



**HAL**  
open science

# Facteurs prédictifs de la réponse à un programme de réentraînement à dominante aérobie chez des patients fibromyalgiques

Anne-Catherine Bernard

► **To cite this version:**

Anne-Catherine Bernard. Facteurs prédictifs de la réponse à un programme de réentraînement à dominante aérobie chez des patients fibromyalgiques. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01223786

**HAL Id: dumas-01223786**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01223786>**

Submitted on 3 Nov 2015

**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.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER

FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année: 2015

N°

**Predictive Factors of Clinical Response to a Mainly Aerobic Training Program in Fibromyalgia**

**Facteurs Prédicatifs de la Réponse à un Programme de Réentraînement à Dominante Aérobie chez des Patients Fibromyalgiques**

THESE PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

BERNARD Anne-Catherine,

née le 03/02/1988 à Clermont- Ferrand

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 SEPTEMBRE 2015 A LA FACULTE DE MEDECINE DE  
GRENOBLE\*

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : Mr. le Professeur JUVIN Robert

Membres : Mme la Docteur MAINDET DOMINICI Caroline

Mr. le Docteur DOUTRELEAU Stéphane,

Mr. le Docteur GAUDIN Philippe,

Mr. le Docteur GUINOT Michel,

Mr. le Docteur IMBERT Patrick,

*\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Liste des enseignants PU-PH et MCU-PH

### UFR de Médecine de Grenoble

DOMAINE DE LA MERCI  
38706 LA TRONCHE CEDEX – France  
TEL : +33 (0)4 76 63 71 44  
FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Affaire suivie par Marie-Lise GALINDO [sp-medicine-pharmacie@uif-grenoble.fr](mailto:sp-medicine-pharmacie@uif-grenoble.fr)



Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

### ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

| CORPS  | NOM-PRENOM                    | Discipline universitaire  |
|--------|-------------------------------|---|
| PU-PH  | ALBALADEJO Pierre             | Anesthésiologie réanimation   |
| PU-PH  | APTEL Florent                 | Ophthalmologie  |
| PU-PH  | ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine  | chirurgie générale  |
| PU-PH  | BALOSSO Jacques               | Radiothérapie   |
| PU-PH  | BARRET Luc                    | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| PU-PH  | BENHAMOU Pierre Yves          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                        |
| PU-PH  | BERGER François               | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | BETTEGA Georges               | Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie                                 |
| MCU-PH | BIDART-COUTTON Marie          | Biologie cellulaire   |
| MCU-PH | BOISSET Sandrine              | Agents infectieux   |
| PU-PH  | BONAZ Bruno                   | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| MCU-PH | BONNETERRE Vincent            | Médecine et santé au travail  |
| PU-PH  | BOSSON Jean-Luc               | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | BOTTARI Serge                 | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | BOUGEROL Thierry              | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | BOULLET Laurence              | Médecine interne  |
| MCU-PH | BOUZAT Pierre                 | Réanimation   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Christian           | Pneumologie   |
| PU-PH  | BRAMBILLA Elisabeth           | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| MCU-PH | BRENIER-PINCHART Marie Pierre | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | BRICAULT Ivan                 | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | BRICHON Pierre-Yves           | Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire                               |
| MCU-PH | BRIOT Raphaël                 | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | CAHN Jean-Yves                | Hématologie   |
| MCU-PH | CALLANAN-WILSON Mary          | Hématologie, transfusion  |
| PU-PH  | CARPENTIER Françoise          | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | CARPENTIER Patrick            | Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire                               |
| PU-PH  | CESBRON Jean-Yves             | Immunologie   |
| PU-PH  | CHABARDES Stephan             | Neurochirurgie  |

Mise à jour le 14 novembre 2014

|        |                         |  |
|--------|-------------------------|--|
| PU-PH  | CHABRE Olivier          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques                     |
| PU-PH  | CHAFFANJON Philippe     | Anatomie   |
| PU-PH  | CHAVANON Olivier        | Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire                           |
| PU-PH  | CHIQUET Christophe      | Ophthalmologie   |
| PU-PH  | CINQUIN Philippe        | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | COHEN Olivier           | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | COUTURIER Pascal        | Gériatrie et biologie du vieillissement                              |
| PU-PH  | CRACOWSKI Jean-Luc      | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique                   |
| PU-PH  | DE GAUDEMARIS Régis     | Médecine et santé au travail   |
| PU-PH  | DEBILLON Thierry        | Pédiatrie  |
| MCU-PH | DECAENS Thomas          | Gastro-entérologie, Hépatologie                                      |
| PU-PH  | DEMATTEIS Maurice       | Addictologie   |
| PU-PH  | DEMONGEOT Jacques       | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| MCU-PH | DERANSART Colin         | Physiologie  |
| PU-PH  | DESCOTES Jean-Luc       | Urologie   |
| MCU-PH | DETANTE Olivier         | Neurologie   |
| MCU-PH | DIETERICH Klaus         | Génétique et procréation   |
| MCU-PH | DOUTRELEAU Stéphane     | Physiologie  |
| MCU-PH | DUMESTRE-PERARD Chantal | Immunologie  |
| PU-PH  | EPAULARD Olivier        | Maladies Infectieuses et Tropicales                                  |
| PU-PH  | ESTEVE François         | Biophysique et médecine nucléaire                                    |
| MCU-PH | EYSSERIC Hélène         | Médecine légale et droit de la santé                                 |
| PU-PH  | FAGRET Daniel           | Biophysique et médecine nucléaire                                    |
| PU-PH  | FAUCHERON Jean-Luc      | chirurgie générale   |
| MCU-PH | FAURE Julien            | Biochimie et biologie moléculaire                                    |
| PU-PH  | FERRETTI Gilbert        | Radiologie et imagerie médicale                                      |
| PU-PH  | FEUERSTEIN Claude       | Physiologie  |
| PU-PH  | FONTAINE Éric           | Nutrition  |
| PU-PH  | FRANCOIS Patrice        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                    |
| PU-PH  | GARBAN Frédéric         | Hématologie, transfusion   |
| PU-PH  | GAUDIN Philippe         | Rhumatologie   |
| PU-PH  | GAVAZZI Gaëtan          | Gériatrie et biologie du vieillissement                              |
| PU-PH  | GAY Emmanuel            | Neurochirurgie   |
| MCU-PH | GILLOIS Pierre          | Biostatiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | GODFRAIND Catherine     | Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)                  |
| MCU-PH | GRAND Sylvie            | Radiologie et imagerie médicale                                      |
| PU-PH  | GRIFFET Jacques         | Chirurgie infantile  |
| MCU-PH | GUZUN Rita              | Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique     |
| PU-PH  | HALIMI Serge            | Nutrition  |
| PU-PH  | HENNEBICQ Sylviane      | Génétique et procréation   |

|        |                                      |   |
|--------|--------------------------------------|---|
| PU-PH  | HOFFMANN Pascale                     | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | HOMMEL Marc                          | Neurologie  |
| PU-PH  | JOUK Pierre-Simon                    | Génétique   |
| PU-PH  | JUVIN Robert                         | Rhumatologie  |
| PU-PH  | KAHANE Philippe                      | Physiologie   |
| PU-PH  | KRACK Paul                           | Neurologie  |
| PU-PH  | KRAINIK Alexandre                    | Radiologie et imagerie médicale   |
| PU-PH  | LABARERE José                        | Epidémiologie ; Eco. de la Santé  |
| PU-PH  | LANTUEJOL Sylvie                     | Anatomie et cytologie pathologiques                                     |
| MCU-PH | LAPORTE François                     | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU-PH | LARDY Bernard                        | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| MCU-PH | LARRAT Sylvie                        | Bactériologie, virologie  |
| MCU-PH | LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine            | Physiologie   |
| PU-PH  | LECCIA Marie-Thérèse                 | Dermato-vénérologie   |
| PU-PH  | LEROUX Dominique                     | Génétique   |
| PU-PH  | LEROY Vincent                        | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |
| PU-PH  | LETOUBLON Christian                  | chirurgie générale  |
| PU-PH  | LEVY Patrick                         | Physiologie   |
| MCU-PH | LONG Jean-Alexandre                  | Urologie  |
| PU-PH  | MACHECOURT Jacques                   | Cardiologie   |
| PU-PH  | MAGNE Jean-Luc                       | Chirurgie vasculaire  |
| MCU-PH | MAIGNAN Maxime                       | Thérapeutique, médecine d'urgence                                       |
| PU-PH  | MAITRE Anne                          | Médecine et santé au travail  |
| MCU-PH | MALLARET Marie-Reine                 | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| MCU-PH | MARLU Raphaël                        | Hématologie, transfusion  |
| MCU-PH | MAUBON Danièle                       | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | MAURIN Max                           | Bactériologie - virologie   |
| MCU-PH | MCLEER Anne                          | Cytologie et histologie   |
| PU-PH  | MERLOZ Philippe                      | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH  | MORAND Patrice                       | Bactériologie - virologie   |
| PU-PH  | MOREAU-GAUDRY Alexandre              | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | MORO Elena                           | Neurologie  |
| PU-PH  | MORO-SIBILOT Denis                   | Pneumologie   |
| MCU-PH | MOUCHET Patrick                      | Physiologie   |
| PU-PH  | MOUSSEAU Mireille                    | Cancérologie  |
| PU-PH  | MOUTET François                      | Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlologie          |
| MCU-PH | PACLET Marie-Hélène                  | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | PALOMBI Olivier                      | Anatomie  |
| PU-PH  | PARK Sophie                          | Hémato - transfusion  |
| PU-PH  | PASSAGGIA Jean-Guy                   | Anatomie  |
| PU-PH  | PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François | Anesthésiologie réanimation   |
| MCU-PH | PAYSANT François                     | Médecine légale et droit de la santé                                    |

|        |                        |   |
|--------|------------------------|---|
| MCU-PH | PELLETIER Laurent      | Biologie cellulaire   |
| PU-PH  | PELLOUX Hervé          | Parasitologie et mycologie  |
| PU-PH  | PEPIN Jean-Louis       | Physiologie   |
| PU-PH  | PERENNOU Dominique     | Médecine physique et de réadaptation                                    |
| PU-PH  | PERNOD Gilles          | Médecine vasculaire   |
| PU-PH  | PIOLAT Christian       | Chirurgie infantile   |
| PU-PH  | PISON Christophe       | Pneumologie   |
| PU-PH  | PLANTAZ Dominique      | Pédiatrie   |
| PU-PH  | POLACK Benoît          | Hématologie   |
| PU-PH  | POLOSAN Mircea         | Psychiatrie d'adultes   |
| PU-PH  | PONS Jean-Claude       | Gynécologie obstétrique   |
| PU-PH  | RAMBEAUD Jacques       | Urologie  |
| MCU-PH | RAY Pierre             | Génétique   |
| PU-PH  | REYT Émile             | Oto-rhino-laryngologie  |
| MCU-PH | RIALLE Vincent         | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| PU-PH  | RIGHINI Christian      | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | ROMANET J. Paul        | Ophthalmologie  |
| MCU-PH | ROUSTIT Matthieu       | Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie        |
| MCU-PH | ROUX-BUISSON Nathalie  | Biochimie, toxicologie et pharmacologie                                 |
| PU-PH  | SARAGAGLIA Dominique   | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| MCU-PH | SATRE Véronique        | Génétique   |
| PU-PH  | SAUDOU Frédéric        | Biologie Cellulaire   |
| PU-PH  | SCHMERBER Sébastien    | Oto-rhino-laryngologie  |
| PU-PH  | SCHWEBEL-CANALI Carole | Réanimation médicale  |
| PU-PH  | SCOLAN Virginie        | Médecine légale et droit de la santé                                    |
| MCU-PH | SEIGNEURIN Arnaud      | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | STAHL Jean-Paul        | Maladies infectieuses, maladies tropicales                              |
| PU-PH  | STANKE Françoise       | Pharmacologie fondamentale  |
| MCU-PH | STASIA Marie-José      | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | TAMISIER Renaud        | Physiologie   |
| PU-PH  | TONETTI Jérôme         | Chirurgie orthopédique et traumatologie                                 |
| PU-PH  | TOUSSAINT Bertrand     | Biochimie et biologie moléculaire                                       |
| PU-PH  | VANZETTO Gérald        | Cardiologie   |
| PU-PH  | VUILLEZ Jean-Philippe  | Biophysique et médecine nucléaire                                       |
| PU-PH  | WEIL Georges           | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| PU-PH  | ZAOUÏ Philippe         | Néphrologie   |
| PU-PH  | ZARSKI Jean-Pierre     | Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie                           |

## Remerciements

Au Professeur **Robert JUVIN**, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour m'avoir enseigné la médecine comme une science humaine avant tout.

Au Professeur **Philippe GAUDIN**, pour sa gentillesse, sa pédagogie et sa disponibilité.

Aux Docteurs **Stephane DOUTRELEAU, Patrick IMBERT, Caroline MAINDET-DOMINICI** d'avoir accepté de faire partie de ce jury de thèse.

Merci à mon directeur de thèse **Michel GUINOT**, qui m'a proposé ce travail et accompagné dans sa réalisation.

Merci à mes statisticiens de choc, **Nicolas DECORTE** et **Modibo DIABATE** sans l'aide desquels j'aurais réalisé mes tests de *Student* avec ma calculatrice de poche et mon boulier, repoussant ma date de soutenance à septembre 2018.

Merci au Docteur **Anne FAVRE JUVIN** qui m'a accordé sa confiance en me donnant la possibilité de travailler dans son service et de m'y former.

Merci aux médecins qui ont donné de leur temps pour me transmettre leurs connaissances, et notamment merci au Docteur **Bernard WUYAM** pour les trésors de pédagogie et de patience dont il a fait preuve avec moi cette année.

Merci à l'équipe de l'**Institut de Réadaptation Rhumatologique** (kinésithérapeutes, ergothérapeutes) pour le travail qu'ils effectuent auprès des patients fibromyalgiques.

Merci au **Docteur Anne DUMOLARD** pour avoir grandement contribué à la reconnaissance des patients douloureux chroniques.

Merci à l'équipe du Laboratoire Hp2 notamment **Patrice FLORE, Samuel VERGES** et **Véronique BRICOUT** pour leurs conseils et leur soutien moral.

Je dédie cette thèse à **ma sœur** avec qui je partage, outre une partie de mon patrimoine génétique, une formidable complicité. Merci de supporter mes idées (même celles de 4h du matin), ma bougeotte, mes courgettes vapeurs, mes vapeurs tout court, mes 6 paires de baskets, ma playlist de David Guetta. Et tout le reste...

**A mes parents** à qui je dois, outre l'intégralité de mon patrimoine génétique, la chance d'avoir grandi dans un environnement privilégié ayant permis à l'enfant que j'étais de devenir la grande adolescente que je suis (plutôt à l'aise dans ses baskets).

**A ma famille** qui a effectué le déplacement pour me soutenir en ce jour particulier.

A ceux qui m'ont fait découvrir que la vie était bien plus fun qu'un DVD de première année de médecine ... **Mimi** et **Nico**, **Max** et **Delphine**, **Pauline**, **Marie**, **Vérane** ; une famille recomposée et résistante aux kilomètres imposés par nos internats respectifs. Je profite de ses lignes pour préciser aux médissants du groupe que non, je ne suis pas *toujours* du même avis que Mimi. Mais est-ce de ma faute si elle a toujours raison !!??

A ma famille de pistards et pistardes avec qui je partage bien plus que des séances qui piquent les jambes et retournent l'estomac (licenciez-vous qu'ils disaient !)... A **Cédric** et son amitié sans failles, sur la piste et en dehors. A **Benoit** et **Nina**, **Coraline**, **Titi**, **Antoine**, **Pauline**, **Célestin**, **Juju**, **Manon**, **Mélanie**, **Beuz**, **Laura**, **Ketsia** et les autres excités du chronomètre. A mon coach **Alain** qui semble me supporter encore, preuve qu'il est ultra endurant...

A la **famille TONNELIER** et à **Thierry** pour ses précieux conseils, les dégustations et les desserts de chez AGNELET.

A mes amis d'internat, **Ashley** et nos cafés de minuit lors des gardes Chambériennes, **Anne-Sophie** et l'apprentissage des réductions des fractures de l'extrémité inférieure du radius.

**A JJ** qui m'a appris à me poser quelques bonnes questions en plein désert et à tenir une carte à l'endroit (si si si, y'a un sens !). **A Christiane**.

A une famille de cœur, **Elisabeth et Laurence** qui m'ont guidé dans mes premiers pas d'interne et qui continuent encore à m'accompagner dans l'apprentissage de *l'Evidence Based Life*.

A tous les médecins dont je n'ai pas encore cité les noms et qui ont marqué mes années d'étudiantes. Par ordre d'apparition **Pr P.Y BENHAMOU, Dr O.DETANTE, Dr A.BAILLET, Dr A-M JACQUET GAY, Dr T.GILLON, Dr F.KALT BINDER, Dr A.SCHMIDT.**

A **Sébastien, Flavie, Thibaut, Guillaume, Marion** pour leur écoute et leur amitié toute neuve mais déjà tellement précieuse. A **Steph** (c'est le même que le Dr DOUTRELEAU mais sans la toge de jury de thèse) pour sa simplicité et sa gentillesse.

A **Mathieu**, avec qui j'aimerais parcourir quelques kilomètres encore. S'il survit à ses plans d'entraînement...

"Tout est possible docteur, il suffit de s'adapter".

(Parole de patient)

## Sommaire

|  |    |
|--|----|
| Liste des enseignants PU-PH et MCU-PH.....   | 2  |
| Remerciements .....  | 6  |
| Sommaire .....   | 10 |
| Abréviations .....   | 12 |
| Abstract .....   | 14 |
| Résumé .....   | 15 |
| Introduction .....   | 17 |
| Matériel et Méthode .....  | 21 |
| Analyses Statistiques des Données.....   | 24 |
| Analyses Statistiques .....  | 25 |
| Construction du Modèle Prédictif .....   | 26 |
| Résultats .....  | 28 |
| Caractéristiques des Patients.....   | 28 |
| Analyse des résultats du Modèle .....  | 30 |
| Résultats Concernant l'Analyse des Données Pré- et Post- Réentraînement.....   | 31 |
| Discussion .....   | 32 |
| Limites de l'étude .....   | 39 |
| Perspectives.....  | 41 |
| Conclusion.....  | 42 |
| Annexes et Tableaux .....  | 43 |
| Figure 1 : Schéma de l'étude.....  | 43 |
| Tableau 1-1: Caractéristiques des Patients.....  | 44 |
| Tableau 1-2: Caractéristiques des Patients.....  | 45 |
| Tableau 2: Caractéristiques des Répondeurs vs Non Répondeurs en Pré-Réentraînement,<br>Variables Quantitatives ..... | 46 |

|  |    |
|--|----|
| Tableau 3 : Caractéristiques des Répondeurs vs Non Répondeurs en Pré-Réentraînement, Variables Qualitatives .....              | 47 |
| Tableau 4 : Variables Significatives du Modèle. ....   | 48 |
| Tableau 5-1: Evolution Moyenne des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Répondeurs .....                  | 49 |
| Tableau 5-2: Evolution Moyenne des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Non-Répondeurs.....               | 50 |
| Tableau 6 : Evolution Moyenne des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Répondeurs vs Non Répondeurs ..... | 51 |
| Bibliographie .....  | 52 |
| Serment d’Hippocrate .....   | 56 |

## Abréviations

ACR: *American College of Rheumatology*

College National American de Rhumatologie

ACSM: *American College of Sports and Medicine*:

Collège national American de Médecine du Sport

AIC: critère d'Akaike

AEIA: Analgésie Endogène Induite par l'Activité physique

AINS: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien.

D (a-v)O<sub>2</sub>: différence artério-veineuse en oxygène (mL·O<sub>2</sub>·L<sup>-1</sup>)

ECT : Electrocardiogramme

EVA: Echelle Visuelle Analogique

FC: Fréquence Cardiaque (bat·min<sup>-1</sup>)

FC<sub>SL1</sub>: Fréquence Cardiaque au premier Seuil Lactique (bat·min<sup>-1</sup>)

FC<sub>max</sub>: Fréquence Cardiaque Maximale (bat·min<sup>-1</sup>)

FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire

FM: fibromyalgie

FMT: Fréquence cardiaque Maximale Théorique (bat·minutes<sup>-1</sup>)

HADS: Echelle Hospitalière d'Anxiété et Dépression

IMC: Indice de Masse Corporelle (kg·m<sup>-2</sup>)

MET: Equivalent Métabolique de Travail (kcal·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> ; 1 MET = 3,5 ml·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>)

P<sub>max</sub>: Puissance maximale (Watts)

P<sub>SL1</sub>: Puissance au premier Seuil Lactique (Watts)

PGIC: Impression Globale de Changement clinique du Patient

DS: Déviation Standard

SL1: Premier Seuil lactique ( $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ )

SSS: Echelle de Sévérité des Symptômes (Severity Scale Symptoms)

O<sub>2</sub>: oxygène

$\dot{V}E$ : Débit Ventilatoire Pulmonaire ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}E_{\text{max}}$ : Débit ventilation Pulmonaire Maximale ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}E \cdot \dot{V}O_2^{-1}$ : Equivalent Respiratoire en oxygène

$\dot{V}E \cdot \dot{V}CO_2^{-1}$ : Equivalent ventilatoire du CO<sub>2</sub>

VES: Volume d'éjection systolique (L)

$\dot{V}CO_2$ : Débit de dioxyde de carbone produit ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ) or ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}O_2$ : Débit d'oxygène consommé ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}O_{2\text{SL1}}$ : Débit d'oxygène consommé au premier Seuil Lactique ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}O_{2\text{max}}$ : Débit maximal d'oxygène consommé ( $\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$ ), ( $\text{L}\cdot\text{min}^{-1}$ )

$\dot{V}O_{2\text{max}}\cdot\text{FC}^{-1}$ : pouls d'oxygène maximal ( $\text{mLO}_2\cdot\text{batt}^{-1}$ )

$\dot{V}O_2\text{FC}^{-1}\text{SL1}$ : pouls d'oxygène au Premier Seuil Lactique ( $\text{mLO}_2\cdot\text{batt}^{-1}$ )

WPI: Echelle de douleurs diffuses (Widespread Pain Index)

## Abstract

*Introduction:* Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome characterized by widespread pain and tiredness. As a result, patients often deal with a lack of physical activity and a poor fitness level which take part to their symptoms and their global disability. Patient-tailored training programs are therefore strongly recommended in fibromyalgia management. The aim of this retrospective study was to identify the potential predictive factors of a good self-perceived clinical improvement, after completing an aerobic training program.

*Methods:* We conducted a retrospective analysis on 185 patients suffering from fibromyalgia from 2006 to 2014. They underwent a 12-week aerobic multicomponent training program (3 sessions a week) including for each session 45 minutes of ergocycle at first lactate threshold (LT1), balneotherapy and relaxation. Patients' self-perception of clinical evolution was scored with the Patients Global Impression of Change (PGIC) scale after completing the program. Baseline characteristics of Responders ( $PGIC \leq 2$ ) and Non Responders ( $PGIC \geq 3$ ) were retrospectively analyzed to determine predictive factors of a good self-perceived clinical improvement. Graded maximal tests with gas exchange were performed to evaluate physiological parameters, while socio-economical informations were collected prior to the 12 weeks program. Statistical logistic regression was performed to identify which model would best predict patients' good response to training.

*Results:* Older patients ( $p=0.016$ ), a treatment with Acetyl-L-carnitine ( $p=0.011$ ), non-steroid anti-inflammatory consumption ( $p=0.013$ ), and current employment ( $p=0.017$ ) were four significant explicative factors to characterize patients who felt relieved after completing the training program). A trend ( $p=0.06$ ) was found between a fewer non opioids painkillers utilization and a good response to training. No physical fitness or cardiovascular parameters were included in the model.

*Conclusion:* In FM, pain management and current working unemployment seem to play a more important role than fitness at baseline to explain clinical improvement induced by a training program. As training rehabilitation is recommended for all fibromyalgic patients, these results should be taken into account in order to adapt training program for patients with poor probability of self-perceived improvement. More studies have to be conducted to investigate the potential explicative factors of trainability in FM. The role of Acetyl-L-carnitine has to be studied as a potential pharmacological treatment improving training responsiveness.

## Résumé

*Introduction* : La fibromyalgie est un syndrome caractérisé par des douleurs diffuses et une fatigue chronique, engendrant fréquemment une réduction des activités chez les patients concernés. Il en résulte un déconditionnement physique qui devient lui-même un symptôme à part entière de la maladie, participant aux limitations fonctionnelles de l'individu et à son handicap dans les activités de la vie courante. La pratique d'une activité physique adaptée à chaque patient fait donc partie des recommandations dans la prise en charge de la FM. Le but de notre étude était d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs d'une amélioration clinique après la participation à un programme de réentraînement à dominante aérobie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble.

*Méthode* : Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 185 patients souffrant de FM et ayant suivi un programme de réentraînement multimodal entre 2006 et 2014 à l'hôpital de jour de Rhumatologie du CHU de Grenoble. Le programme se déroulait sur 12 semaines (3 sessions d'une demie journée par semaine, soit 36 au total) et comportait pour chaque séance un travail aérobie de 45 minutes sur ergocycle au premier seuil lactique, 45 minutes de balnéothérapie et 40 minutes de relaxation. L'amélioration clinique subjective des patients en post-programme de réentraînement était évaluée par le score Patient Global Impression of Change (PGIC). Deux groupes de patients étaient identifiés : les Répondeurs à l'effort ( $PGIC \leq 2$ ) et les Non Répondeurs ( $PGIC \geq 3$ ). Les caractéristiques physiologiques des patients étaient évaluées en pré- et post-réentraînement par un test d'effort incrémental maximal. Les données socio-économiques étaient récoltées avant le début du programme de réentraînement. Les caractéristiques de chaque groupe (Répondeur et Non Répondeur) ont été analysées rétrospectivement afin de déterminer un modèle prédictif de la réponse clinique à notre programme d'activité physique.

*Résultats* : Quatre facteurs étaient significativement associés à une bonne réponse clinique dans notre modèle final de régression logistique : un âge plus élevé ( $p=0,016$ ), un traitement par Acetyl-L-carnitine ( $p=0,011$ ), ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens ( $p=0,013$ ), et le maintien de l'activité professionnelle ( $p=0,017$ ). Une tendance non significative ( $p=0,06$ ) était retrouvée concernant une meilleure réponse au réentraînement et une faible consommation d'antalgiques de paliers 1 ou 2. Aucun facteur relatif à la condition physique ou aux performances cardiorespiratoires n'était retrouvé.

*Conclusion:* Le maintien de l'activité professionnelle et la gestion de la douleur semblent jouer un rôle plus important que la capacité physique initiale dans l'amélioration clinique des patients ayant participé à notre protocole. L'activité physique est recommandée chez tous les patients fibromyalgiques. Ces résultats pourraient servir à adapter les propositions d'activité physique chez les patients ayant le moins de probabilité d'être améliorés par ce type de protocole. D'autres études sont nécessaires afin de mieux préciser les éléments prédictifs de la réponse à différents programmes d'activité physique. Le rôle de l'Acétyl-L-Carnitine pourra être étudié comme thérapeutique pharmacologique améliorant significativement la réponse clinique à l'exercice. Le rôle des facteurs cognitifs et émotionnels pourra également être étudié comme éléments influençant la réponse au réentraînement.

## Introduction

La fibromyalgie (FM) est un syndrome d'évolution chronique se présentant sous la forme de douleurs diffuses et d'une fatigue générale. Elle s'accompagne fréquemment de symptômes tels que des raideurs musculaires, des douleurs abdominales, des impériosités mictionnelles, des maux de tête, des pertes de mémoires, des troubles du sommeil. Cette pathologie concerne 2% à 5% de la population, avec une prévalence féminine nette (80% à 90% de femmes) (1-3). La plupart des patients présentant ce syndrome réduisent leur activité physique afin d'éviter la survenue de douleur et de fatigue supplémentaires. Il a été montré que les syndromes douloureux chroniques tels que la FM étaient associés à une condition physique et une consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2max}$ ) inférieure à celle de la population générale. Ces patients présentent donc une capacité aérobie plus faible (4). Les patients souffrant d'un syndrome fibromyalgique présentent une activité physique d'intensité moyenne plus basse au cours de la journée, avec un pic d'intensité quotidien également moins élevé que la population générale (5, 6). Ces études soulignent des modifications en termes de quantité et d'intensité (qualité) de pratique de l'activité physique chez les patients fibromyalgiques. Ceci participe à leur handicap global et entretient un cercle vicieux de douleur et de déconditionnement à l'effort (4).

L'intolérance à l'effort est définie dans la littérature comme une consommation maximale d'oxygène ( $\dot{V}O_{2max}$ ) inférieure à 80% de la valeur prédite (7). Elle participe à l'augmentation de la fatigue et de la douleur ressentie, via une diminution de l'adaptation cardiovasculaire à l'effort. De fait, les patients fibromyalgiques présentent fréquemment une condition physique et des performances aérobies diminuées (8). Le déconditionnement à l'effort est maintenant bien identifié comme facteur d'aggravation des pathologies chroniques. Il augmente le risque cardiovasculaire, les troubles métaboliques, la sarcopénie (9). Le système nerveux autonome est également perturbé. Les patients FM présentent une augmentation du tonus sympathique et une diminution du tonus parasympathique. Ce phénomène contribue à des anomalies de la perfusion musculaire, notamment à l'effort (10).

L'intolérance à l'effort présente un impact direct sur la qualité de vie et le bien être des patients, mais il a également des répercussions importantes sur leur vie sociale (11). En effet les activités de la vie quotidienne requièrent un certain niveau de condition physique

aérobie pour être réalisées. Elles peuvent se révéler impossible en cas de déconditionnement important. Afin d'estimer le coût énergétique et métabolique d'une activité, la notion d'Equivalent Métabolique de Travail (Metabolic Equivalent of Task, MET, kcal·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) est utilisée. Un Equivalent Métabolique de Travail (1MET) représente l'énergie métabolique dépensée en restant assis sans bouger ni réaliser d'autres activités. Pour un adulte, cela représente une  $\dot{V}O_2$  de 3.5 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (1 MET=3.5 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>). Une activité nécessitant 2 MET représente deux fois le coût métabolique correspondant à la station assise sans autre activité (12). Le coût métabolique des activités de la vie quotidienne est maintenant bien défini (13). Des travaux ménagers tels que la vaisselle ou le ménage nécessitent une dépense de 2.5 à 3 MET, c'est-à-dire une  $\dot{V}O_2$  comprise entre 8,8 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> et 10,5 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> (2.5MET\*3.5 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> à 3MET\*3.5 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup>). Une tâche sera perçue comme facile par l'individu si elle représente moins de 40% de sa  $\dot{V}O_{2max}$  (14). Par conséquent un patient souffrant d'intolérance à l'effort et présentant une  $\dot{V}O_{2max}$  égale à 20 ml·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> se sentira anormalement fatigué après quelques heures de travaux ménagers réalisés à environ 50% de sa  $\dot{V}O_{2max}$ . De même, une activité réalisée durant 8h doit représenter moins de 50% de la  $\dot{V}O_{2max}$  d'un individu afin de ne pas engendrer de fatigue excessive (15). Le niveau de condition physique aérobie peut donc représenter un obstacle dans la conservation d'un emploi si celui-ci requiert une dépense énergétique trop importante par rapport à la capacité de l'individu. Les tâches de la vie quotidienne telles que s'occuper d'enfants en bas âge ou cuisiner pour la famille peuvent devenir difficiles à réaliser. De notre expérience clinique, ceci provoque chez les patients FM un sentiment de culpabilité s'ajoutant au handicap physique. Les médicaments se révélant le plus souvent inefficaces et mal tolérés dans ce syndrome, rompre le cercle vicieux du déconditionnement, de la fatigue et de la douleur représente une part importante de la prise en charge des patients FM.

L'activité physique adaptée au patient est recommandée avec un fort niveau de preuve dans la prise en charge du syndrome FM (16-18). Elle est associée à une meilleure régulation de la douleur (19), un contrôle du poids, une diminution de la prévalence des états dépressifs et de l'anxiété, de meilleures fonctions cognitives (20). Selon les recommandations, la réhabilitation à l'effort doit promouvoir l'adhésion du patient à l'exercice physique au long cours. L'objectif est d'atteindre à moyen terme le niveau d'activité physique recommandé dans la population générale. Celui-ci a été défini par l'*American College of Sports and*

*Medicine* (ACSM): 30 minutes d'activité physique d'intensité cardiorespiratoire modérée  $\geq 5$  jours par semaine, ou  $\geq 20$  minutes d'activité intense  $\geq 3$  jours par semaine, ou bien une combinaison d'exercices d'intensité cardiorespiratoire vigoureuse à modérée (9). L'une des intensités d'effort de référence utilisée dans les programmes de réhabilitation est celle de premier seuil lactique (SL1). Elle correspond à la plus grande intensité pour laquelle la production de lactate est plus faible que la capacité de la cellule à le métaboliser. Par conséquent, rester à cette intensité permet d'éviter l'élévation de la lactatémie. Ce seuil assure la réalisation d'exercices aérobies et un respect du type de travail métabolique voulu par les prescripteurs (21). De plus le SL1 se situant souvent à moins de 50% de la  $\dot{V}O_{2max}$  d'un individu, il peut être obtenu durant un test d'épreuve d'effort incrémental sans dépendre des capacités du sujet à réaliser un effort physiologiquement maximal. Il ne dépend pas non plus de sa volonté à coopérer à l'exercice jusqu'à l'épuisement (4).

En dépit des recommandations, il n'existe pas encore de consensus concernant le type de programme à proposer préférentiellement aux patients FM. L'efficacité clinique des programmes de réentraînement a été de nombreuses fois démontrée concernant les exercices aérobies (22, 23). Les adaptations cardiovasculaires à l'exercice aérobie modéré sont similaires chez les patients fibromyalgiques et les individus en bonne santé (24). Le travail de renforcement musculaire et d'étirement a également été évalué (25). L'ensemble de ces études concernaient l'évolution de la douleur, la qualité de vie, la dépression et l'anxiété. Dans une méta analyse récente, il a été confirmé avec un niveau de preuve intermédiaire que des activités aérobies d'intensités modérées (selon les critères de l'ACSM) avaient un impact positif sur la qualité de vie et les capacités physiques des patients fibromyalgiques (26).

Néanmoins la plupart des études concernant la FM et la réhabilitation à l'effort comportent des biais: l'effectif des patients est souvent faible, les protocoles sont ouverts et fréquemment menés en l'absence de groupes contrôle (16, 26). Les résultats sont de niveau de preuve intermédiaire avec une réponse hétérogène des patients d'une étude à l'autre.

L'amélioration clinique perçue par le patient n'est pas corrélée systématiquement avec le gain de fonction induit par le réentraînement. Dans la FM, l'augmentation de la  $\dot{V}O_{2max}$  n'engendre pas toujours de modifications de la qualité de vie. A l'inverse un gain minime de  $\dot{V}O_2$  est parfois accompagné d'une amélioration clinique importante au vu des scores d'impact fonctionnel (27). Par conséquent la réponse clinique des patients ne peut pas être considérée comme uniquement liée à l'amélioration de la condition physique mais plutôt à de

multiples facteurs (27). L'efficacité de l'activité physique est démontrée, mais l'hétérogénéité de la réponse des patients interroge sur l'existence de facteurs pouvant expliquer le succès clinique d'un type de programme de réhabilitation à l'effort. L'identification de tels facteurs aiderait les praticiens à mieux adapter la prescription des programmes de réhabilitation hospitaliers en fonction de l'amélioration clinique attendue pour le patient. Cette question prend également en considération l'amélioration du parcours de soin du patient. Elle soulève l'enjeu de santé publique consistant à optimiser la prescription de protocole de réhabilitation coûteux dans la prise en charge d'une maladie chronique.

Depuis 2006, un programme de réentraînement multimodal destiné aux patients fibromyalgiques déconditionnés a été mis en place au Centre Hospitalo-Universitaire de Grenoble (CHU). Ce protocole comporte un entraînement de type aérobie sur ergocycle, des exercices de balnéothérapie et de relaxation. La balnéothérapie représente une thérapie alternative pour les pathologies rhumatologiques non inflammatoires. Elle améliore la composante douloureuse et la fonction articulaire (28, 29). Elle est recommandée dans les étapes initiales de la prise en charge de la FM (hydrothérapie, exercices aquatiques, balnéothérapie) (18). La relaxation est également recommandée en tant que complément des thérapies cognitivo-comportementales. Enfin des séances d'éducation thérapeutique avec un ergothérapeute étaient proposées.

Nous avons émis l'hypothèse que des facteurs physiologiques mais également sociologiques et environnementaux pouvaient avoir une influence sur la réponse clinique des patients fibromyalgiques participant à un programme de réentraînement aérobie.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier les facteurs prédictifs d'une bonne réponse clinique des patients à notre programme. L'évaluation de la réponse clinique du patient était réalisée via le score « Patient Global Impression of Change » (PGIC). Ce score permet au patient de donner une évaluation subjective globale de l'évolution de son état. Il a été validé pour l'évaluation des effets cliniques des interventions thérapeutiques parmi les individus fibromyalgiques (30, 31).

## Matériel et Méthode

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique de février 2006 à juin 2014 dans l'unité de Sports et Pathologies du Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble (Figure 1)

Les critères d'inclusions étaient les suivants : homme ou femme de plus de 18 ans, adressés dans notre service en seconde intention par un spécialiste en Rhumatologie ou par le Centre de la Douleur du CHU de Grenoble, présentant une FM selon les critères de *l'American College of Rheumatology* (ACR) de 1990 (32), après l'exclusion de douleurs secondaires à des affections neurologiques, rhumatologiques, pulmonaires, endocriniennes ou infectieuses, et dont le traitement antalgique était stable depuis au moins trois mois. Les individus ne devaient pas présenter de contre-indications cardiovasculaires ou ostéoarticulaires à la réalisation d'une épreuve d'effort maximale incrémentale sur cycloergomètre. Ils devaient présenter une indication de réentraînement discutée en réunion de concertation multidisciplinaire. L'inclusion définitive des patients avait lieu après que ceux-ci aient participé à au moins une séance du protocole de réentraînement.

Les critères d'exclusion étaient les suivants : grossesse, allaitement, individus sous protection légale ou présentant une pathologie intercurrente empêchant la réalisation du protocole de réentraînement, l'incapacité physique ou matérielle de se rendre sur le centre de réhabilitation (distance avec le domicile, séances durant les horaires de travail).

Les patients ont été reçus une première fois dans le service de médecine de *Sports et Pathologies* afin de réaliser une épreuve d'effort maximale incrémentale cardiorespiratoire et métabolique sur cycloergomètre. Durant cette première évaluation, les informations suivantes étaient recueillies : caractéristiques sociales (statut marital, niveau d'étude, catégorie socioprofessionnelle), activité de la maladie (EVA douleur et fatigue sur les 24 dernières heures et la dernière semaine précédent le test), mesure de dépression et d'anxiété (Hospital Anxiety and Depression Scale HADS), sévérité de la maladie et ses répercussions via le score de FIQ (côté sur 10 items comportant le retentissement fonctionnel de la FM, la qualité de vie, la dépression, l'anxiété, la raideur, la fatigue, la douleur et les troubles du sommeil (33)). Les patients ont bénéficié d'un examen clinique réalisé par l'un des médecins de l'unité, à la recherche de contre-indication à la réalisation d'une épreuve d'effort incrémentale maximale. Lors de la réalisation du test, la puissance de l'ergocycle était majorée toutes les deux minutes. Ce protocole est adapté aux patients déconditionnés selon notre expérience clinique. Le test était mené jusqu'à épuisement du sujet ou l'apparition de

symptômes limitant cliniques ou paracliniques (dyspnée, douleur, intolérance au masque respiratoire). La fréquence et le tracé cardiaque étaient monitorés en continu par un électrocardiogramme 12 dérivations (ECT WS 2000, Cardioline<sup>TM</sup>, Remco, Italie). Les échanges gazeux étaient analysés en continu à l'aide d'un ergospiromètre automatisé utilisant une chambre mixte (Metasys TRM, Brainware<sup>TM</sup>, Toulon, France). La  $\dot{V}O_2$ , le  $\dot{V}CO_2$  et la ventilation ( $\dot{V}E$ ) étaient enregistrés en continu. Afin de déterminer SL1, la cinétique lactique était réalisée par prélèvement de 20  $\mu$ L de sang artériel à l'oreille droite lors des 30 dernières secondes de chaque palier. La lactatémie était mesurée par méthode enzymatique utilisant un spectrophotomètre

France. SL1 était déterminé par méthode graphique selon les recommandations de la Société Française de Médecine du Sport (34). Il correspondait à la première cassure de la droite représentant l'évolution de la lactatémie en fonction de la puissance. En cas de difficulté à déterminer SL1 graphiquement, l'intensité correspondante à la dernière mesure de lactatémie inférieure à 2  $\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  était retenue (21). La  $FC_{SL1}$  était relevée a posteriori. Une mesure subjective de la difficulté de l'exercice était réalisée à chaque palier d'effort sur une EVA allant de 0 à 10. La valeur de la  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  prédite était calculée par des formules basées sur la  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  de populations sédentaires et appariée pour l'âge et le poids (7). La  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  obtenue lors du test incrémental maximal était rapportée au pourcentage de la  $\dot{V}O_{2\text{max}}$  prédite. L'indication et l'intensité du réentraînement étaient discutées pour chaque patient au cours d'une réunion de concertation multidisciplinaire.

L'intolérance à l'exercice était définie par :

$$\frac{\dot{V}O_{2\text{max.mesurée}}}{\dot{V}O_{2\text{max.prédite}}} * 100 \leq 80\% \quad (7)$$

Le protocole de réentraînement comportait 36 séances de travail aérobie sur cycloergomètre, au rythme de 3 séances par semaine pendant 12 semaines. L'intensité du réentraînement était adaptée à chaque patient. Celle-ci était fixée au SL1 de chaque individu afin d'éviter une recrudescence des symptômes douloureux liés à une production importante d'acide lactique. Chaque session durait 45 minutes. La première session était composée de 3 fractions de 10 minutes d'exercice continu à l'intensité SL1, entrecoupée de 5 minutes de récupération active (pédalage sans résistance). La durée de l'exercice était progressivement augmentée et la récupération diminuée chaque semaine en fonction de la tolérance et de la progression du patient. A la fin du protocole les patients devaient être capables de réaliser 45 minutes de pédalage continu à l'intensité SL1. Le seuil SL1 était contrôlé

via la mesure continue de la fréquence cardiaque ( $FC_{SL1}$ ) par le système Polar Watch®. Toutes les séances étaient couplées à 45 minutes de balnéothérapie et 40 minutes de relaxation.

A la fin des 36 séances du programme de réhabilitation, les patients ont réalisé un second test d'effort incrémental maximal. Le protocole de ce second test était le même que lors de la première visite en pré-réentraînement. Les données de l'épreuve d'effort post- réentraînement ont été recueillies de nouveau. L'amélioration clinique perçue par le patient était évaluée à l'aide de l'échelle PGIC. Celle-ci comporte 7 propositions cotée de 1 « énormément amélioré » à 7 « énormément aggravé ». Les patients étaient considérés comme Répondeurs (R) au protocole de réentraînement en cas de cotation à 1 « énormément amélioré » ou 2 « très amélioré ». Les autres cotations (3= « peu amélioré », 4= « inchangé », 5= « un peu aggravé », 6= « très aggravé » ou 7= « énormément aggravé ») étaient associées au statut de Non Répondeurs (NR) car non corrélés à une amélioration clinique significative (30).

Deux médecins ont été chargés de collecter les données pré- /post-réentraînement pour les analyses statistiques.

Chaque patient était averti en début de réentraînement de la possibilité d'analyse rétrospective des données récoltées au cours du protocole, en vertu de sa réalisation dans un Centre Hospitalier Universitaire.

## Analyse Statistiques des Données

Les données ont été recueillies puis transformées en variables numériques pour l'analyse statistique lorsque cela était nécessaire. Le score PGIC a été codé "1" pour les Répondeurs (R) et "0" pour les Non Répondeurs (NR). Le genre masculin ou féminin, la catégorie socioprofessionnelle, le statut marital ont été transformés en variables numériques discontinues selon un code arbitrairement défini. La consommation de thérapeutique médicamenteuse a été codée "1" en cas de prise du médicament et "0" dans le cas contraire. Les variables numériques continues n'ont pas été modifiées.

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5%, avec un seuil de significativité des résultats retenu pour une  $p.value < 0,05$ .

En fonction de leur cotation à l'échelle PGIC à la fin du programme de réentraînement, les patients étaient classés R ou NR. Les données manquantes des questionnaires à remplir par les patients n'ont pas été remplacées par d'autres données du fait de leur caractère subjectif. Les données physiologiques manquantes concernant des défauts de recueils durant les tests d'efforts ont été remplacées soit par la moyenne des données correspondantes des autres patients du groupe, soit par les valeurs théoriques (7).

## Analyse Statistiques

L'analyse statistique a été réalisée via le logiciel R-Studio 7.0 (*R-Studio, Boston, USA*).

Vingt neuf patients (16%) ont été retirés de l'analyse statistique en raison d'un manque de renseignement du score de FIQ ou des EVA douleur et fatigue (données incomplètes non exploitables).

Les caractéristiques des patients étaient décrites à l'aide de moyennes, écarts types, valeurs maximales et minimales, pourcentage de la population de l'étude ou pourcentage des valeurs prédites. L'analyse de la variance a été réalisée afin de vérifier la normalité de la distribution des valeurs recueillies. Un t-test non apparié a été pratiqué afin de comparer les caractéristiques des patients en pré-réentraînement après vérification de l'égalité des variances (F-test). Un test de Welch était utilisé lorsque l'égalité des variances n'était pas vérifiée. Des tests de  $\chi^2$  ont été réalisés pour comparer les données non paramétriques.

Les patients n'ayant pas terminé le protocole de réentraînement étaient considérés comme NR pour l'analyse statistique.

Nous avons réalisé une régression linéaire afin de rechercher des différences significatives à l'état basal entre les R et les NR.

## Construction du Modèle Prédicatif

En utilisant les données significativement différentes à l'état basal entre les R et les NR (analyse univariée détaillée ci-dessus), nous avons réalisé un modèle prédictif de réponse à l'entraînement sur le logiciel R-Studio. Les données étaient définies comme variables numériques ou qualitatives dans la base de données R-Studio. Elles étaient ensuite utilisées dans un modèle de régression linéaire (glm). La valeur PGIC était traitée comme le facteur binomial du modèle de régression linéaire.

La régression linéaire a d'abord été réalisée afin d'obtenir des variables significatives corrélées à une bonne réponse au réentraînement, via des tests de Fisher itératifs. Un modèle de régression logistique réduit (glm réduit) a ensuite été recherché. Cette réduction a pour but de trouver un compromis entre le modèle le plus simple possible (comportant le moins de variables prédictives possibles) tout en limitant le risque de biais. Elle se base sur l'exclusion itérative des variables présentant le critère d'Akaike (AIC) le plus élevé à chaque étape de la simplification du modèle. En statistique l'AIC est utilisé comme moyen de comparaison de deux modèles. Lors de la comparaison de différents modèles, le plus intéressant statistiquement est celui qui possède le plus faible indice d'Akaike (c'est-à-dire le plus petit AIC). A chaque étape de la simplification du modèle et de la suppression d'une variable, un test ANOVA est réalisé par le logiciel afin de comparer le nouveau modèle au précédent. L'analyse et la simplification sont arrêtées par le logiciel R-Studio® quand le modèle suivant est considéré comme trop différent du modèle initial non simplifié.

Différents modèles de régression linéaire ont été testés. Certains ne comportaient que les variables significativement différentes à l'état basal entre les R et les NR. D'autres comportaient également les variables représentant des tendances statistiques. Les variables utilisées dans le modèle retenu étaient: le sexe, l'âge des patients, la  $\dot{V}O_{2LT1}$ , la  $\dot{V}O_{2max} \cdot kg^{-1}$ , l'arrêt de travail, la consommation d'AINS, d'Acétyl-L-carnitine, antalgiques de palier 1 ou 2 ou d'antidépresseurs tricycliques.

```
(formula = pgic_code~gender + age +  $\dot{V}O_{2\_kg\_LT1\_pre}$  + current_unemployment + NSAI_pre  
+ levocarnitine_pre + I.II_code_pre  
+ tricyclic_antidepressant_amitriptyline_laroxyl_pre  
+  $\dot{V}O_{2max\_kg}$ , family = "binomial", data = data)
```

Les caractéristiques du modèle ont été définies par le calcul de sa sensibilité et de sa spécificité. Le seuil destiné à obtenir une bonne valeur prédictive négative (VPN) a été recherché via une courbe ROC.

Les modifications pré- post- réhabilitation étaient calculées pour chaque variable puis exprimées en différence de moyenne  $\pm$  DS (delta moyen  $\pm$  DS). Les différences de moyenne pour chaque variable étaient calculées à l'aide d'un test-t.

## Résultats

### Caractéristiques de Patients

Parmi les patients reçus en consultation de pré-inclusion au sein du service de *Sports et Pathologies* du CHU de Grenoble entre 2006 et 2014, 185 ont débuté le programme de réentraînement. Les caractéristiques des patients à l'inclusion sont résumées dans les [Tableau 1-1](#) et [1-2](#).

Les patients présentaient des caractéristiques similaires aux individus fibromyalgiques décrits dans la littérature (3). Vingt patients (n=20, 10,8%) étaient des hommes. Les individus étaient âgés en moyenne de  $46,98 \pm 10,11$  ans ( $46,97 \pm 9,84$  pour les femmes,  $47,04 \pm 12,46$  pour les hommes). Ils étaient en surpoids avec un IMC moyen de  $26,2 \pm 5,18$  kg·m<sup>-2</sup> sans différence significative entre les hommes et les femmes ( $p=0,91$ ). Un total de 154 patients (n=154, 84%) a réalisé le protocole de réentraînement dans son intégralité. Les 31 perdus de vue ont été considérés comme NR. Le score de FIQ moyen était de 66,35 sans différence entre les hommes et les femmes ( $p=0,69$ ). 105 patients (n=105, 56,7%) souffraient d'un syndrome fibromyalgique sévère selon le score de FIQ et 46 (n=46, 24,8%) d'un syndrome modéré. La  $\dot{V}O_{2max}$  moyenne était de  $20,69 \pm 5,6$  mL·min<sup>-1</sup>·kg<sup>-1</sup> avec des valeurs significativement plus élevées chez les hommes ( $p<0,001$ ). Vingt neuf des 185 patients ayant démarré le protocole (n=29, 15,9%) n'ont pas renseigné le score de FIQ avant de démarrer les séances, et ont été exclus de l'analyse statistique.

A la fin du protocole de réentraînement, soixante-cinq patients (n=65, 35,1%) étaient considérés comme R via le questionnaire PGIC. Les différentes caractéristiques des patients R et NR en pré-réentraînement sont détaillées dans le [Tableau 2](#) pour les variables quantitatives et le [Tableau 3](#) pour les variables qualitatives. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative de réponse entre les hommes et les femmes ( $\chi^2=2,254$ ). Le score de FIQ pré-réentraînement n'était pas différent entre les R et les NR (R:  $63,2 \pm 14,6$  versus NR:  $68,2 \pm 14,7$  –  $p=0,57$ ). Les patients étaient statistiquement différents concernant l'EVA douleur des dernières 24h (R:  $58,4 \pm 21,1$  vs. NR:  $65,7 \pm 17,6$  –  $p=0,02$ ). Une tendance statistique était retrouvée concernant l'âge moyen des groupes avec une population de R plus âgée ( $p=0,06$ ). Une tendance était retrouvée concernant les valeurs de  $\dot{V}O_2 \cdot kg^{-1}$  et les scores de pénibilité plus élevés au premier seuil lactique ( $\dot{V}O_{2 SL1} \cdot k^{-1}$ ,  $p=0,07$  et Pénibilité<sub>SL1</sub>,  $p=0,08$ ). Une tendance clinique était retrouvée concernant une  $\dot{V}O_{2max} \cdot kg^{-1}$  plus élevée chez les NR ( $p=0,12$ ), ainsi qu'une tendance à des scores plus élevés sur l'EVA douleur chez

les patients NR ( $p=0,13$ ). Une différence significative a été mise en évidence concernant la durée de l'arrêt de travail, plus élevée chez les NR ( $chi^2=6,145$ ,  $p<0,02$ ). L'Acétyl-L-carnitine ( $chi^2= 5,155$ ,  $p<0,05$ ) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens ( $chi^2= 4,61$ ,  $p<0,05$ ) étaient plus consommés dans le groupe des R. Une tendance était retrouvée concernant une moindre consommation d'antalgiques et de palier 1 et 2 chez les R; mais une prise plus importante d'antidépresseurs tricycliques ( $chi^2=3,26$ ).

## Analyse des résultats du Modèle

En utilisant les paramètres représentant une différence statistique ou une tendance statistique ou clinique entre les R et les NR, nous avons construit un modèle de régression linéaire afin de déterminer les facteurs influençant la réponse au réentraînement. Le modèle de régression logistique suivant a été construit :

```
glm(formula = pgic_code~gender + age +  $\dot{V}O_{2\_kg\_LT1\_pre}$  + current_unemployment  
+ NSAI_pre + levocarnitine_pre + I.II_code_pre  
+ tricyclic_antidepressant_amitriptyline_laroxyl_pre  
+  $\dot{V}O_{2max\_kg}$ , family = "binomial", data = data)
```

L'AIC initial était de 198,56.

Lors de la simplification du modèle, le  $\dot{V}O_{2\_max}$  a été retiré des variables (AIC du nouveau modèle à 197), puis le genre masculin ou féminin (AIC= 195,31) puis  $\dot{V}O_{2max\_SL1} \cdot kg^{-1}$  (AIC=194,05), et enfin les antidépresseurs tricycliques (AIC 193,15).

Le modèle final (Tableau 4) est composé de 4 variables influençant significativement la réponse au réentraînement, et une variable représentant une tendance concernant cette réponse. La variable la plus statistiquement significative est la consommation d'Acétyl-L-Carnitine ( $p=0,011$ ). L'usage d'AINS ( $p=0,013$ ), un âge plus avancé des patients ( $p=0,016$ ) et la poursuite de l'activité professionnelle ( $p=0,017$ ) représentaient également des caractéristiques significativement associées à une réponse au réentraînement. Une tendance était retrouvée concernant la moindre utilisation d'antalgiques de palier 1 et 2 chez les R ( $p=0,06$ ). Le  $R^2$  global de notre modèle après ajustement était de 21% ( $R^2 = 0,21$ ,  $C=0,73$ ). La sensibilité et spécificité du modèle étaient de 61% et 62% respectivement.

## Résultats Concernant l'Analyse des Données Pré- et Post- Réentraînement

La comparaison des données pré- et post- réhabilitation pour chaque groupe est présentée dans le Tableau 5.

Le programme de réentraînement a permis une amélioration significative des symptômes fibromyalgiques chez les R (score de FIQ). L'EVA douleur sur les dernières 24h précédant la deuxième visite médicale, et les scores HADS étaient également significativement améliorés. Les paramètres physiologiques de l'épreuve d'effort ont été améliorés lors du second test à l'effort concernant  $P_{\max}$  et  $P_{SL1}$ ,  $\dot{V}O_{2\max}$  et  $\dot{V}O_{2SL1}$ ,  $FC_{\max}$ ,  $\dot{V}O_{2\max} \cdot FC^{-1}$ ,  $\dot{V}O_{2SL1} \cdot FC^{-1}$ , la cinétique lactique et le  $\dot{V}E_{\max}$ . La perception de l'effort était également améliorée au premier seuil lactique et à la fin du test à l'effort (EVA pénibilité significativement moins élevée).

Chez les NR, une amélioration significative était notée concernant le score de FIQ, l'EVA douleur de la semaine précédant la seconde évaluation, et la dépression. Aucune amélioration significative n'a été notée concernant l'EVA douleur des 24h avant la seconde évaluation, ou concernant l'anxiété. Chez les NR on notait une amélioration de  $P_{\max}$ ,  $\dot{V}O_{2\max}$ ,  $\dot{V}O_{2\max} \cdot FC^{-1}$ ,  $\dot{V}O_{2SL1} \cdot FC^{-1}$ . La comparaison des moyennes entre les variables pré- /post-réentraînement chez les R et les NR retrouve une amélioration significativement plus importante chez les R (Tableau 6).

## Discussion

Le but de cette étude était de mettre en évidence des facteurs pouvant influencer la réponse à un programme de réentraînement multimodal. D'après nos principaux résultats, l'âge, un traitement par Acétyl-L-carnitine, la consommation d'AINS, une plus faible utilisation d'antalgiques de paliers 1 et 2 et le maintien dans l'emploi seraient des facteurs influençant favorablement l'amélioration clinique perçue par les patients à l'issue du protocole.

Notre programme de réhabilitation était de type multimodal comme préconisé par les recommandations Canadiennes de prise en charge de la FM (combinaison d'exercices aérobie, de relaxation type sophrologie et d'éducation thérapeutique) (35). Par conséquent une amélioration, une aggravation ou une stabilité de l'état clinique des patients peut être secondaire à l'effet des exercices aérobies seuls, à la balnéothérapie seule, à la relaxation seule ou bien à une combinaison de l'action de deux ou trois interventions entre elles. Les facteurs mis en évidence dans cette étude doivent être considérés comme influençant la réponse à une prise en charge globale des patients fibromyalgiques, et non comme une réponse au réentraînement aérobie seul. D'autres études pourraient étudier l'effet des différentes parties du protocole afin de déterminer si les effets observés sont la conséquence de l'activité physique aérobie, de la balnéothérapie, de la relaxation ou à une combinaison de ces différents éléments.

Nous avons utilisé l'échelle de PGIC pour classer les patients en R ou NR au réentraînement. Cette échelle a été validée dans l'évaluation d'une modification de l'état clinique chez les patients FM. En effet une modification du PGIC est significativement associée à des changements cliniques perçus par le patient concernant les fonctions physiques, la douleur, les troubles du sommeil, la dépression ou l'anxiété (31, 36). Cette échelle revêt un caractère subjectif. Nous nous sommes demandé si une amélioration du PGIC chez les patients de notre étude était corrélée à une amélioration objective de leurs paramètres cliniques. Les résultats présentés dans le Tableau 5 détaillent l'évolution des variables entre le début et la fin du réentraînement chez les patients se cotant comme R ou NR. Il est intéressant de noter que même les patients classés comme NR présentent une amélioration des paramètres physiologiques en post réentraînement. Les NR présentent notamment une amélioration significative de leur capacité aérobie, et une baisse de l'intolérance à l'effort (amélioration significative de la  $\dot{V}O_{2max}$ ). Ceci souligne le fait que les patients des deux groupes améliorent leur condition physique malgré le manque de bénéfice cliniquement

perçu pour les NR. Cependant en comparant les moyennes de l'évolution des paramètres entre les R et les NR (Tableau 6), on note une amélioration moyenne significativement plus grande chez les R *versus* les NR concernant le score de FIQ, l'HADS, le  $\dot{V}O_{2max} \text{ kg}\cdot\text{m}^2$ , le  $\dot{V}O_{2max} \text{ L}\cdot\text{min}^{-1}$ ,  $P_{max}$  et  $P_{SLI}$ ,  $FC_{max}$  et la  $VE_{max}$ , ( $p=0,001$ ). L'amélioration sera cliniquement pertinente si elle est suffisamment importante sur les variables sélectionnés. Afin d'étudier les différents paramètres responsables de l'amélioration globale de la  $\dot{V}O_2$ , il nous aurait fallu comparer les données des patients à des puissances fixées (par exemple la FC, le VE, la lactatémie à 40W sur les épreuves d'efforts maximale pré- et post- réentraînement). Par conséquent il ne nous est pas possible d'interpréter des cinétiques de lactatémie, de fréquence cardiaque ou de ventilation d'une épreuve à l'autre.

Considérons l'équation de Fick :

$\dot{V}O_2 = Q \cdot D(a-v) O_2$ , avec  $Q$ =débit cardiaque (mL) et  $D(a-v) O_2$  la différence artério-veineuse en oxygène ( $\text{mL}\cdot\text{O}_2\cdot\text{L}^{-1}$ ).

Comme  $Q = VES$  (Volume d'éjection systolique, mL)\* $FC$ , on peut écrire  $\dot{V}O_2 = VES \cdot FC \cdot D(a-v) O_2$ .

Chez l'adulte sans pathologie cardiovasculaire, le débit cardiaque est une donnée stable sur 3 mois. Par conséquent une modification de la  $\dot{V}O_2$  serait le reflet d'une modification de la différence artério-veineuse en oxygène. Cette donnée témoignerait d'une amélioration de l'extraction ou de l'utilisation périphérique de l'oxygène par les muscles (amélioration métabolique).

Il est également intéressant de remarquer que les R comme les NR améliorent leur perception de la difficulté de l'effort (EVA Pénibilité) au SLI et à l'effort maximal.

Afin de construire notre modèle, nous avons dans un premier temps sélectionné les variables nous paraissant les plus pertinentes. Nous avons donc choisi de construire un modèle de régression logistique à partir des paramètres significativement différents entre les R et les NR, ou représentant une tendance cliniquement intéressante en pré-réentraînement. Concernant l'interprétation de nos principaux résultats, une remarque pourra nous être faite sur l'hétérogénéité des facteurs utilisés pour la construction du modèle. Il mélange en effet des paramètres physiologiques, environnementaux, sociaux et psychologiques. Ceci peut rendre difficile son interprétation. Nous avons sciemment fait le choix d'étudier la réponse au réentraînement dans cette population comme un élément complexe et

multifactoriel. En effet ce syndrome semble secondaire à la conjonction de facteurs sociaux, psychologiques, physiologiques, et environnementaux (37, 38).

La seule considération des capacités physiques comme axe de prise en charge paraît insuffisante. De façon assez surprenante, aucune variable relative à la condition physique pré-réentraînement comme le  $\dot{V}O_{2\text{ SLI}}$  ou le  $\dot{V}O_{2\text{ max}}$  n'est retrouvée comme participant à une meilleure réponse clinique en fin de protocole. Ceci suggère que l'amélioration clinique perçue par le patient dans le contexte du réentraînement serait surtout dépendante de l'environnement et du traitement de la douleur plutôt que de sa condition physique de départ. Un tel résultat laisse à penser que la condition physique et le niveau aérobie des patients ne sont pas des critères essentiels pour proposer un programme de réentraînement à des individus fibromyalgiques. Par extension l'évaluation de la condition physique via une épreuve d'effort maximale ne serait pas essentielle dans l'indication réentraînement à l'effort. Ce test se justifierait en revanche pour la détermination de l'intensité du réentraînement et l'évaluation du niveau de déconditionnement du patient. La prise en compte de la médication du patient, de son environnement et de ses caractéristiques socio-économiques jouerait un rôle prépondérant dans le succès clinique de ce programme de réhabilitation

Sur le plan statistique, notre modèle permet d'expliquer 21% de la réponse des patients au protocole de réentraînement ( $R^2$  global = 0,21,  $C=0,73$ ), ce qui reste modeste. De nombreux autres facteurs sont probablement impliqués dans l'amélioration des patients, et jouent un rôle que nous n'avons pas mis en évidence (évaluation des échelles de catastrophisme, pratique de médecines alternatives...). En traçant la courbe ROC correspondante à notre modèle, nous avons déterminé un seuil pour lequel les caractéristiques du modèle seraient les plus cliniquement pertinentes. Pour un seuil à 0,36, la sensibilité et la spécificité du modèle atteignent les valeurs respectives de 0,61 et 0,62. La sensibilité d'un modèle est sa capacité à prédire de façon correcte qu'un patient va être bon répondeur. Sa spécificité représente sa fiabilité de prédiction de mauvaise réponse au réentraînement. Notre modèle améliore donc modestement la prédiction de mauvaise ou de bonne réponse au réentraînement (60% des patients pourraient statistiquement être bien orientés contre 50% en l'absence de modèle).

Parmi les facteurs associés à une bonne réponse au réentraînement, deux concernent un paramètre lié à l'antalgie. La douleur est un phénomène physiopathologique complexe. L'exercice physique entraîne un effet antalgique, connu sous le nom d'Analgesie Endogène Induite par l'Activité

physique (AEIA) (19, 39). Chez les individus sains, l'exercice physique permet en effet d'abaisser le seuil de déclenchement de la douleur lors de stimuli nociceptifs ; en revanche ce phénomène semble atténué chez les patients présentant des douleurs par d'hypersensibilité centrale (caractérisées par des anomalies de la réponse cérébrale et de la concentration des neurotransmetteurs responsables de la nociception) (40). Plusieurs études suggèrent que la douleur de FM présente les caractéristiques d'une douleur de type centrale (41, 42). Les individus souffrant de FM présentent des activations anormales de zones cérébrales responsables de la transmission de la douleur et à l'inverse une baisse de l'activation de zones de régulations de la douleur (43). L'hypothèse d'un lien entre la douleur centrale et une dysfonction de l'AEIA a déjà été étudiée dans le contexte du réentraînement des patients douloureux chroniques (44). Le caractère hétérogène de la réponse clinique au réentraînement chez les patients FM pourrait être le résultat d'une différence d'efficacité de ce mécanisme d'analgésie d'un individu à l'autre. Les patients présentant une plus grande hypersensibilité centrale à la douleur seraient moins à même d'activer le système d'antalgie en réponse à un exercice physique (45). Ceci expliquerait la meilleure réponse au réentraînement des patients les moins douloureux et consommant moins d'antalgiques de paliers 1 ou 2. De fait les patients R présentaient des EVA douleurs sur 24h moins élevées que les patients NR. Nous pouvons émettre l'hypothèse que les patients les moins douloureux présentent une moindre hypersensibilité centrale, et une AEIA plus efficace. La prise en charge de la composante centrale de la douleur FM avant une proposition de réentraînement représente peut être l'une des clefs de l'amélioration du patient à l'exercice. Le lien entre hypersensibilité centrale et défaut d'AEIA reste toutefois à préciser. Il est à noter que les molécules connues pour agir sur les douleurs centrales sont absentes de notre modèle final, ce qui est concordant avec leur efficacité limitée dans la fibromyalgie.

Dans notre modèle, les autres antalgiques semblant influencer la réponse clinique au réentraînement sont les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Ceci est surprenant si l'on considère que cette thérapeutique n'est pas recommandée dans la prise en charge de la douleur fibromyalgique (16, 35). Les AINS sont des antalgiques agissant au niveau périphérique. Ils bloquent la synthèse des prostaglandines via l'inhibition de la cyclo-oxygénase. Les AINS empêchent donc la production de précurseurs des prostaglandines et présentent de ce fait une action antalgique. La douleur FM semble être d'origine centrale ; l'action antalgique d'AINS agissant sur les nocicepteurs périphériques est donc difficile à expliquer dans notre étude (41, 43, 46). Toutefois l'action des AINS pourrait se discuter dans le contexte de l'activité physique. En effet chez tous les individus, une activité physique inhabituelle provoque des lésions musculaires avec libération locale de cytokines pro-inflammatoires. L'AEIA aurait notamment pour rôle de réduire cette douleur secondaire aux

lésions musculaires provoquées par l'entraînement (45). Dans la FM, le début du réentraînement est souvent suivi d'une recrudescence des symptômes douloureux, autre argument pour une dysfonction du système d'AEIA et pour une anomalie de la réponse musculaire à l'activité physique (45). Une étude récente suggère que cette aggravation temporaire de la douleur post exercice dans la FM est secondaire à une production musculaire endogène excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-113 et le TNF-a, rendant difficile l'observance de l'activité physique régulière (47). Cette réponse inappropriée à l'exercice pourrait expliquer la meilleure réponse des patients sous AINS. Les AINS pourraient de plus avoir une action synergique avec les antalgiques centraux en cas d'association de ces deux types de thérapeutiques (46). Toutefois cette hypothèse est à considérer avec précaution. Les AINS sont fortement contre indiqués lors de l'activité physique du fait du risque d'insuffisance rénale. De plus, il semble qu'ils aient un effet délétère sur le muscle lors de leur utilisation au long cours chez les sportifs souhaitant soulager les douleurs musculaires induites par l'exercice (DOMS, Delayed Onset Muscular Syndrome) (48). Le rapport bénéfice/risque de la prescription d'AINS semble en défaveur de la prise de ces antalgiques en l'absence d'études plus probantes concernant leur efficacité sur les douleurs liées à l'exercice physique dans la FM. Enfin il faut noter que les résultats obtenus concernant les AINS portent sur un faible échantillon de patients, ce qui pousse à interpréter prudemment ces résultats statistiques.

L'efficacité des antalgiques dans la FM est discutée (49). Les douleurs diffuses répondent mal aux traitements antalgiques conventionnels et poussent parfois les médecins à une escalade thérapeutique. Certains patients nécessitent des molécules de palier 3, notamment la morphine. Si les antalgiques opioïdes ne sont pas controversés dans le traitement de la douleur aiguë, leurs effets sont moins évidents dans le cas de la douleur chronique (41). Des anomalies des récepteurs aux opiacés seraient responsables d'une hyperalgésie supplémentaire dans la FM. En effet les récepteurs opioïdes "mu" sembleraient moins efficaces dans les régions cérébrales responsables de la modulation de la douleur. Ils auraient une action paradoxale en majorant la douleur ressentie par les patients (50). Dans notre étude, la prise de morphinique ne semble pas accompagnée d'une meilleure réponse clinique à l'exercice. Ce résultat est en accord avec les données de la littérature suggérant une dysfonction des mécanismes endogènes d'antalgie via les opiacés. Ce phénomène est tenu pour responsable de l'absence d'efficacité de la morphine dans la FM, et peut expliquer l'absence des antalgiques de palier 3 dans nos facteurs liés à une bonne réponse au réentraînement.

Dans notre modèle, le facteur influençant le plus significativement la réponse au réentraînement était la prise d'Acétyl-L-carnitine. Bien que la physiopathologie de la FM ne soit pas bien connue, un déficit de cette molécule est suspecté dans la FM (51). Les pathologies consécutives à un déficit avéré en carnitine se présentent sous la forme d'une faiblesse musculaire, une fatigue, une intolérance à l'effort, soit des signes similaires à ceux présentés par les patients FM. L'Acétyl-L-Carnitine est impliquée dans la recapture de l'Acetyl CoA dans la mitochondrie durant le cycle d'oxydation des lipides. Il participe à la régulation de la production d'énergie intra cellulaire. Il possède également des effets cholino-mimétiques en diminuant l'activité des récepteurs GABA. Il est utilisé dans le traitement de certains troubles de l'humeur (52). L'Acétyl-L-carnitine serait efficace sur les douleurs neuropathiques et fibromyalgiques (53). Il est intéressant de noter que les patients de notre étude suivant un traitement par Acétyl-L-carnitine avaient de plus faibles scores concernant la dépression (score HAD Dépression,  $p=0,04$ ). Au vu du faible risque d'effets indésirables et de la bonne tolérance globale de cette thérapeutique, il paraît raisonnable de proposer ce traitement en systématique aux patients s'apprêtant à débiter un programme de réentraînement.

L'arrêt de travail est l'un des facteurs non pharmacologique présent dans notre modèle et influençant la réponse au réentraînement. Notre population comportait 32% de patients en arrêt de travail, ce qui était comparable aux taux retrouvés dans d'autres études traitant des conséquences sociales et professionnelles de la FM (11). Les patients ayant conservé une activité professionnelle avaient une meilleure réponse clinique au programme de réentraînement. Les syndromes douloureux chroniques et en particulier la FM sont associés à un statut socio-économique moins élevé et une diminution des revenus et du niveau de vie. Une étude récente a mis en évidence l'association entre une FM sévère et un statut socio-économique peu élevé (3). Ces patients présentent des symptômes plus sévères, une moindre qualité de vie et une atteinte fonctionnelle plus marquée que ceux ayant un statut socio-économique plus aisé. Les individus en arrêt de travail dans notre étude présentaient des scores de FIQ plus élevés ( $p<0,05$ ). Ceci pourrait expliquer le manque d'efficacité du réentraînement chez les patients ayant une atteinte plus sévère. Les programmes de réentraînement devraient idéalement être proposés aux patients le plus précocement possible dans la maladie, avant le premier arrêt de travail et la précarisation l'individu qui en découle. De fait, pour les médecins généralistes, il pourrait être plus intéressant de proposer l'aménagement d'un temps partiel permettant au patient de pratiquer une activité physique monitorée en centre de réentraînement, plutôt que d'attendre l'arrêt de travail complet et les difficultés sociales qui s'ensuivent. Le maintien dans l'emploi est un facteur freinant l'aggravation du déconditionnement. Travailler implique une condition physique suffisante pour réaliser les tâches demandées. Une activité réalisée pendant 7h et représentant plus de 40% de

la V02 d'un individu engendrera une fatigue excessive (54). La réalisation d'une activité professionnelle est un moyen de maintenir un certain niveau d'activité physique quotidienne. D'une façon générale, les individus exercent une activité physique plus importante les jours travaillés que les jours de repos (week-end), avec en moyenne 40 minutes d'activité physique en moins les jours de repos (55). Etre en arrêt de travail implique une présence quasi permanente au domicile avec une diminution de la dépense énergétique quotidienne. Les patients ayant conservé leur activité professionnelle pourraient mieux répondre au réentraînement en raison d'une activité physique quotidienne plus diversifiée et importante.

Le dernier point de notre modèle prédictif est la mise en évidence d'une différence statistiquement significative d'âge entre les patients R (plus âgé de 3 ans en moyenne) et les NR. Cette différence n'est pas corrélée à la durée d'apparition des symptômes ( $p=0,8$ ), ce qui suggère que les patients les plus âgés et meilleurs répondeurs sont entrés plus tardivement dans la symptomatologie fibromyalgique. Même s'il paraît difficile de discuter la pertinence clinique d'une différence de 3 ans, quelques études ont néanmoins objectivées des modifications cérébrales en lien avec les phénomènes douloureux chroniques. L'étude en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) des caractéristiques cérébrales de patients fibromyalgiques retrouve des modifications de la substance grise corticale. Les patients les plus âgés (au-delà de 50 ans) présentaient une corrélation inverse entre le volume global de substance grise corticale et l'intensité de la douleur perçue lors d'un stimulus nociceptif. Ces données étaient ajustées avec la durée d'évolution de la maladie (56). Notre population était âgée en moyenne de 49 ans pour les R et 46 ans pour les NR. L'implication fonctionnelle de ces modifications cérébrales entre des individus sains et des patients souffrant de FM reste mal connue. Malgré tout, si le lien entre douleur chronique, âge et réponse au réentraînement reste mal expliqué, les patients plus âgés peuvent bénéficier d'un réentraînement et le facteur âge ne doit pas à lui seul faire hésiter à adresser un patient à un protocole de réhabilitation à l'effort.

## Limites de l'étude

Notre étude présente des limites dans sa réalisation. Concernant le recrutement des patients, il faut souligner que la plupart nous ont été adressés par des praticiens sensibilisés à la FM, sa prise en charge et son traitement ; ceci peut être à l'origine d'un effet prescripteur sur notre échantillon de patient (notamment concernant les thérapeutiques médicamenteuses qui leur sont prescrites). Nous avons utilisé les critères de L'ACR datant de 1990 pour retenir le diagnostic de FM (32, 58). Ces critères faisaient référence pour le diagnostic de FM en 2006, au moment du début de notre étude et de la sélection des patients à inclure. Toutefois de nouveaux critères ont été émis en 2010 afin de mieux prendre en compte les manifestations somatiques nombreuses de ce syndrome. La fatigue, le syndrome de l'intestin irritable, les céphalées de tension, les troubles cognitifs ou encore les troubles du sommeil ont été ajoutés aux critères diagnostiques à l'aide de deux nouvelles échelles : Widespread Pain Index (échelle WPI, cotant pour les douleurs diffuses), et l'échelle de Sévérité des Symptômes (échelle SSS). Le diagnostic de FM peut désormais être évoqué lorsque des douleurs diffuses sont présentes depuis plus de 3 mois, associées à un score  $WP1 \geq 7$  et un  $SSS \geq 5$ , ou bien pour un score  $WP1 \geq 3$  combine à un  $SSS \geq 9$  (59). Il nous a paru néanmoins préférable de conserver le même mode de recrutement des patients après 2010 afin de conserver une population homogène. Ceci a pu engendrer un biais de recrutement en incluant des patients dont les symptômes fibromyalgiques étaient plus centrés sur la douleur que sur les plaintes somatiques. Vingt-neuf patients ont été exclus de l'analyse statistique du fait de score de FIQ ou d'évaluation de la douleur non ou mal renseignés en pré-réhabilitation. Ceci peut constituer un biais de sélection en retirant de l'analyse les patients présentant le plus de difficultés à remplir les questionnaires du fait de troubles cognitifs ou de difficultés de compréhension. Par ailleurs au vu du nombre important de variables analysées initialement dans nos modèles statistiques, notre échantillon de patients peut être considéré comme insuffisant. En effet pour ce type de régression linéaire, dix patients sont nécessaires à l'obtention d'une variable explicative avec suffisamment de puissance statistique. Dans le modèle final 5 variables ont été retenues, ce qui reste compatible avec un échantillon de patient de 156 individus malgré le grand nombre de variables étudiées initialement. Les données ont été recueillies parmi une population de patients adressés à un centre spécialisé dans la prise en charge de la FM ; il se peut que nos résultats soient difficilement extrapolables aux individus fibromyalgiques vu en cabinet de médecine générale. Néanmoins nos patients présentent des caractéristiques similaires à ceux d'autres études portant sur la fibromyalgie, notamment concernant la sévérité de l'atteinte (37).

De plus il faut noter que les patients les moins douloureux de notre programme étaient les meilleurs répondeurs. Par conséquent les patients suivis en ambulatoire, possiblement moins sévères et douloureux, pourraient constituer de bons répondeurs à ce protocole, même si ceci reste à démontrer. L'activité physique est recommandée en première intention chez tous les patients FM et ne doit donc pas être proposée uniquement à la population des individus suivis à l'hôpital. Nos résultats peuvent servir de base de réflexion aux médecins exerçant en ambulatoire afin d'orienter les patients vers un protocole de réentraînement ou vers une autre proposition d'activité physique si la probabilité d'obtenir une amélioration clinique est faible. La prescription de séances de kinésithérapie, la balnéothérapie, le coaching au domicile, la tenue d'un journal d'activité physique, l'équipement des patients avec des podomètres, l'encadrement par un spécialiste de l'Activité Physique Adapté (APA) sont autant de possibilités de proposition de réentraînement.

## Perspectives

Les résultats de ce travail suggèrent d'autres perspectives d'études. Il serait intéressant de tester la validité de notre modèle dans une étude prospective évaluant la probabilité de bonne ou mauvaise réponse des patients après la première évaluation médicale afin de la comparer à leur réponse réelle à 3 mois. De plus, sur le plan pharmacologique, l'effet prometteur de l'acétyl-L-carnitine nécessite d'être testé dans des essais de recherche clinique contrôlés et randomisés, si possible en double aveugle (un groupe de patients traités par Levocarnyl® suivant un protocole de réentraînement, un groupe suivant le même protocole de réentraînement sous placebo, et un groupe contrôle ne réalisant que le réentraînement). Enfin sur le plan physiopathologique, le lien entre activité physique et contrôle de la douleur via l'analgésie induite par l'exercice demande à être mieux compris.

## Conclusion

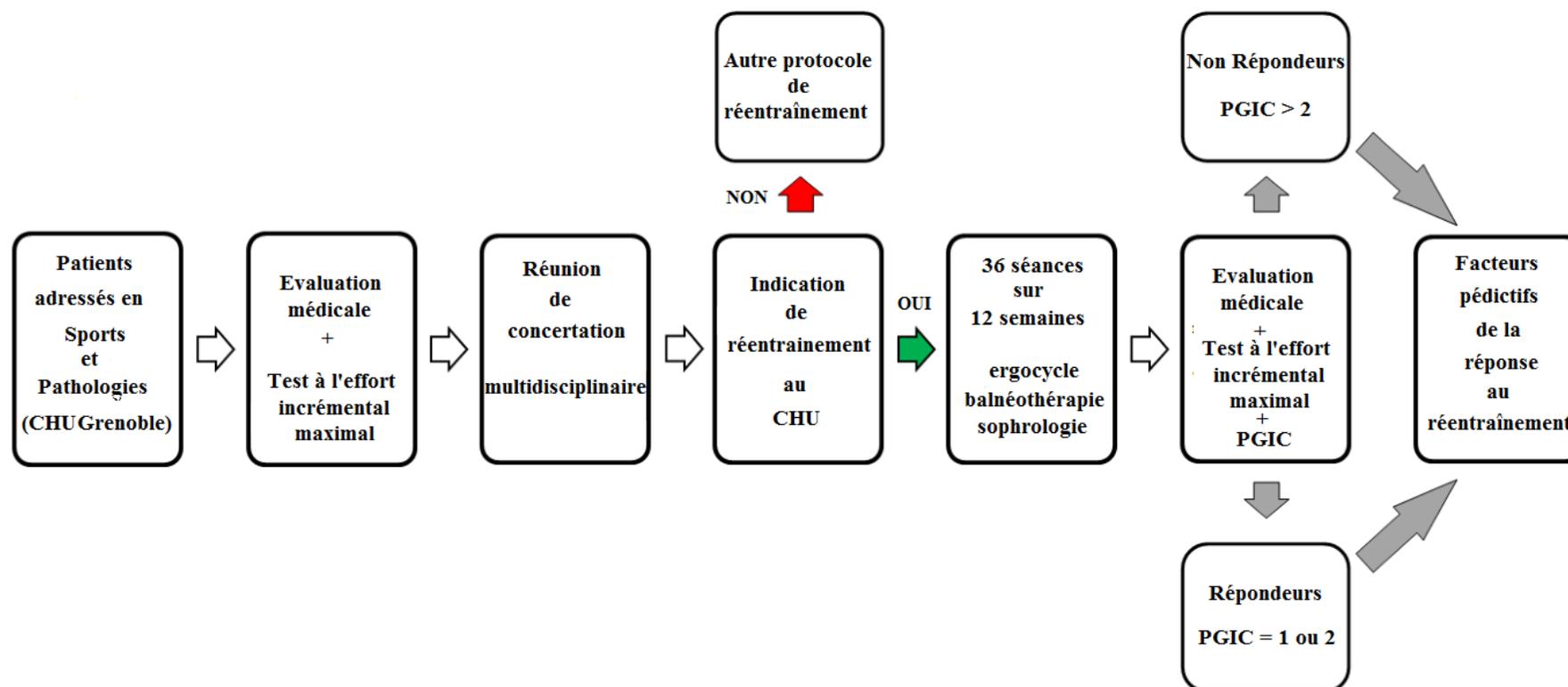
Le but de notre étude était d'identifier des facteurs expliquant l'amélioration clinique perçue par des patients fibromyalgiques à l'issue d'un programme de réentraînement à l'effort de 12 semaines au CHU de Grenoble. L'âge des patients, un traitement par Acétyl-L-carnitine ou par AINS, une faible consommation d'antalgiques de palier I ou 2, la conservation d'une activité professionnelle semblaient être associés à une bonne réponse au réentraînement selon le score PGIC renseigné par les patients.

Ces facteurs pourraient servir aux praticiens afin d'adapter la prescription d'activité physique. L'introduction d'un traitement par Acétyl-L-carnitine paraît raisonnable au vu du rapport bénéfice-risque de cette molécule sur la réponse au réentraînement. Une attention particulière pourra être portée aux patients consommant le plus d'antalgiques de palier 1 ou 2 en raison d'un risque de moindre amélioration clinique perçue en fin de réentraînement. Des thérapies peuvent être discutées afin de diminuer l'hypersensibilité centrale de ces patients avant le début du réentraînement, la douleur centrale semblant associée à un défaut de l'AEIA. La prise d'antalgique de palier 3 (morphinique) ne semble pas améliorer les patients et pourrait même être responsable de douleurs induites par les opiacés. L'initiation d'une activité physique peut être l'occasion de discuter un arrêt de cette thérapeutique. L'âge semble être un facteur améliorant la réponse à l'exercice, peut être en raison de modification au niveau des régions corticales de contrôle de la douleur. Enfin, l'arrêt de travail grève le pronostic de réponse à l'entraînement. L'instauration d'un temps partiel en parallèle à un protocole de réentraînement pourrait favoriser une bonne réponse clinique à cette prise en charge et favoriser le maintien dans l'emploi.

D'autres études doivent être conduites afin de mieux définir les facteurs de bonne réponse au réentraînement dans la FM. Ces résultats peuvent aider les praticiens à identifier les patients pouvant bénéficier cliniquement d'un protocole de réentraînement de type aérobie. Les patients risquant de ne pas ressentir de d'amélioration clinique pourraient se voir proposer d'autres modalités de réentraînements et d'activités physiques afin de lutter contre le déconditionnement.

## Annexes et Tableaux

Figure 1 : Schéma de l'étude.



*Figure 1: Schéma de l'étude*

**Tableau 1-1: Caractéristiques des Patients**

|                              | Total<br>N=185<br>(moyenne) | DS    | Rangs<br>extrêmes | % ou % de<br>valeur prédite | Femmes<br>N=165<br>(moyenne) | DS   | % ou % de<br>valeur prédite | Hommes<br>N=20<br>(moyenne) | DS    | % ou % de<br>valeur prédite |
|------------------------------|-----------------------------|-------|-------------------|-----------------------------|------------------------------|------|-----------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------|
| Age (années)                 | 46,98                       | 10,11 |                   |                             | 46,97                        | 9,84 |                             | 47,04                       | 12,46 |                             |
| Poids (kg)                   | 70,39                       | 15,1  |                   |                             | 68,85                        | 14,8 |                             | 83,5                        | 11,29 |                             |
| Taille (cm)                  | 163,86                      | 8,06  |                   |                             | 162,05                       | 6,14 |                             | 178,8                       | 6,3   |                             |
| IMC (kg·m <sup>-2</sup> )    | 26,18                       | 5,18  | 17,36 -<br>46,17  |                             | 26,2                         | 5,35 |                             | 26,05                       | 3,65  |                             |
| % de Masse Grasse            | 34,23                       | 6     |                   |                             | 35,21                        | 5,39 |                             | 26,97                       | 5,6   |                             |
| VO2 max.kg-1                 | 20,69                       | 5,6   |                   |                             | 20,02                        | 5,1  |                             | 26,21                       | 6,56  |                             |
| VO2max L.min-1               | 1,43                        | 0,42  |                   |                             | 1,35                         | 0,32 |                             | 2,15                        | 0,5   |                             |
| Intolérance à l'effort (N)   | 81                          | NA    |                   | 44                          | 71                           | 43%  |                             | 10                          | NA    | 50                          |
| FIQ                          | 66,35                       | 14,83 |                   |                             | 66,5                         | 15,1 |                             | 64,9                        | 12,1  |                             |
| EVA 24h                      | 57,39                       | 21,6  |                   |                             | 57,9                         | 21,3 |                             | 59,2                        | 19,1  |                             |
| EVA dernière semaine         | 62,95                       | 19,21 |                   |                             | 63,5                         | 19,2 |                             | 58,1                        | 19,1  |                             |
| HADS Dépression              | 10,58                       | 4,04  |                   |                             | 10,6                         | 4,1  |                             | 10,6                        | 3,8   |                             |
| HADS anxiété                 | 12,1                        | 4,37  |                   |                             | 12,2                         | 4,45 |                             | 10,9                        | 3,7   |                             |
| Début des symptômes (années) | 7,50                        | 7,11  |                   |                             | 7,60                         | 7,30 |                             | 6,94                        | 5,34  |                             |
| <b>Situation familiale</b>   |                             |       |                   |                             |                              |      |                             |                             |       |                             |
| - Marié                      | 119                         | NA    |                   | 64,3                        | 107                          | NA   | 57,8                        | 12                          | NA    | 6,5                         |
| -Divorcé                     | 38                          | NA    |                   | 20,5                        | 34                           | NA   | 18,4                        | 4                           | NA    | 2,2                         |
| - Célibataire                | 28                          | NA    |                   | 15,1                        | 24                           | NA   | 13                          | 4                           | NA    | 2,2                         |

FIQ: Questionnaire d'Impact Fibromyalgique, IMC: Indice de Masse Corporel, EVA: Echelle Visuelle Analogique, VO2: consommation d'oxygène, HADS Echelle Hospitalière de Dépression et d'anxiété

DS: Déviation Standard

Tableau 1-2: Caractéristiques des Patients

|   | Total<br>N=185<br>(moyenne) | DS    | valeurs<br>extrêmes | % ou %<br>de la valeur<br>prédite | Femmes<br>N=165<br>(moyenne) | DS   | % ou %<br>de la valeur<br>prédite | Hommes<br>N=20<br>(moyenne) | DS    | % ou %<br>de la valeur<br>prédite |
|---|-----------------------------|-------|---------------------|-----------------------------------|------------------------------|------|-----------------------------------|-----------------------------|-------|-----------------------------------|
| Salariés  | 69                          | NA    |                     | 37,3                              | 68                           | NA   | 36,8                              | 1                           | NA    | 0,5                               |
| Ouvriers  | 6                           | NA    |                     | 3,2                               | 5                            | NA   | 2,7                               | 1                           | NA    | 0,5                               |
| Retraités   | 0                           | NA    |                     | 0                                 | 0                            | NA   | 0                                 | 0                           | NA    | 0                                 |
| Autres catégories professionnelles                    | 25                          | NA    |                     | 13,5                              | 22                           | NA   | 11,9                              | 3                           | NA    | 1,6                               |
| Non Renseigné   | 8                           | NA    |                     | 4,3                               | 8                            | NA   | 4,3                               | 0                           | NA    | 0                                 |
| Patients en arrêt de Travail                          | 119                         | NA    |                     | 64,3                              | 106                          | NA   | 57,3                              | 13                          | NA    | 7                                 |
| Nombre de jours d'arrêt de travail                    | 323                         | 347,8 |                     |                                   | 733,7                        | 1119 |                                   | 202,2                       | 344,2 |                                   |
| Nombre d'arrêts dus à la FM                           | 98                          | NA    |                     | 53                                | 89                           | NA   | 48,1                              | 9                           | NA    | 4,9                               |
| Chômeurs (N)  | 9                           | NA    |                     | 4,9                               | 6                            | NA   | 3,2                               | 3                           | NA    | 1,6                               |
| Chômage pour cause autre que FM                       | 12                          | NA    |                     | 6,5                               | 11                           | NA   | 5,9                               | 1                           | NA    | 0,5                               |
| <b>Niveau d'AP Professionnel</b>                      |                             |       |                     |                                   |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -faible   | 89                          | NA    |                     | 53,94                             |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -modéré   | 71                          | NA    |                     | 43,03                             |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -élevé  | 5                           | NA    |                     | 3,03                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| <b>Médicaments consommés</b>                          |                             |       |                     |                                   |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -antalgiques de palier 1 (paracetamol, tramadol) et 2 | 133                         | NA    |                     | 71,9                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -antalgiques de palier 3 (morphine)                   | 15                          | NA    |                     | 8,1                               |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -anticonvulsivants (prégabaline)                      | 20                          | NA    |                     | 10,8                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -antidépresseurs non tricycliques                     | 77                          | NA    |                     | 41,6                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -antidépresseurs tricycliques                         | 34                          | NA    |                     | 18,4                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -benzodiazépines                                      | 59                          | NA    |                     | 31,9                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -AINS   | 17                          | NA    |                     | 9,2                               |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -corticoïdes  | 5                           | NA    |                     | 2,7                               |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -carnitine  | 68                          | NA    |                     | 36,8                              |                              |      |                                   |                             |       |                                   |
| -kétamine   | 7                           | NA    |                     | 3,8                               |                              |      |                                   |                             |       |                                   |

AP: Activité Physique, AINS: Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens, FM: Fibromyalgie DS: Déviation Standart

**Tableau 2: Caractéristiques des Répondeurs vs Non Répondeurs en Pré-Réentraînement, Variables Quantitatives**

|                                | Répondeurs<br>(moyenne) | DS   | Min   | Max   | Non Répondeurs<br>(moyenne) | DS    | Min   | Max   | p.value |
|--------------------------------|-------------------------|------|-------|-------|-----------------------------|-------|-------|-------|---------|
| Age                            | 48,85                   | 9,83 | 19,36 | 67,26 | 45,96                       | 10,16 | 20,13 | 70,77 | 0,06    |
| Durée des symptômes (années)   | 7,37                    | 6,05 | 0,6   | 24,7  | 7,61                        | 7,63  | 0,28  | 40,1  | 0,8     |
| Score de FIQ                   | 63,2                    | 14,6 | 32    | 92,7  | 68,2                        | 14,7  | 27    | 94    | 0,57    |
| EVA dernières 24h              | 51,6                    | 21,2 | 7     | 100   | 60,6                        | 20,5  | 12    | 100   | 0,13    |
| EVA dernière semaine           | 58,4                    | 21,1 | 10    | 99    | 65,7                        | 17,6  | 18    | 100   | 0,02    |
| HADS Dépression                | 10,1                    | 4,4  | 1     | 18    | 10,8                        | 3,9   | 2     | 21    | 0,28    |
| HADS Anxiété                   | 11,6                    | 4,7  | 2     | 21    | 12,4                        | 4,2   | 2     | 20    | 0,3     |
| IMC (kg.m <sup>-2</sup> )      | 26,8                    | 4,9  | 18,2  | 46,2  | 25,8                        | 5,3   | 17,4  | 44,4  | 0,23    |
| P.max (Watts)                  | 95,9                    | 30,5 | 15    | 210   | 98,6                        | 36,7  | 30    | 270   | 0,61    |
| VO2 max.kg-1                   | 19,8                    | 4,9  | 8,7   | 30,4  | 21,2                        | 5,9   | 8,2   | 38,5  | 0,12    |
| VO2 max L.min-1                | 1,4                     | 0,4  | 0,48  | 2,98  | 1,44                        | 0,44  | 0,63  | 3,14  | 0,47    |
| % de VO2 max théorique         | 0,8                     | 0,2  | 0,3   | 1,2   | 0,8                         | 0,2   | 0,3   | 1,4   | 0,76    |
| FC max (bpm)                   | 149,6                   | 20   | 105   | 185   | 150                         | 22,2  | 91    | 200   | 0,9     |
| % de FC maximale théorique     | 0,9                     | 0,1  | 0,6   | 1,1   | 0,9                         | 0,1   | 0     | 1,2   | 0,49    |
| VO2.FC max -1                  | 9,4                     | 2,2  | 3,3   | 17,6  | 9,7                         | 2,5   | 5,5   | 18,1  | 0,39    |
| Lactatémie maximale (mmol.L-1) | 5,3                     | 2,3  | 0,6   | 11,6  | 5                           | 2,1   | 1,2   | 11    | 0,4     |
| RER                            | 1,1                     | 0,1  | 0,9   | 1,4   | 1,1                         | 0,1   | 0,9   | 1,4   | 0,62    |
| VE max (L.min-1)               | 50,7                    | 16,9 | 13,2  | 105   | 51,6                        | 17,2  | 12    | 111   | 0,76    |
| VE.VO2 max -1                  | 36                      | 6,6  | 20    | 55,2  | 35,7                        | 8,8   | 0     | 74,8  | 0,77    |
| EVA Pénibilité max             | 9                       | 1,6  | 4,6   | 10    | 8,8                         | 1,7   | 2,2   | 10    | 0,36    |
| P SL1 (Watts)                  | 55                      | 19,4 | 30    | 150   | 58                          | 22,9  | 15    | 180   | 0,34    |
| VO2.kg-1 SL1                   | 13,7                    | 3,2  | 7,3   | 22,8  | 14,6                        | 4     | 8,2   | 27,1  | 0,07    |
| VO2 L.min-1 SL1                | 1                       | 0,3  | 0,5   | 2,1   | 1                           | 0,3   | 0,4   | 2     | 0,32    |
| FC SL1 (bpm)                   | 116,4                   | 15,1 | 79    | 145   | 119,4                       | 18,2  | 77    | 171   | 0,22    |
| VO2.FC-1 SL1                   | 8,3                     | 2    | 4,7   | 14,8  | 8,4                         | 2,3   | 0,8   | 15,8  | 0,81    |
| Lactatémie SL1 (mmol.L-1)      | 1,9                     | 0,5  | 1,1   | 3     | 2                           | 0,4   | 0,9   | 3     | 0,23    |
| VE SL1 (L.min-1)               | 28,7                    | 8,7  | 11,9  | 63    | 30,3                        | 9,4   | 12    | 66,3  | 0,29    |
| VE.VO2 SL1                     | 30                      | 6,1  | 20    | 58,4  | 30,8                        | 7,9   | 15    | 61,7  | 0,52    |
| EVA Pénibilité SL1             | 4,2                     | 2,6  | 0     | 10    | 4,9                         | 2,6   | 0,1   | 10    | 0,08    |

FIQ: Questionnaire d'Impact Fibromyalgie; HADS: Echelle de Dépression et d'Anxiété Hospitalière, IMC: Indice de Masse Corporelle; P: Puissance  
VO2: consommation d'oxygène; FC: Fréquence Cardiaque; RER: Ratio d'Echange Respiratoire; VE: Ventilation Pulmonaire; VE.VO2-1: Equivalent Respiratoire en Oxygène; SL1: Premier Seuil Lactique; EVA Echelle Visuelle Analogique

**Tableau 3 : Caractéristiques des Répondeurs vs Non Répondeurs en Pré-Réentraînement, Variables Qualitatives**

| Variables                                      | Répondeurs<br>N=65 | Non Répondeurs<br>N=120 | Chi²     | P.value |
|--|--------------------|-------------------------|----------|---------|
| <b>Situation Familiale</b>                     |                    |                         | 0.72     | NS      |
| -Marié   | 44                 | 75                      |          |         |
| -Divorcé                                       | 13                 | 25                      |          |         |
| -Célibataire                                   | 8                  | 20                      |          |         |
| <b>Arrêt de Travail</b>                        |                    |                         | 6.145    | p<0.02  |
| oui  | 36                 | 88                      |          |         |
| non  | 29                 | 32                      |          |         |
| <b>Activité Physique avant la fibromyalgie</b> |                    |                         | 0.37     | NS      |
| oui  | 35                 | 58                      |          |         |
| non  | 30                 | 60                      |          |         |
| <b>Intolérance à l'exercice</b>                |                    |                         | 1.26     | NS      |
| oui  | 25                 | 56                      |          |         |
| non  | 40                 | 63                      |          |         |
| <b>Antalgiques de palier 1 ou 2</b>            |                    |                         | 3.259    | NS      |
| oui  | 52                 | 81                      |          |         |
| non  | 13                 | 39                      |          |         |
| <b>Antalgiques de palier 3</b>                 |                    |                         | 0.024    | NS      |
| oui  | 5                  | 10                      |          |         |
| non  | 60                 | 110                     |          |         |
| <b>Anticonvulsivant (prégabaline)</b>          |                    |                         | 1,80E-04 | NS      |
| oui  | 7                  | 13                      |          |         |
| non  | 58                 | 107                     |          |         |
| <b>Anti-Dépresseurs Non Tricycliques</b>       |                    |                         | 0.108    | NS      |
| oui  | 26                 | 51                      |          |         |
| non  | 39                 | 69                      |          |         |
| <b>Anti-Dépresseurs Tricycliques</b>           |                    |                         | 2.599    | NS      |
| oui  | 16                 | 18                      |          |         |
| non  | 49                 | 102                     |          |         |
| <b>Benzodiazépines</b>                         |                    |                         | 0.327    | NS      |
| oui  | 19                 | 40                      |          |         |
| non  | 46                 | 80                      |          |         |
| <b>Kétamine</b>                                |                    |                         | 0.137    | NS      |
| oui  | 2                  | 5                       |          |         |
| non  | 63                 | 115                     |          |         |
| <b>AINS</b>                                    |                    |                         | 4.61     | p<0.05  |
| oui  | 10                 | 7                       |          |         |
| non  | 55                 | 113                     |          |         |
| <b>Acétyl-L-carnitine</b>                      |                    |                         | 5.155    | p<0.05  |
| oui  | 31                 | 37                      |          |         |
| non  | 34                 | 83                      |          |         |
| <b>Corticoïdes</b>                             |                    |                         | 0.517    | NS      |
| oui  | 1                  | 4                       |          |         |
| non  | 64                 | 116                     |          |         |
| <b>Sexe</b>                                    |                    |                         | 2.254    | NS      |
| hommes   | 4                  | 16                      |          |         |
| femmes   | 61                 | 104                     |          |         |

NS: Non Significatif; AINS: Anti-inflammatoire Non Stéroïdien

Tableau 4 : Variables Significatives du Modèle.

| Coefficients                 | P.value   |
|------------------------------|-----------|
| Age                          | 0.01663 * |
| Chômage                      | 0.01730 * |
| AINS                         | 0.01306 * |
| Acétyl-L-carnitine           | 0.01110 * |
| Antalgiques de palier 1 ou 2 | 0.06584 . |

Significativité: '\*\*'0.01 '\*'0.05 '.'0.1

**Tableau 5-1: Evolution Moyenne des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Répondeurs**

| <b>Responders</b>                      |               |                |         |
|--|---------------|----------------|---------|
|  | Pre<br>(mean) | Post<br>(mean) | p.value |
| FIQ                                    | 63.2          | 36.9           | ***     |
| EVA douleur dernières 24h              | 51.6          | 32.9           | ***     |
| EVA douleur dernière semaine           | 58.4          | 30.8           | ***     |
| HADS Dépression                        | 10.1          | 6.3            | ***     |
| HADS Anxiété                           | 11.6          | 9.7            | *       |
| Poids (Kg)                             | 71.54         | 72.05          | 0.82    |
| IMC (kg.m <sup>-2</sup> )              | 26.8          | 27.3           | 0.63    |
| P.max (Watts)                          | 95.9          | 122.4          | ***     |
| VO2 max.kg-1                           | 19.8          | 24.6           | ***     |
| VO2 max L.min-1                        | 1.4           | 1.75           | ***     |
| % de VO2 max théorique                 | 0.8           | 1              | ***     |
| FC max (bpm)                           | 149.6         | 158.9          | **      |
| % de FC max                            | 0.9           | 0.9            | 0.2     |
| VO2.FCmax-1                            | 9.4           | 11             | ***     |
| lactatémie max (mmol.L-1)              | 5.3           | 6.4            | **      |
| RER max                                | 1.1           | 1.1            | 0.17    |
| VE max L.min-1                         | 50.7          | 63.8           | ***     |
| VE.VO2max-1                            | 36            | 36.7           | 0.51    |
| EVA Pénibilité                         | 9             | 7.6            | ***     |
| P SL1 (Watts)                          | 55            | 74.1           | ***     |
| VO2.kg-1 SL1                           | 13.7          | 16.9           | ***     |
| VO2 L.min-1 SL1                        | 1             | 1.2            | ***     |
| FC SL1 (bpm)                           | 116.4         | 123.7          | **      |
| VO <sub>2</sub> .FC <sup>-1</sup> .LT1 | 8.3           | 9.8            | ***     |
| Lactatémie SL1 (mmol.L-1)              | 1.9           | 2.3            | **      |
| VE SL1 (L.min-1)                       | 28.7          | 34.3           | ***     |
| VE.VO2-1 SL1                           | 30            | 28.6           | 0.14    |
| EVA Pénibilité SL1                     | 4.2           | 2.8            | ***     |

FIQ: Questionnaire d'Impact Fibromyalgique; HADS Score d'Anxiété et Dépression Hospitalière;  
 IMC: Indice de Masse Corporel; P: Puissance; VO2: consommation d'oxygène; FC Fréquence Cardiaque  
 RER: Ration d'Echange Respiratoire; VE: Ventilation Pulmonaire; VE.VO2-1: Equivalent Respiratoire en  
 oxygène; SL1: Premier Seuil Lactique  
 \*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

**Tableau 5-2: Evolution Moyenne des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Non-Répondeurs.**

|                                  | Pre<br>(mean) | Post<br>(mean) | p.value |
|----------------------------------|---------------|----------------|---------|
| FIQ                              | 68.2          | 61.9           | **      |
| EVA douleur dernières 24h        | 60.6          | 55.7           | 0.09    |
| EVA douleur dernière semaine     | 65.7          | 57.2           | **      |
| HADS Dépression                  | 10.8          | 9.4            | *       |
| HADS Anxiété                     | 12.4          | 11.7           | 0.26    |
| Poids (kg)                       | 69.81         | 70.04          | 0.9     |
| IMC (kg.m <sup>2</sup> )         | 25.8          | 25.9           | 0.94    |
| P max (Watts)                    | 98.6          | 112.1          | **      |
| VO2max.kg-1                      | 21.2          | 23.5           | **      |
| VO2max (L.min-1)                 | 1.45          | 1.62           | **      |
| % de la VO2 maximale             | 0.8           | 0.9            | ***     |
| FC max (bpm)                     | 150           | 151.8          | 0.53    |
| % de la FC max                   | 0.9           | 0.8            | 0.46    |
| VO2.FCmax-1                      | 9.7           | 10.6           | **      |
| l Lactatémie maximale (mmol.L-1) | 5             | 5.4            | 0.15    |
| RER maximal                      | 1.1           | 1.1            | 0.75    |
| VE maximale (L.min-1)            | 51.6          | 55.9           | 0.07    |
| VE.VO2-1 maximale                | 35.7          | 34.8           | 0.41    |
| EVA Pénibilité maximale          | 8.8           | 8.2            | **      |
| P SL1 (Watts)                    | 58            | 68.3           | **      |
| VO2.kg SL1                       | 14.6          | 17.5           | ***     |
| VO2 L.min-1 SL1                  | 1             | 1.1            | ***     |
| FV SL1 (bpm)                     | 119.4         | 121.9          | 0.29    |
| VO2.FC-1 SL1                     | 8.4           | 9.5            | ***     |
| Lactatémie au SL1 (mmol.L-1)     | 2             | 2.1            | 0.18    |
| VE SL1 (L.min-1)                 | 30.3          | 32.3           | 0.08    |
| VE.VO2-1 SL1                     | 30.8          | 29             | 0.08    |
| EVA Pénibilité SL1               | 4.9           | 4.1            | **      |

FIQ: Questionnaire d'Impact Fibromyalgique; HADS Score d'Anxiété et Dépression Hospitalière;  
 IMC: Indice de Masse Corporel; P: Puissance; VO2: consommation d'oxygène; FC Fréquence Cardiaque  
 RER: Ration d'Echange Respiratoire; VE: Ventilation Pulmonaire; VE.VO2-1: Equivalent Respiratoire en  
 oxygène; SL1: Premier Seuil Lactique  
 \*p<0,05; \*\*p<0,01, \*\*\*p<0,001

**Tableau 6 : Evolutions Moyennes des Variables Quantitatives pré-/post Réentraînement chez les Répondeurs vs Non Répondeurs**

|                              | Répondeurs    |                |               |            | Non Répondeurs |                |               |            | p.value |
|------------------------------|---------------|----------------|---------------|------------|----------------|----------------|---------------|------------|---------|
|                              | pré (moyenne) | post (moyenne) | delta (moyen) | delta (DS) | pré (moyenne)  | post (moyenne) | delta (moyen) | delta (DS) |         |
| FIQ                          | 63,2          | 36,9           | 26            | 17         | 68,2           | 61,9           | 5,4           | 12,5       | ***     |
| EVA douleur dernières 24h    | 51,6          | 32,9           | 18,67         | 21,02      | 60,6           | 55,7           | 3,46          | 21,1       | ***     |
| EVA douleur dernière semaine | 58,4          | 30,8           | 27,2          | 25,07      | 65,7           | 57,2           | 8,36          | 19,4       | ***     |
| HADS Dépression              | 10,1          | 6,3            | 3,71          | 3,33       | 10,8           | 9,4            | 1,37          | 2,97       | ***     |
| HADS Anxiété                 | 11,6          | 9,7            | 1,67          | 3,37       | 12,4           | 11,7           | 0,49          | 2,95       | *       |
| Poids (Kg)                   | 71,54         | 72,05          | 0,58          | 2,05       | 69,81          | 70,04          | 0,24          | 2,12       | *       |
| IMC (kg.m <sup>-2</sup> )    | 26,8          | 27,3           | 0,44          | 2          | 25,8           | 25,9           | 0,07          | 0,82       | 0,075   |
| P.max (Watts)                | 95,9          | 122,4          | 26,41         | 18,84      | 98,6           | 112,1          | 13,57         | 19         | ***     |
| VO2 max.kg-1                 | 19,8          | 24,6           | 4,8           | 3,3        | 21,2           | 23,5           | 2,4           | 4          | ***     |
| VO2 max L.min-1              | 1,4           | 1,75           | 0,35          | 0,22       | 1,45           | 1,62           | 0,17          | 0,27       | ***     |
| % de VO2 max théorique       | 0,8           | 1              | 0,2           | 0,14       | 0,8            | 0,9            | 0,09          | 0,16       | ***     |
| FC max (bpm)                 | 149,6         | 158,9          | 9,4           | 14,1       | 150            | 151,8          | 1,8           | 11,22      | ***     |
| % de FC max                  | 0,9           | 0,9            | 0,02          | 0,11       | 0,9            | 0,8            | 0,01          | 0,1        | *       |
| VO2.FCmax-1                  | 9,4           | 11             | 1,66          | 1,45       | 9,7            | 10,6           | 0,97          | 1,57       | **      |
| lactatémie max (mmol.L-1)    | 5,3           | 6,4            | 1,09          | 1,72       | 5              | 5,4            | 0,46          | 1,93       | *       |
| RER max                      | 1,1           | 1,1            | 0,02          | 0,12       | 1,1            | 1,1            | 0,0045        | 0,11       | *       |
| VE max L.min-1               | 50,7          | 63,8           | 12,77         | 11,3       | 51,6           | 55,9           | 4,24          | 13,54      | ***     |
| VE.VO2max-1                  | 36            | 36,7           | 0,66          | 7,18       | 35,7           | 34,8           | 0,82          | 7,92       | 0,21    |
| EVA Pénibilité               | 9             | 7,6            | 1,38          | 2,52       | 8,8            | 8,2            | 0,62          | 2,07       | *       |
| P SL1 (Watts)                | 55            | 74,1           | 19,84         | 17,88      | 58             | 68,3           | 9,12          | 14,56      | ***     |
| VO2.kg-1 SL1                 | 13,7          | 16,9           | 3,49          | 3,5        | 14,6           | 17,5           | 2,79          | 9,05       | 0,56    |
| VO2 L.min-1 SL1              | 1             | 1,2            | 0,26          | 0,23       | 1              | 1,1            | 0,12          | 0,23       | **      |
| FC SL1 (bpm)                 | 116,4         | 123,7          | 6,9           | 14,51      | 119,4          | 121,9          | 2,16          | 12,35      | *       |
| VO2.FC <sup>-1</sup> .LT1    | 8,3           | 9,8            | 1,63          | 1,59       | 8,4            | 9,5            | 1,09          | 2          | 0,07    |
| Lactatémie SL1 (mmol.L-1)    | 1,9           | 2,3            | 0,32          | 0,73       | 2              | 2,1            | 0,09          | 0,49       | *       |
| VE SL1 (L.min-1)             | 28,7          | 34,3           | 6,01          | 9,42       | 30,3           | 32,3           | 1,94          | 7,78       | **      |
| VE.VO2-1 SL1                 | 30            | 28,6           | 1,4           | 6,57       | 30,8           | 29             | 1,682         | 6,81       | 0,79    |
| EVA Pénibilité SL1           | 4,2           | 2,8            | 1,27          | 2,93       | 4,9            | 4,1            | 0,69          | 2,11       | 0,13    |

FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire. HADS: Score Hospital Anxiety Depression Scale. BMI: Body Mass Index. P: Power. VO<sub>2</sub>: oxygen uptake. HR: Heart Rate. FMT: Theoretical Maximal frequency. RER: Respiratory Exchange Ratio. VE: pulmonary ventilation. VE.VO<sub>2</sub><sup>-1</sup>: ventilatory equivalent ratio for oxygen. VE.VCO<sub>2</sub><sup>-1</sup>: ventilatory equivalent ratio for dioxygen. P: power. LT1: first lactate threshold. Bpm:beats per minute \*p<0,05 \*\*p<0,01 \*\*\*p<0,001

## Bibliographie

1. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis and rheumatism*. 1995;38(1):19-28.
2. Bannwarth B, Blotman F, Roué-Le Lay K, Caubère J-P, André E, Taïeb C. Étude de la prévalence de la fibromyalgie dans la population française. *Revue du Rhumatisme*. 2009;76(3):274-8.
3. Fitzcharles MA, Rampakakis E, Ste-Marie PA, Sampalis JS, Shir Y. The association of socioeconomic status and symptom severity in persons with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2014;41(7):1398-404.
4. Valim V, Oliveira LM, Suda AL, Silva LE, Faro M, Neto TL, et al. Peak oxygen uptake and ventilatory anaerobic threshold in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2002;29(2):353-7.
5. Willem J. Kop AL, Ali A, Berlin, Kirsten Ambrose, Cara Olsen, Richard H. Gracely, David A. Williams, and Daniel J. Clauw. Ambulatory Monitoring of Physical Activity and Symptoms in Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome. *ARTHRITIS & RHEUMATISM*. 2005;Vol. 52(No. 1):pp 296–303.
6. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(5):905-12.
7. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Casaburi R, Whipp B. Principles of exercise testing and interpretation. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2004.
8. Ruiz JR, Segura-Jimenez V, Ortega FB, Alvarez-Gallardo IC, Camiletti-Moiron D, Aparicio VA, et al. Objectively measured sedentary time and physical activity in women with fibromyalgia: a cross-sectional study. *BMJ open*. 2013;3(6).
9. Garber CE, Blissmer B, Deschenes MR, Franklin BA, Lamonte MJ, Lee IM, et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal, and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Medicine and science in sports and exercise*. 2011;43(7):1334-59.
10. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clinical physiology and functional imaging*. 2013;33(2):83-91.
11. Assefi NP, Coy TV, Uslan D, Smith WR, Buchwald D. Financial, occupational, and personal consequences of disability in patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia compared to other fatiguing conditions. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(4):804-8.
12. Ainsworth E. Compendium of Physical Activities: classification of energy costs of human physical activities. *Medicine and science in sports and exercise* 1992.
13. Ainsworth E. Compendium of physical activity: Supplementar material. 2011.
14. Aguilaniu B, Wallaert B. From interpretation of cardiopulmonary exercise testing to medical decision. *Revue des maladies respiratoires*. 2013;30(6):498-515.
15. Lewis SF, Haller RG. Physiologic measurement of exercise and fatigue with special reference to chronic fatigue syndrome. *Reviews of infectious diseases*. 1991;13 Suppl 1:S98-108.
16. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC, Buskila D, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Annals of the rheumatic diseases*. 2008;67(4):536-41.
17. Langhorst J, Hauser W, Bernardy K, Lucius H, Settan M, Winkelmann A, et al. [Complementary and alternative therapies for fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline]. *Schmerz*. 2012;26(3):311-7.
18. Ablin J, Fitzcharles MA, Buskila D, Shir Y, Sommer C, Hauser W. Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with

special emphasis on complementary and alternative therapies. Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM. 2013;2013:485272.

19. Koltyn KF. Analgesia following exercise: a review. *Sports medicine*. 2000;29(2):85-98.
20. Haskell WL. Physical Activity and Public Health: Updated Recommendation for Adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. 2007;0195-9131/07/3908-1423/0.
21. Binder RK, Wonisch M, Corra U, Cohen-Solal A, Vanhees L, Saner H, et al. Methodological approach to the first and second lactate threshold in incremental cardiopulmonary exercise testing. *European journal of cardiovascular prevention and rehabilitation : official journal of the European Society of Cardiology, Working Groups on Epidemiology & Prevention and Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology*. 2008;15(6):726-34.
22. Schachter CL, Busch AJ, Peloso PM, Sheppard MS. Effects of short versus long bouts of aerobic exercise in sedentary women with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Physical therapy*. 2003;83(4):340-58.
23. Vural M, Berkol TD, Erdogan Z, Pekedis K, Kucukserat B, Aksoy C. Evaluation of the effectiveness of an aerobic exercise program and the personality characteristics of patients with fibromyalgia syndrome: a pilot study. *Journal of physical therapy science*. 2014;26(10):1561-5.
24. Bardal EM, Roeleveld K, Mork PJ. Aerobic and cardiovascular autonomic adaptations to moderate intensity endurance exercise in patients with fibromyalgia. *Journal of rehabilitation medicine*. 2015.
25. Larsson A, Palstam A, Lofgren M, Ernberg M, Bjersing J, Bileviciute-Ljungar I, et al. Resistance exercise improves muscle strength, health status and pain intensity in fibromyalgia-a randomized controlled trial. *Arthritis research & therapy*. 2015;17(1):161.
26. 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.
27. Valim V, Oliveira L, Suda A, Silva L, de Assis M, Barros Neto T, et al. Aerobic fitness effects in fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*. 2003;30(5):1060-9.
28. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatology international*. 2002;22(2):56-9.
29. Assis MR, Silva LE, Alves AM, Pessanha AP, Valim V, Feldman D, et al. A randomized controlled trial of deep water running: clinical effectiveness of aquatic exercise to treat fibromyalgia. *Arthritis and rheumatism*. 2006;55(1):57-65.
30. Bennett RM, Bushmakin AG, Cappelleri JC, Zlateva G, Sadosky AB. Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol*. 2009;36(6):1304-11.
31. Geisser ME, Clauw DJ, Strand V, Gendreau RM, Palmer R, Williams DA. Contributions of change in clinical status parameters to Patient Global Impression of Change (PGIC) scores among persons with fibromyalgia treated with milnacipran. *Pain*. 2010;149(2):373-8.
32. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis and rheumatism*. 1990;33(2):160-72.
33. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *The Journal of rheumatology*. 1991;18(5):728-33.
34. Vallier J, Bigard A, Carré F, Eclache J, Mercier J. Determination of lactic and ventilatory threshold. Position of the French medicine sports society. *Science & Sports*. 2000;15:133-40.
35. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, Pereira JX, Abbey S, Choiniere M, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain research & management : the journal of the Canadian Pain Society = journal de la société canadienne pour le traitement de la douleur*. 2013;18(3):119-26.

36. Arnold LM, Zlateva G, Sadosky A, Emir B, Whalen E. Correlations between fibromyalgia symptom and function domains and patient global impression of change: a pooled analysis of three randomized, placebo-controlled trials of pregabalin. *Pain medicine*. 2011;12(2):260-7.
37. Lourenco S, Costa L, Rodrigues AM, Carnide F, Lucas R. Gender and psychosocial context as determinants of fibromyalgia symptoms (fibromyalgia research criteria) in young adults from the general population. *Rheumatology*. 2015.
38. Mease P. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures, and treatment. *The Journal of rheumatology Supplement*. 2005;75:6-21.
39. Koltyn KF, Brellenthin AG, Cook DB, Sehgal N, Hillard C. Mechanisms of exercise-induced hypoalgesia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(12):1294-304.
40. McLoughlin MJ, Stegner AJ, Cook DB. The relationship between physical activity and brain responses to pain in fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2011;12(6):640-51.
41. Phillips K, Clauw DJ. Central pain mechanisms in chronic pain states--maybe it is all in their head. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2011;25(2):141-54.
42. Desmeules J, Chabert J, Rebsamen M, Rapiti E, Piguet V, Besson M, et al. Central pain sensitization, COMT Val158Met polymorphism, and emotional factors in fibromyalgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society*. 2014;15(2):129-35.
43. Clauw DJ. Fibromyalgia and related conditions. *Mayo Clinic proceedings*. 2015;90(5):680-92.
44. Meeus M, Hermans L, Ickmans K, Struyf F, Van Cauwenbergh D, Bronckaerts L, et al. Endogenous pain modulation in response to exercise in patients with rheumatoid arthritis, patients with chronic fatigue syndrome and comorbid fibromyalgia, and healthy controls: a double-blind randomized controlled trial. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*. 2015;15(2):98-106.
45. Nijs J. Dysfunctional Endogenous Analgesia During Exercise in Patients with Chronic Pain To Exercise or Not to Exercise. *Pain Physician* 2012;15:ES205-ES13.
46. Goldenberg DL. Pharmacological treatment of fibromyalgia and other chronic musculoskeletal pain. *Best practice & research Clinical rheumatology*. 2007;21(3):499-511.
47. Torgrimson-Ojerio B, Ross RL, Dieckmann NF, Avery S, Bennett RM, Jones KD, et al. Preliminary evidence of a blunted anti-inflammatory response to exhaustive exercise in fibromyalgia. *Journal of neuroimmunology*. 2014;277(1-2):160-7.
48. Schoenfeld BJ. The use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for exercise-induced muscle damage: implications for skeletal muscle development. *Sports medicine*. 2012;42(12):1017-28.
49. Nuesch E, Hauser W, Bernardy K, Barth J, Juni P. Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Annals of the rheumatic diseases*. 2013;72(6):955-62.
50. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta JK. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(37):10000-6.
51. Rossini M, Di Munno O, Valentini G, Bianchi G, Biasi G, Cacace E, et al. Double-blind, multicenter trial comparing acetyl L-carnitine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients. *Clinical and experimental rheumatology*. 2007;25(2):182-8.
52. Acetyl-L-carnitine. Monograph. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2010;15(1):76-83.
53. Leombruni P, Miniotti M, Colonna F, Sica C, Castelli L, Bruzzone M, et al. A randomised controlled trial comparing duloxetine and acetyl L-carnitine in fibromyalgic patients: preliminary data. *Clinical and experimental rheumatology*. 2015;33(1 Suppl 88):S82-5.
54. Fitzcharles 2013 Pain Res Man FM Guidelines canadiens 2012.

55. Segura-Jiménez V, Álvarez-Gallardo IC, Estévez-López F, Soriano-Maldonado A, Delgado-Fernández M, Ortega FB, et al. Differences in sedentary time and physical activity between women with fibromyalgia and healthy controls: The al-Ándalus project. *Arthritis & rheumatology*. 2015:n/a-n/a.
56. Ceko M, Bushnell MC, Fitzcharles MA, Schweinhardt P. Fibromyalgia interacts with age to change the brain. *NeuroImage Clinical*. 2013;3:249-60.

## **Thèse soutenue par Anne-Catherine BERNARD**

**Titre: Facteurs Prédicatifs de la Réponse à un Programme de Réentraînement à Dominante Aérobic chez des Patients Fibromyalgiques.**

**Title : Predictive Factors of Clinical Response to a Mainly Aerobic Training Program in Fibromyalgia.**

### **Conclusion**

Le but de notre étude était d'identifier des facteurs expliquant l'amélioration clinique perçue par des patients fibromyalgiques à l'issue d'un programme de réentraînement à l'effort de 12 semaines au CHU de Grenoble. L'âge des patients, un traitement par acétyl-L-carnitine ou par AINS, une faible consommation d'antalgiques de palier 1 ou 2, la conservation d'une activité professionnelle semblaient être associés à une bonne réponse au réentraînement selon le score PGIC renseigné par les patients.

Ces facteurs pourraient servir aux praticiens afin d'adapter la prescription d'activité physique. L'introduction d'un traitement par Acétyl-L-carnitine paraît raisonnable au vu du rapport bénéfice-risque de cette molécule sur la réponse au réentraînement. Une attention particulière pourra être portée aux patients consommant le plus d'antalgiques de palier 1 ou 2 en raison d'un risque de moindre amélioration clinique perçue en fin de réentraînement. Des thérapies peuvent être discutées afin de diminuer l'hypersensibilité centrale de ces patients avant le début du réentraînement, la douleur centrale semblant associée à un défaut de l'AEIA. La prise d'antalgique de palier 3 (morphinique) ne semble pas améliorer les patients et pourrait même être responsable de douleurs induites par les opiacés. L'initiation d'une activité physique peut être l'occasion de discuter un arrêt de cette thérapeutique. L'âge semble être un facteur améliorant la réponse à l'exercice, peut être en raison de modification au niveau des régions corticales de contrôle de la douleur. Enfin, l'arrêt de travail grève le pronostic de réponse à l'entraînement. L'instauration d'un temps partiel en parallèle à un protocole de réentraînement pourrait favoriser une bonne réponse clinique à cette prise en charge et favoriser la pérennisation de l'emploi.

D'autres études doivent être conduites afin de mieux définir les facteurs de bonne réponse au réentraînement dans la FM. Ces résultats peuvent aider les praticiens à identifier les patients pouvant bénéficier cliniquement d'un protocole de réentraînement de type aérobic. Les patients risquant de ne pas ressentir de d'amélioration clinique pourraient se voir proposer d'autres modalités de réentraînements et d'activités physiques afin de lutter contre le déconditionnement.

## Conclusion

The aim of our study was to identify predictive factors to a good self-perceived clinical improvement, after completing a 12-week aerobic training program in Grenoble University Hospital Department. Older patients, a treatment with Acetyl-L-carnitine, non steroid anti-inflammatory consumption, and current employment were four significant factors to characterize patients who felt self-perceived clinical improvements after completing the training program. A trend was found between a fewer non-opioids painkillers utilization and a good response to training.

As a consequence, physicians could look for these factors to adapt their training prescriptions. Oldness is not a contraindication to refer FM patients to training protocol. Concerning pharmacological treatments, it seems reasonable to try Acetyl-L-carnitine before starting physical activity considering a poor side effect rate and an association with a better self-perceived clinical improvement. Important non-opioid painkillers consumption (paracetamol, tramadol) may suggest uncontrolled pain and could lead to try complementary and alternative therapy to lower pain threshold before starting such a training program. On the contrary a try can be given to stop opioid painkillers as they do not seem to provide pain relief or to improve training responsiveness. Age seems to improve training responsiveness. This can be correlated to brain structure modification in regions corresponding to pain control. Last but not least, it could be interesting to consider early partial work disruption to allow patients inclusion in such day centers instead of waiting complete work stoppage and worst clinical improvement when undergoing physical activity program.

Training rehabilitation is recommended for all patients suffering from FM. More studies have to be conducted to investigate the potential predictive factors of trainability in FM. Nevertheless these results can be taken into account by physicians in order to adapt patients' training management. Patients with poor probabilities of self-perceived clinical improvement with this kind of training program could be referred to other propositions off training in order to prevent deconditioning.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER  
Grenoble, le 12/18/2015

LE DOYEN

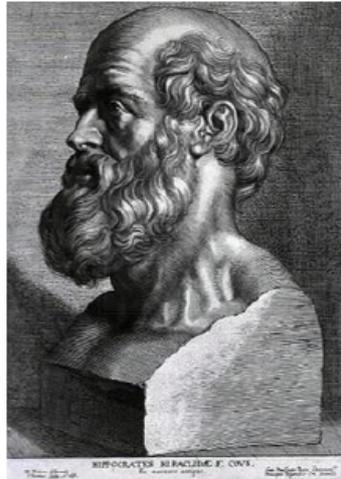


LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR

R. Juvin

## Serment d'Hippocrate



### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerais jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

## Abstract

**Introduction:** Fibromyalgia (FM) is a chronic syndrome characterized by widespread pain and tiredness. As a result, patients often deal with a lack of physical activity and a poor fitness level which take part to their symptoms and their global disability. Patient-tailored training programs are therefore strongly recommended in fibromyalgia management. The aim of this retrospective study was to identify the potential predictive factors of a good self-perceived clinical improvement, after completing an aerobic training program.

**Methods:** We conducted a retrospective analysis on 185 patients suffering from fibromyalgia from 2006 to 2014. They underwent a 12-week aerobic multicomponent training program (3 sessions a week) including for each session 45 minutes of ergocycle at first lactate threshold (LT1), balneotherapy and relaxation. Patients' self-perception of clinical evolution was scored with the Patients Global Impression of Change (PGIC) scale after completing the program. Baseline characteristics of Responders (PGIC  $\leq$  2) and Non Responders (PGIC  $\geq$  3) were retrospectively analyzed to determine predictive factors of a good self-perceived clinical improvement. Graded maximal tests with gas exchange were performed to evaluate physiological parameters, while socio- economical informations were collected prior to the 12 weeks program. Statistical logistic regression was performed to identify which model would best predict patients' good response to training.

**Results:** Older patients ( $p=0.016$ ), a treatment with Acetyl-L-carnitine ( $p=0.011$ ), non-steroid anti- inflammatory consumption ( $p=0.013$ ), and current employment ( $p=0.017$ ) were four significant explicative factors to characterize patients who felt relieved after completing the training program). A trend ( $p=0.06$ ) was found between a fewer non opioids painkillers utilization and a good response to training. No physical fitness or cardiovascular parameters were included in the model.

**Conclusion:** In FM, pain management and current working unemployment seem to play a more important role than fitness at baseline to explain clinical improvement induced by a training program. As training rehabilitation is recommended for all fibromyalgic patients, these results should be taken into account in order to adapt training program for patients with poor probability of self-perceived improvement. More studies have to be conducted to investigate the potential explicative factors of trainability in FM. The role of Acetyl-L-carnitine has to be studied as a potential pharmacological treatment improving training responsiveness.

Key words: Fibromyalgia, Exercise Training, Physical Activity, PGIC

## Résumé

**Introduction :** La fibromyalgie est un syndrome caractérisé par des douleurs diffuses et une fatigue chronique, engendrant fréquemment une réduction des activités chez les patients concernés. Il en résulte un déconditionnement physique qui devient lui-même un symptôme à part entière de la maladie, participant aux limitations fonctionnelles de l'individu et à son handicap dans les activités de la vie courante. La pratique d'une activité physique adaptée à chaque patient fait donc partie des recommandations majeures dans la prise en charge de la FM. Le but de notre étude était d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs d'une amélioration clinique après la participation à un programme de réentraînement à dominante aérobie au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Grenoble.

**Méthode :** Nous avons réalisé une étude rétrospective portant sur 185 patients souffrant de FM et ayant suivi un programme de réentraînement multimodal entre 2006 et 2014 à l'hôpital de jour de Rhumatologie du CHU de Grenoble. Le programme se déroulait sur 12 semaines (3 sessions d'une demie journée par semaine, soit 36 au total) et comportait pour chaque séance un travail aérobie de 45 minutes sur ergocycle au premier seuil lactique, 45 minutes de balnéothérapie et 40 minutes de relaxation. L'amélioration clinique subjective des patients en post-programme de réentraînement était évaluée par le score Patient Global Impression of Change (PGIC). Deux groupes de patients étaient identifiés : les Répondeurs à l'effort (PGIC  $\leq$  2) et les Non Répondeurs (PGIC  $\geq$  3). Les caractéristiques physiologiques des patients étaient évaluées en pré- et post-réentraînement par un test d'effort incrémental maximal. Les données socio-économiques étaient récoltées avant le début du programme de réentraînement. Les caractéristiques de chaque groupe (Répondeur et Non Répondeur) ont été analysées rétrospectivement afin de déterminer un modèle prédictif de la réponse clinique à notre programme d'activité physique.

**Résultats:** Quatre facteurs étaient significativement associés à une bonne réponse clinique dans notre modèle final de régression logistique : un âge plus élevé ( $p=0,016$ ), un traitement par Acetyl-L- carnitine ( $p=0,011$ ), ou par anti-inflammatoires non stéroïdiens ( $p=0,013$ ), et le maintien de l'activité professionnelle ( $p=0,017$ ). Une tendance non significative ( $p=0,06$ ) était retrouvée concernant une meilleure réponse au réentraînement et une faible consommation d'antalgiques de paliers 1 ou 2. Aucun facteur relatif à la condition physique ou aux performances cardiorespiratoires n'était retrouvé

**Conclusion:** Le maintien de l'activité professionnelle et la gestion de la douleur semblent jouer un rôle plus important que la capacité physique initiale dans l'amélioration clinique des patients ayant participé à notre protocole. L'activité physique est recommandée chez tous les patients fibromyalgiques. Ces résultats pourraient servir à adapter les propositions d'activité physique chez les patients ayant le moins de probabilité d'être améliorés par ce type de protocole. D'autres études sont nécessaires afin de mieux préciser les éléments prédictifs de la réponse à différents programmes d'activité physique. Le rôle de l'Acétyl-L-Carnitine pourra être étudié comme thérapeutique pharmacologique améliorant significativement la réponse clinique à l'exercice. Le rôle des facteurs cognitifs et émotionnels pourra également être étudié comme éléments influençant la réponse au réentraînement.

Mots clés : Fibromyalgie, Activité physique, Réponse à l'Entraînement, Patient Global Impression of Change