



HAL
open science

Programme spécifique de réentraînement à l'effort chez le sujet fibromyalgique : une étude pilote contrôlée

Maya Brussieux

► **To cite this version:**

Maya Brussieux. Programme spécifique de réentraînement à l'effort chez le sujet fibromyalgique : une étude pilote contrôlée. Autre [q-bio.OT]. 2013. dumas-01027495

HAL Id: dumas-01027495

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01027495>

Submitted on 22 Jul 2014

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



THÈSE POUR L'OBTENTION DU DIPLOME
D'ÉTAT DE DOCTEUR EN CHIRURGIE DENTAIRE

présentée par

Maya Brussieux

Année : 2013

Née le 07/07/1987 à La Rochelle

Thèse N° :

Préparée à l'UFR d'odontologie de BREST

PROGRAMME SPÉCIFIQUE DE
REENTRAÎNEMENT A L'EFFORT CHEZ LE
SUJET FIBROMYALGIE : UNE ÉTUDE
PILOTE CONTRÔLÉE.

Thèse soutenue le 19 Décembre 2013

devant le jury composé de :

Resa ARBAB-CHIRANI

PU-PH, Université de Bretagne Occidentale/ Président

Céline BODERE

MCU-PH, Université de Bretagne Occidentale/Directrice

Brice CHAUVEL

MCU-PH, Université de Bretagne Occidentale/Assesseur

Julie LELIEVRE

AHU, Université de Bretagne Occidentale/Assesseur

UNIVERSITÉ DE BRETAGNE OCCIDENTALE

PRESIDENT

Monsieur Pascal OLIVARD

DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

Monsieur Stéphane CHARPENTIER

CORPS PROFESSORAL DE L'U.F.R. D'ODONTOLOGIE DE BREST

Année Universitaire 2013-2014

DOYEN

Monsieur Reza ARBAB CHIRANI

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

57-03 Sciences Biologiques
58-01 Odontologie Conservatrice
58-02 Prothèse

Monsieur Jacques-Olivier PERS
Monsieur Reza ARBAB CHIRANI
Monsieur Gérard DERRIEN

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

56-01 Pédodontie
56-01 Pédodontie
56-03 Prévention Epidémiologie
56-03 Prévention Epidémiologie
57-01 Parodontologie
57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique
57-03 Sciences Biologiques
58-01 Odontologie Conservatrice
58-01 Odontologie Conservatrice
58-02 Prothèse
58-02 Prothèse
58-03 Sciences anatomiques et physiologiques,
occlusodontiques, biomatériaux,
biophysique et radiologie
58-03 Sciences anatomiques et physiologiques,
occlusodontiques, biomatériaux,
biophysique et radiologie

Monsieur Hervé FORAY
Madame Frédérique d'ARBONNEAU
Monsieur Alain ZERILLI
Monsieur Bertrand PIVER
Monsieur Guy LE TOUX
Madame Sylvie BOISRAME-GASTRIN
Mademoiselle Laëtitia LE POTTIER
Madame Valérie CHEVALIER-HERISSET
Madame Karen VALLAEYS associée
Monsieur Vincent JARDEL
Madame Elisabeth LEIZE-ZAL
Madame Céline BODERE

Monsieur Brice CHAUVEL

ASSISTANTS

56-02 Orthopédie Dento Faciale
57-01 Parodontologie
57-01 Parodontologie
57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique
57-02 Chirurgie Buccale et Pathologique
58-01 Odontologie Conservatrice
58-01 Odontologie Conservatrice
58-02 Prothèse
58-02 Prothèse

Madame Kristelle MELONE
Monsieur Sébastien BEUZIT
Monsieur Jérémy SANTUCCI
Madame Julie LELIEVRE
Monsieur Cédric LANSONNEUR
Madame Emilie THIEBAUT
Madame Charlotte GOUEDARD
Monsieur Gabrielle LEON
Monsieur Gabriel SCOLAN

ASSISTANT ASSOCIE

57-03 Sciences Biologiques
Monsieur Pierre POCHARD

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Resa ARBAB CHIRANI

Professeur des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest

Praticien hospitalier

Merci d'avoir accepté la Présidence de notre Jury.

*Soyez assuré de tout notre respect et de notre gratitude pour l'enseignement
que vous nous avez accordé.*

Que ce travail en soit le témoignage.

A notre Directrice de Thèse,

Madame le Docteur Céline Bodéré

Maître de Conférence des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien hospitalier

*Merci d'avoir accepté de diriger ce travail avec énergie, minutie et
enthousiasme. Ce fut un plaisir de travailler avec vous sur ce projet !
Que ce travail soit le témoignage de notre profonde estime et de notre
gratitude.*

A notre Jury,

Monsieur le Docteur Brice CHAUVEL

Maître de Conférence des Universités, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien hospitalier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au Jury de cette Thèse.
Nous avons été très sensibles à vos qualités pédagogiques, à vos précieux
conseils, à votre disponibilité et à votre soutien sans faille.
Soyez assurée de notre profonde gratitude.*

A notre Jury,

Madame le Docteur Julie Lelièvre,

Assistant Hospitalo-Universitaire, U.F.R. d'Odontologie, Brest
Praticien hospitalier

*Nous vous remercions d'avoir accepté de participer au Jury de cette Thèse.
Soyez assurée de notre profonde gratitude pour vos enseignements, votre
disponibilité, votre patience et votre aide précieuse pendant nos années
d'étude.*

Remerciements personnels

A Joseph, qui me comble de joie et d'amour tous les jours, merci pour tous ces moments de bonheur,

A Agathe dont les sourires montrent tous les jours à quel point c'est une petite fille extraordinaire,

A ma sœur, à qui je dois beaucoup, son soutien, sa gentillesse, merci d'être là,

A ma Maman qui a toujours été là et sur qui je peux toujours compter,

A mon papa qui m'a permise d'en arriver là,

A Maty qui m'a comblée d'affection,

Merci à toute ma famille,

Merci à tous mes amis,

Merci à toute la promotion des moules pour ces folles années d'étude,

Merci à toute l'équipe du centre de soin dentaire médicale et paramédicale,

Merci à Elodie, Philippe et Bertrand de m'avoir intégré et supporté dans leurs équipes,

Merci à tous ceux que j'ai oublié de remercier mais que je ne voudrais surtout pas oublier de remercier.

Je certifie sur l'honneur ne pas avoir repris pour mon propre compte des propos, des citations, des illustrations déjà publiés.

BREST, le

BRUSSIEUX Maya

Signature.

PROGRAMME SPÉCIFIQUE DE
REENTRAINEMENT A L'EFFORT CHEZ LE
SUJET FIBROMYALGIE : UNE ÉTUDE PILOTE
CONTRÔLÉE.

PLAN

Introduction.....	12
CHAPITRE 1. LA FIBROMYALGIE	
1.1 Définition.....	12
1.2 Prévalence.....	13
1.3 Symptômes.....	13
1.4 Diagnostique.....	14
1.5 Facteurs de risque.....	15
1.5.1 Facteurs génétiques.....	15
1.5.2 Facteurs environnementaux.....	15
1.6 Mécanismes physiopathologiques de la fibromyalgie et système nerveux autonome.....	16
1.6.1 Rappels sur le Système Nerveux Autonome.....	16
1.6.2 SNA et contrôle de la douleur.....	17
1.6.2.1 Mécanismes nerveux du contrôle de la douleur.....	17
1.6.2.2 Mécanismes chimiques régulateurs de la douleur.....	17
1.6.3 Dysfonctionnements des contrôles de la douleur chez le patient fibromyalgique.....	17
1.6.4 Système nerveux autonome et dysfonctionnement de l'axe du stress chez le patient fibromyalgique.....	18
CHAPITRE 2. LES TRAITEMENTS	
2.1 Les traitements médicamenteux.....	19

2.1.1 Les antalgiques.....	19
2.1.2 Les antidépresseurs.....	20
2.1.2.1 Action antalgique.....	21
2.1.2.2. Antidépresseurs et troubles psychologiques.....	22
2.1.3 Antiépileptique.....	23
2.1.4 La pyridostigmine.....	24
2.1.5 Le pramipexole.....	25
2.1.6 Le tropisetron.....	25
2.1.7 L'effet placebo.....	25
2.1.8. Conclusion.....	26
2.2 Traitement non médicamenteux.....	26
2.3 Combinaison des traitements médicamenteux et non médicamenteux.....	27
2.4 Exercice physique et programme de réentraînement.....	28
2.4.1 Exercice aérobie.....	28
2.4.2 Autres formes d'exercice.....	29
2.4.3 Exercice combiné.....	30
2.5 Exercice visant une action sur le SNA.....	32
2.5.1 Exercice de résistance.....	32
2.5.2 Exercice statique.....	33
2.5.3 Exercice aérobie.....	34
2.5.4 Conclusion.....	35
 CHAPITRE 3. ETUDE PILOTE ET PRESENTATION DU PHRC	
3.1 Mécanisme physiologiques et but de l'étude.....	36
3.2 Etude pilote.....	36
3.2.1. Objectifs physiologique.....	36
3.2.2. Présentation de l'étude pilote.....	36
3.2.3. Méthodologie.....	36

3.2.4. Résultats	39
3.2.5. Discussion et limites.....	42
3.2.6. Conclusion	43
3.2.7. Présentation du PHRC.....	44
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	45
ANNEXES.....	58

INTRODUCTION

La fibromyalgie est essentiellement caractérisée par des douleurs chroniques diffuses s'étendant à l'ensemble du corps. « Les enjeux posés par le syndrome fibromyalgique sont nombreux et complexes. Ils sont relatifs à sa caractérisation clinique et physiopathologique, aux modes de prise en charge des patients, à l'évolution de leur état de santé après la prise en charge et plus généralement à leur vie sociale dans le cadre familial, au travail » (Rapport d'orientation HAS 2010 – Syndrome fibromyalgique de l'adulte).

De nombreuses avancées ont été réalisées ces dernières années concernant la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine du syndrome fibromyalgique. Cependant, aucun traitement n'est reconnu à ce jour efficace et aucun n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché. Le but de ce travail est de proposer un programme de réentraînement spécifique sur deux ans. Ce programme est conçu pour permettre un rééquilibre de la balance autonome et donc une amélioration de la réponse au stress et des contrôles de la douleur.

CHAPITRE 1. LA FIBROMYALGIE

1.1 Définition

La fibromyalgie est un état douloureux chronique. Les douleurs sont diffuses : elles s'étendent sur les quatre quadrants du corps. Elles sont associées à des points douloureux à la pression (points de Yunus). Associés à ces douleurs, coexistent des troubles du sommeil, une fatigue chronique et des symptômes dépressifs.

Longtemps Méconnue, la fibromyalgie a été considérée comme une maladie psychiatrique du fait de l'absence de lésion organique ou d'anomalie biologique pouvant expliquer les symptômes, du caractère subjectif de ces symptômes et de leur variabilité.

L'American College of Rheumatology a défini en 1990 (Wolfe *et al.*, 1990) des critères

diagnostiques : une ancienneté de plus de 3 mois de la douleur et l'existence de 11 points, sur les 18 définis, douloureux à la pression. Une meilleure compréhension de la fibromyalgie a permis de définir de nouveaux critères diagnostiques basés sur l'hyperalgésie et l'allodynie (Clauw, 2005 ; Staud *et al.*, 2001).

1.2 Prévalence

La fibromyalgie est un état douloureux chronique qui touche 2% de la population adulte américaine et 1,3% de la population européenne (Lindell *et al.*, 2000). Une nette prédominance féminine est observée (plus de 80% des cas). Elle concerne donc dans la majorité des cas les femmes entre 30 et 50 ans, mais l'homme, l'enfant et l'adolescent peuvent également être touchés (Hedenberg-Magnusson *et al.*, 1999),.

1.3 Symptômes

Les douleurs sont diffuses : elles s'étendent sur tout le corps. Associés à ces douleurs coexistent des troubles du sommeil, une dépression, une diminution de la qualité de vie et une fatigue chronique. La douleur est le plus souvent décrite comme brûlante, épuisante, obsédante, irradiante, incessante, entrecoupée de spasmes.

94 % des sujets fibromyalgiques souffrent de douleurs orofaciales depuis plus de 11 ans (Hedenberg-Magnusson *et al.*, 1999), La fibromyalgie constitue 20% des consultations de rhumatologie et 17% de la consultation de l'unité fonctionnelle de douleur orofaciale du CHU de Brest.

La douleur est le symptôme le plus souvent exprimé de la maladie, mais il est loin d'être le seul décrit. En effet les troubles du sommeil sont très fréquents chez les patients fibromyalgiques, il touche 9 personnes atteintes sur 10 (Frieberg et Jason, 2001). Ils sont surtout caractérisés par des raideurs au réveil et un sommeil non récupérateur. Le syndrome anxio-dépressif est lui aussi souvent retrouvé, ainsi que le stress parfois lié à un événement traumatique précoce. Une mauvaise qualité de vie est souvent décrite du fait de l'incapacité des patients à faire face à la douleur et la fatigue. D'autres symptômes peuvent également être retrouvés mais beaucoup plus rarement : colopathie fonctionnelle, céphalées de tension ou vraies migraines, troubles circulatoires sous la forme d'un syndrome de Raynaud; tachycardie à l'effort, hypertension artérielle essentielle, palpitations

accompagnant parfois l'anxiété, cystites à urines claires, troubles de la mémoire et surtout de la concentration, rhinite chronique, syndrome sec, sensation de gonflement des membres.

1.4 Diagnostic

L'American College of Rheumatology a défini en 1990 (Wolfe *et al.*, 1990) des critères diagnostiques : une ancienneté de plus de 3 mois de la douleur et l'existence de 11 points, sur les 18 définis (Figure 1.1 et tableau 1.1), douloureux à la pression.

Wolfe *et al.*, ont mené une étude en 2010 en vue d'une nouvelle méthode diagnostique de la fibromyalgie basée sur l'évaluation de la présence de la douleur mais en abandonnant le repérage manuel des points douloureux. C'est une auto-évaluation par le patient de l'existence ou non d'une douleur au cours de la semaine précédente au niveau de 19 sites corporels définis sans appréciation de son intensité (score allant de 0 à 19). Ce score (Widespread Pain Index ou WPI) est combiné à un score de sévérité des symptômes (Symptom Severity Scale Score) comportant :

- d'une part, 3 symptômes les plus souvent rapportés dans la littérature en plus de la douleur et exclus jusqu'à présent des critères de l'ACR : la fatigue, la sensation de non-repos au réveil et l'existence de symptômes cognitifs (chacun de ces 3 symptômes est quantifié de 0 « pas de problème » à 3 « sévère ») ;
- d'autre part une longue liste de symptômes somatiques divers dont la quantité est quantifiée de 0 « pas de symptômes » à 3 « beaucoup de symptômes ».

Le score de sévérité des symptômes (SS) correspond à la somme de chacun de ces 4 scores (score final allant de 0 à 12). Selon cette étude, un patient satisfait aux critères diagnostiques de fibromyalgie si les trois conditions suivantes sont réunies :

- Widespread pain index (WPI) ≥ 7 et Symptom Severity (SS) scale score ≥ 5 ou bien WPI entre 3 et 6 et SS scale score ≥ 9 ;
- Présence des symptômes à même intensité depuis au moins 3 mois ;
- Absence d'une autre maladie qui pourrait expliquer la douleur.

Selon cette étude, cette méthode diagnostique alternative, composée d'une combinaison de deux scores, permet, sans requérir un examen clinique d'algologue, d'identifier correctement 88,1 % des patients ayant une fibromyalgie diagnostiquée à l'aide des critères de 1990 de l'ACR. Par ailleurs,

le score de sévérité des 3 symptômes (fatigue, sensation de non-repos au réveil et symptômes cognitifs) serait adapté au suivi clinique des symptômes (Wolfe *et al.*, 2010).

1.5. Facteurs de risques

1.5.1 Facteurs génétiques

L'existence d'une prédisposition génétique chez le sujet fibromyalgique est un fait avéré. (Buskila *et al.*, 1996 ; Buskila *et al.*, 1997 ; Offenbaecher *et al.*, 1999 ; Cohen *et al.*, 2002 ; Gursoy *et al.*, 2003).

1.5.2 Facteurs environnementaux (Clauw et Ablin ,2009)

Le rôle du stress dans le déclenchement d'un syndrome fibromyalgique est depuis longtemps reconnu. Différents facteurs de risque sont évoqués dans les études comme les antécédents de stress psychologiques ou physiques.

1.6 Mécanismes physiopathologiques de la fibromyalgie et système nerveux autonome.

La physiopathologie de la fibromyalgie reste en partie inconnue. La réponse au stress implique le système nerveux autonome et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien. De nombreuses études ont montré que les patients fibromyalgiques présentent un déficit des contrôles de la douleur, ainsi que des dysfonctionnements de l'axe du stress primaire à l'installation de la fibromyalgie (Clauw et Ablin , 2009 ; Mabeth *et al.*, 2005). Ce dysfonctionnement se caractérise par une inadaptabilité au stress aigu avec un déséquilibre du système nerveux autonome (dystonie neurovégétative).

1.6.1 Rappels sur le système nerveux autonome

Le système nerveux autonome ou système nerveux végétatif est un système de nerfs moteurs qui régule l'activité des organes internes dans un contexte d'homéostasie. Il comprend deux versants :

Le système parasympathique a majoritairement un rôle inhibiteur/modérateur. Il est responsable du maintien et de la restauration des fonctions physiologiques.

Le système sympathique joue en général le rôle d'accélérateur/excitateur. Il est activé en réponse à des stimulations de stress.

Ces deux systèmes entrent en jeu de façons opposées et complémentaires pour assurer la régulation du SNA, on parle de notion d'antagonisme renforcé physiologique. Cette notion implique que plus un système est stimulé, plus son opposant est également renforcé, et plus ce système est désensibilisé à la stimulation (Simonnet et Celerier, 2001).

1.6.2. Système nerveux autonome et contrôles de la douleur

1.6.2.1. Mécanisme nerveux du contrôle de la douleur

Le contrôle nerveux de la douleur se fait par les systèmes méniscal et extra lemniscal.

Le système lemniscal ou système de la sensibilité profonde correspond à la sensibilité musculaire tendineuse et à une partie de la sensibilité tactile.

Le système extra lemniscal quant à lui véhicule la sensibilité du chaud et du froid et la douleur mais également une partie de la sensibilité tactile.

Les deux systèmes sensitifs convergent sur le thalamus qui correspond à une zone profonde du cerveau où les informations seront traitées et où le cerveau coordonnera les informations avec d'autres informations comme celles provenant de la vue, de l'ouïe et de l'équilibre.

Les fibres lemniscales exercent une inhibition sur les fibres extralemniscales conduisant la douleur.

1.6.2.2. Mécanismes chimiques régulateurs de la douleur

Il existe au niveau de la moelle épinière et au niveau du cerveau des neuromédiateurs appelés endorphines et enképhalines. Ces derniers bloquent les récepteurs transmetteurs du message douloureux. Ainsi, ces substances filtrent la transmission des influx nociceptifs.

Ces deux systèmes de contrôle permettent une régulation inconsciente des stimuli douloureux.

1.6.3 Dysfonctionnement des contrôles de la douleur chez le patient fibromyalgique

Chez les patients fibromyalgiques, certains dysfonctionnements des mécanismes inhibiteurs de la douleur sont retrouvés:

- Les CIDN (contrôles inhibiteurs diffus induits par des simulations nociceptives) ne sont pas correctement recrutés (Julien *et al.*, 2005).

- Des concentrations plus faibles des métabolites de la sérotonine et de la noradrénaline ont été mesurées dans le liquide cérébro-spinal de patients fibromyalgiques (Russel *et al.*, 1992).

- Une réduction des flux sanguins cérébraux dans certaines aires cérébrales habituellement activées par la douleur (Mountz *et al.*, 1995).

- De forts taux de substance P et de Glutamate ont été notés (Russel *et al.*, 1994 ; Sarchielli *et al.*, 2007).

1.6.4. Système nerveux autonome et dysfonctionnement de l'axe du stress chez le patient fibromyalgique.

Au repos, il a été démontré que les patients fibromyalgiques présentaient une hyperactivité

sympathique simultanée à une diminution de l'activité parasympathique, ainsi qu'une hyporéactivité au stress (Cohen *et al.*, 2000 ; da Cunha Ribeiro *et al.*, 2011). Pour Martinez-Lavin et Hermosillo (2000), ces dysfonctions du système nerveux autonome (SNA) peuvent expliquer plusieurs symptômes de la FM comme l'insomnie, le syndrome du colon irritable, l'anxiété, l'intolérance orthostatique, la fatigue ou encore la douleur.

CHAPITRE 2. TRAITEMENTS

Il n'existe pas, à ce jour, de traitement type qui ait prouvé son efficacité pour soulager les patients des symptômes de la fibromyalgie sur le long terme. Les études concernent essentiellement quatre critères d'évaluation du fait de leur prévalence dans la fibromyalgie :

- la douleur
- la qualité de vie
- le sommeil
- la dépression

Le traitement de la fibromyalgie nécessite une évaluation complète de la douleur et du contexte psychologique. Le traitement optimal exige une approche multidisciplinaire avec une combinaison de traitement pharmacologique et non pharmacologique. Le traitement doit être adapté à l'intensité de la douleur et certaines caractéristiques de la maladie comme la dépression, la fatigue et les perturbations du sommeil doivent être prisent en compte (niveau de preuve IV, recommandation grade D EULAR, 2007).

Le traitement de la douleur chronique permet à des patients en arrêt maladie un retour à l'emploi (Moore *et al*, 2010).

2.1. Les traitements médicamenteux

La prise en charge des symptômes de la fibromyalgie passe souvent par des traitements médicamenteux, or aujourd'hui, aucun médicament n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de la fibromyalgie.

2.1.1. Les antalgiques

Les antalgiques prescrits dans la prise en charge de la fibromyalgie représentent plus de la moitié des prescriptions des généralistes et des rhumatologues libéraux entre 2005 et 2008. Les

antalgiques de pallier I sont autant prescrits que ceux du pallier II chez les généralistes, alors qu'un rhumatologue prescrit deux fois plus d'antalgique de pallier II que de pallier I (base de donnée Thalès-Cegedim, rapport d'orientation syndrome fibromyalgique de l'adulte, HAS 2010). Les analgésiques ont fait leur preuve pour les paliers 2 (tramadol) et 3 (morphine) mais ces paliers ont des effets secondaires non négligeables et non tolérables sur le long terme (Russell *et al.*, 2000, niveau de preuve II). Le palier 1 n'a que très peu d'effet sur les douleurs quoiqu'il soulage quand même les douleurs musculaires de certaines personnes (Biasi *et al.*, 1998). Le paracétamol et les opioïdes faibles peuvent être considérés comme traitement de la douleur dans la fibromyalgie (avis d'expert, niveau de preuve IV), en revanche les corticoïdes et les opioïdes forts ne sont pas recommandés (niveau de preuve IV, recommandation de grade D, EULAR, 2007) (Goldenberg *et al.*, 2004 ; Baker *et al.*, 2005).

L'association du tramadol et du paracétamol voit son effet antalgique jusqu'à 50% supérieur par rapport au placebo. Les limites de cette prescription sur le long terme sont les effets indésirables (Roskell *et al.*, 2011, méta analyses, niveau de preuve I).

L'HAS conclue, dans le rapport d'orientation que le paracétamol est inactif sur les douleurs des sujets fibromyalgiques, et que la morphine est non utilisable sur le long terme pour une telle indication. L'EULAR (European League Against Rheumatism), en 2007, recommande la prescription du tramadol pour traiter les symptômes douloureux dans le syndrome fibromyalgique (Niveau de preuve Ib, recommandation de grade A) (Bennett *et al.*, 2003 ; Russel *et al.*, 2000). Cependant, il faut prendre certaines précautions dans la prescription à long terme du tramadol vis-à-vis des risques d'abus et de dépendance (Senay *et al.*, 2003).

2.1.2. Les antidépresseurs

Les antidépresseurs sont beaucoup prescrits dans les syndromes fibromyalgiques. La dépression est le symptôme associé au syndrome fibromyalgique le plus fréquemment retrouvé (Thalès-Cegedim, données ATIH). Les antidépresseurs étudiés dans le cadre de la fibromyalgie sont des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) ou de la noradrénaline (IRSNA). La noradrénaline et la sérotonine sont des neurotransmetteurs responsables de la transmission du signal nerveux au niveau de la synapse. Ces classes d'antidépresseurs agissent au niveau de la synapse en inhibant la recapture des neurotransmetteurs par le neurone émetteur de l'information, ce qui permet d'augmenter la quantité de neurotransmetteurs au niveau de la synapse, et donc d'amplifier le signal.

Les antidépresseurs prescrits dans le cadre de la fibromyalgie ont deux effets principaux, un rôle antalgique, en renforçant l'information inhibitrice de la douleur, et un rôle antidépresseurs qui permet de diminuer le facteur dépressif des personnes malades et améliorer leur qualité de vie.

2.1.2.1. L'action antalgique

Les antidépresseurs sont les médicaments les plus prescrits chez les patients fibromyalgiques (antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine) (Roskell *et al.*, 2011, méta analyse niveau de preuve I). Il faut noter que les antidépresseurs ont une action antalgique qui est prioritairement recherchée dans la prise en charge (Roskell *et al.*, 2011, méta analyse niveau de preuve I). L'amitriptyline (Laroxyl®) (antidépresseurs imipraminiques), duloxétine (cymbalta®) (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) et milnacipran (inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) sont beaucoup prescrits dans le cadre de la fibromyalgie (Häuser *et al.*, 2011). Les études d'Häuser *et al.* (2009) montrent qu'un petit nombre de patients voient une diminution de leurs symptômes avec ces traitements sans effets secondaires majeurs. Un plus grand nombre de patients sont victimes d'effets secondaires très lourds et intolérables les obligeant à arrêter le traitement (Häuser *et al.*, 2012).

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) comme la duloxétine et le milnacipran (100 ou 200 mg par jour), voient leur effet antalgique augmenté de 30 à 50% par rapport au placebo. De même, la fluoxétine (IRS) a une efficacité sur les douleurs 30% plus importante que le placebo. Les effets indésirables représentent la limite de cette méta analyse (Roskell *et al.*, 2011, niveau de preuve I).

La mirtazapine (Norset®) est un inhibiteur des monoamines oxydases (MAO) qui augmente la concentration synaptique en sérotonine en inhibant les enzymes responsables de sa dégradation. La mirtazapine a été testée chez des patients fibromyalgiques dans une étude de Samborski *et al.* (2004). Pour 73% des patients, l'EVA a été diminuée. La moyenne de cette diminution est de 2,92 points pour une durée totale du traitement de 6 semaines (dose active de 30 mg).

L'amytriptyline (25 à 50 mg par jour) permet de diminuer les douleurs fibromyalgiques (O'Malley *et al.*, 2000, méta-analyse). Üçeyler *et al.* (2008) confirment l'effet antalgique de l'amytriptyline dans la prise en charge du syndrome fibromyalgique pour des doses inférieures à celles requises pour le traitement de la dépression. Dans cette étude, les effets obtenus étaient non significatifs.

Üçeyler *et al.* (2008) publient une revue systématique qui évalue les articles portant sur la comparaison des antidépresseurs et du placebo dans la prise en charge de la douleur. 23 publications montrent une amélioration de la douleur (diminution d'une moyenne de 50 % de l'EVA pour 84% des articles étudiés). Les antidépresseurs étudiés sont l'amitriptyline (10 à 100mg), nortriptyline (25 mg par jour), paroxetine (20 à 62,5 mg par jour), fluoxetine (20 à 60 mg par jour), citalopram (20 à 40 mg par jour) et sertraline (50 mg par jour).

L'EULAR en 2007 recommande l'utilisation des antidépresseurs (amitriptyline, fluoxetine, duloxetine, milnacipran, moclobemide pirlindole) pour la prise en charge de la douleur chez les patients fibromyalgiques (niveau de preuve Ib, recommandation de grade A) (Üçeyler *et al.*, 2008). L'amitriptyline montre des résultats positifs sur les douleurs (EVA) et la qualité de vie (FIQ). Cependant, Carette *et al.* (1994), qui évaluent un traitement sur plus de 12 semaines, ne montrent pas de résultat significatif par rapport à un traitement placebo. La fluoxetine comme la duloxetine montrent aussi des résultats positifs sur le traitement de la douleur et l'amélioration de la qualité de vie (Goldenberg *et al.*, 1996, niveau de preuve I; Arnold *et al.*, 2002, niveau de preuve I), (Arnold *et al.*, 2004, niveau de preuve I; Arnold *et al.*, 2005, niveau de preuve I). Le milnacipran est efficace dans le traitement de la douleur (Vitton *et al.*, 2004, niveau de preuve II) comme le moclobemide et le pirlindole (Hannonen *et al.*, 1998, niveau de preuve II).

2.1.2.2. Antidépresseurs et troubles psychologiques

La mirtazapine (Norset®) a pour objectif de rééquilibrer le métabolisme de la sérotonine qui serait potentiellement impliqué dans la pathogénèse de la fibromyalgie. Selon Samborski *et al.* (2004), 69% des patients voient une amélioration des symptômes dépressifs d'environ 40% sur l'échelle d'Hamilton (ou échelle HDRS, échelle qui apprécie les composantes de la dépression mais ne permet pas de poser le diagnostic). La mirtazapine a également une action importante sur la qualité du sommeil chez 73% des patients. Ce traitement se montre efficace et prometteur administré à 15 mg le soir la première semaine et 30 mg le soir les 5 semaines suivantes (Samborski *et al.*, 2004, niveau de preuve IV).

L'amitriptyline (Laroxyl®), prescrite à des doses inférieures que celles requises pour le traitement de la dépression, a des effets sur les troubles du sommeil, la fatigue, l'anxiété et les troubles de l'humeur (O'Malley *et al.*, 2000 méta-analyse). L'EULAR en 2007 recommande sa prescription pour traiter les douleurs et améliorer la qualité de vie (niveau de preuve Ib, recommandation grade A)

(Arnold *et al.*, 2000 ; Carette *et al.*, 1994).

Au total, les résultats de la littérature sont concluants pour l'amytriptyline, la fluoxétine, la duloxétine, le milnacipran, le moclobémide et le pirlindole (rapport d'orientation-syndrome fibromyalgique de l'adulte, HAS 2010). Ces antidépresseurs sont recommandés par l'EULAR en 2007 dans le traitement des douleurs et l'amélioration de la fonction des patients fibromyalgiques (niveau de preuve Ib, recommandation de grade A).

Toutes les catégories d'antidépresseurs tricycliques y compris ISRS (Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine) et IRSN (Inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline) peuvent être utilisées pour le traitement de la douleur et d'autres symptômes chez les patients fibromyalgiques (grade A des recommandations canadiennes du diagnostic et du traitement de la fibromyalgie, 2012 ; Hauser *et al.*, 2009b ; Uceyler *et al.*, 2008, niveau de preuve II, recommandation de grade B).

2.1.3 Antiépileptiques

Des études prouvent l'efficacité des anti-épileptiques dans l'amélioration de la qualité de vie, la diminution des douleurs, la dépression, la douleur et les troubles du sommeil. Les résultats positifs sont trouvés pour 300, 450 et 600 mg par jour de prégabaline (lyrica®) ou 1200 à 2400 mg par jour de gabapentine (neurontin®) (méta-analyse de Häuser *et al.*, 2009c, niveau de preuve I). On cherche avec les antiépileptiques à moduler les fibres de la douleur.

La gabapentine et la prégabaline ont une action favorable sur les douleurs, le sommeil et la qualité de vie chez des patients dépressifs. Chez des patients non dépressifs, la réduction de fatigue et d'anxiété n'est pas significative (méta-analyse de Häuser *et al.*, 2009c, niveau de preuve I). La prégabaline administrée à une dose de 450 à 600 mg par jour conduit à une réduction statistiquement significative de la douleur chez les patients fibromyalgiques (méta-analyse, Straube *et al.*, 2010 ; Crofford *et al.*, 2005, niveau de preuve I).

La prégabaline (300mg ou 450 mg par jour) peut avoir un effet antalgique jusqu'à 50% supérieur au placebo. Il en est de même pour la gabapentine avec un effet 30% supérieur. Les effets

indésirables restent un obstacle à cette étude (Roskell *et al.*, méta analyse, 2011, niveau de preuve I).

Moore *et al.* (2010) étudient les effets thérapeutiques de la prégabaline (150 et 600 mg par jour) à l'aide :

- EVA,
- Du Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF),
- Du Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ scores),
- De l' Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS),
- De l'individual domains of the Short Form 36 (SF36), marqueur de la qualité de vie.

A l'issue de 8 à 14 semaines de traitement, une amélioration de la douleur (minimum 30% de l'EVA) est observée chez un tiers des patients. Ce traitement permet également de voir un résultat positif vis à vis de la fatigue, du FIQ, des troubles du sommeil, de l'HADS et du SF-36.

La prégabaline est efficace dans le traitement de la fibromyalgie mais sur des durées limitées (Moore *et al.*, 2010). La prescription a visée antalgique de cette molécule a beaucoup augmentée (rapport d'orientation – Syndrome fibromyalgique de l'adulte, HAS 2010). L'EULAR (2007) recommande son utilisation pour diminuer les douleurs chez les patients fibromyalgiques (niveau de preuve Ib recommandation de grade A).

Tzellos *et al.* (2010) publient une méta-analyse sur l'efficacité de la prégabaline et la gabapentine. La prégabaline est la prescription la plus retrouvée dans les articles étudiés. Pour une réduction de 30% du score moyen de la douleur, la prégabaline est efficace à 300, 450 ou 600 mg par jour par rapport à un placebo. Quelle que soit la posologie proposée au patient, il existe des effets indésirables non négligeables tels que des étourdissements, des somnolences, des sécheresses buccales ou des prises de poids. La prégabaline prescrite avec une posologie de 450 mg par jour est probablement le traitement le plus efficace contre les douleurs chez les patients fibromyalgiques (Tzellos *et al.*, 2010, niveau de preuve I).

Les antiépileptiques doivent être utilisés comme des modulateurs des douleurs

fibromyalgiques. La prescription doit commencer à des doses les plus faibles possibles et augmenter progressivement en portant une attention particulière aux événements indésirables niveau de preuve I, recommandation de grade A des recommandations canadiennes 2012 pour le diagnostic et la gestion du syndrome de fibromyalgie) (Hauser *et al.*, 2009c, niveau de preuve I; Holtedahl *et al.*, 2010 ; Moore *et al.*, 2010).

2.1.4 La Pyridostigmine (Mestinon)

La pyridostigmine est un médicament de la famille des stigmines, parasymphaticomimétique, inhibiteur de l'acétylcolinesthérase. Ce traitement permet de diminuer l'anxiété, d'avoir une amélioration du sommeil et de la fatigue et permet d'observer une remise en forme quand il est associé à une activité sportive. Une activation du système parasymphatique permet donc une amélioration de certains symptômes de la fibromyalgie (Jones *et al.*, 2008, niveau de preuve I).

2.1.5 Le pramipexole

Le pramipexole (Sifrol®) est un agoniste dopaminergique utilisé dans le traitement de la maladie de Parkinson. L'EULAR en 2007 recommande sa prescription chez les patients fibromyalgiques pour la prise en charge des douleurs (recommandations de grade A) (Holman et Myers, 2005, niveau de preuve I, recommandation de grade A).

2.1.6. Le tropisetron

Le tropisetron (Novabon®) est antiémétique antagoniste du récepteur de sérotonine 5-HT₃. En 2007, L'EULAR recommande son utilisation dans le traitement des douleurs des patients atteints de fibromyalgie (niveau de preuve Ib, recommandation de grade A) (Färber *et al.*, 2000). Le tropisetron est efficace avec une posologie de 5 mg par jour en une prise.

2.1.7 Placébo

En accord avec Pollo *et al.*, 2011, l'effet placebo est l'effet positif produit par un médicament ou un geste thérapeutique n'ayant pas d'efficacité démontrée. Les scientifiques ont ainsi constaté depuis longtemps qu'une substance totalement dépourvue de principe actif peut avoir un effet bien réel sur certaines affections. L'effet Placebo ne se limite pas seulement aux médicaments mais concerne toute forme d'intervention thérapeutique.

Tous les traitements pharmacologiques cités plus haut ont, par défaut, un effet placebo.

Notons que l'effet placebo de la duloxétine (Cymbalta) est plus important que l'effet chimique de la molécule vis-à-vis de la fatigue, de même pour le milnacipran pour le sommeil et l'amytriptyline vis-à-vis de la qualité de vie (Hauser *et al.*, méta analyse, 2011, niveau de preuve I).

L'effet placebo reste complexe à étudier d'où le peu de littérature sur le sujet.

2.1.8 Conclusion

Certains traitements pharmacologiques se sont montrés efficaces dans le cadre de la fibromyalgie, mais aucun n'est totalement satisfaisant. Il existe deux freins à la prescription de ce type de médicaments ; le manque de résultat à long terme et les effets secondaires.

2.2 Les traitements non médicamenteux

Les différents traitements non médicamenteux sont l'hypnose, la relaxation, la prise en charge psychologique, ou encore d'autres méthodes plus rares et enfin, l'entraînement à l'effort que nous détaillerons dans un chapitre spécifique.

Les psychothérapies sont les premiers traitements non médicamenteux prescrits (rapport d'orientation- Syndrome fibromyalgique de l'adulte, HAS 2010). Les thérapies cognitivo comportementales peuvent être efficaces pour certains patients fibromyalgiques vis-à-vis de la douleur et de la qualité de vie (Goldenberg *et al.*, 2004 ; EULAR, 2007 niveau de preuve IV, grade de recommandation D)

Selon les recommandations canadiennes du diagnostic et du traitement de la fibromyalgie en 2012, les thérapies cognitivo comportementales peuvent aider à réduire la peur de la douleur (Bennett *et al.*, 2006 ; Bernardy *et al.*, 2010 ; Recommandation de grade A)

Le Qigong (terme général pour exprimer un ensemble de pratique énergétiques et des thérapies traditionnelles chinoises) pourraient améliorer les symptômes de la fibromyalgie comme la douleur. S'il est associé à un exercice aérobie, on pourrait voire une amélioration de la qualité du sommeil. Les résultats et les techniques ne sont pas détaillés dans cet article, il y a peu d'étude contrôlées et randomisées sur le sujet (Chan *et al.*, 2012, niveau de preuve II).

L'hydrothérapie a été testée comme traitement de la fibromyalgie. Les résultats se sont montrés positifs à court terme quant à la douleur et l'amélioration de la santé liée à la qualité de vie. Néanmoins, les preuves sont faibles en raison de l'absence de méthodologie rigoureuse et les réels effets n'existent que sur le court terme et ne sont pas réellement décrits (Langhorst *et al.*, 2009, méta analyse, niveau de preuve II).

D'autres traitements physiques sont parfois prescrits (physiothérapie par l'application de froid ou de chaud, des massages, des étirements musculaires peuvent être réalisés, ainsi que de la relaxation, de l'hypnose ou de l'acupuncture). L'EULAR recommande (2007) la pratique de la relaxation pour certains patients (niveau de preuve II) (Goldenberg *et al.*, 2004). Ces pratiques sont encore peu répandues, et il n'existe pas d'études aux méthodologies sérieuses.

Le traitement par la piscine chauffée ou balnéothérapie avec ou sans exercice associé est efficace à court terme pour le traitement de la douleur chez les patients fibromyalgiques (Niveau de preuve IIa, recommandation de grade B EULAR, 2007) (Altan *et al.*, 2004 ; Jentoft *et al.*, 2001 ; Evcik *et al.*, 2002 ; Zijlstra *et al.*, 2005).

Les études sur les traitements non médicamenteux isolés sont rares, ces traitements sont souvent associés à un traitement chimique (antalgiques, antidépresseur ou autres). Les patients doivent être informés qu'il existe des preuves actuellement insuffisantes pour appuyer les recommandations des médecines complémentaires et alternatives pour la gestion des syndromes douloureux de la fibromyalgie, car les avantages n'ont pas encore été évalués (Niveau de preuve I, recommandation de grade A des recommandations canadiennes du diagnostic et du traitement de la fibromyalgie, 2012 ; Cao *et al.*, 2010 ; De Silva *et al.*, 2010 ; Langhorst *et al.*, 2010)

2.3 Combinaison traitements médicamenteux et non médicamenteux

La combinaison de l'exercice aérobie, d'une prise en charge médicamenteuse, et d'une thérapie cognitivo-comportementale a fait ses preuves dans le traitement de la fibromyalgie à court terme. En revanche, les stratégies visant à maintenir les avantages à long terme restent à développer.

Selon la méta analyse d'Häuser *et al.* (2009a), la condition physique acquise par la combinaison thérapeutique pourrait être maintenue sur le long terme.

Selon Sarzi-Puttini *et al.*, (2010), la pharmacothérapie associée à un exercice physique et une prise en charge cognitivo-comportementale semble être la meilleure prise en charge possible à ce jour. L'efficacité de ce traitement serait inversement proportionnelle à la durée de la maladie, c'est-à-dire que le programme du traitement doit être lancé dès que possible après le diagnostic.

Une étude montre que l'association de l'hypnose et des analgésiques a une action plus efficace sur la douleur que l'hypnose combinée à la relaxation (Castel *et al.*, 2007).

Martinez-Valero *et al* (2008) montrent dans une étude qu'un traitement combiné cognitif et comportemental est plus efficace qu'un traitement médicamenteux seul, et ceci d'autant plus qu'il est associé à l'hypnose (l'étude ne quantifie pas le gain d'efficacité). L'hypnose reste un domaine très difficile à analyser, les études montrent des significativités faibles (Bernardy *et al.*, 2011).

En conclusion, quel que soit le traitement médicamenteux de la fibromyalgie prescrit, il verra son efficacité augmentée s'il est prescrit en combinaison avec d'autres traitements non médicamenteux. Une association de la prégabaline (Lyrica®) avec un exercice physique aérobie et une thérapie cognitivo-comportementale est un traitement très prometteur pour la prise en charge de la fibromyalgie (Nüesch *et al.*, 2012, méta analyse, niveau de preuve I, recommandation de grade A).

2.4. Exercices physiques et programmes de réentraînement

2.4.1. Exercice aérobie

L'activité physique aérobie est une activité nécessitant l'oxygène comme source principale de combustion des sucres fournissant l'énergie à l'organisme. Les exercices aérobies, comme le cyclisme, la marche, la course, la randonnée ou le tennis, permettent notamment d'améliorer l'endurance cardiovasculaire (Wilmore et Knuttgen, 2003).

L'exercice aérobie représente l'entraînement le plus fréquemment proposé dans le traitement des symptômes de la fibromyalgie. Le plus souvent la fréquence est de 2 à 3 fois par semaine avec des séances de 30, 45 ou 60 minutes. Les résultats montrent une efficacité à 12 semaines sur le bien être global et les capacités physiques (HAS 2010, rapport d'orientation- Syndrome fibromyalgique de l'adulte).

Busch *et al.* supervisent un travail publié en 2002 qui prouve l'efficacité de l'entraînement physique aérobie sur les symptômes de la fibromyalgie à court terme. Les études à long terme restent encore rares.

Häuser *et al.*, en 2010 publient une méta analyse sur l'efficacité des différents types d'exercices aérobies chez les patients fibromyalgiques. L'exercice aérobie est efficace contre différents symptômes de la fibromyalgie : la douleur, la fatigue, l'humeur dépressive. Il améliore la condition physique et la qualité de vie (niveau de preuve II). Ce type d'entraînement doit être d'intensité modérée pour être efficace, à faible intensité les résultats ne sont pas satisfaisants. Une fréquence de 2 à 3 fois par semaines pendant au moins 4 à 6 semaines est nécessaire pour observer une diminution des symptômes. Les types d'exercices proposés sont la marche, la course, le vélo, l'aérobic. De plus, cette étude permet de remarquer que la continuité des entraînements est nécessaire pour maintenir les effets positifs sur la douleur.

Dans l'étude de Hooten *et al.* de 2012, du vélo elliptique est proposé à des patients fibromyalgiques en vue de diminuer leurs douleurs. L'étude dure 3 semaines. La première semaine ce sont des séances de 10 minutes, 15 minutes la deuxième semaine et 20 à 30 minutes par jours la troisième semaine. Les séances sont réalisées avec une intensité progressive pour atteindre 70 à 75% de la fréquence cardiaque fondée sur l'âge (220 battements par minutes-âge). Les résultats sont positifs vis-à-vis de la douleur mais aucune quantification de l'effet n'est donnée.

Une étude rétrospective sur une sélection de 122 patients fibromyalgiques a été menée entre janvier 2009 et mars 2010 à l'université d'Arkansas par Wilson *et al.* (2012). Le but est d'étudier la proportion de patients à qui il est proposé un programme d'exercice suite au diagnostic du syndrome de fibromyalgie, quel type d'exercice leur ai proposé et leur assiduité dans l'exercice. L'exercice aérobie semble être le plus bénéfique pour l'amélioration de la forme physique ainsi que pour diminuer le seuil de la douleur des personnes malades (niveau de preuve III).

Les exercices les plus retrouvés sont la marche, le vélo, l'aérobic ou la course. Les durées d'exercice envisagées dans ces différentes études (entre 10 et 60 minutes) ne sont pas calculées en fonction d'une modification physiologique sur le long terme. En effet, elles sont décidées en fonction d'un ressenti immédiat ou sur le court terme de la patiente. La durée de l'entraînement doit être choisie en fonction du type d'exercice pour avoir un effet sur le système nerveux autonome et la balance neurovégétatif.

2.4.2 Autres formes d'exercice

D'autres études montrent également l'efficacité de d'autres types d'entraînements sportifs comme l'exercice de résistance (Kingsley *et al.*, 2009) (Figuroa *et al.*, 2008) (Panton *et al.*, 2009) ou statiques (Kadetoff et Kosek, 2010).

Une étude rétrospective de Wilson *et al.* (2012) suggère que d'autres formes moins classiques d'exercice se sont montrées tout aussi bénéfiques vis-à-vis des symptômes douloureux et l'amélioration de la forme physique des patients fibromyalgiques. Les activités retrouvées sur ce panel de 122 patients sont le tai chi, le yoga ou encore les pilâtes (technique musculaire qui permet de rééquilibrer les muscles du corps en se concentrant sur les muscles principaux qui interviennent dans l'équilibre et le maintien de la colonne vertébrale en tenant compte de la respiration) Les résultats de cette étude restent à modérer ; En effet, il s'agit d'une étude rétrospective sans groupe contrôle et non randomisée (niveau de preuve IV).

2.4.3 Exercice combiné

Sañudo *et al.* en 2012 étudient l'effet de 6 mois d'exercice combiné sur les symptômes présents chez les patients fibromyalgiques. Les symptômes évalués sont

- la qualité de vie à l'aide du 36-item Short-Form Health Survey (SF-36)
- La fonction physique à l'aide du FIQ
- La dépression à l'aide du Beck Depression Inventory
- la forme physique mesurée à l'aide du 6 minutes Walk Test (6MWT)

La période d'entraînement dure 6 mois avec 2 séances de 45 à 60 minutes par semaines.

Chaque session incluse :

- 10 minutes d'échauffement,
- 10 à 15 minutes d'exercice aérobic à 65-70 % de la fréquence cardiaque maximale,
- 15 à 20 minutes de musculation (une série de 8 à 10 répétitions de 8 groupes de muscles différents avec une charge de 1 à 3 kg)
- 10 minutes d'étirements (une série de 3 répétitions de 8 à 9 exercices différents ou l'on maintient la position 30 secondes)

La musculation et les étirements sont portés sur les principales zones de douleurs des patients

fibromyalgiques, deltoïdes, biceps, cou, hanches, dos et poitrine.

L'expérience dure 30 mois avec alternance de 6 mois d'entraînement et 6 mois sans activité sportive. L'étude comprend un groupe témoin qui ne change rien de ses habitudes de vie, prend les traitements classiques de la fibromyalgie et conserve une activité normale. Cette étude permet de montrer une amélioration significative du FIQ et du SF-36 chez le groupe ayant suivi les phases d'entraînement et de désentraînement par rapport au groupe témoins. Pendant les périodes sans entraînement, les résultats sont corrects. La première session (du 6 au 12^{ème} mois), les indices chutent un peu, mais dès la deuxième période sans entraînement (du 18 au 24^{ème} mois) le FIQ, SF-36 et 6MWT les résultats sont stables.

Cette étude montre des résultats positifs pour envisager un traitement sportif pour les patients fibromyalgiques (niveau de preuve III)

L'étude rétrospective de Wilson *et al.* en 2012 suggère que l'exercice physique chez les patients fibromyalgiques est efficace (niveau de preuve IV). Sur un panel de 122 patients, un programme d'exercice a été proposé à seulement 57 d'entre eux ce qui ne représente même pas la moitié de l'échantillon. Parmi les 57 patients :

- 32 font un exercice aquatique
- 15 combinent exercice aquatique et activité aérobie
- 3 font un exercice aérobie
- 4 font de la physiothérapie
- 3 font un autre exercice

Les programmes précis, la durée et l'intensité ne sont pas fournis dans l'article. Plusieurs conclusions sont mises en avant dans cet article quant à la prise en charge des symptômes fibromyalgiques par l'exercice physique qui résument bien la littérature :

- L'exercice est bénéfique chez les patients fibromyalgiques s'il est adapté au malade et à ses capacités physiques.
- L'explication du programme au patient est très importante car de nombreux patients ont peur que l'exercice exacerbe leurs symptômes.
- L'explication et l'information sont primordiales pour l'initiation et l'assiduité au programme. Le professionnel de santé a un rôle pédagogique capital, il doit donc faire preuve de patience

avec son patient s'il veut une motivation de sa part.

- Il est préférable que les patients commencent avec une faible intensité d'exercice et que celle-ci soit évolutive.
- L'exercice est encore trop peu proposé aux patients fibromyalgiques et comprend un trop grand nombre d'abandons

2.5. Exercice physique et fibromyalgie, effet sur les symptômes et action sur le SNA

Les stratégies visant à diminuer la dystonie neurovégétative (dysfonctionnement du SNA) peuvent être considérées comme des thérapeutiques prometteuses de la fibromyalgie (da Cunha Ribeiro *et al.*, 2011). La compréhension de la physiopathologie de ces mécanismes est un pré-requis au développement de programmes de réhabilitation plus efficaces pour ces patients.

Certaines études se sont intéressées à l'impact d'un exercice physique sur le système nerveux central.

2.5.1. Exercice de résistance

L'entraînement en résistance vise à augmenter la force maximale musculaire et/ou la puissance musculaire. Pour y arriver on utilise le principe de la surcharge progressive : on oblige les muscles à s'activer en déplaçant une charge légèrement supérieure à ce qu'ils déplacent habituellement. La charge est augmentée progressivement au cours du programme d'entraînement. L'augmentation de la charge est nécessaire. Si la charge n'est pas augmentée et le nombre de répétition maintenue, l'entraînement glisse vers l'endurance ; la charge doit donc être augmentée et le nombre de répétition diminuée pour qu'il y ait ajustement de la force musculaire. L'entraînement en résistance est souvent associé à la musculation.

Plusieurs auteurs se sont intéressés aux effets de l'entraînement en résistance sur les symptômes de la fibromyalgie et notamment ceux impliquant le système nerveux autonome.

L'entraînement de type résistance chez les femmes souffrant de fibromyalgie, améliore la force, ainsi que l'impact de la maladie (Panton *et al.*, 2009, niveau de preuve II). Kingsley *et al.* concluent lors d'une étude sur les bénéfices de 12 semaines d'entraînement en résistance chez des

patients fibromyalgiques, qu'un tel programme pouvait réduire la sévérité de la fibromyalgie, mais qu'il n'avait pas d'impact sur la variabilité du rythme cardiaque (Kingsley *et al.*, 2010, niveau de preuve IV). Au contraire, pour Figueroa *et al.* un entraînement en résistance permet d'améliorer le système nerveux parasympathique, donc la dysautonomie, malgré le fait qu'ils ne retrouvent pas dans leur étude de modification de l'intervalle RR (Figueroa *et al.*, 2008). De plus, le nombre de sujets inclus était très faible et il n'y avait pas de groupe contrôle pour comparer les résultats obtenus par l'entraînement (niveau de preuve IV).

Collier *et al.* (2009) ont comparé les effets de 4 semaines d'entraînement en résistance et de 4 semaines d'entraînement aérobie chez des patients pré-hypertendus (Collier *et al.*, 2009). Les auteurs concluent que l'exercice aérobie améliore de système nerveux autonome (en augmentant le tonus vagal et en diminuant la réponse sympathovagale), alors que l'entraînement de type résistance ne montre aucun effet sur la régulation cardiaque autonome. Ainsi, un entraînement de type résistance pourrait améliorer certains symptômes de la fibromyalgie, mais n'aurait pas d'effet sur le système nerveux autonome. Bush *et al.*, dans une revue de la littérature concluent qu'il manque des données pour mettre en évidence les effets d'un entraînement de type résistance chez les patients fibromyalgiques (Busch *et al.*, 2008). Pour obtenir des bénéfices réels à court, moyen, voire long terme sur la pathologie, un entraînement de type endurance (agissant sur la dysautonomie) semble préférable à un entraînement de type résistance.

2.5.2. Exercice statique

La contraction isométrique (ou statique) correspond à une contraction musculaire sans que celle-ci ne génère de mouvement. L'individu résiste à la charge sans bouger. En opposition aux modes isotoniques (dynamiques), le mode isométrique implique une fixation d'un angle articulaire.

Le mode isométrique n'a pas d'effet sur le développement de la masse musculaire (Cometti, 2005). Le principal atout de ce type de travail est au niveau de l'augmentation de la force et cela pour toutes les unités motrices.

Lors d'un exercice statique chez des patients fibromyalgiques (Kadetoff et Kosek, 2010) (une extension statique du genou jusqu'à épuisement), les concentrations plasmatiques de noradrénaline et d'adrénaline sont diminuées. Cette étude évalue l'activation du système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophyso-corticosurrénalien pendant l'exercice statique chez des sujets fibromyalgiques. Les mesures faites de cathécolamines plasmatiques, adrénocorticotropes, cortisol et fréquence cardiaque permettent de poser l'hypothèse qu'il existe chez ces malades une hypoactivité du système sympathico-surrénal et une hypoactivité hypothalamo-hypophysaire pendant l'exercice

statique. Cette étude concerne un exercice aigüe et n'a aucun effet sur le long terme donc pas d'intérêt pour un traitement de la maladie (niveau de preuve IV).

2.5.3. Exercice aérobie

L'activité physique régulière est associée à des effets positifs sur le système cardiovasculaire. Elle peut modifier la balance autonome en augmentant l'activité parasympathique et en diminuant l'activité sympathique (de Abreu *et al.*, 2009). Les études sur ce sujet suggèrent que l'entraînement induit des adaptations de la balance autonome caractérisées par une augmentation de la composante parasympathique par rapport à la composante sympathique (Martins-Pinge, 2011). Ces données sont basées sur des études montrant que les oscillations de haute fréquence sont principalement dues à une modulation parasympathique, tandis que les oscillations de basse fréquence dérivent des deux composantes du SNA (Martins-Pinge, 2011).

L'entraînement aérobie avec un travail foncier de type endurance fondamentale permet de rééquilibrer la balance autonome en agissant sur les facteurs centraux et périphériques (Melanson et Freedson, 2001 ; Reland *et al.*, 2003).

Figuroa *et al.* (2007) ont mis en évidence que l'entraînement de type aérobie pouvait induire une modulation post-exercice de la balance autonome chez des sujets obèses et diabétiques de type 2.

L'EULAR recommande en 2007 un programme d'exercice individuel adapté avec un exercice aérobie et un exercice de force. En effet ces traitements peuvent être bénéfiques pour certains patients fibromyalgiques (Richards *et al.*, 2002 ; Valim *et al.*, 2003 ; Jones *et al.*, 2002). Compte tenu des avantages de l'exercice pour la santé générale des patients fibromyalgiques, l'exercice doit être recommandé selon l'EULAR (recommandation de grade C, avis d'expert ; Crofford *et al.*, 2000 ; Busch *et al.*, 2002 ; Sim *et al.*, 2002 ; Goldenberg *et al.*, 2004 ; Adams *et al.*, 2005).

L'American Pain Society (Burckhardt *et al.*, 2005) et l'Association of the Scientific Medical Societies in Germany (Häuser *et al.*, 2008) recommandent avec un grade A, la pratique d'une activité physique aérobie chez les sujets fibromyalgiques. Il en est de même selon les recommandations de la Société canadienne de rhumatologie (Fitzcharles *et al.*, 2012), « les personnes qui souffrent de fibromyalgie devraient participer à un programme d'activité physique adapté de leur choix, afin de retirer les bienfaits globaux pour la santé et les répercussions possibles sur les symptômes de fibromyalgie (Niveau de preuve I, recommandation de grade A).

L'exercice aérobie a des effets prometteurs sur la réduction de la douleur chez les patients fibromyalgiques (Hooten *et al.*, 2012). La fibromyalgie est caractérisée par une amplification du signal douloureux. Des études antérieures suggèrent que les mécanismes périphériques peuvent avoir un rôle important dans le maintien de la sensibilisation centrale. Des études histologiques du tissu musculaire chez les patients malades contiennent des altérations structurales des fibres musculaires, des anomalies de la microcirculation capillaire et des irrégularités dans les mitochondries. En outre, diverses dysfonctions dans le métabolisme des muscles y compris des altérations de l'ATP (Adénosine triphosphate), de phosphocréatine et les niveaux d'oxyde nitrique. Tous ces facteurs anatomiques peuvent conduire à des perturbations d'oxygénation tissulaire et donc contribuer au développement de la sensibilisation périphérique. Par conséquent, l'exercice physique pourrait améliorer l'oxygénation du muscle ce qui pourrait conduire à des réductions de sensibilisation périphérique et centrale (Hooten *et al.*, 2012).

2.5.4. Conclusion

En conclusion, en raison de la nature dynamique et complexe de la douleur chronique, la réussite du traitement nécessite généralement d'appréhender les mécanismes physiopathologiques de la fibromyalgie mais aussi les processus comportementaux, cognitifs et affectifs. Une prise en charge multidisciplinaire sur le long terme est à envisager

CHAPITRE 3. ETUDE PILOTE ET PRESENTATION DU PHRC

3.1. Mécanismes physiologiques et but de l'étude

Comme indiqué dans le chapitre (1.6.4), il a été mis en évidence par plusieurs auteurs que le déficit de l'axe du stress est primaire à l'installation de la fibromyalgie (Claw et Albin, 2009 ; Macbeth *et al.*, 2005). Nous posons alors une hypothèse: le système neurovégétatif étant impliqué dans la réponse au stress et dans les contrôles inhibiteurs diffus de la douleur, une équilibration de la balance autonome pourrait être envisagée dans le traitement de la fibromyalgie.

Nous allons proposer dans ce travail une étude pilote qui a pour but d'évaluer l'impact du réentraînement sportif sur le système nerveux autonome et donc sur les symptômes de la fibromyalgie.

3.2. Etude pilote

3.2.1 Objectifs physiologique

L'objectif de ce travail est d'évaluer les effets d'un entraînement spécifique suivi pendant 5 ans, sur la douleur et la qualité de vie des patients fibromyalgiques.

Cette étude a pour but de mettre en œuvre un renfort du tonus parasympathique et une amélioration de la réactivité du système sympathique. Un programme d'entraînement spécifique est proposé aux patients faisant partie de l'étude. Il a été montré qu'un certain type de réentraînement à l'effort allait modifier la balance neurovégétative. L'entraînement aérobic avec une endurance fondamentale permet de rééquilibrer cette balance autonome en agissant sur des facteurs centraux et périphériques (Iellamo *et al.*, 2003 ; Mac Kinnon, 2000 ; Mac Kenzie, 1999 ; Melanson et Freedson, 2001, Puig *et al.*, 1993, Reland *et al.*, 2003). Ainsi, un exercice supérieur à 70% de VO₂ maximale stimulera le système sympathique, donc la réactivité au stress. A l'inverse, une activité d'endurance fondamentale d'une puissance inférieure à 50% de la VO₂ maximale et de longue durée réalisée toutes les 48 heures diminue la réactivité sympathique et renforce le frein parasympathique. L'endurance fondamentale comme décrite ici, permet ainsi de rétablir l'équilibre neurovégétatif et renforce l'axe du stress. Ainsi, cette activité devrait permettre une diminution des symptômes douloureux.

3.2.2 Présentation de l'étude pilote

Pour évaluer les effets à long terme d'un entraînement de type aérobie sur les symptômes des patients fibromyalgiques, une étude clinique a été réalisée. C'est une étude prospective réalisée sur 5 ans (de 2004 à 2009). Un programme d'entraînement spécifique est proposé à chaque patiente. Le but de cette étude est d'évaluer l'évolution de la douleur et de la qualité de vie après 5 ans de réadaptation à l'effort.

3.2.3 Méthodologie

L'étude a été réalisée avec 138 femmes atteintes de fibromyalgie qui ont consulté au centre anti douleur. Les critères d'inclusion utilisés sont ceux de l'american collège of rumatologie.

Le programme d'entraînement comprend 3 séances par semaine, toutes les 48 heures de 45 minutes minimum avec une puissance de 50 à 60 % de la VO2 max. Les patientes sont parallèlement suivies par un kinésithérapeute.

Les femmes sont réparties en 3 groupes en fonction de l'âge, l'IMC (Indice de Masse Corporel) et le EVA initiale :

-Le groupe FM1 : 45 patientes ont réalisé l'entraînement spécifique demandé en respectant les critères de fréquence, de durée et d'intensité des exercices.

- Le groupe FM2 : 47 patientes ont réalisé 3 séances d'exercice aérobie par semaine mais avec une intensité trop faible. Elles n'ont donc pas atteint l'objectif neurovégétatif demandé.

- Le groupe FM3 : 46 patientes n'ont pas réalisé l'entraînement.

Les critères d'inclusion :

- Patientes de sexe féminin entre 18 et 60 ans.
- Patientes pour lesquelles le diagnostic de fibromyalgie est clairement établi selon les critères de l'ACR 1990.
- Patientes présentant un indice de masse corporelle compris entre 18,5 et 24,9 kg/m² (poids normal selon l'HAS).
- Patientes ayant une intensité douloureuse spontanée supérieure à 3/10 sur une Echelle Visuelle Analogique (EVA). La douleur doit être ressentie au moins trois jours par semaine. La douleur déclenchée par la palpation doit être égale ou supérieure à 4/10 sur l'EVA.

- Patientes informées des contraintes de l'étude et ayant donné un consentement écrit.
- Patientes bénéficiant d'un régime de sécurité sociale.

Les critères de non inclusion

- Patientes ayant une maladie systémique, traitée ou non, générant des douleurs de l'appareil musculosquelettique (polyarthrite, arthrose généralisée, spondylarthrite ankylosante, diabète, prise d'hypocholestérolémiant etc.).
- Patientes présentant une douleur d'origine autre que liée à la fibromyalgie (articulaire, cancéreuse, infectieuse, traumatique, neuropathique localisée).
- Patientes présentant une contre-indication à l'activité physique.
- Patientes ayant une pathologie cardiaque, respiratoire, endocrinienne, métabolique ou neurologique.
- Patientes enceintes et patientes allaitant leur enfant.
- Patientes ayant modifié (arrêté ou débuté) dans les 2 derniers mois une médication locale ou systémique.
- Patientes prenant des médicaments ayant un effet sur l'HRV (antiarythmiques, Béta bloquants,...).
- Patientes présentant des pathologies pouvant altérer le taux de cortisol : Cushing, Addison, surpoids ou obésité (IMC > 25kg/m²).
- Patientes ayant un diagnostic psychiatrique de schizophrénie, troubles délirants et autres troubles de la personnalité (CIM-10 : F20 à F29 ; DSM IV : Axe II).
- Patientes prenant des substances ayant un impact sur la sécrétion de cortisol (diminution ou augmentation) : corticostéroïdes, anxiolytiques, amphétamines, lithium, méthadone, spironolactone, androgènes, barbituriques, dexaméthasone, levodopa, phénytoïne.
- Patientes non coopérantes, ne parlant pas ou ne lisant pas couramment le français, dans l'impossibilité de comprendre le principe d'une échelle de douleur et de collaborer aux tests.
- Patientes qu'il est impossible de joindre pendant les 2 mois suivant le début de l'essai.

Les paramètres d'évaluation sont :

- La douleur avec une échelle numérique allant de 0 à 100, correspondant à l'EVA
- L'impact de la fibromyalgie à l'aide du FIQ (Fibromyalgia Impact Questionnaire) qui permet de mesurer l'impact du syndrome fibromyalgique sur les capacités fonctionnelles du patient.
- L'anxiété et la dépression avec l'HADS (Hospital Anxiety and Depression scale)
- Le pallier d'antalgiques consommés (pallier 1, 2 ou 3)

- La qualité du sommeil (échelle numérique de 0 à 100)
- Les paramètres cardiovasculaires, fréquence cardiaque
- Les deux derniers critères sont contrôlés à l'inclusion et tous les ans. Les patients sont examinés tous les trois mois.

Cette étude pilote a été approuvée par le comité d'éthique locale et tous les patients ont donné leur consentement éclairé.

Les patients sont examinés tous les 3 mois

3.2.4. Résultats

Une diminution significative de l'ensemble des symptômes (douleur (EVA), dépression et anxiété (HADS)), une réduction de l'impact global de la fibromyalgie (FIQ) et une amélioration des paramètres du sommeil ont été observées chez les patientes du groupe FM1, comparativement à celles des groupes FM2 et FM3. On retrouve également une diminution significative des traitements pharmacologiques pour le groupe FM1.

Au cours des 2 dernières années d'entraînement, l'augmentation de l'intensité des exercices proposés semble avoir majoré les effets déjà obtenus grâce à l'endurance fondamentale.

Chez les patientes du groupe FM2, une modification significative des paramètres FIQ et HAD, a été observée après 2 ans de programme. Mais il n'y a eu ni diminution significative des douleurs, ni modification de la qualité du sommeil chez ces patientes.

Aucun effet n'a été observé sur les différents paramètres étudiés chez les patientes du groupe FM3.

Fig 3.1. : Mesures de différents paramètres chez 3 groupes de patientes fibromyalgiques ayant suivies des modalités (fréquence et intensité) différentes d'un programme d'entraînement spécifique. Voir dans le chapitre ci-dessus, la définition de FM1, FM2 et FM3.

Les résultats de ces deux premiers graphiques sont le reflet de l'impact positif du programme

de réentraînement sur les douleurs des patientes fibromyalgiques. Le ressenti douloureux est moindre et les paliers d'antalgiques consommés nettement diminués pour les patientes du groupe FM1.

Pour le groupe FM2, Une amélioration est observée au début de l'étude mais les résultats ne sont pas observables sur le long terme.

Le groupe FM3, ne voit aucun changement par rapport aux douleurs ou consommation d'antalgiques.

Des effets positifs, du réentraînement comme envisagé dans l'étude, sont notables, souvent immédiats et durables dans le temps pour les patientes du groupe FM1. Ce qui n'est pas le cas pour les deux autres groupes FM2 et FM3.

3.2.5 Discussion et limites

Ces résultats suggèrent les propositions suivantes :

La symptomatologie de la fibromyalgie semble être fortement et durablement améliorée par ce programme actif sur le système neurovégétatif (seules les patientes du groupe FM1 ont réalisé ce programme). L'hypothèse de l'origine centrale des dysfonctionnements des mécanismes de la douleur (Bodéré et Woda, 2009 ; Woda *et al.*, 2009 ; Woda *et al.*, 2013), seraient donc vérifiées.

Le travail d'endurance fondamentale associé à un travail de la capacité aérobie a non seulement des effets sur la qualité de vie, mais aussi sur la douleur avec un effet rémanent (programme proposé aux patientes du groupe FM1 durant les 2 dernières années de l'étude, de 2007 à 2009).

Au contraire, la pratique de simples exercices aérobies (patientes du groupe FM2) n'a eu aucun effet sur les douleurs chroniques.

La conception du protocole de l'étude a été réalisée il y a plus de 10 ans sans ligne directrice bien définie. Plusieurs biais apparaissent : une analyse rétrospective des données, une absence de randomisation et une absence de groupe contrôle initialement définis. Toutes les patientes ont eu le même programme d'entraînement à l'origine, et ont été attribuées à un des trois groupes (FM1, FM2,

FM3) rétrospectivement en fonction de ce qu'elles ont en réalité réalisé. Certaines limites sont également à noter concernant la programmation de l'entraînement : une progressivité trop lente, ainsi qu'un manque d'encadrement, entraînant une faible attractivité et une faible observance du protocole. Une prise en charge multidisciplinaire bio-psycho-sociale (recommandation de Grade A de la société canadienne de rhumatologie, Fitzcharles *et al.*, 2012) est également très importante.

3.2.6 Conclusion

Cette étude est la seule qui observe les effets à long terme d'un entraînement spécifique sur les symptômes de la fibromyalgie. En prenant en compte les différentes limites, les résultats semblent montrer que :

- L'ensemble des symptômes de la fibromyalgie étudiés lors de cette étude (douleur, dépression, anxiété, qualité du sommeil), ainsi que l'impact global de la fibromyalgie, sont fortement et durablement améliorés par ce programme d'entraînement actif sur le système neurovégétatif.

- La pratique exclusive d'un programme d'entraînement de type endurance fondamentale a des effets significatifs sur la qualité de vie, mais ces effets ne sont pas durables après l'arrêt de l'entraînement.

- L'augmentation progressive de l'intensité des exercices lors de séances d'entraînement intermittent, associée au travail d'endurance fondamentale initial, a non seulement des effets sur la qualité de vie, mais aussi sur la douleur avec un effet rémanent. Au contraire, la pratique de simples exercices aérobies n'a aucun effet sur les douleurs chroniques

3.2.7 Présentation du Protocole Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC)

Ces résultats suggèrent qu'une alternative thérapeutique ayant pour objectif de traiter la fibromyalgie en rééquilibrant l'axe du stress pourrait être proposée aux patients. Cette prise en charge est un programme d'entraînement spécifique, encadré et individualisé dont l'objectif est de renforcer le tonus parasympathique et de moduler la réactivité du système sympathique et de l'axe corticotrope. Si un programme de réentraînement à l'effort est considéré comme un possible traitement des symptômes de la fibromyalgie, le programme proposé pourrait donc être amélioré en vue d'être proposé de façon protocolaire par les praticiens prenant en charges des patients fibromyalgiques. Un essai clinique, contrôlé, randomisé, multicentrique, est nécessaire et sera mis en place prochainement,

pour confirmer cette hypothèse. Un PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) a été rédigé et mis en place au CHU de Brest. Ce PHRC a comme l'étude pilote pour but l'amélioration durable des contrôles de la douleur des patients fibromyalgiques (CIDN), par un programme d'entraînement spécifique. L'étude se déroule sur 3 ans (un an d'inclusion, 2 ans d'entraînement). Il comprend deux groupes de patientes fibromyalgiques et se passe en essai randomisé en simple aveugle (la patiente ne connaît pas le groupe auquel elle appartient). Un groupe qui suivra un entraînement actif (avec le but d'atteindre 3 séances de 45 à 60 minutes d'entraînement à une intensité de 50 à 69 % de la VO₂ max), l'autre sera un groupe d'entraînement placebo (effort < 50 % V \dot{O}_2 max). Les patientes doivent suivre une prise en charge multidisciplinaire bio-psycho-sociale (recommandation de Grade A de la société canadienne de rhumatologie, 2012). Si les résultats de cette étude contrôlée, randomisée, multicentrique se montrent tout aussi bénéfiques que ceux de l'étude pilote présentée ci-dessus, le réentraînement actif dans le but de neuromoduler la douleur pourra être promu dans le traitement de la fibromyalgie.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. **Adams N**, Sim J. Rehabilitation approaches in fibromyalgia. *Disabil Rehabil.* **2005** Jun 17;27(12):711-23.
2. **Altan L**, Bingöl U, Aykaç M, Koç Z, Yurtkuran M. Investigation of the effects of pool-based exercise on fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* **2004** Sep;24(5):272-7. Epub 2003 Sep 24.
3. **Arnold LM**, Hess EV, Hudson JI, Welge JA, Berno SE, Keck PE Jr. A randomized, placebo-controlled, double-blind, flexible-dose study of fluoxetine in the treatment of women with fibromyalgia. *Am J Med.* **2002** Feb 15;112(3):191-7.
4. **Arnold LM**, Keck PE Jr, Welge JA. Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics.* **2000** Mar-Apr;41(2):104-13.
5. **Arnold LM**, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, Goldstein DJ. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum.* **2004** Sep;50(9):2974-84.
6. **Arnold LM**, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, Wernicke JF. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain.* **2005** Dec 15;119(1-3):5-15. Epub 2005 Nov 17.
7. **Baker K**, Barkhuizen A. Pharmacologic treatment of fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* **2005** Oct;9(5):301-6. Review.
8. **Bennett, R.** and D. Nelson, Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia. *Nat Clin Pract Rheumatol*, **2006**. 2(8): p. 416-24.
9. **Bennett RM**, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination

tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study.

Am J Med. **2003** May;114(7):537-45.

10. **Bernardy K**, Füber N, Köllner V, Häuser W. Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials.
Journal of Rheumatology, **2010**. 37(10): p. 1991-2005.
11. **Bernardy K**, Füber N, Klose P, Häuser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials.
BMC Musculoskelet Disord. **2011** Jun 15;12:133. Review.
12. **Biasi G**, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo.
Int J Clin Pharmacol Res. **1998**;18(1):13-9.
13. **Buckhardt CS**, Goldenberg D, Crofford L, Gerwin R, Gowens S, Jackson K, Kugel P, McCarberg W, Rudin N, Schanberg L, Taylor AG, Taylor J, Turk D. Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children.
Glenview (IL): American Pain Society (APS); **2005**. 109 p. (Clinical practice guideline; no.4).
14. **Busch AJ**, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome.
Cochrane Database Syst Rev. **2007** Oct 17;(4):CD003786. Review.
15. **Busch AJ**, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber KA. Exercise for fibromyalgia: a systematic review.
The Journal of rheumatology. **2008**;35(6):1130-44.
16. **Busch A**, Schachter CL, Peloso PM, Bombardier C. Exercise for treating fibromyalgia syndrome.
Cochrane Database Syst Rev. **2002**;(3):CD003786.
17. **Buskila D**, Neumann L: Fibromyalgia syndrome (FIBROMYALGIQUES) and nonarticular

tenderness in relatives of patients with FIBROMYALGIQUES.

J Rheumatol **1997**, 24:941-944.

18. **Buskila D**, Neumann L, Hazanov I, Carmi R: Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome.
Semin Arthritis Rheum **1996**, 26: 605-611.
19. **Buskila D**, Press J. Neuroendocrine mechanisms in fibromyalgia-chronic fatigue.
Best Pract Res Clin Rheumatol. **2001** Dec;15(5):747-58.
20. **Cao, H., J. Liu, and G.T. Lewith**, Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials.
Journal of Alternative & Complementary Medicine, **2010**. 16(4): p. 397-409.
21. **Carette S**, Bell MJ, Reynolds WJ, Haraoui B, McCain GA, Bykerk VP, Edworthy SM, Baron M, Koehler BE, Fam AG, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial.
Arthritis Rheum. **1994** Jan;37(1):32-40.
22. **Carville SF**, reidt-Nielsen S, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome [revue en ligne].
Ann Rheum Dis **2007**.
23. **Castel A**, Pérez M, Sala J, Padrol A, Rull M. Effect of hypnotic suggestion on fibromyalgic pain: comparison between hypnosis and relaxation.
Eur J Pain. **2007** May;11(4):463-8. Epub 2006 Aug 4.
24. **Chan CL**, Wang CW, Ho RT, Ng SM, Ziea ET, Wong VT. Qigong Exercise for the Treatment of Fibromyalgia: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials.
J Altern Complement Med. **2012** Jul 3. [Epub ahead of print]
25. **Clauw DJ**, Ablin JN. The relationship between "stress" and pain: lessons learned from fibromyalgia and related conditions.
In: Castro-Lopes editor. Current topics in pain. XIIth World Congress on Pain. Seattle: IASP press, **2009**. pp. 245-270.

26. **Cohen H**, Buskila D, Neumann L, Ebstein RP: Confirmation of an association between fibromyalgia and serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) polymorphism, and relationship to anxiety related personality traits. *Arthritis Rheum* **2002**, 46:845-847.
27. **Collier SR**, Kanaley JA, Carhart R, Jr., Frechette V, Tobin MM, Bennett N, et al. Cardiac autonomic function and baroreflex changes following 4 weeks of resistance versus aerobic training in individuals with pre-hypertension. *Acta Physiol (Oxf)*. **2009**;195(3):339-48.
28. **Cometti G. (2005)** Les méthodes de développement de la force. Centre d'Expertise de la Performance .
29. **Crofford LJ**, Appleton BE. The treatment of fibromyalgia: a review of clinical trials. *Curr Rheumatol Rep*. **2000** Apr;2(2):101-3.
30. **Crofford LJ**, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, Young JP Jr, LaMoreaux LK, Martin SA, Sharma U;Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. **2005** Apr;52(4):1264-73.
31. **da Cunha Ribeiro RP**, Roschel H, Artioli GG, Dassouki T, Perandini LA, Calich AL, de Sá Pinto AL, Lima FR, Bonfá E, Gualano B. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. **2011**;13(6):R190.
32. **de Abreu SB**, Lenhard A, Mehanna A, de Souza HC, Correa FM, Hasser EM, Martins-Pinge MC. Role of paraventricular nucleus in exercise training-induced autonomic modulation in conscious rats. *Auton Neurosci*. **2009** Jun 15;148(1-2):28-35.
33. **De Silva V**, El-Metwally A, Ernst E, Lewith G, Macfarlane GJ; Arthritis Research Campaign working group on complementary and alternative medicines. Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)*. **2010** Jun;49(6):1063-8.

34. **Evcik D**, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int.* **2002** Jun;22(2):56-9. Epub 2002 Mar 29.
35. **Färber L**, Stratz T, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, Kötter I, Zöller B, Peter HH, Neeck G, Alten R, Müller W. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT₃ receptor antagonist. German FibromyalgiaStudy Group. *Scand J Rheumatol Suppl.* **2000**;113:49-54.
36. **Figuroa A**, Baynard T, Fernhall B, Carhart R, Kanaley JA: Endurance training improves post-exercise cardiac autonomic modulation in obese women with and without type 2 diabetes. *Eur J Appl Physiol* **2007b**, 100:437-444.
37. **Figuroa A**, Kingsley JD, McMillan V, Panton LB. Resistance exercise training improves heart rate variability in women with fibromyalgia. *Clin Physiol Funct Imaging.* **2008** Jan;28(1):49-54. Epub 2007 Nov 14.
38. **Fitzcharles MA**, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choinière M, Ko G, Moulin D, Panopalis P, Proulx J, Shir Y. Lignes directrices canadiennes **2012** pour le diagnostic de la prise en charge du syndrome de fibromyalgie. Société canadienne de rhumatologie. 2012.
39. **Friedberg F**, Jason LA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: clinical assessment and treatment. *J Clin Psychol.* **2001** Apr;57(4):433-55.
40. **Goldenberg DL**, Burckhardt C, Crofford L. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA.* **2004** Nov 17;292(19):2388-95
41. **Goldenberg D**, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmid C. A randomized, double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **1996** Nov;39(11):1852-9.
42. **Gursoy S**, Erdal E, Herken H, Madenci E, Ala B, Erdal N: Significance of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int* **2003**, 23:104-107.

43. **Hannonen P**, Malminiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia in females without psychiatric disorder.
Br J Rheumatol. **1998** Dec;37(12):1279-86.
44. **Hassett AL**, Gevirtz RN. Nonpharmacologic treatment for fibromyalgia: patient education, cognitive-behavioral therapy, relaxation techniques, and complementary and alternative medicine.
Rheum Dis Clin North Am. **2009** May;35(2):393-407.
45. **Hauser W.**, Arnold B, Eich W., Felde E., Flugge C., Henningsen P., Herrmann, M., Kollner, V., Kuhn, E., Nutzinger, D., Offenbacher, M., Schiltenswolf, M., Sommer, C., Thieme, K., Kopp, I., Management of fibromyalgia syndrome--an interdisciplinary evidence-based guideline.
Ger Med Sci, **2008**. 6: p. Doc14.
46. a. **Häuser W**, Bernardy K, Arnold B, Offenbacher M, Schiltenswolf M. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.
Arthritis Rheum. **2009** Feb 15;61(2):216-24.
47. b. **Häuser W**, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis.
JAMA. **2009** Jan 14;301(2):198-209.
48. c. **Häuser W**, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials.
Pain. **2009** Sep;145(1-2):69-81. Epub 2009 Jun 17.
49. **Häuser W**, Klose P, Langhorst J, Moradi B, Steinbach M, Schiltenswolf M, Busch A. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials.
Arthritis Res Ther. **2010**;12(3):R79. Epub 2010 May 10. Review.
50. **Häuser W**, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with

meta-analysis.

Rheumatology (Oxford). **2011** Mar;50(3):532-43. Epub 2010 Nov 14. Review.

51. **Häuser W**, Wolfe F, Tölle T, Uçeyler N, Sommer C. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. **2012** Apr 1;26(4):297-307.
52. **Hedenberg-Magnusson B**, Ernberg M, Kopp S. Presence of orofacial pain and temporomandibular disorder in fibromyalgia. A study by questionnaire. *Swed Dent J*. **1999**;23(5-6):185-92.
53. **Holman AJ**, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*. **2005** Aug;52(8):2495-505.
54. **Holtedahl R**. [Questionable documentation of the effect of pregabalin in fibromyalgia]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. **2010** May 20;130(10):1032-6.
55. **Hooten WM**, Qu W, Townsend CO, Judd JW. Effects of strength vs aerobic exercise on pain severity in adults with fibromyalgia: a randomized equivalence trial. *Pain*. **2012** Apr;153(4):915-23. Epub 2012 Feb 15.
56. **Iellamo F**, Pigozzi F, Parisi A, Di Salvo V, Vago T, Norbiato G, Lucini D, Pagani M. The stress of competition dissociates neural and cortisol homeostasis in elite athletes. *J Sports Med phys Fitness*. **2003**;43:p.539-545.
57. **Jentoft ES**, Kvalvik AG, Mengshoel AM. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum*. **2001** Feb;45(1):42-7.
58. **Jones KD**, Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM, Potempa KM. A randomized controlled trial of muscle strengthening versus flexibility training in fibromyalgia. *J Rheumatol*. **2002** May;29(5):1041-8.
59. **Jones KD**, Burckhardt CS, Deodhar AA, Perrin NA, Hanson GC, Bennett RM. A six-month randomized controlled trial of exercise and pyridostigmine in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. **2008** Feb;58(2):612-22.

60. **Julien N**, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition.
Pain 114 (2005) 295–302
61. **Kadetoff D**, Kosek E. Evidence of reduced sympatho-adrenal and hypothalamic-pituitary activity during static muscular work in patients with fibromyalgia.
J Rehabil Med. 2010 Sep;42(8):765-72.
62. **Kingsley JD**, McMillan V, Figueroa A. The effects of 12 weeks of resistance exercise training on disease severity and autonomic modulation at rest and after acute leg resistance exercise in women with fibromyalgia. Archives of physical medicine and rehabilitation. 2010;91(10):1551-7.
63. **Kingsley JD**, Panton LB, McMillan V, Figueroa A. Cardiovascular autonomic modulation after acute resistance exercise in women with fibromyalgia
Arch Phys Med Rehabil. 2009 Sep;90(9):1628-34.
64. **Kingsley JD**, Panton LB, Toole T, Sirithienthad P, Mathis R, McMillan V. The effects of a 12-week strength-training program on strength and functionality in women with fibromyalgia. Arch Phys Med Rehabil. 2005 Sep;86(9):1713-21.
65. **Langhorst J**, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials.
Rheumatology (Oxford). 2009 Sep;48(9):1155-9. Epub 2009 Jul 16. Review.
66. **Langhorst J**, et al., Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials.
Rheumatology, 2010. 49(4): p. 778-88.
67. **Lindell L**, Bergman S, Petersson IF, Jacobsson LT, Herrström P. Prevalence of fibromyalgia and chronic widespread pain.
Scand J Prim Health Care. 2000 Sep;18(3):149-53.
68. **MacBeth J**, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Moriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic widespread pain and its antecedents.

- Arthritis Res Ther. **2005**;7(5):R992-R1000.
69. **Mackenzie** dc. Markers of excessive exercise.
Can J Appl Physiol. **1999**;24:66-73.
70. **Mackinnon** lt. Special feature for the Olympics : effects of exercise on the immune system :
overtraining effects performance in athletes.
Immunol Cell Biol. **2000**;78:502-509.
71. **Martins-Pinge** MC. Cardiovascular and autonomic modulation by the central nervous system
after aerobic exercise training.
Braz J Med Biol Res **2011**;44(9): 848-54.
72. **Martín-Vázquez** M, Gustavo A. Reyes del Paso. Physical training and the dynamics of the
cardiac baroreflex: A comparison when blood pressure rises and falls
International Journal of Psychophysiology 76 (**2010**) 142–147.
73. **Martínez-Valero** C, Castel A, Capafons A, Sala J, Espejo B, Cardeña E. Hypnotic treatment
synergizes the psychological treatment of fibromyalgia: a pilot study.
Am J Clin Hypn. **2008** Apr;50(4):311-21.
74. **McBeth** J, Chiu YH, Silman AJ, Ray D, Moriss R, Dickens C, Gupta A, Macfarlane GJ.
Hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis function and the relationship with chronic
widespread pain and its antecedents.
Arthritis Res Ther **2005**;7(5):R992-R1000.
75. **Melanson** EL, Freedson PS. The effect of endurance training on resting heart rate variability in
sedentary adult males.
Eur J Appl Physiol. **2001** Sep;85(5):442-9.
76. **Moore** RA, Straube S, Paine J, Phillips CJ, Derry S, McQuay HJ. Fibromyalgia: Moderate
and substantial pain intensity reduction predicts improvement in other outcomes and
substantial quality of life gain.
Pain. **2010** May;149(2):360-4. Epub 2010 Mar 26.
77. **Nüesch** E, Häuser W, Bernardy K, Barth J, Jüni P. Comparative efficacy of pharmacological
and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis.

Ann Rheum Dis. **2012** Jun 27. [Epub ahead of print]

78. **Offenbaecher M**, Bondy B, de Jong S, Glatzeder K, Kruger M, Schoeps P, Ackenheil M: Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the regulatory region. *Arthritis Rheum* **1999**, 42:2482-2488.
79. **O'Malley PG**, Balden E, Tomkins G, Santoro J, Kroenke K, Jackson JL. Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a metaanalysis. *J Gen Intern Med* **2000**;15(9):659-66.
80. **Panton LB**, Figueroa A, Kingsley JD, Hornbuckle L, Wilson J, St John N, Abood D, Mathis R, VanTassel J, McMillan V. Effects of resistance training and chiropractic treatment in women with fibromyalgia. *J Altern Complement Med*. **2009** Mar;15(3):321-8.
81. **Pollo A**, Carlino E, Benedetti F. Placebo mechanisms across different conditions: from the clinical setting to physical performance. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. **2011** Jun 27;366(1572):1790-8.
82. **Puig J**, Freitas J, Carvalho MJ, Puga N, Ramos J, Fernandes P, Costa O, De Freitas AF. Spectral analysis of heart rate variability in athletes. *J Sports Med Phys Fitness*. **1993**;33:44-8.
83. **Reland S**, Ville NS, Wong S, Gauvrit H, Kervio G, Carre F. Exercise heart rate variability of older women in relation to level of physical activity. *J Gerontol Biol Sci Med Sci*. **2003**;58:585-591.
84. **Richards SC**, Scott DL. Prescribed exercise in people with fibromyalgia: parallel group randomised controlled trial. *BMJ*. **2002** Jul 27;325(7357):185.
85. **Roskell NS**, Beard SM, Zhao Y, Le TK. A meta-analysis of pain response in the treatment of fibromyalgia. *Pain Pract*. **2011** Nov-Dec;11(6):516-27.

86. **Russell IJ**, Kamin M, Bennett RM, Schnitzer TJ, Green JA, Katz WA. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia.
J Clin Rheumatol. **2000** Oct;6(5):250-7.
87. **Russell IJ**, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, Lopez Y, MacKillip F. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome.
Arthritis Rheum. **1994** Nov;37(11):1593-601.
88. **Russell IJ**, Michalek JE, Vipraio GA, Fletcher EM, Javors MA, Bowden CA. Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome.
J Rheumatol. **1992** Jan;19(1):104-9.
89. **Samborski W**, Lezańska-Szpera M, Rybakowski JK. Effects of antidepressant mirtazapine on fibromyalgia symptoms.
Rocz Akad Med Bialymst. **2004**;49:265-9.
90. **Sañudo B**, Carrasco L, de Hoyo M, McVeigh JG. Effects of exercise training and detraining in patients with fibromyalgia syndrome: a 3-yr longitudinal study.
Am J Phys Med Rehabil. **2012** Jul;91(7):561-9; quiz 570-3.
91. **Sarzi-Puttini P**, Atzeni F, Cazzola M. Neuroendocrine therapy of fibromyalgia syndrome: an update.
Ann N Y Acad Sci. **2010** Apr;1193:91-7.
92. **Senay EC**, Adams EH, Geller A, Inciardi JA, Muñoz A, Schnoll SH, Woody GE, Cicero TJ. Physical dependence on Ultram (tramadol hydrochloride): both opioid-like and atypical withdrawal symptoms occur.
Drug Alcohol Depend. **2003** Apr 1;69(3):233-41.
93. **Sim J**, Adams N. Systematic review of randomized controlled trials of nonpharmacological interventions for fibromyalgia.
Clin J Pain. **2002** Sep-Oct;18(5):324-36.
94. **Simonnet G**, Celerier E. Analgésiques opiacés et hyperalgésie : Implications thérapeutiques.
Douleur Analg. **2001** ;4 :219-233

95. **Staud R**, Vierck CJ, Cannon RI, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain* **2001**;91:165-175.
96. **Straube S**, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Pregabalin in fibromyalgia: meta-analysis of efficacy and safety from company clinical trial reports. *Rheumatology (Oxford)*. **2010** Apr;49(4):706-15. Epub 2010 Jan 7.
97. **Tzellos TG**, Toulis KA, Goulis DG, Papazisis G, Zampeli VA, Vakfari A, Kouvelas D. Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther*. **2010** Dec;35(6):639-56.
98. **Uçeyler N**, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum*. **2008** Sep 15;59(9):1279-98. Review.
99. **Ueno LM**, Moritani T. Effects of long-term exercise training on cardiac autonomic nervous activities and baroreflex sensitivity. *Eur J Appl Physiol*. **2003** Apr;89(2):109-14. Epub 2003 Feb 28.
100. **Valim V**, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, Feldman D, Natour J. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *J Rheumatol*. **2003** May;30(5):1060-9.
101. **Vitton O**, Gendreau M, Gendreau J, Kranzler J, Rao SG. A double-blind placebo-controlled trial of milnacipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*. **2004** Oct;19 Suppl 1:S27-35.
102. **Weston PJ**, Panerai RB, McCullough A, McNally PG, James MA, Potter JF, Thurston H, Swales JD. Assessment of baroreceptor-cardiac reflex sensitivity using time domain analysis in patients with IDDM and the relation to left ventricular mass index. *Diabetologia*. **1996** Nov;39(11):1385-91.
103. **Wilmore J**, Knuttgen H. 2003. Aerobic Exercise and Endurance Improving Fitness for Health Benefits.

Mis en forme : Français (France)

The Physician and Sportsmedicine, 31(5). 45. Extrait le 5 octobre **2006** de la base de données ProQuest.

104. **Wilson B**, Spencer H, Kortebein P. Exercise recommendations in patients with newly diagnosed fibromyalgia.
PM R. **2012** Apr;4(4):252-5.
105. **Winkelmann A**, Häuser W, Friedel E, Moog-Egan M, Seeger D, Settan M, Weiss T, Schiltenwolf M. Physiotherapy and physical therapies for fibromyalgia syndrome : Systematic review, meta-analysis and guideline.
Schmerz. **2012** Jun;26(3):276-86. German.
106. **Wolfe F**, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, Tugwell P, Campbell SM, Abeles M, Clark P, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.
Arthritis Rheum. **1990** Feb;33(2):160-72.
107. **Wolfe F**, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, Russell AS, Russell IJ, Winfield JB, Yunus MB. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.
Arthritis Care Res (Hoboken). **2010** May;62(5):600-10.
108. **Yunus**, M.B., et al., Fibromyalgia syndrome: Clinical features and spectrum.
Journal of Musculoskeletal Pain, **1994**.2(3): p. 5-21.
109. **Zijlstra TR**, van de Laar MA, Bernelot Moens HJ, Taal E, Zakraoui L, Rasker JJ. Spa treatment for primary fibromyalgia syndrome: a combination of thalassotherapy, exercise and patient education improves symptoms and quality of life.
Rheumatology (Oxford). **2005** Apr;44(4):539-46. Epub 2005 Feb 3.

ANNEXES 1

Etude pilote

Fiche 1

NOTICE D'INFORMATION DESTINEE AU PATIENT

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de la prise en charge de votre état de fibromyalgie, il vous est conseillé de pratiquer régulièrement certains efforts physiques.

Le manque d'efforts accentue votre fatigue et vos douleurs. Votre impotence s'aggrave.

Pour lutter contre cette évolution, stabiliser puis améliorer votre capacité à l'effort et diminuer vos douleurs, il vous est recommandé de reprendre progressivement une activité physique.

Il vous est proposé de participer à un protocole de réadaptation à l'effort physique adapté à vos capacités physiques et à votre état clinique.

Les objectifs de programmation de la réadaptation à l'effort sont physiologique et biomécanique.

La programmation sera:

- facile et non traumatique (vélo d'appartement, footing, piscine)
- progressive : vous débuterez avec des fréquences de travail importantes et de courtes durées pour aboutir à ¼ d'heure d'endurance tous les deux jours. L'effort doit être faible, mais durer, pour ne pas souffrir. Cette intensité d'effort induit les effets physiologiques recherchés.
- régulière : il vous faudra respecter les fréquences de travail imposées sinon le travail ne présentera aucune efficacité.
- une maintenance en kinésithérapie est nécessaire au début du protocole, pour réduire l'apparition normale de douleurs après l'effort. La kinésithérapie encadre les gestes sportifs, donnent des conseils de musculation et d'étirement adaptés (Les médecins responsables de ce travail conseilleront les kinésithérapeutes).

METHODOLOGIE : mise en place d'un effort de type endurance fondamentale

Progressivité et régularité des exercices physiques:

Première semaine	Troisième mois	Sixième mois
Fréquence des exercices : deux à trois par jour		
Durée : 10 minutes, puis augmentation progressive	Fréquence des exercices : Quatre fois par semaine Durée : 20 minutes minimum	Fréquences des exercices : Trois fois par semaine Durée : 45 minutes minimum

Vous noterez la fréquence et le type d'activité sur une fiche qui vous sera confiée lors de la consultation pluridisciplinaire.

Fiche 2

Réadaptation à l'effort physique

Fiches de programmation d'entraînement

Tps par jour en minutes	Vélo	Piscine	Footing	stretching	musculatio n	Kiné	autre	EVA	Parameters CV
Semaine 1									
Semaine 2									
Semaine 3									
Semaine 4									
Semaine 5									
Semaine 6									
Semaine 7									
Semaine 8									
Semaine 9									
Semaine 10									
Semaine 11									
Semaine 12									
Semaine 13									

Semaine 14									
Mois 3									
Mois 5									
Mois 9									
Mois 12									
Mois 18									
Mois 24									

Protocole de réentraînement pour les praticiens

Le ré-entraînement à l'effort est une alternative thérapeutique dans l'approche pluridisciplinaire de la prise en charge de la fibromyalgie: les principes physiologiques sont guidés par les mécanismes étiopathogéniques connus ou suspectés à l'origine de l'état de fibromyalgie. L'état fibromyalgique d'origine vraisemblablement centrale (dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire) s'associe d'un déséquilibre de la balance neurovégétative responsable de la majorité des symptômes périphériques : tachycardie à l'effort, hypertension artérielle essentielle, colopathies fonctionnelles, syndrome sec, rhinites, cystites à urine claire... Ce déséquilibre patho-physiologique est mis en évidence lors des enregistrements de la fréquence cardiaque sur 24 heures. En effet, physiologiquement, il existe une variabilité de ce paramètre qui évolue selon trois types de fréquences :

- les hautes fréquences ; reflet de l'action du système parasympathique (le frein vagal activé continuellement),
- les basses fréquences caractérisent l'action du sympathique (système accélérateur sollicité occasionnellement en condition de vie « normale ») et du baroréflexe,
- les très basses fréquences révèlent l'effet de la respiration sur la régulation de la fréquence cardiaque.

Chez les sujets fibromyalgiques, les hommes stressés à haut risque cardio-vasculaire, tout comme chez les sportifs de haut niveau en déconditionnement, la fréquence cardiaque varie peu; le tonus parasympathique diminue tandis que l'action du sympathique est très renforcée.

Les objectifs majeurs de l'entraînement chez les sujets fibromyalgiques sont physiologique et étiologique moins biomécanique. Il s'agit de renforcer le tonus parasympathique et surtout de réduire la réactivité tonergique. L'entraînement aérobie avec un travail foncier permet de rééquilibrer la balance autonome en agissant sur des facteurs centraux (diminution de la sensibilité du baroréflexe et du nombre de récepteurs adrénérgiques) et périphériques (amélioration de la vascularisation sanguine, des paramètres cardiovasculaires, de la proportion de fibres musculaires aérobies, amélioration des capacités respiratoires, réduction du taux de catécholamine...).

Dans sa philosophie, la "programmation d'entraînement" (fiche 1) des fibromyalgiques est calquée sur celle de l'athlète de haut niveau. Le programme présente, comme chez l'athlète, des objectifs généraux, des objectifs à la semaine et à la séance. Il existe toutefois d'innombrables différences. Le cahier des charges est très spécifique aux objectifs physiologiques que l'on veut atteindre pour réduire le dysfonctionnement. L'« entraîneur-praticien » ne travaille pas une qualité physique mais le maintien de l'exercice malgré les douleurs, c-à-d la notion de quantité. Initialement, les statuts douloureux et sportifs du patient définissent la durée et les caractéristiques des exercices. La volonté du patient est primordiale car les exercices, bien que de très faibles puissances, sont douloureux du fait des mécanismes physiopathologiques neuropathiques centraux à l'origine des douleurs chez le patient fibromyalgique (hyperalgésie et allodynie). La première limite va être musculaire, la seconde cardiovasculaire : en deçà de 20 minutes d'exercice consécutif, la douleur post exercice sera importante car le métabolisme activé sera anaérobie (augmentation du taux d'acide lactique intramusculaire). Le programme va donc devoir évoluer constamment pour dépasser ce cap. Il débute par

des fréquences de travail importantes et de courtes durées (n x 10 minutes tous les jours) pour aboutir à des exercices aérobies, d'endurance fondamentale, d'une durée minimale d'une heure et de faibles puissances (autour de 50% de la puissance maximale). A cette étape les exercices doivent être systématiquement réalisés tous les deux jours pour avoir un effet thérapeutique.

Ces exercices aérobies ont aussi des effets biomécaniques positifs (initialement, les sports "portés" sont plus indiqués). Ils seront complétés par des étirements, de la gymnastique douce et de la musculation douce. Un masseur kinésithérapeute formé réalise un encadrement spécifique et une antalgie (CF document 2). Ce programme a, de plus, un impact psychique sédatif qui permet de lutter directement contre le stress chronique et de réduire des douleurs psychogènes. La symptomatologie devra être évaluée au cours de l'entraînement par l'utilisation des échelles d'évaluation de la douleur (EVA et de Saint Antoine) mais aussi par le suivi de paramètres physiologiques tels que la fréquence cardiaque et la pression artérielle au repos.

En conclusion ; les trois principes majeurs du ré-entraînement chez les patients fibromyalogiques sont la progressivité, la facilité et la régularité de l'exercice qui permettront de répondre aux objectifs de rééquilibrage de la balance neurovégétative. Seule l'observance à vie de ce "traitement" permet d'éviter la récurrence.

Programme d'entraînement chez les patients souffrant d'un état de fibromyalgie et/ou de myalgies chroniques

Dr Céline Bodéré : AHU ; U.F.R. d'Odontologie,
DEA de « physiologie et biomécanique de la performance motrice » UFR STAPS 2001

Les objectifs :

L'étude, menée sur des patients présentant un terrain de fibromyalgie chronique consiste à mettre en place un protocole de réadaptation à l'effort physique dans le but d'améliorer leur adaptation à l'effort, leur état douloureux et au delà leur état psychosocial.

La réadaptation à l'effort permet :

- d'équilibrer la balance neuro-végétative sympatho-parasympathique (le déséquilibre est constaté dans les états fibromyalgiques avec un renforcement du sympathique et /ou un effondrement du tonus parasympathique, induisant de nombreux signes handicapants comme les tachycardies, syndromes vagues, labilité tensionnelle artérielle, sécheresses des muqueuses, colopathies fonctionnelles...),
- entraîne une stimulation du métabolisme aérobie, oxygénation des muscles, élimination des métabolites dus au stress oxydatif,
- entraîne une réduction de la sensation d'essoufflement, la respiration nasale est facilitée,

- favorise l'autogestion du terrain polyalgique.

En plus du rééquilibrage de la balance NV, l'objectif du programme d'entraînement de lutter contre le stress chronique est biomécanique pour améliorer la mobilité. Les objectifs secondaires sont de prévenir ou de réduire les dysfonctions métaboliques, maintenir les paramètres cardiovasculaire, de lutter contre le vieillissement qui peut être supposé plus rapide chez les FM en "surrégime".

Le protocole de réadaptation à l'effort est commun, même si la prise en charge est spécifique à chaque patient en fonction de son état algique et de ses capacités à l'effort physique initiaux.

La programmation

Le métabolisme aérobie sera sollicité à un taux < à 50% de la $\dot{V}O_2$ max afin d'atteindre les objectifs, sans risque cardiovasculaire ni traumatique. Un bilan cardiovasculaire pourra être demandé en fonction l'état clinique. C'est l'entraînement de type endurance fondamentale qui est indiqué.

Les autres critères de programmation sont :

- la facilité et le caractère non traumatique (vélo d'appartement, footing, piscine)
- la progressivité : le sujet débute avec des fréquences de travail importantes et de courtes durées pour aboutir à $\frac{3}{4}$ d'heure d'endurance tous les deux jours, toujours à un rendement < à 50% de la $\dot{V}O_2$ max. Cette intensité d'effort induit les effets physiologiques recherchés : le renforcement du système parasympathique et l'utilisation des graisses. La notion de progressivité est majeure pour que le sujet ne souffre pas après l'effort et ne soit pas découragé par son incapacité à maintenir cet effort physique.
- la régularité : il faut respecter les fréquences de travail imposées
- une maintenance par de la kinésithérapie est nécessaire au début du protocole, pour réduire les douleurs apparaissant après l'effort, par des gestes locaux. Les kinésithérapeutes encadrent les gestes sportifs, donnent des conseils de musculation et d'étirement adaptés au statut sportif du sujet au cours de sa progression dans le protocole.

Dans un but essentiellement physiologique mais aussi biomécanique, les objectifs de programmation sont triples:

- à long terme (obtenir $\frac{3}{4}$ d'heure d'endurance à 50% de $V^{\circ}O_2$ max, trois fois par semaine)
- à moyen terme (objectifs sur une semaine, fréquence et durée des séances)
- A la séance (intensité, durée, type d'exercices)

ANNEXE 2

HAD

**Echelle de dépression HAD (HAD : Hospital Anxiety and Depression Scale) de
Sigmond et Snaith**

1) Anxiété

Je me sens tendu ou énervé.

- 0 Jamais.
- 1 De temps en temps.
- 2 Souvent.
- 3 La plupart du temps.

J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver.

- 0 Pas du tout.
- 1 Un peu mais cela ne m'inquiète pas.
- 2 Oui, mais ce n'est pas trop grave.
- 3 Oui, très nettement.

Je me fais du souci.

- 0 Très occasionnellement.
- 1 Occasionnellement.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

Je peux rester tranquillement assis à ne rien faire et me sentir décontracté.

- 0 Oui, quoi qu'il arrive.
- 1 Oui, en général.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Assez souvent.
- 3 Très souvent.

J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place.

- 0 Pas du tout.
- 1 Pas tellement.
- 2 Un peu.
- 3 Oui, c'est tout à fait le cas.

J'éprouve des sensations soudaines de panique.

- 0 Jamais.
- 1 Pas très souvent.
- 2 Assez souvent.
- 3 Vraiment très souvent.

2) Dépression

Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois.

- 0 Oui, tout autant.
- 1 Pas autant.
- 2 Un peu seulement.
- 3 Presque plus.

Je ris facilement et vois le bon côté des choses.

- 0 Autant que par le passé.
- 1 Plus autant qu'avant.
- 2 Vraiment moins qu'avant.
- 3 Plus du tout.

Je suis de bonne humeur.

- 0 La plupart du temps.
- 1 Assez souvent.
- 2 Rarement.
- 3 Jamais.

J'ai l'impression de fonctionner au ralenti.

- 0 Jamais.
- 1 Parfois.
- 2 Très souvent.
- 3 Presque toujours.

Je me m'intéresse plus à mon apparence.

- 0 J'y prête autant d'attention que par le passé.
- 1 Il se peut que je n'y fasse plus autant attention.
- 2 Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais.
- 3 Plus du tout.

Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses.

- 0 Autant qu'avant.
- 1 Un peu moins qu'avant.
- 2 Bien moins qu'avant.
- 3 Presque jamais.

Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission radio ou télévision.

- 0 Souvent.
- 1 Parfois.
- 2 Rarement.
- 3 Très rarement.

3) Résultats :

Cette échelle explore les symptômes anxieux et dépressifs. Faire le total du versant anxiété et dépression : 21 points maximum pour chacun.

Entre 8 et 10 : état anxieux ou dépressif douteux.

Au-delà de 10 : état anxieux ou dépressif certain.

BRUSSIEUX Maya

PROGRAMME SPÉCIFIQUE DE REENTRAINEMENT A L'EFFORT
CHEZ LE SUJET FIBROMYALGIE : UNE ÉTUDE PILOTE
CONTRÔLÉE.

RESUME:

La fibromyalgie est une maladie chronique qui touche 1,3% de la population européenne (Lindell *et al.*, 2000). Malgré cette importante prévalence aucun traitement n'a obtenu à ce jour d'autorisation de mise sur le marché.

Il a été démontré que les patients fibromyalgiques présentaient un déséquilibre de la régulation du système nerveux autonome. En effet, ils présentent une hyperactivité sympathique simultanée à une diminution de l'activité parasympathique, ainsi qu'une hyporéactivité au stress.

L'étude envisagée a pour but la régulation de la balance neurovégétative et une diminution des symptômes de la fibromyalgie grâce à un programme spécifique de réentraînement à l'effort.

RUBRIQUE DE CLASSEMENT: NEUROPHYSIOLOGIE

MOTS-CLES : Fibromyalgie
Réentraînement à l'effort
Traitement
Douleurs

JURY :

Président : M le Professeur Resa ARBAB-CHIRANI
Directrice : Mme le Docteur Céline BODERE
Asseseurs : M le Docteur Brice CHAUVEL
Mme le Docteur Julie LELIEVRE

ADRESSE DE L'AUTEUR:

BRUSSIEUX Maya
76 place de la république
56400 AURAY