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 1615-21.
193. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 250-7.
194. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000 ; 4 : 27-35.
195. Arnold LM, Hess EV, Hudson JI, et al. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med* 2002 ; 112 : 191-7.

-
- 196.** Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5-HT₃ serotonin antagonist : a pilot study. *Clin Rheumatol* 2000 ; 19 : 6-8.
- 197.** Stratz T, Farber L, Varga B, *et al.* Fibromyalgia treatment with intravenous tropisetron administration. *Drugs Exp Clin Res* 2001 ; 27 : 113-8.
- 198.** Spath M. Current experience with 5-HT₃ receptor antagonists in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 : 319-28.
- 199.** Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Effects on muscle pain by intramuscular injection of granisetron in patients with fibromyalgia. *Pain* 2003 ; 101 : 275-82.
- 200.** Russell IJ. The promise of substance P inhibitors in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2002 ; 28 : 39-42.
- 201.** Cohen SP, Verdolin MH, Chang AS, Kurihara C, Morlando BJ, Mao J. The intravenous kétamine test predicts subsequent response to an oral dextromethorphan treatment regimen in fibromyalgia patients. *J Pain* 2006 ; 7 : 391-8.
- 202.** Staud R, Vierck CJ, Robinson ME, Price DD. Effects of the N-methyl-D-aspartate receptor antagonist dextromethorphan on temporal summation of pain are similar in fibromyalgia patients and normal control subjects. *J Pain* 2005 ; 6(5) : 323-32.
- 203.** Gottrup H, Juhl G, Kristensen AD, *et al.* Chronic oral gabapentin reduces elements of central sensitization in human experimental hyperalgesia. *Anesthesiology* 2004 ; 101 : 1400-8.
- 204.** Dworkin R, Sharma U, Stacey B. R. Chambers R, Siffert J. Long-term treatment of neuropathic pain and fibromyalgia syndrome with pregabalin in treatment-refractory patients. *J Pain* 2005 ; 6(Supplement 1) : S30.