



HAL
open science

Approche clinique dimensionnelle dans les troubles fonctionnels et somatoformes

Amélie Boële

► **To cite this version:**

Amélie Boële. Approche clinique dimensionnelle dans les troubles fonctionnels et somatoformes. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01512959

HAL Id: dumas-01512959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01512959>

Submitted on 24 Apr 2017

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

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

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

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2016

N° 81

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Psychiatrie

Approche clinique dimensionnelle dans
les troubles fonctionnels et somatoformes

Présentée et soutenue publiquement
le 24 juin 2016

Par

Amélie BOËLE

Née le 14 juin 1987 à Pontoise (95)

Dirigée par M. Le Docteur Corentin Rabu, PH

Jury :

M. Le Professeur Antoine Pelissolo, PU-PH Président
M. Le Professeur Bertrand Godeau, PU-PH
M. Le Professeur Cédric Lemogne, PU-PH
M. Le Docteur Liova Yon, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Table des matières

INTRODUCTION.....	11
PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE.....	14
I. GENERALITES SUR LES SYMPTOMES FONCTIONNELS	15
II. SYNDROMES SOMATIQUES FONCTIONNELS.....	16
A. <i>Le syndrome de l'intestin irritable (SII)</i>	16
1. Nosographie/ critères diagnostiques.....	16
1.1 Description clinique	16
1.2 Comorbidités	18
a) Association à d'autres troubles fonctionnels	18
b) Association à d'autres troubles fonctionnels digestifs.....	18
c) Association à des troubles digestifs non-fonctionnels.....	18
d) Association à des pathologies psychiatriques	19
1.3 Symptômes associés.....	19
a) Intolérance alimentaire.....	19
b) Troubles cognitifs.....	20
c) Symptômes dysautonomiques	20
d) Troubles du sommeil et autres symptômes associés.....	21
2. Epidémiologie et Retentissement fonctionnel.....	21
2.1 Epidémiologie.....	21
2.2 Retentissement.....	21
3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien	22
3.1 Facteurs de risque	22
a) Génétiques.....	22
b) Psychosociaux	23
c) Infectieux	24
3.2 Facteurs précipitants	24
a) Physiques.....	24
b) Stress psychologique	25
3.3 Facteurs de maintien	25
4. Physiopathologie.....	25
4.1 Sur le plan histologique	25
a) Les cellules de l'inflammation chronique et les cytokines	26
b) Les mastocytes.....	27
c) Les cellules entérochromaffines	27
d) Les cellules nerveuses entériques.....	27
4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien.....	28
4.3 Perméabilité intestinale et hypersensibilité à la douleur.....	28
5. Explorations électrophysiologiques.....	30
6. Neuroimagerie	30
6.1 Structurale.....	30
6.2 Fonctionnelle.....	30
7. Prises en charge.....	31
7.1 Généralités.....	31
7.2 Pharmacologiques.....	32
a) Dans les recommandations françaises et internationales.....	32
b) Dans la littérature	33
7.3 Non pharmacologiques	34
a) Psychothérapies.....	35
b) Traitements électriques.....	35
B. <i>Fibromyalgie (FM)</i>	36
1. Nosographie/ critères diagnostiques.....	36
1.1 Description clinique	36
1.2 Comorbidités	38
a) Association à des troubles fonctionnels	38
b) Association à des maladies inflammatoires.....	39
c) Association à des troubles psychiatriques	39
1.3 Symptômes associés.....	41
a) Fatigue chronique	41
b) Troubles du sommeil.....	41

c) Troubles cognitifs.....	41
2. Epidémiologie et Retentissement fonctionnel.....	42
2.1 Epidémiologie.....	42
2.2 Retentissement.....	42
3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien.....	43
3.1 Facteurs de risque.....	43
a) Génétiques.....	43
b) Psychosociaux.....	44
c) Maladies infectieuses.....	46
3.2 Facteurs précipitants.....	47
a) Physiques.....	47
b) Stress psychologique.....	47
3.3 Facteurs de maintien.....	48
4. Physiopathologie.....	48
4.1 Sur le plan immunologique.....	48
4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA.....	49
4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur.....	50
5. Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués.....	51
5.1 EEG.....	51
5.2 Potentiels évoqués sensoriels.....	52
6. Neuroimagerie.....	52
6.1 Structurelle.....	52
6.2 Fonctionnelle.....	53
7. Prises en charge.....	54
7.1 Généralités.....	54
7.2 Pharmacologiques.....	56
a) Dans les recommandations françaises et internationales.....	56
b) Dans la littérature.....	56
7.3 Non pharmacologiques.....	58
a) Psychothérapies.....	58
b) Traitements électriques.....	59
C. Syndrome de fatigue chronique (SFC).....	60
1. Nosographie/ critères diagnostiques.....	60
1.1 Description clinique.....	60
1.2 Recouvrement diagnostique et comorbidités.....	62
a) Association avec d'autres troubles fonctionnels.....	62
b) Association avec des troubles psychiatriques.....	62
1.3 Symptômes associés.....	62
a) Troubles cognitifs.....	62
b) Troubles du sommeil.....	63
c) Symptômes dysautonomiques.....	63
2. Epidémiologie et retentissement fonctionnel.....	64
2.1 Epidémiologie.....	64
2.2 Retentissement.....	64
3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien.....	65
3.1 Facteurs de risque.....	65
a) Génétiques.....	65
b) Facteurs psychosociaux.....	65
c) Pathologies non-fonctionnelles.....	66
3.2 Facteurs précipitants.....	66
a) Physiques.....	66
b) Stress psychologique.....	67
3.3 Facteurs de maintien.....	67
4. Physiopathologie.....	68
4.1 Sur le plan immunologique.....	68
4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA.....	69
4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur.....	69
5. Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels.....	69
5.1 EEG.....	69
5.2 Potentiels évoqués moteurs.....	70
6. Neuroimagerie.....	70
6.1 Structurelle.....	70
6.2 Fonctionnelle.....	70
7. Prises en charge.....	71
7.1 Généralités.....	71
7.2 Pharmacologiques.....	72

a)	Dans les recommandations françaises et internationales.....	72
b)	Dans la littérature	72
7.3	Non pharmacologiques	74
a)	Psychothérapies.....	74
b)	Traitements électriques.....	76
D.	Troubles neurologiques fonctionnels (TNF)	77
1.	Nosographie/ critères diagnostiques.....	77
1.1	Description clinique.....	77
1.2	Recouvrement diagnostique et comorbidités.....	83
a)	Association à d'autres troubles fonctionnels	83
b)	Association à des troubles neurologiques non fonctionnels.....	85
c)	Association à des troubles psychiatriques	86
1.3	Symptômes associés.....	87
a)	Troubles cognitifs.....	87
b)	Troubles du sommeil.....	89
2.	Epidémiologie et retentissement fonctionnel	90
2.1	Epidémiologie.....	90
2.2	Retentissement.....	91
3.	Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien	92
3.1	Facteurs de risque	92
a)	Génétiques.....	92
b)	Psychosociaux	92
c)	Pathologies infectieuses.....	95
3.2	Facteurs précipitants	95
a)	Physiques.....	95
b)	Stress psychologique.....	96
3.3	Facteurs de maintien	97
4.	Physiopathologie.....	98
4.1	Sur le plan immunologique.....	98
4.2	Sur le plan endocrinologique	98
5.	Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels	99
5.1	EMG et EEG.....	99
5.2	Potentiels évoqués	99
6.	Neuroimagerie	100
6.1	Structurale.....	100
6.2	Fonctionnelle.....	101
7.	Prises en charge.....	103
7.1	Généralités.....	103
7.2	Pharmacologiques.....	103
a)	Dans les recommandations françaises et internationales.....	103
b)	Dans la littérature	104
7.3	Non pharmacologiques	105
a)	Psychothérapies.....	105
b)	Traitements électriques.....	107
c)	Interventions placebo.....	110
III.	DIAGNOSTICS PSYCHIATRIQUES	110
A.	DSM-4 TR : troubles somatoformes.....	110
1.	Nosographie/ critères diagnostiques.....	110
1.1	Description clinique.....	110
1.2	Recouvrement diagnostique et comorbidités.....	112
a)	Association entre les troubles du registre somatoforme	112
b)	Association avec d'autres troubles psychiatriques.....	112
c)	Association avec des syndromes somatiques fonctionnels.....	113
1.3	Symptômes associés.....	113
a)	Troubles cognitifs.....	113
b)	Troubles du sommeil.....	114
c)	Symptômes dysautonomiques	114
2.	Epidémiologie et retentissement fonctionnel	114
2.1	Epidémiologie.....	114
2.2	Retentissement.....	115
3.	Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien	115
3.1	Facteurs de risque	115
a)	Génétique.....	115
b)	Psychosociaux	116
3.2	Facteurs précipitants	117

a) Physiques.....	117
b) Stress psychologique.....	118
3.3 Facteurs de maintien.....	118
4. Physiopathologie.....	118
4.1 Sur le plan immunologique.....	118
4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA.....	119
4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur.....	120
5. Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels.....	120
6. Neuroimagerie.....	120
6.1 Structurale.....	120
6.2 Fonctionnelle.....	121
7. Prises en charge.....	122
7.1 Généralités.....	122
7.2 Pharmacologiques.....	122
a) Dans les recommandations françaises et internationales.....	122
b) Dans la littérature.....	123
7.3 Non pharmacologiques.....	124
a) Psychothérapies.....	124
b) Traitements électriques.....	124
B. <i>Les modifications du DSM-5</i>	125
1. Définition.....	125
2. Comparaison et validité par rapport au DSM-IV.....	127
3. SSD et troubles fonctionnels.....	128
4. Controverses.....	128
4.1 Les critères diagnostiques, trop larges ? La crainte de la psychiatrisation.....	128
4.2 La prise en charge ne peut être établie de façon uniforme.....	129
IV. CONCLUSION SUR LA REVUE ET INTRODUCTION DU TRAVAIL D'EVALUATION REALISE.....	129
PARTIE 2 : ETUDE DE CAS.....	133
I. OBJECTIFS.....	134
II. POPULATION.....	134
III. MATERIEL ET METHODE.....	134
A. <i>Déroulement des évaluations</i>	134
B. <i>Le choix des échelles au regard de la littérature</i>	135
C. <i>L'organisation des évaluations en fonction des critères de jugement</i>	137
IV. HYPOTHESES.....	140
IV. PRESENTATION DES RESULTATS.....	141
V. VIGNETTES CLINIQUES.....	147
PARTIE 3 : DISCUSSION.....	149
I. UN INTERET MEDICAL INVERSEMENT PROPORTIONNEL A LA GRAVITE DU TROUBLE.....	150
II. DISCUSSION DES RESULTATS A L'APPUI DE LA REVUE DE LITTERATURE.....	150
A. <i>Les points forts de l'étude</i>	150
B. <i>Les biais et limites</i>	152
III. DU DIAGNOSTIC CATEGORIEL « ETAT » A UNE APPROCHE DIMENSIONNELLE « VIE ENTIERE ».....	154
A. <i>D'un diagnostic « état » peu pertinent</i>	154
B. <i>... A une approche dimensionnelle « vie entière »</i>	154
C. <i>Un modèle sous-tendu par une pathologie du filtre</i>	157
D. <i>Application du modèle aux patients : exemples des vignettes cliniques</i>	158
E. <i>Un exemple d'approche dimensionnelle retrouvé dans la littérature : le « Bodily Distress Syndrome »</i>	159
F. <i>L'intérêt de l'approche dimensionnelle dans la prise en charge des patients</i>	161
IV. NECESSITE D'UN CHANGEMENT DE PARADIGME ET PERSPECTIVES.....	161
A. <i>La fin de la dichotomie Corps/Esprit ?</i>	161
B. <i>La fin des symptômes « médicalement inexplicés » ?</i>	161
C. <i>Vers un lieu de soins unique ?</i>	162
D. <i>Approche dimensionnelle et thérapie cognitivo-comportementale : avantages et applicabilité pratique</i>	163
E. <i>Approche dimensionnelle et pharmacologie</i>	164

<i>F. La poursuite du travail avec les patients à Mondor</i>	<i>165</i>
<i>G. Les perspectives de recherche.....</i>	<i>165</i>
CONCLUSION	167
BIBLIOGRAPHIE.....	170
ANNEXES.....	192

TABLE DES FIGURES

Partie 1

Figure 1.1 : Histologie du tube digestif.....	25
Figure 1.2 : Modèle physiopathologique des troubles fonctionnels digestifs	29
Figure 1.3 : Effet des 3 types de prises en charge de l'étude sur les deux critères d'évaluation primaire, la sévérité de la fatigue et l'impact fonctionnel	75
Figure 1.4 : Modèle conceptuel du SFC chez l'enfant et l'adolescent.....	76
Figure 1.5 : Sous-types et comorbidités des troubles conversifs/ troubles neurologiques fonctionnels.....	77
Figure 1.6 : Drapeaux rouges suggérant un trouble cognitif fonctionnel.....	82

Partie 2

Figure 2 : Les différents symptômes et diagnostics évalués	139
--	-----

Partie 3

Figure 3.1 : Le modèle dimensionnel des symptômes fonctionnels	156
Figure 3.2 : Graphique représentant un exemple de l'évolution des différentes dimensions symptomatiques au cours du temps de Mme L patiente de la vignette clinique 1	157
Figure 3.3 : Le modèle de filtre des symptômes somatoformes.....	157
Figure 3.4 : Le modèle TCC étendu du cycle autopoïétique hypothétique du maintien des symptômes physiques	158
Figure 3.5 : Application du modèle dimensionnel à Mme L (vignette clinique 1 et patiente 4 du tableau 2.6)..	159
Figure 3.6 : Application du modèle dimensionnel à Mme B (vignette clinique 2 et patiente 3 du tableau 2.6)..	159

TABLE DES TABLEAUX

Partie 1

Tableau 1.1 : Critères de Rome III pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable.....	17
Tableau 1.2 : Mise au point : Névrosisme et alexithymie.....	23
Tableau 1.3 : Mise au point : Concept de « sensibilisation » centrale..... (Guinot, Launois, & Favre-Juvin).....	28
Tableau 1.4 : Les recommandations générales de la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable de l'American College of Gastro-Enterology.....	31
Tableau 1.5 : Les critères modifiés de la fibromyalgie de l'American College of Rheumatology de 2011.....	37
Tableau 1.6: Bilan biologique minimal d'une fibromyalgie.....	38
Tableau 1.7 : Fibromyalgie et cytokines (traduit en français).....	49
Tableau 1.8 : Mise au point : Généralités sur les mécanismes de perception de la douleur.....	50
Tableau 1.9 : Mise au point : Les potentiels évoqués laser.....	52
Tableau 1.10 : Mise au point : Réseaux cérébraux.....	53
Tableau 1.11 : Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2010 sur le syndrome fibromyalgique de l'adulte.....	54
Tableau 1.12 : les critères de Fukuda, critères diagnostiques du syndrome de fatigue chronique.....	60
Tableau 1.13 : Bilan biologique minimal d'un syndrome de fatigue chronique.....	61
Tableau 1.14: les réponses cliniques dans les groupes rituximab et placebo, et la durée de réponse pour les patients avec des réponses significatives, sur les scores de fatigue auto-déclarés pendant 12 mois de suivi (traduit en français).....	73
Tableau 1.15 : Signes positifs cliniques des déficits moteurs et sensitifs.....	78
Tableau 1.16 : Caractéristiques cliniques faisant évoquer le diagnostic de mouvements anormaux fonctionnels.....	80
Tableau 1.17 : Critères diagnostiques du trouble de la mémoire fonctionnel.....	83
Tableau 1.18 : Présentation des principaux résultats de l'étude de Driver-Dunckley et collaborateurs.....	84
Tableau 1.19: Electroconvulsivothérapie (ECT) et stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans le (la) déficit moteur/paralysie fonctionnel(le) – traduit en français.....	107
Tableau 1.20 Les problèmes majeurs posés par le DSM-IV TR pour les troubles somatoformes.....	125
Tableau 1.21 : Les critères DSM-5 du Trouble à symptômes somatiques.....	125
Tableau 1.22 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de la revue de la littérature.....	129

Partie 2

Tableau 2.1 : les caractéristiques sociodémographiques de la population.....	141
Tableau 2.2 : les diagnostics catégoriels vie entière des patients.....	142
Tableau 2.3 : Evaluation dimensionnelle de chaque patient.....	143
Tableau 2.4 : Les facteurs de risque identifiés dans la littérature et évalués dans notre population.....	144
Tableau 2.5 : Les comorbidités psychiatriques et somatiques et les échelles de dépression et d'anxiété.....	145
Tableau 2.6 : les facteurs précipitants évalués dans notre population.....	146
Tableau 2.7 : Nombre de consultations auprès de médecins spécialistes et nombre d'hospitalisations en fonction des symptômes.....	146

Partie 3

Tableau 3.1 : Les critères diagnostiques du « Bodily Distress Syndrome ».....	160
Tableau 3.2 : Aperçu des modules de traitement du programme STreSS.....	164

Remerciements

A Monsieur le Professeur Antoine Pelissolo, merci de me faire l'honneur de présider ce Jury, merci pour vos visites à Mondor durant mon semestre là-bas et pour les patients TOC que vous nous y avez adressés.

A Monsieur le Professeur Bertrand Godeau, merci de nous faire l'honneur de participer à ce Jury, qui témoigne de la nécessité d'une collaboration et des possibilités de liens entre nos deux spécialités chez ces patients notamment.

A Monsieur le Docteur Cédric Lemogne, merci d'avoir accepté de participer à ce Jury et pour votre intérêt porté à ce sujet depuis de nombreuses années, qui m'a permis de vous solliciter.

A Monsieur le Docteur Liova Yon, merci de m'avoir accueilli au sein du service Intersectoriel de Psychiatrie de Mondor, merci pour les visites du mardi riches d'enseignement (qui contrebalançait le niveau de stress) et d'avoir accepté de faire partie de ce Jury (et mention spéciale pour la thèse de science en andouillette).

Je remercie tous les services, les chefs, les équipes avec lesquels j'ai travaillé durant mon internat, je vous dois tout ce que je suis devenue.

A Igor Thiriez et Anna Gervais, ravie de vous retrouver bientôt,

à Magali Verdonk et David Esposito, merci pour votre gentillesse,

à Thierry Bigot, merci pour l'enseignement de la gestion difficile des troubles de personnalité, à Wajdi Methelli, merci pour ton énergie et pour ce semestre d'été passé ensemble riche en enseignement, j'ai presque réussi à apprécier l'addictologie grâce à toi !

à Adeline Gaillard, merci pour tout, ton abord clinique et humain avec les patients, ton intérêt et ta détermination pour aller au bout des choses dans les prises en charge, l'envie de toujours apprendre, ce sont autant de qualités que j'admire et que je souhaite appliquer dans mon quotidien de psychiatre,

à Coline Stordeur, merci pour ta rigueur et ta disponibilité, pour m'avoir fait découvrir et apprécier la pédopsychiatrie,

à Anita Beggiato, merci pour ta joie de vivre, pour m'avoir fait partager ton intérêt spécifique pour l'autisme, et pour la gestion à la fois de ton implication dans la recherche et de ta disponibilité pour les nombreux patients dont tu t'occupes.

A Corentin Rabu, avec lequel j'ai travaillé comme interne, mais également le directeur de cette thèse, qui mérite une place particulière. Merci de m'avoir soutenu, merci d'avoir supporté mes doutes et mes angoisses durant la rédaction de cette thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris, de tout ton travail auprès des patients et des familles. Et merci pour ce sujet, un vrai challenge initialement pour moi qui s'est mué en un profond intérêt.

Merci à David Gourion pour m'avoir ouvert les portes de son cabinet et ainsi m'avoir permis de poursuivre une pratique clinique enrichissante durant cette année un peu particulière.

Je remercie également le Dr Guillaume Fond pour ses conseils avisés concernant la méthodologie de l'étude.

Merci aux patients qui ont participé à ce travail, pour leur disponibilité, et leurs efforts pour venir à Mondor, ce qui est déjà très difficile quand on a des douleurs et qu'on est fatigué.

A ma famille.

A mes parents, vous m'avez toujours soutenu dans ce choix de faire de la psychiatrie depuis le lycée, c'est grâce à vous que j'en suis là aujourd'hui et je vous en remercie. Maman, ta générosité et ton envie de toujours aider les autres, Papa ton investissement et ton dévouement professionnel sont pour moi des sources d'inspiration dans ma pratique de médecin.

A Caroline, bon on peut dire que tu es la meilleure sœur, merci de m'avoir supporté pendant toutes ces années (palme d'or pour la D4 quand même!), je suis tellement fière de toi et de cette nouvelle aventure estudiantine et professionnelle qui t'attend.

A Marraine, les bols d'air dans le sud sont surtout des moments de bonheur avec toi, et aussi à Loulou, qui est parti bien trop tôt et à qui nous pensons chaque jour.

A mon grand-père et mes deux étoiles de grand-mères.

A mon parrain et Agnès.

A mes amis,

Clémence, Salomé, Guillaume, Zina, Delphine, Thibaut, Antoine, Raphael, Julien, Romain et les autres.

A mes co-internes, qui m'ont supporté tout au long des semestres, et sont tous devenus de bons amis (pensée toute particulière aux équipes de Debré 1^{er} et second tour).

INTRODUCTION

La nosographie médicale est en constante évolution. Elle est régulièrement réactualisée à la lumière de l'avancée des connaissances physiopathologiques. Il est intéressant de regarder a posteriori les dénominations de certaines maladies alors que leurs mécanismes n'étaient pas encore connus. On peut prendre comme exemple « la théorie des humeurs » de la médecine Antique attribuée à Hippocrate, dans laquelle la santé de l'esprit ou du corps variait en fonction de l'équilibre des 4 humeurs dans le corps (le sang, la pituite, la bile jaune, la bile noire). La « mélancolie » était un excès de bile noire, l'épilepsie un excès de bile jaune.

En psychiatrie, nous connaissons actuellement de grandes avancées dans la compréhension des maladies mentales, avec la découverte de facteurs génétiques, immunologiques, infectieux, l'impact de facteurs de stress environnementaux précoces ou tardifs. La progression des connaissances en psychiatrie biologique rapproche progressivement maladies mentales et maladies physiques et questionne la nosographie psychiatrique actuelle.

Dans cette perspective, nous souhaitons nous intéresser aux pathologies dites « psychosomatiques », qui nous semblent un bon exemple de l'interaction entre maladie physique et maladie psychique et pour lesquelles la nosographie actuelle semble peu adaptée. La terminologie de ces symptômes est floue, nous proposons d'en détailler ici les principaux termes utilisés. Le terme « psychosomatique » correspond à une altération organique ou biologique, dont une partie tire son origine du psychisme. Les « symptômes médicalement inexplicables » sont des symptômes qui ne s'expliquent ni par une pathologie lésionnelle ni par une physiopathologie établie. Les troubles « fonctionnels » correspondent à des troubles somatiques secondaires à un défaut de fonctionnement sans support lésionnel (Cathébras, 2006). Le terme « psychogène » implique une origine purement psychique, le processus psychogène étant défini par une suite de phénomènes mentaux reconnaissant au point de départ un ou plusieurs facteurs psychologiques et pouvant aboutir soit à des troubles psychiques soit à des perturbations fonctionnelles au niveau des organes.

La nosographie de ces symptômes est complexe, elle se présente sous une approche catégorielle très clivée en fonction des spécialités médicales: les médecins spécialistes ont décrit entre autres la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique, le syndrome de l'intestin irritable, les troubles neurologiques fonctionnels, le trouble de l'articulé temporo-mandibulaire, la stomatodynie, le syndrome d'hyperventilation ; les psychiatres ont catégorisé ces symptômes dans le DSM-IV par la famille des troubles somatoformes comprenant entre autres le trouble somatisation, le trouble douloureux, le trouble de conversion et

l'hypochondrie, puis dans le DSM-5, par le trouble à symptomatologie somatique, le trouble conversif, le trouble crainte excessive d'avoir une maladie.

Le travail de cette thèse est de présenter dans une première partie les connaissances médicales actuelles des catégories diagnostiques du champ de la somatisation à travers une revue de la littérature, organisée en deux rubriques : les « syndromes somatiques fonctionnels » identifiés par les médecins spécialistes, au sein desquelles nous avons choisi de traiter le syndrome de l'intestin irritable, la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique et les troubles neurologiques fonctionnels, puis les maladies des psychiatres que sont « les troubles du champ somatoforme » décrits dans le DSM-IV et les nouvelles dénominations du DSM-5. Notre objectif est de montrer les recouvrements entre ces différentes dénominations, en présentant leurs caractéristiques cliniques, les facteurs de risque/précipitants/de maintien et leur physiopathologie.

Au terme de cette revue, nous proposons l'étude d'une population de 15 patients hospitalisés ou vus en ambulatoire dans le service de psychiatrie de l'hôpital Henri Mondor qui présentent des symptômes fonctionnels dont nous ferons une description catégorielle et dimensionnelle. Notre objectif sera de remettre en question l'approche catégorielle. Dans la discussion, nous présenterons les avantages d'un modèle dimensionnel.

PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

Nous avons réalisé une revue de la littérature sur Pub Med, PsycINFO et Cochrane. Les mots clés utilisés étaient somatisation disorder, somatic symptom disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, functional neurologic symptom, functional movement disorder, functional weakness, psychogenic nonepileptic seizures, functional cognitive disorder que nous avons croisé avec physiopathology, immune factor, cortisol, epidemiology, treatment, risk factors, precipitating factor, maintaining factor, comorbidities.

I. Généralités sur les symptômes fonctionnels

Quel que soit leur dénomination, les symptômes du champ des troubles fonctionnels et de la somatisation connaissent les mêmes problématiques :

- Les symptômes fonctionnels sont fréquents, avec des prévalences variables. En consultation de soins primaires, entre 15 et 50% des patients présentent des symptômes médicalement inexpliqués selon les études (Ring & al., 2005). En soins secondaires en Grande-Bretagne, la prévalence des troubles fonctionnels a été évaluée à 53% dans une consultation hospitalière de gastro-entérologie, à 42% dans une consultation hospitalière de neurologie et à 32% dans une consultation hospitalière de cardiologie (Hamilton, Campos, & Creed, 1996). En hospitalisation, Fink a montré que parmi les sujets admis dix fois ou plus à l'hôpital sur une période de 8 ans, 19% n'avaient pas de pathologie organique susceptible d'expliquer les symptômes (Fink, Surgery and medical treatment in persistent somatizing patients., 1992). Une estimation basée sur les données de 514 millions de citoyens européens classe les « troubles somatoformes » troisième sur la liste des maladies mentales les plus répandues, après les troubles anxieux et la dépression (Olesen, et al., 2012).
- Les symptômes fonctionnels sont coûteux : les patients présentent une utilisation importante des soins de santé avec des examens médicaux beaucoup plus fréquents et coûteux que les autres patients suivis régulièrement en consultation de soins secondaires (Reid, Wessely, Crayford, & Hotopf, 2002). Les patients hospitalisés plus de six fois pour des symptômes médicalement inexpliqués bénéficieraient d'autant d'investigations, de traitements médicaux et davantage d'opérations chirurgicales que les non-somatisants (Fink, 1992). L'estimation des coûts pour les différents types de symptômes médicaux inexpliqués est évaluée à 256 millions de dollars par an.
- Les symptômes fonctionnels sont comorbides entre eux: les recouvrements diagnostiques sont très fréquents, tant entre les syndromes somatiques fonctionnels qu'entre les syndromes somatiques fonctionnels et les catégories psychiatriques. Ils seront présentés tout au long de la revue de la littérature.
- Les symptômes fonctionnels sont à l'origine d'un retentissement fonctionnel important pour les patients, avec une augmentation du risque de congé maladie et d'incapacité de travail (Rask, Rosendal, Fenger-Grøn, Bro, Ørnbøl, & Fink, 2015). Ce retentissement fonctionnel est présent indépendamment des comorbidités psychiatriques et médicales des troubles (Harris, Orav, Bates, & Barsky, 2009).
- Les symptômes fonctionnels sont peu connus par les patients et peu considérés par le corps médical : les consultations concernant des symptômes médicalement inexpliqués sont

insatisfaisantes et difficiles, à la fois pour les patients et pour les médecins (Stone L. , 2014) (Shattock, Williamson, Caldwell, Anderson, & Peters, 2013). Les patients expérimentent la stigmatisation et la honte vis à vis de leurs symptômes, mais ils se disent également insatisfaits de ne pas avoir une explication adéquate à leur problème (Werner, Isaksen, & Malterud, 2004) (Deyo & Diehl, 1986). Un manque de confiance en la capacité de soigner efficacement ces patients ainsi que la frustration rencontrée face à ce type de patient sont rapportés par le corps médical (Harsh, Hodgson, White, Lamson, & Irons, 2015).

- Les symptômes fonctionnels sont sous-diagnostiqués: les jeunes médecins rapportent un manque de formation concernant les symptômes médicalement inexpliqués, notamment sur le niveau adapté d'investigation, les comorbidités psychiatriques, la formulation des explications aux patients sur leurs symptômes et les stratégies de prise en charge au long terme (Yon, Nettleton, Walters, Lamahewa, & Buszewicz, 2015). Les médecins généralistes n'identifieraient pas 90% des patients atteints du syndrome de fatigue chronique, 77% des patients atteints de fibromyalgie, et 69% des patients atteints du syndrome du côlon irritable (Warren & Clauw, 2012).

- Les symptômes fonctionnels ont une histoire des troubles intégrant des facteurs précipitants puis des facteurs de maintien : les facteurs précipitants sont physiques ou psychologiques, les facteurs de maintien sont cognitifs, comportementaux et environnementaux. Ils seront décrits dans la littérature de chaque trouble fonctionnel.

Pour chaque trouble que nous allons décrire, nous suivrons le même plan en commençant par décrire les critères diagnostiques avec les symptômes associés, les comorbidités, puis les données épidémiologiques et le retentissement des troubles, les facteurs de risque, les facteurs précipitants et les facteurs de maintien, la physiopathologie, les données des examens d'électrophysiologie et d'imagerie cérébrale et enfin les prises en charge proposées dans les recommandations et la littérature scientifique.

II. Syndromes somatiques fonctionnels

A. Le syndrome de l'intestin irritable (SII)

1. Nosographie/ critères diagnostiques

1.1 Description clinique

Les critères diagnostiques des troubles fonctionnels intestinaux ont été initialement établis en

1978 via les critères de Manning, puis par les critères de Rome qui établissent six groupes de pathologies fonctionnelles digestives : les troubles fonctionnels oesophagiens, les troubles fonctionnels gastroduodénaux, les troubles fonctionnels intestinaux (dont le syndrome de l'intestin irritable fait partie), le syndrome de douleur abdominale fonctionnelle, les troubles fonctionnels vésicaux et les troubles fonctionnels ano-rectaux. Le syndrome de l'intestin irritable (SII) est un trouble récidivant, défini par des critères diagnostiques basés sur des symptômes et sur l'absence d'une cause organique démontrable. Pour distinguer le syndrome de l'intestin irritable des troubles intestinaux passagers, les experts ont souligné le caractère chronique et récidivant de l'intestin irritable et ont proposé des critères diagnostiques basés sur la fréquence de survenue des symptômes. Les critères de Rome III sont validés pour faire le diagnostic de syndrome de l'intestin irritable:

Tableau 1.1 : Critères de Rome III pour le diagnostic du syndrome de l'intestin irritable
(Longstreth, Thompson, Chey, Houghton, Mearin, & Spiller, 2006)

Douleurs abdominales récidivantes ou inconfort digestif survenant au moins 3 jours/mois durant les 3 derniers mois,

Associés à au moins deux des critères suivants :

- Soulagement à la défécation
- Modification de la fréquence des selles
- Modification de la forme des selles

Les sous-groupes se définissent en fonction de la consistance des selles selon l'échelle de Bristol (Lewis & Heaton, 1997):

- SII avec constipation prédominante (C-SII): Bristol 1-2 \geq 25 % du temps, Bristol 6-7 \leq 25 % du temps
- SII avec diarrhée prédominante (D-SII) : Bristol 6-7 \geq 25 % du temps, Bristol 1-2 \leq 25 % du temps
- SII avec alternance diarrhée-constipation (M-SII) : Bristol 1-2 \geq 25 % du temps et Bristol 6-7 \geq 25 % du temps
- SII non spécifié : absence de critères suffisants pour répondre aux critères du C-SII, D-SII ou M-SII

1.2 Comorbidités

a) *Association à d'autres troubles fonctionnels*

Le diagnostic de fibromyalgie est retrouvé chez 28 à 65% des patients présentant un syndrome de l'intestin irritable dans les études (Whitehead, Palsson, & Jones, 2002). On retrouve également un syndrome de fatigue chronique chez 51% des patients, un trouble de l'articulé temporo-mandibulaire chez 64% des patients, des douleurs pelviennes chroniques chez 50% des patients (Whitehead, Palsson, & Jones, 2002).

b) *Association à d'autres troubles fonctionnels digestifs*

Comme précisé au début de ce chapitre, il existe d'autres troubles fonctionnels digestifs que le SII. On retrouve un recouvrement diagnostique entre SII et les autres troubles fonctionnels gastro-intestinaux, notamment la dyspepsie (Talley, Dennis, Schettler-Duncan, & al, 2003). Par ailleurs, l'étude de Halder et collaborateurs montre que l'évolution naturelle des symptômes fonctionnels digestifs est de passer d'une forme à l'autre : sur un suivi de 12 ans de patients présentant des symptômes digestifs fonctionnels, seulement 40% des sujets présentaient encore les critères du trouble digestif fonctionnel initial, 20% étaient asymptomatiques et 40% étaient symptomatiques mais présentent des symptômes différents de ceux du départ (Halder, Locke III, Schleck, & al, 2007).

c) *Association à des troubles digestifs non-fonctionnels*

Dans leur revue de la littérature et méta-analyse, Halpin et Ford retrouvent une prévalence globale du SII chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) de 39% (IC 95% 30-48%), avec un Odds Ratio par rapport aux témoins de 4,89 (IC 95% 3,43 à 6,98) (Halpin & Ford, 2012). La prévalence chez les patients atteints de la maladie de Crohn était plus élevée que chez les personnes atteintes de rectocolite hémorragique (46 versus 36%, OR= 1,62; IC à 95% 1,21 à 2,18).

On retrouve également une association entre SII et reflux gastro-oesophagien (RGO): en effet, 30 à 70% des patients présentant un RGO présentent les critères diagnostiques de SII et 17 à 79% des patients ayant un SII présentent un RGO. Une étude de population a montré qu'en dépit de la haute prévalence de ces deux pathologies dans la population générale, elles surviennent ensemble à une fréquence plus élevée que celle attendue par le hasard (Jung, Halder, McNally, & al, 2007).

d) *Association à des pathologies psychiatriques*

L'association aux troubles dépressifs n'est pas mise en évidence de façon uniforme dans les études, les taux de comorbidité psychiatrique sont plus élevés pour les populations de patients consultant dans les centres médicaux que des échantillons issus de la population générale. Le diagnostic de SII peut être posé chez 20 à 30% des patients présentant un épisode dépressif majeur dans l'étude de Garakani et collaborateurs, mais également chez 46% des patients présentant un trouble panique (Garakani, Win, Virk, & al, 2003). Une étude vaste et complète réalisée par Whitehead et collaborateurs retrouve que les trois diagnostics psychiatriques les plus courants dans le SII sont la dépression (31,4% pour les SII contre 21,4% dans les MICI et 17,5% chez les témoins), le trouble de l'adaptation (17,6% dans le SII contre 9,5% dans les MICI et 7,8% chez les témoins) et l'anxiété (15,8% dans le SII, 7,8% dans les MICI, et de 6,4% chez les témoins) (Whitehead W. , Palsson, Levy, Feld, Turner, & Von Korff, 2007). La revue systématique et méta-analyse de Fond et collaborateurs retrouve des scores significativement plus élevés d'anxiété et de dépression chez les patients présentant un SII (Fond, et al., 2014). Cette différence significative a été confirmée pour les patients atteints de SII avec constipation ou diarrhée prédominante pour l'anxiété, et seulement chez les patients présentant une forme avec diarrhée prédominante pour la dépression. Une autre étude ne retrouve pas d'association entre dépression et SII sur un échantillon communautaire de jeunes patients néozélandais (Talley, Howell, & Poulton, 2001).

1.3 Symptômes associés

a) *Intolérance alimentaire*

L'intolérance alimentaire est définie par la présence de symptômes liés à l'ingestion de nourriture avec ou sans constatation objective. L'étude de Monsbakken et collaborateurs basée sur la population générale montre que l'intolérance alimentaire perçue par les sujets ayant un syndrome de l'intestin irritable est très répandue (70%) et a des conséquences considérables (Monsbakken, Vandvik, & Farup, 2006). Ce chiffre est nettement plus élevé que la prévalence rapportée dans la population générale, qui est de 20-25% (Young, Stoneham, Petruckevitch, Barton, & Rona, 1994). En tout, 62% de la population avec un SII limitait ou excluait un ou plusieurs aliments de la nourriture (le nombre moyen était de 2,5) et 12% apportaient des modifications à leur régime alimentaire, à un point tel que les dommages sur la santé ont été estimés possibles sur le long terme. Il n'y avait aucune association entre des tests d'allergie alimentaire et de malabsorption et le fait de rapporter une intolérance

alimentaire. Même si la sensibilisation des mastocytes intestinaux et les troubles de la perméabilité intestinale sont des conditions pouvant favoriser une intolérance alimentaire, il n'existe pas de preuve scientifique formelle (Ducrotté, 2005). Certains auteurs pensent que la modulation de l'apport alimentaire en volume et en type d'aliment peut fournir un moyen de contrôler les symptômes digestifs chez les patients souffrant de SII (Gibson, Varney, Malakar, & Muir, 2015).

b) *Troubles cognitifs*

L'évaluation de sujets SII comparativement à des sujets présentant une maladie inflammatoire digestive et des contrôles par une batterie de tests neuropsychologiques (comprenant l'évaluation de l'intelligence fluide et cristallisée, l'attention, la mémoire de travail, la mémoire épisodique, la vitesse psychomotrice et un test d'interférence) ne retrouve pas de différence significative entre les groupes, si on ajoute comme covariables les troubles de l'humeur et le niveau d'éducation (Berrill, et al., 2013). Mais d'autres études retrouvent des déficits cognitifs chez les patients SII. Dancey et collaborateurs retrouvent une diminution du QI verbal mesuré chez 29 patients ayant un SII versus 30 contrôles, comme pour les 29 patients présentant une maladie inflammatoire digestive versus contrôles (Dancey, Attree, Stuart, Wilson, & Sonnet, 2009). Un déficit de la mémoire visuo-spatiale est retrouvé dans le groupe de 39 patients souffrant d'un SII comparativement à un groupe de patients atteints de la maladie de Crohn et un groupe contrôle, indépendamment des comorbidités psychiatriques (Kennedy, et al., 2014). Les patients SSI présentent un risque accru de démence (catégories démence et maladie d'Alzheimer, sous-catégorie démence associée à d'autres affections, selon la CIM-9) selon l'étude de Chen et collaborateurs, après ajustement sur l'âge, le sexe, le diabète, l'hypertension artérielle, l'épilepsie, les traumatismes crâniens, la dépression avec une incidence globale de démence pour les groupes avec et sans SII de 4,86 et 3,41 pour 1000 personnes-années, respectivement (Chen, Lin, & Kao, 2016).

c) *Symptômes dysautonomiques*

Plus d'une douzaine d'études ont évalué l'activité du système nerveux autonome dans le SII, mais elles ont montré des résultats contradictoires : des augmentations ou diminutions de l'activité sympathique et/ ou parasympathique sont retrouvées, ainsi que des anomalies spécifiques du système nerveux autonome seulement retrouvées dans certains sous-groupes

de symptômes (Whitehead, Palsson, & Jones, 2002). L'évaluation de la fonction autonome par des mesures cholinergiques vagales et sympathiques adrénrgiques chez 21 patients présentant un SII montre une association dans le sous-groupe de patients avec constipation prédominante avec une anomalie cholinergique et une association dans le sous-groupe de patients avec diarrhée prédominante avec une anomalie adrénrgique (Aggarwal, et al., 1994).

d) *Troubles du sommeil et autres symptômes associés*

Selon les recommandations de la World Gastroenterology Organisation de 2009, des symptômes associés d'origine extra-digestive sont à rechercher : une somnolence, des douleurs dorsales, musculaires et articulaires, des céphalées, des symptômes urinaires à type de nycturie, des mictions fréquentes et impérieuses, une sensation de vidange incomplète de la vessie, une dyspareunie chez les femmes, une insomnie, un faible seuil de tolérance aux médicaments (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2009).

2. *Epidémiologie et Retentissement fonctionnel*

2.1 Epidémiologie

La prévalence est difficile à évaluer, car elle dépend des critères diagnostiques utilisés (qui ne sont pas uniformes partout dans le monde) et rend les comparaisons entre régions plus complexes. Ce qui est frappant c'est que les données à disposition suggèrent que la prévalence est relativement uniforme dans plusieurs pays, malgré des différences considérables en termes de style de vie. La prévalence du syndrome de l'intestin irritable en Europe et en Amérique du Nord est estimée à 10-15% (World Gastroenterology Organisation Global Guidelines, 2009). La prévalence est plus élevée chez la femme : le sex-ratio est entre 1,2 et 3,1 dans les pays de l'Ouest et 0,8 à 2,1 dans les pays développés. La maladie survient le plus souvent entre 15 et 65 ans. L'évaluation de la prévalence des sous-groupes est controversée du fait des critères diagnostiques, toutefois le sous-groupe mixte semble être le plus fréquent dans les pays d'Europe, contrairement aux Etats-Unis par exemple où c'est la forme avec diarrhée prédominante qui est la plus fréquemment retrouvée (Vandvik, Lydersen, & Farup, 2006) (Halder, Locke III, Schleck, & al, 2007).

2.2 Retentissement

Le retentissement sur la qualité de vie est important : les 253 patients de l'étude d'Amouretti

et collaborateurs présentant un SII avaient des scores significativement plus bas sur les domaines mesurés de qualité de vie ; le retentissement était d'autant plus important que le patient est de sexe féminin et que les symptômes sont sévères et anciens (Amouretti, et al., 2006). Il existe une corrélation positive entre le degré de sévérité des symptômes et la consommation de soins (Dapoigny, Dyard, Grimaud, Guyot, & Van Ganse, 2003).

3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien

3.1 Facteurs de risque

a) *Génétiques*

L'idée d'une composante génétique à la maladie apparaît dans les études à partir de 1998 avec une étude australienne réalisée sur 343 paires de jumeaux, chez lesquels on retrouve une plus grande concordance des symptômes gastro-intestinaux fonctionnels chez les monozygotes que chez les dizygotes (33% vs 13%), résultant d'une responsabilité génétique d'environ 20% pour ces symptômes (Morris-Yates, Talley, Boyce, Nandurkar, & Andrews, 1998). Bien que cette étude suggère une base génétique pour les troubles fonctionnels de l'intestin, les effets étaient modestes, et ces résultats de l'étude ne sont pas spécifiques pour le SII mais pour toutes les perturbations fonctionnelles intestinales rapportées. En fait, globalement dans les études sur les jumeaux, la part génétique évaluée par la différence des taux de concordance entre jumeaux monozygotes et hétérozygotes, est plus faible (0%, 6.3% et 17.2% dans les études de la revue de la littérature de Saito et collaborateurs), au profit d'une composante environnementale prédominante (Saito, Petersen, Locke III, & Talley, 2005).

Les études sur les variants génétiques se sont surtout intéressées à la libération de la sérotonine, notamment au récepteur à la sérotonine et au transporteur de sérotonine, du fait de leur implication dans la motilité colique et l'humeur. Le polymorphisme le plus étudié est localisé dans la région promotrice du gène du transporteur de la sérotonine, mais les seules associations retrouvées semblent spécifiques des sous-groupes et sont non reproductibles (Saito, Petersen, Locke III, & Talley, 2005). D'autres chercheurs se sont intéressés au rôle potentiel de variations génotypiques des médiateurs et marqueurs de l'inflammation dans le SII, sans retrouver de résultats significatifs, en dehors d'un polymorphisme génétique du TNF- α mais sans comparaison avec des patients sains (Saito, Petersen, Locke III, & Talley, 2005).

b) *Psychosociaux*

- Traumatismes dans l'enfance :

De nombreuses études ont documenté un taux anormalement élevé d'histoire d'abus sexuel chez des patients présentant un trouble fonctionnel gastro-intestinal : les taux d'abus sexuels et de violence physique chez les femmes présentant des troubles digestifs fonctionnels étaient respectivement de 53.3% et 14.3%, ces taux étaient significativement plus élevés que chez les femmes souffrant d'une pathologie organique digestive (Drossman, Leserman, Nachman, & al, 1990). 62 des 196 patients (31.6%) présentant un SII rapportent un abus sexuel dans l'étude de Delvaux et collaborateurs versus 14% chez des patients présentant une maladie organique digestive (Delvaux, Denis, & Allemand, 1997). La fréquence des violences physiques accompagnant les abus sexuels n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes.

- Caractéristiques de personnalité :

Tableau 1.2 : Mise au point : Névrosisme et alexithymie

Le névrosisme est un trait de personnalité caractérisé par une prédisposition à la détresse et un biais de pensée négatif qui entraîne une perception menaçante des événements de vie.

L'alexithymie est définie à partir de quatre caractéristiques : des difficultés à identifier et distinguer ses états émotionnels, des difficultés à verbaliser ses états émotionnels à autrui, l'existence d'une vie fantasmatique réduite, un mode de pensée tourné vers l'extérieur traduisant une pensée opératoire (Loas, 2010). L'alexithymie est la plupart du temps conçue comme un trait de personnalité permanent, mais elle s'avère parfois être un état transitoire lié à un stress aigu, une maladie organique ou à la dépression.

Plusieurs études ont montré que les patients atteints d'un SII avaient des niveaux élevés de névrosisme et de catastrophisme, à l'origine d'un sentiment de pessimisme et d'impuissance à effectuer des changements (Hazlett-Stevens, Craske, Mayer, & al, 2003) (Gonsalkorale, Whelan, Miller, & al, 2000). Une prévalence plus importante d'alexithymie est également retrouvée dans l'étude de Porcelli et collaborateurs : 54% des 177 patients présentant un SII sont au-dessus du seuil de l'alexithymie à la TAS-20 (Toronto Alexithymia Scale, une échelle de mesure de l'alexithymie), et sa prévalence est d'autant plus importante que les symptômes de SII sont sévères : les 90 patients du groupe SII sévère avaient des scores totaux moyens à

la TAS 20 de 65, alors que les 87 patients du groupe de SII modéré avaient des scores de 49 (Porcelli, De Carne, & Leandro, 2014).

- Modalités éducatives :

Des symptômes de SII étaient plus fréquemment retrouvés chez les enfants fréquemment absents de l'école et ceux dont les mères émettaient le plus de réponses aux sollicitations centrées sur des plaintes somatiques gastro-intestinales (Levy, et al., 2004).

c) *Infectieux*

La prévalence du SII est retrouvée plus élevée chez les personnes exposées à la Salmonelle pendant l'enfance que chez les témoins (35,3% vs 20,5%; P 1/4 .008) par l'équipe de Cremon qui a suivi et étudié une population ayant eu une contamination Salmonelle datant de 1994 dans de nombreuses écoles à Bologne (Cremon, et al., 2014). L'infection à Salmonelle pendant l'enfance pourrait donc constituer un facteur de risque de développer un SII à l'âge adulte. Cette corrélation n'est pas retrouvée si l'infection a lieu à l'âge adulte.

3.2 Facteurs précipitants

a) *Physiques*

Une infection digestive aiguë peut également être retrouvée comme facteur précipitant du trouble. Une méta-analyse de 2007 incluant 18 études contrôlées et non contrôlées retrouve que la probabilité de développer un syndrome du côlon irritable est multipliée par 6 après une infection gastro-intestinale aiguë qu'elle soit bactérienne ou virale (Thabane, Kottachchi, & Marshall, 2007). 6 à 17% des patients présentant un SII pensent que leurs symptômes ont débuté avec une pathologie infectieuse, avec un risque d'autant plus important que l'infection est intense et dure dans le temps (Longstreth, Hawkey, Mayer, & al, 2001). Le pourcentage des individus infectés qui développent un SII post infectieux varie de 3.7 à 36%. La plus grosse incidence à 36% à 24 mois était retrouvée pour une co-infection par C.Jejuni et E.coli O157:H7 (Spiller & Garsed, 2009). La seule étude centrée sur une infection virale montrait que 25% des patients présentaient des symptômes de SII 3 mois après l'infection, mais qu'à 6 mois il n'y avait plus aucune différence avec les témoins, ce qui suggère que les symptômes post-infection virale de SII correspondent à un état transitoire (JK, Thabane, Borgaonkar, & al, 2007).

b) *Stress psychologique*

Des événements de vie stressants autres que des abus sexuels, mesurés par la Life Event Scale (qui recherche les événements tels que divorce, licenciement, décès, changements d'environnement) sont souvent retrouvés juste avant le début du SII (Whitehead, Crowell, Robinson, & al, 1992).

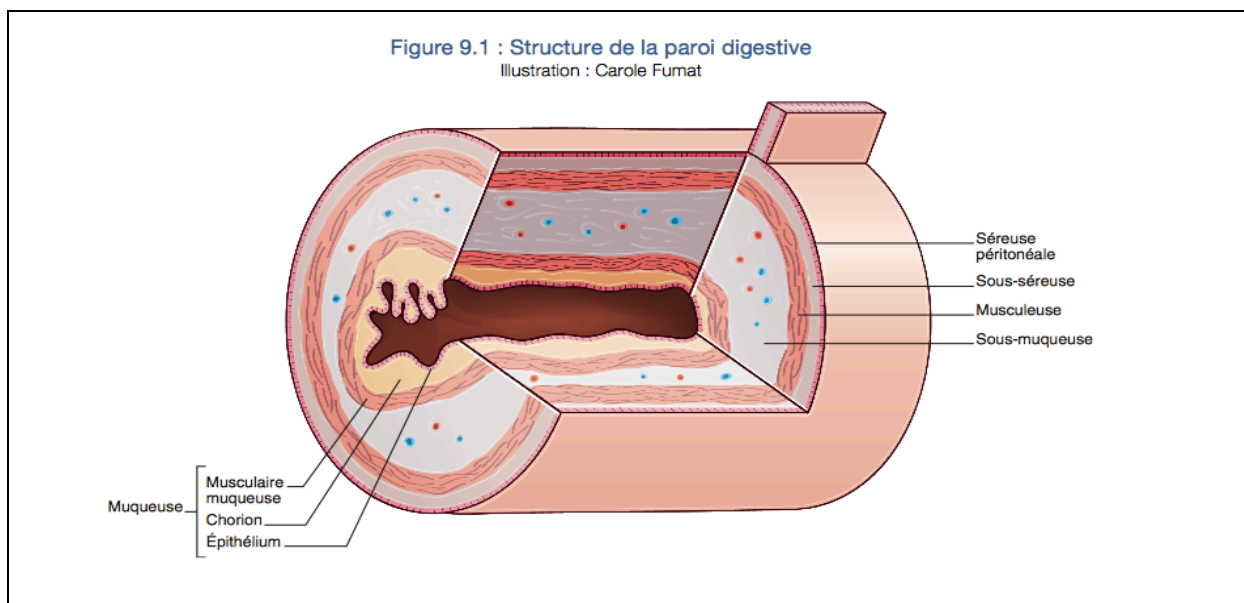
3.3 Facteurs de maintien

Une étude retrouve que le stress chronique (d'une durée de plus de 6 mois), qui inclut des situations telles qu'un divorce, des relations sentimentales difficiles, une maladie grave touchant soi-même ou un proche, des procédures judiciaires, des échecs professionnels, des problèmes de logement constituent un facteur de maintien des troubles, indépendamment des traits de personnalité, de l'état émotionnel (épisode anxieux ou dépressif), de l'âge ou du sexe (Bennett, Tennant, Piesse, Badcock, & Kellow, 1998). Les facteurs psychologiques de façon générale (incluant les dimensions d'anxiété et de dépression) sont des facteurs de maintenance possibles des troubles (Drossman, et al., 2011).

4. *Physiopathologie*

4.1 Sur le plan histologique

Figure 1.1 : Histologie du tube digestif



Source : http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf

a) *Les cellules de l'inflammation chronique et les cytokines*

- Dans la paroi digestive: On retrouve des niveaux élevés des cellules de l'inflammation dans la muqueuse colique des patients, détectés par des analyses quantitatives en immunohistochimie (non faites en routine en histologie). Une augmentation du nombre de lymphocytes T est retrouvée à la fois dans la lamina propria et dans les cryptes de l'épithélium, les taux d'augmentation vont de 20 à 100% pour la lamina propria et de 80 à 250% pour les lymphocytes épithéliaux. Ces élévations sont retrouvées aussi bien dans les formes de SII post-infectieuses que les non post-infectieuses. La forme avec diarrhée prédominante est associée à un plus haut taux de lymphocytes T muqueux que celle avec constipation prédominante (Kirsch & Riddell, 2006). Une augmentation marquée des cellules inflammatoires de la lamina propria exprimant CD25, un composant du récepteur de l'IL-2 et marqueur de l'activation immunitaire, a été retrouvée sur des biopsies de côlon chez des patients SII, présent chez presque 90% des sujets et indépendamment du profil de symptômes (Chadwick, Chen, Shu, & al, 2002). L'évaluation histologique quantitative de l'inflammation au moment d'un épisode de gastro-entérite aiguë révèle des taux de cellules de l'inflammation chronique (nombre moyen de cellules mononucléaires par « domaine de haute puissance » = aire entre l'épithélium superficiel et la muqueuse musculaire) significativement supérieurs aux contrôles, l'évaluation 3 à 6 mois après l'infection montre que les patients qui ont développé un SII post-infectieux (23% des patients recrutés dans l'étude) ont un nombre significativement supérieur de cellules inflammatoires que les patients n'ayant pas développé de SII (Gwee, et al., 1999). Ces patients présentent une plus grande expression de l'ARNm de IL-1B dans la muqueuse intestinale à la fois pendant et après l'infection, en comparaison avec les individus qui ne développent pas de SII après un épisode de gastro-entérite (Wang, Fang, & Pan, 2004).

- Au niveau sanguin : On retrouve des taux sanguins périphériques de TNF- α , d'IL-1 β et d'IL-6 significativement plus élevés chez les patients SII comparativement à des contrôles sains, avec des résultats dans les sous-groupes qui sont significatifs pour les 3 cytokines dans le sous-groupe avec diarrhée prédominante, mais pas dans les sous-groupes avec constipation prédominante ou mixte (Liebregts, et al., 2007). Si on évalue la production de cytokines induite par des lipopolysaccharides d'E.Coli, on retrouve des taux significativement plus élevés dans le groupe total pour IL-6 mais pas pour les deux autres cytokines. Pour le sous-groupe avec diarrhée prédominante, les 3 cytokines sont retrouvées significativement plus élevées. Pour le groupe avec constipation prédominante, seul le taux d'IL-1 β est

significativement plus élevé. Une réponse immunitaire altérée pourrait représenter un facteur clé dans les altérations de la fonction intestinale, notamment pour le sous-groupe de patients avec diarrhée prédominante. Cette augmentation de production de cytokines est retrouvée dans d'autres études uniquement pour l'IL-6 (Dinan, et al., 2006).

b) *Les mastocytes*

Une augmentation de la densité des mastocytes a été retrouvée dans des biopsies de l'iléon terminal, du colon descendant, du caecum et du rectum chez des patients avec un SII. La tryptase et l'histamine, deux médiateurs de l'inflammation relargués lors de la dégranulation des mastocytes, sont retrouvées à des taux augmentés chez les patients SII par rapport aux contrôles (Barbara, et al., 2004). Des études structurelles ont montré un nombre augmenté de mastocytes dégranulés chez les patients SII en comparaison à des témoins, ainsi qu'un nombre augmenté de mastocytes à proximité des cellules nerveuses entériques dans le rectum, le colon descendant, le caecum et l'iléon terminal, dont la présence importante pourrait être corrélée à l'intensité et la fréquences des douleurs abdominales (Park, Joo, Choi, Rew, Kim, & Lee, 2003) (Barbara, et al., 2004). Les mastocytes pourraient constituer le lien entre la réponse immunitaire locale et le système neuro-hormonal.

c) *Les cellules entérochromaffines*

Un nombre augmenté de cellules entérochromaffines, qui ont pour fonction la synthèse et la libération de sérotonine et sont impliqués dans la régulation de la motricité et la viscéro-sensibilité digestive, a été retrouvé dans les biopsies rectales des patients avec un SII post-infectieux, mais pas chez les SII non-infectieux (Dunlop, Jenkins, Neal, & Spiller, 2003).

d) *Les cellules nerveuses entériques*

Un nombre augmenté de fibres nerveuses se colorant positivement pour l'énolase neuro-spécifique, la substance P et 5-HT a été retrouvé dans les biopsies de l'iléon terminal et du rectosigmoïde chez les patients SII post-infectieux et non-infectieux (Wang, Fang, & Pan, 2004). On retrouve également une augmentation de la densité des fibres nerveuses autour des mastocytes quand on compare les SII aux contrôles. La distance entre les fibres axonales du système nerveux entérique et des cellules inflammatoires incluant les mastocytes et les lymphocytes, est retrouvée diminuée chez les patients SII en comparaison aux contrôles

(Park, Joo, Choi, Rew, Kim, & Lee, 2003) (Talley, Howell, & Poulton, 2001).

4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe hypothalamo-hypophysito-surrénalien

L'axe hypothalamo-hypophysito-surrénalien (axe HPA) constitue un lien important entre le cerveau et le système immunitaire digestif. Les facteurs de stress physique et psychologique qui sont susceptibles d'entraîner une activation de l'axe HPA sont des facteurs également impliqués dans la physiopathologie du SII.

Le niveau de cortisol basal a été étudié dans un faible nombre d'études, avec des résultats hétérogènes : des niveaux élevés de cortisol urinaire chez des patients SII par rapport aux contrôles (Heitkemper, et al., 1996), ou des niveaux plus faibles de cortisol salivaire au réveil chez des patients présentant des troubles fonctionnels gastro-intestinaux (SII et dyspepsie fonctionnelle), qui présentaient cependant une forte prévalence de comorbidités psychiatriques (Bohmelt, Nater, Franke, Hellhammer, & Ehlert, 2005). Une étude plus récente qui a utilisé des échantillons plasmatiques en série (toutes les 10 minutes) qui ont comparé le rythme diurne sur 24 heures chez des patients SII sans comorbidité psychiatrique et des contrôles sains retrouve un taux d'ACTH basal plus faible associé à un niveau de cortisol légèrement élevé (mais non significatif) chez les patients SII, suggérant une dérégulation de l'axe HPA chez les patients SII (Chang, et al., 2009). Les patients SII ont une réponse au stress exagérée, mise en évidence par une libération accrue d'ACTH et de cortisol après une injection de CRH (produite par l'hypothalamus dans les épisodes de stress aigu), l'hyperréactivité de l'axe HPA pouvant être mise en lien avec le haut taux d'IL-6 retrouvé dans le sérum des patients, connus comme activateur de l'axe (Dinan, et al., 2006). Une réponse exagérée de l'ACTH au test au CRH était déjà retrouvée dans l'étude de Fukudo et collaborateurs, qui comparait 10 sujet SII à 10 sujets sains, elle était accompagnée d'une incidence significativement plus élevée de troubles de la motilité duodénale et une plus longue durée des symptômes abdominaux par rapport aux contrôles (Fukudo, Nomura, & Hongo, 1998). L'élévation du cortisol était significative dans les deux groupes suite à l'injection de CRH, sans différence entre les groupes.

4.3 Perméabilité intestinale et hypersensibilité à la douleur

Tableau 1.3 : Mise au point : Concept de « sensibilisation » centrale

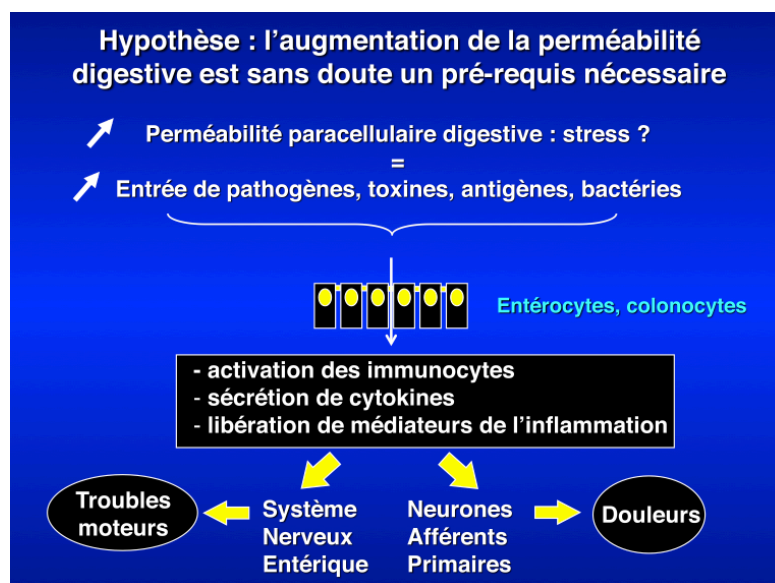
(Guinot, Launois, & Favre-Juvin)

La fibromyalgie et les autres syndromes auxquels elle est fréquemment associée (côlon

irritable, vessie instable, syndrome de fatigue chronique, etc.) sont regroupés sous la terminologie de syndromes par « sensibilisation centrale », en référence aux modifications de la perception de phénomènes sensoriels (douleurs) dues à des phénomènes de neuroplasticité. La compréhension de ces mécanismes a une implication pratique dans l'approche diagnostique et thérapeutique, car elle permet de repérer les caractéristiques cliniques qui doivent faire évoquer des douleurs par sensibilisation centrale et d'expliquer l'absence d'efficacité des thérapeutiques habituelles.

Il existe une augmentation de la perméabilité intestinale chez les patients SII quel que soit le sous-type dans les biopsies des sujets SII comparativement aux témoins (Piche, et al., 2009). Le niveau de perméabilité est positivement corrélé à l'intensité des douleurs abdominales des patients. Plusieurs études retrouvent que les patients présentant un SII ont une hyperalgésie lors de l'application de stimuli nociceptifs sur des tissus somatiques (Verne, Robinson, & Price, 2001). Au cours du SII, par rapport à une population contrôle, existe un phénomène d'anticipation de la réponse douloureuse qui conduit les malades à rapporter une sensation douloureuse pour des stimuli de moindre intensité (Ducrotté, 2005). L'étude de Zhou et collaborateurs de 2009 portant sur les patients atteints de SII avec diarrhée prédominante (Zhou, Zhang, & Verne, 2009) retrouve que les patients avec une perméabilité membranaire intestinale augmentée ont une hypersensibilité viscérale et thermique, avec un indice de sévérité des symptômes positivement corrélé à la fois à la perméabilité et à l'hypersensibilité.

Figure 1.2 : Modèle physiopathologique des troubles fonctionnels digestifs



Source : Présentation du Pr Benoit Coffin (hôpital Louis Mourier)

5. *Explorations électrophysiologiques*

L'idée que l'hyper sensibilité viscérale rapportée par des patients SII est associée à une hyperexcitabilité des neurones nociceptifs spinaux est soutenue par le fait que les distensions rectales induisent des facilitations et une diminution des mécanismes d'inhibition du réflexe nociceptif spinal chez une large proportion de patients SII, quand on l'étudie par EMG (Coffin, Bouhassira, Sabaté, Barbe, & Jian, 2004). Deux types de mécanismes pathophysiologiques pourraient expliquer l'hyperexcitabilité spinale: une modification directe des propriétés électrophysiologiques des neurones nociceptifs spinaux et la réduction des systèmes inhibiteurs de la transmission spinale des informations nociceptives.

6. *Neuroimagerie*

6.1 Structurelle

La comparaison en IRM structurelle de 82 patients présentant un SII et 119 contrôles retrouve une diminution des volumes de substance grise dans l'insula, le cortex cingulaire, l'amygdale, l'hippocampe, le putamen, et les régions frontales, alors que de plus importants volumes de substance grise ont été observés dans le cortex somatosensoriel chez les patients atteints de SII que chez les contrôles (Labus, et al., 2014). Les résultats de cette étude pourraient refléter les différentes composantes physiopathologiques des processus sous-tendant les symptômes du SII, comprenant la sensibilité accrue à des stimuli somatiques et viscéraux (augmentation des volumes de substance grise dans le cortex somatosensoriel), l'augmentation associée de l'excitation émotionnelle (moins de substance grise dans l'hippocampe) et des mécanismes en lien avec la douleur chronique (moins de substance grise dans l'insula et le cortex cingulaire) (Labus, et al., 2014).

6.2 Fonctionnelle

L'imagerie cérébrale fonctionnelle (imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, tomographie à émission de positons) révèle que, lors d'une distension digestive, certaines zones corticales (région limbique et cingulaire antérieure) s'activent davantage chez les malades SII que chez des témoins, alors que parallèlement les aires cérébrales normalement impliquées dans l'inhibition de la douleur sont moins activées (Drossman, et al., 2003). En imagerie de tomographie par émission de positons (PET), on retrouve une altération de l'activation du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal, du cortex insulaire, et d'autres

régions du cerveau limbique pendant la stimulation colorectale (Naliboff, et al., 2001). Mertz et collaborateurs trouvent une activation des régions du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal, du thalamus et du cortex insulaire pendant la distension rectale douloureuse ou non chez les patients SII par rapport à des sujets sains à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) (Mertz, et al., 2000). Song et collaborateurs ont étudié les modèles d'activation cérébrale à l'aide de l'IRMf pendant la stimulation des mécanismes endogènes modulant la douleur chez des patients SII et ont trouvé quelques zones d'activation anormales, dans le lobe frontal, le thalamus, le cortex cingulaire antérieur (Song, Venkatraman, Ho, Chee, Yeoh, & Wilder-Smith, 2006).

7. *Prises en charge*

7.1 Généralités

Les recommandations de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) expliquent que la relation médecin-malade est essentielle pour limiter le nomadisme médical fréquent (SNFGE, Sabaté, & Jouet, 2013). En effet, Owens et ses collègues retrouvent qu'une interaction médecin-patient positive, notamment objectivée dans le dossier médical par les notes concernant l'histoire psychosociale, les facteurs déclenchants, et la discussion du diagnostic et du traitement avec les patients, est associée sur le long terme à une diminution des consultations ambulatoires chez des patients présentant un SII (Owens, Nelson, & Talley, 1995). La SNFGE préconise de donner le diagnostic au patient, de lui expliquer la réalité de cette maladie (explications brèves des mécanismes physiopathologiques) malgré l'absence d'anomalie des différents examens complémentaires, d'avoir une écoute attentive et empathique, de rassurer le patient sur la bénignité de la maladie, de prendre en compte les événements de vie et en particulier d'éventuels traumatismes psychiques ou physiques, de fixer des objectifs thérapeutiques raisonnables, d'indiquer l'existence d'une association de patients. L'American College of Gastro-Enterology donne également des recommandations similaires détaillées dans le tableau 1.5.

Tableau 1.4 : Les recommandations générales de la prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable de l'American College of Gastro-Enterology
(American College of Gastroenterology, 2009)

- Discuter avec le patient de ses craintes, ce qui a pour effet de diminuer ses plaintes et

d'éliminer des inquiétudes inutiles.

- Chercher à diminuer les comportements d'évitement. Les patients ont une tendance à éviter certaines activités par crainte que ces activités puissent être responsables de leurs symptômes. Ces comportements d'évitement peuvent avoir une influence négative sur le pronostic.
- Discuter leur cancérophobie.
- Discuter des facteurs de stress dans le but de les résoudre.
- La prise en compte de l'impact des symptômes sur la vie du patient.
- Les conseils d'ordre général en ce qui concerne l'alimentation et les activités : régimes riches en fibres (si appropriés), repas à heures régulières, apport liquidien suffisant, activité physique peuvent avoir un effet bénéfique, mais il n'existe pas de preuve formelle d'une influence sur le SII.

7.2 Pharmacologiques

a) *Dans les recommandations françaises et internationales*

La Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) recommande dans les traitements de première intention : les antispasmodiques (pour les douleurs abdominales ou ballonnements), les laxatifs (pour les formes avec constipation prédominante et mixte), les anti-diarrhéiques (pour les formes avec diarrhées prédominantes) (SNFGE, Sabaté, & Jouet, 2013). Dans les traitements médicamenteux de deuxième intention, c'est à dire en cas d'échec des traitements précédents, la SNFGE préconise des antidépresseurs (inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et tricycliques), des traitements utilisés dans les douleurs neuropathiques comme la pregabaline (un antiépileptique qui se lie à une sous-unité auxiliaire des canaux calciques voltage-dépendants dans le système nerveux central, dont l'efficacité est rapportée sur l'hypersensibilité viscérale) et les probiotiques (dont l'efficacité dépend de la souche testée, de la dose et de la forme utilisées).

L'American College of Gastro-Enterology a proposé des recommandations sur la prise en charge du SII en janvier 2009 et explique que nombreux sont les traitements utilisés qui ne remplissent que peu ou pas du tout les critères d'une « evidence-based medicine » : les antagonistes des récepteurs 5-HT₃, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS, citalopram et paroxétine) et les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline et desipramine) sont les traitements pour lesquels on retrouve des études d'efficacité de qualité

(American College of Gastroenterology, 2009).

b) *Dans la littérature*

Une revue de la littérature de 2015 classe les thérapeutiques médicamenteuses en agents d'action périphérique et centrale, organisés en fonction du tableau clinique présenté (Sayuk & Gyawali, 2015) :

→ *Pour les agents d'action périphérique,*

Devant un SII avec constipation prédominante :

Les fibres diététiques montrent une amélioration des symptômes malgré un manque de supériorité par rapport aux placebos dans les méta-analyses (Moayyedi, et al., 2014). Le tegaserod un récepteur agoniste partiel 5-HT4 fonctionne pour des traitements de court terme chez les femmes, mais n'est pas disponible du fait d'un risque cardiovasculaire. Le lubiprostone (métabolite analogue de la prostaglandine E1, non disponible en France) un activateur des canaux chlore type-2 est efficace dans cette indication (Drossman, et al., 2009). Le linaclotide (non disponible en France) un agoniste de la guanylate-cyclase C a montré son efficacité également (Chey, et al., 2012).

Devant un SII avec diarrhée prédominante :

Le seul antidiarrhéique ayant fait preuve de son efficacité dans la littérature est le loperamide (Efskind, Bernklev, & Vatn, 1996). Les agents anticholinergiques ont fait preuve d'une efficacité modeste. L'alosetron, un antagoniste sélectif du récepteur 5-HT3 est aujourd'hui utilisé pour les SII à prédominance diarrhéique sévères et chroniques réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles (Andresen & Hollerbach, 2004). Les médicaments se fixant et inhibant les acides biliaires peuvent montrer une efficacité surtout chez les patients qui présentent une malabsorption des acides biliaires, c'est notamment le cas pour la cholestyramine qui a montré une réponse favorable chez 96% des patients présentant une malabsorption sévère des acides biliaires (Wedlake, A'Hern, Russell, Thomas, Walters, & Andreyev, 2009).

→ *Pour les agents d'action centrale,*

Les antidépresseurs tricycliques (nortriptyline, amitriptyline) ont montré leur efficacité, utilisés à de faibles doses. Les ISRS ont montré une efficacité presque équivalente aux tricycliques, avec des actions spécifiques à chaque médicament retrouvées : le citalopram a un effet sur le tonus colique et la sensibilité, la paroxétine a un effet anticholinergique efficace sur la diarrhée (Ford, Talley, Schoenfeld, Quigley, & Moayyedi, 2009). Les IRSNa ont

également été efficaces, avec une meilleure efficacité sur la douleur que les ISRS (Grover & Camilleri, 2013). La venlafaxine a aussi des effets périphériques, induisant une relaxation colique chez des volontaires sains. Il est important de noter que la plupart des études sur les antidépresseurs excluent les patients avec un diagnostic de dépression ou d'anxiété.

Des antibiotiques spécifiques de l'intestin sont des options quand une prolifération bactérienne intestinale est suspectée : la rifaximine a montré une efficacité globale dans le SII sans constipation (Menees, Maneerattannaporn, Kim, & Chey, 2012). De nouvelles données soutiennent les probiotiques, en particulier les espèces *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* et *Saccharomyces*.

La méta-analyse Cochrane de 2011 sur les traitements médicamenteux du SII retrouve que les agents spasmolytiques par rapport au placebo ont fourni un avantage statistiquement significatif sur les douleurs abdominales, l'évaluation globale et score de symptômes SII (Ruepert, Quartero, de Wit, van der Heijden, Rubin, & Muris, 2011). Les antidépresseurs constituent un avantage statistiquement significatif par rapport au placebo sur les douleurs abdominales, l'évaluation globale et le score de symptômes du SII. Les analyses en sous-groupes pour les ISRS (fluoxétine, paroxétine, citalopram) et les tricycliques (amitriptyline, trimipramine, desipramine, doxépine) ont montré une amélioration statistiquement significative sur la dimension d'évaluation globale pour les ISRS et sur la douleur abdominale et le score des symptômes pour les tricycliques.

Concernant l'utilisation des probiotiques, il a été démontré dans deux études randomisées contrôlées qu'une souche de probiotique, le *Bifidobacterium infantis* 35624 diminue les douleurs, le ballonnement, les difficultés d'exonération et normalise le transit intestinal chez les patients souffrant de SII, quel que soit leur trouble du transit (Brenner, Moeller, Chey, & Schoenfeld, 2009). Pour l'instant, le *Bifidobacterium infantis* 35624 n'est disponible qu'aux Etats-Unis.

7.3 Non pharmacologiques

La SNFGE préconise la pratique d'une activité physique (SNFGE, Sabaté, & Jouet, 2013). Les modifications du régime alimentaire ne font pas la preuve d'une efficacité notifiable (l'enrichissement en fibres alimentaires est uniquement bénéfique pour les formes avec constipation prédominante), il est important de limiter au maximum les prescriptions

diététiques, à l'origine parfois de régimes drastiques pouvant entraîner des carences. D'après les recommandations de l'American College of Gastro-Enterology, les thérapies psychologiques, y compris la thérapie cognitive, la psychothérapie dynamique et l'hypnose, mais pas les techniques de relaxation, sont plus efficaces que les mesures habituelles pour soulager les symptômes globaux du SII (American College of Gastroenterology, 2009).

a) *Psychothérapies*

Une revue Cochrane de 2010 a évalué les effets des psychothérapies (Thérapie Cognitive-Comportementale, notamment des techniques de relaxation et gestion du stress ; Thérapie Interpersonnelle) dans la littérature (Zijdenbos, de Wit, van der Heijden, Rubin, & Quartero, 2009). Les auteurs retrouvent que le groupe des interventions psychologiques montrent des résultats supérieurs par rapport aux groupes recevant les soins habituels ou placés sur liste d'attente mais pas supérieurs au placebo, en ce qui concerne l'amélioration des symptômes et la réduction de la douleur abdominale à la fin du traitement. La thérapie cognitive-comportementale est supérieure aux soins habituels ou à une liste d'attente pour l'amélioration des symptômes et la qualité de vie à 3 mois mais n'est pas supérieure au placebo. La thérapie interpersonnelle est supérieure aux soins habituels ou à une liste d'attente pour le score des symptômes et la qualité de vie à 3 mois. La relaxation ou gestion du stress est supérieure aux soins habituels pour l'amélioration des symptômes, la douleur abdominale et la qualité de vie à 2 mois. Ils précisent également qu'il y a peu d'études sur le long terme qui étaient utilisables, que l'effet semble s'épuiser au fil du temps, et qu'un certain nombre d'études ayant un design en cross-over n'a pu être inclus dans la méta-analyse.

Une étude de 2011 proposant une méthode de TCC centrée sur l'exposition intéroceptive aux sensations viscérales, comparée à une TCC de gestion du stress et à une prise en charge éducative active de contrôle a montré une efficacité nette, avec une baisse significativement plus marquée des symptômes comparativement au groupe de gestion du stress et un nombre significativement plus élevé de répondeurs que le groupe éducation (Craske, et al., 2011).

b) *Traitements électriques*

La stimulation magnétique transcrânienne dite « répétitive » (rTMS) consiste à émettre une série d'impulsions magnétiques sur le cortex cérébral pendant un intervalle de temps donné de façon à modifier durablement l'activité de la région visée. Dans l'étude menée par Melchior et collaborateurs, qui évaluaient les effets d'un protocole de rTMS sur la sensibilité rectale, il n'y

avait pas de différence statistiquement significative entre le groupe ayant reçu la rTMS active et le groupe ayant reçu la fausse rTMS concernant l'augmentation du seuil de douleur à la pression, le volume maximal toléré et la compliance rectale à la fin du traitement par rapport à la ligne de base (Melchior, et al., 2014). Toutefois, dans le sous-groupe de patients avec l'hypersensibilité rectale la plus marquée, le seuil de volume toléré a été significativement amélioré dans le groupe rTMS active, contrairement au groupe placebo.

Un protocole de stimulation du nerf sacré a également été mis en place et a montré une efficacité chez les patients avec un SII de forme avec diarrhée prédominante et mixte, avec des effets de réduction de la fréquence de la défécation, des épisodes d'urgence, et du temps passé sur les toilettes (Fassov, Lundby, Worsøe, Buntzen, Laurberg, & Krogh, 2014). Dans une deuxième étude, les mêmes auteurs montrent que la stimulation du nerf sacré pour les formes de SII à diarrhée prédominante et mixte permet de détendre la paroi rectale, tout en la rendant plus sensible à étirer et moins sensible au froid (Fassov, et al., 2014).

La stimulation électrique transcutanée, évaluée par Coban et collaborateurs sur 29 patients SII versus 29 contrôles avec 12 sessions administrées en 4 semaines, peut améliorer significativement les symptômes et la qualité de vie chez les patients (Coban, et al., 2012). Aucun essai concernant l'électroconvulsivothérapie n'a été retrouvé dans la littérature.

B. Fibromyalgie (FM)

1. Nosographie/ critères diagnostiques

1.1 Description clinique

L'OMS a attribué depuis 2006 au syndrome fibromyalgique un code spécifique (M 79.7) dans la CIM-10, parmi les maladies musculo-squelettiques et du tissu conjonctif. Avant cela, les troubles qui caractérisent ce syndrome pouvaient être aussi bien classés dans les troubles de l'appareil locomoteur (Chapitre XIII Diseases of the musculoskeletal system and connective tissue) comme «maladie rhumatismale non spécifique» que dans les «troubles de somatisation» (Chapitre V : Mental and behavioural disorders), en particulier sous le code F45.4 « syndrome douloureux somatoforme persistant ». Pour remédier à la variabilité du diagnostic, des critères cliniques ont été proposés dès la fin des années 70. Ce n'est qu'en 1990 que l'American College of Rheumatology (ACR) a publié, en vue principalement des recherches physiopathologiques et thérapeutiques, des critères de classification permettant l'étude de groupes de malades aussi homogènes que possible. Ces critères ont été réévalués et

modifiés dans la version de l'ACR de 2010, puis à nouveau modifiés en 2011.

Tableau 1.5 : Les critères modifiés de la fibromyalgie de l'American College of Rheumatology de 2011

Un patient satisfait aux critères diagnostiques de fibromyalgie si les trois conditions suivantes sont réunies :

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

Le Widespread Pain Index (WPI) est un score de localisation des zones douloureuses : il faut établir le nombre de zones qui ont été douloureuses pour le patient au cours de la dernière semaine précédant l'évaluation et établir un score entre 0 et 19. Les zones douloureuses possibles sont la ceinture de l'épaule (droite et gauche), le haut du bras (droit et gauche), l'avant-bras (droit et gauche), la hanche (droite et gauche), la cuisse (droite et gauche), le mollet (droit et gauche), l'abdomen, le haut du dos, le bas du dos, la nuque, la mâchoire (droite et gauche), le thorax. La Symptom Severity (SS) consiste à évaluer pour les symptômes fatigue, réveil difficile et symptômes cognitifs le niveau de sévérité au cours de la dernière semaine selon l'échelle suivante : 0= pas de problème, 1= problèmes légers ou bénins, généralement légers ou intermittents, 2= problèmes modérés, considérables, souvent présents et/ou de niveau modéré, 3= problèmes sévère : envahissant, continu, perturbant le fonctionnement quotidien. Le score SS est la somme de la sévérité des 3 symptômes décrits au-dessus et du nombre des symptômes suivants présents dans les 6 mois précédents : maux de tête, douleurs ou crampes dans le bas abdomen et dépression (entre 0 et 3). Le score final est entre 0 et 12. Ces deux échelles sont réalisées sous la forme d'un auto-questionnaire par le patient.

Selon l'équipe qui a initialement proposé cette méthode diagnostique qui constitue les critères ACR 2011, elle permet d'identifier correctement 88,1 % des patients diagnostiqués fibromyalgiques à l'aide des critères de 1990, sans requérir à un examen clinique (Wolfe, et al., 2010). Jones et collaborateurs retrouvent des correspondances qui ne sont pas identiques entre les différentes classifications : les prévalences de la fibromyalgie par une enquête épidémiologique en population générale utilisant les critères ACR 1990, 2010 et les critères

modifiées de 2011 étaient respectivement de 1.7%, 1.2% et 5.4% (Jones, Atzeni, Beasley, Fließ, Sarzi-Puttini, & Macfarlane, 2015).

Un examen clinique complet et un bilan biologique minimal comme indiqué ci-après sont à réaliser avant de poser le diagnostic (Mathieu, 2009).

Tableau 1.6: Bilan biologique minimal d'une fibromyalgie

Tableau 2 Bilan biologique minimal d'une FM (d'après [6]) <i>Fibromyalgia minimal biological work-up (from [6])</i>
NFS Plaquettes
VS, CRP
Bilan hydroélectrolytique avec :
- calcémie phosphorémie ;
- kaliémie
CPK
Transaminases
TSH
Anticorps antinucléaires, facteur rhumatoïde.
Sérologie VHC, HIV, Lyme (selon contexte)

Source : (Mathieu, 2009)

1.2 Comorbidités

a) *Association à des troubles fonctionnels*

L'association avec le Syndrome de Fatigue Chronique (SFC) est bien établie : une enquête épidémiologique réalisée par l'équipe de médecine de Lille rend compte de nombreux rapprochements à la fois sémiologiques et peut-être étiopathogéniques entre ces deux syndromes (Kochman, Hatron, Hachulla, Lambert, & Devulder, 2003). Les patients souffrant de SFC présentent également des douleurs chroniques et invalidantes et les patients fibromyalgiques mettent en avant une asthénie chronique. Par ailleurs, les deux groupes partagent une symptomatologie neuro-végétative et des troubles cognitifs, dont la similitude est troublante. D'autres points communs entre les deux troubles sont à signaler : la fréquence des troubles thyroïdiens, des allergies et des infections virales et bactériennes. Enfin, la fréquence des troubles du sommeil et de leurs corollaires (réveil douloureux, sommeil non récupérateur, asthénie et somnolence diurne) est également commune aux deux troubles. Une revue de la littérature de 2001 rapporte que jusqu'à 70% des patients atteints de fibromyalgie répondent aux critères de syndrome de fatigue chronique et inversement, 35 à 70% des patients avec un syndrome de fatigue chronique ont un diagnostic de fibromyalgie (Aaron & Buchwald, 2001). De plus, 13 à 18% des patients avec un trouble de l'articulé temporo-mandibulaire ont les critères de fibromyalgie et 75% des patients fibromyalgiques

ont les critères du trouble de l'articulé temporo-mandibulaire. Enfin, 32 à 80% des patients atteints de fibromyalgie ont également un syndrome de l'intestin irritable, et 32 à 65% des patients avec un SII présentent les critères de fibromyalgie.

b) *Association à des maladies inflammatoires*

Le diagnostic de fibromyalgie est présent chez 10 à 40% des patients ayant un lupus érythémateux systémique et chez 10 à 30% des patients ayant une polyarthrite rhumatoïde, mais il n'est pas toujours évident de distinguer une poussée de polyarthrite des symptômes de fibromyalgies (Goldenberg, 1999). La prévalence de fibromyalgie chez les patients présentant une spondylarthrite ankylosante (SPA) est estimée à 4.1% dans la population de 462 patients de l'étude de Almodovar et collaborateurs, la prévalence augmente à 10.8% si on ne regarde que la population de femmes souffrant de SPA (Almodóvar, et al., 2010). Cette prévalence était beaucoup plus importante dans l'étude de Aloush et collaborateurs, dans laquelle 25% des patients SPA présentaient des critères de FM (Aloush, Ablin, Reitblat, Caspi, & Elkayam, 2007). On la retrouve également chez 10 à 37% des patients présentant une maladie de Behçet (SS, Yoon, Chang, & Park, 2005). L'association des symptômes du Syndrome de Gougerot Sjögren (SGS) et de la fibromyalgie a déjà fait l'objet de nombreuses études et est maintenant confirmé pour la plupart des auteurs, mais le mécanisme de cette association reste encore mal connu. Le diagnostic de SGS a été évoqué par le médecin dans 7 % des cas (Jasson, 2007). Les signes de SGS apparaissent parfois au début de la fibromyalgie, parfois au cours de son évolution.

La FM semble également fréquente au cours de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin au cours desquelles sa prévalence globale a été estimée à 30%, dont une prévalence plus élevée dans la maladie de Crohn (49%) que dans la rectocolite hémorragique (19%) (Buskila, Odes, Neumann, & Odes, 1999).

c) *Association à des troubles psychiatriques*

Le rapport de l'Académie nationale de médecine de 2007 sur la fibromyalgie rappelle que les états douloureux intenses et/ou prolongés ou l'errance des patients dans le système de soins peuvent entraîner des réactions dépressives, et que les patients douloureux chroniques, lorsqu'ils sont évalués par les échelles de la dépression, cotent à un niveau pathologique (Menkès, & Godeau, 2007). Les troubles exprimés par les personnes qui ont un syndrome fibromyalgique (fatigue, troubles du sommeil, céphalées, ralentissement cognitif) évoquent

les symptômes d'un syndrome dépressif. Cependant, on ne trouve ni la dévalorisation, ni l'auto-accusation, ni l'anhédonie, ni l'aboulie, ni les conduites suicidaires propres au syndrome dépressif. Il en est de même pour l'association syndrome fibromyalgique et troubles anxieux, l'anxiété pouvant être la conséquence de la douleur (Menkès, & Godeau, 2007). Toutefois, de nombreux auteurs se sont intéressés aux liens pouvant exister entre fibromyalgie et dépression (Gracely, Ceko, & Bushnell, 2012). Elles présentent toutes deux des facteurs de risque, des facteurs précipitants, des facteurs de maintien, et on retrouve l'implication de facteurs génétiques et environnementaux. Elles impliquent les mêmes types de mécanismes physiopathologiques (elles touchent l'axe HPA et impliquent des processus d'inflammation). Elles répondent aux mêmes types de traitements médicamenteux. Aguglia et collaborateurs proposent plusieurs modèles explicatifs possibles de la haute comorbidité entre ces deux troubles (Aguglia, Salvi, Maina, Rossetto, & Aguglia, 2011):

1. La dépression peut être simplement considérée comme une réaction à un trouble chronique et invalidant. Cette hypothèse doit être rejetée, puisque le pourcentage de patients FM avec des symptômes dépressifs est significativement plus élevé que celui observé dans les autres maladies chroniques graves comparables.
2. La FM peut représenter une manifestation d'une dépression sous le seuil. Cependant, étant donné que certains patients atteints de fibromyalgie ne vont jamais présenter d'épisode dépressif ni de symptômes dépressifs importants tout au long de leur vie, cette hypothèse semble peu probable.
3. La FM et la dépression peuvent être conceptualisées comme un trouble unique avec plusieurs manifestations, à la fois centrales et périphériques, qui sont susceptibles d'appartenir à un même spectre de troubles. Les mécanismes sous-jacents proposés qui appuient l'hypothèse d'un même spectre sont les suivants: l'altération de la fonction de l'axe HPA, l'altération des fonctions sérotoninergique et noradrénergique, l'altération des systèmes impliquant la substance P, les neurostéroïdes et les cytokines.

Dans leur étude réalisée sur 30 patients fibromyalgiques, les auteurs retrouvent que la plupart des patients (83,3%) avaient des symptômes dépressifs cliniquement significatifs, évalués par un score HAM-D (Aguglia, Salvi, Maina, Rossetto, & Aguglia, 2011). Les symptômes dépressifs sont associés à une perception de la douleur plus élevée, une moins bonne qualité de vie et des événements de vie les plus graves.

1.3 Symptômes associés

a) *Fatigue chronique*

Dans l'étude descriptive réalisée à partir de l'analyse rétrospective des dossiers des patients (panel Thalès-Cegedim) diagnostiqués par le médecin généraliste comme ayant un syndrome fibromyalgique, on constate que près de la moitié des patients présentent également d'autres symptômes parmi lesquels on retrouve la fatigue chronique dans une proportion de 16 à 18 % selon les années (Haute Autorité de Santé, 2010). Cette proportion est moins importante chez les patients diagnostiqués par les rhumatologues de ville. Selon les années, 12 à 14 % des patients souffrent également d'un des symptômes associés parmi lesquels la fatigue chronique représente de 6 à 7 %. Le lien avec le Syndrome de Fatigue Chronique a déjà été décrit dans la partie comorbidités.

b) *Troubles du sommeil*

L'analyse des dossiers des consultants en médecine générale et en rhumatologie libérale issus des données Thalès-Cegedim montre que 22 à 25 % des patients diagnostiqués «fibromyalgie» en médecine générale souffrent également de troubles du sommeil (Haute Autorité de Santé, 2010). En rhumatologie de ville, les troubles du sommeil sont très peu fréquents en tant que symptômes associés au syndrome fibromyalgique (< 5 %) ; mais il est possible que les patients aient été déjà pris en charge pour ce symptôme par leur médecin généraliste.

c) *Troubles cognitifs*

Les plaintes cognitives sont plus fréquemment rapportées par les patients FM que pour d'autres troubles rhumatologiques : 70,2% rapportent des troubles de la mémoire (24,6% dans les autres troubles rhumatologiques) et 56,1% décrivent des états confusionnels (12,3% dans les autres troubles rhumatologiques) (Katz, Heard, Mills, & Leavitt, 2004). Les évaluations objectives des fonctions cognitives retrouvent des altérations chez les patients souffrant de fibromyalgies par rapport aux contrôles concernant la mémoire de travail, la mémoire épisodique à long terme et l'accès à la mémoire sémantique (Glass, 2008). Les patients atteints présentent également des difficultés dans la capacité de prêter attention aux choses importantes, en ignorant les éléments de distraction. On retrouve de bonnes corrélations entre les difficultés rapportées par les patients et celles objectivées au bilan neuropsychologique,

indépendamment des symptômes dépressifs (Tesio, et al., 2015).

Les troubles cognitifs peuvent être renforcés par les troubles anxieux et dépressifs, les troubles du sommeil, des perturbations endocriniennes, la douleur mais la mesure de l'impact de ces troubles dans la littérature ne suffisent pas à expliquer l'ensemble des troubles cognitifs présentés par les patients, et les études ne retrouvent pas toujours de corrélations (Glass, 2008).

2. *Epidémiologie et Retentissement fonctionnel*

2.1 Epidémiologie

La prévalence du syndrome fibromyalgique évaluée dans la population générale de plus de 15 ans en France a été estimée à 2,2 % (IC 95 % : 1,3 à 3,1) (Bannwarth, Blotman, Roué-Le Lay, Caubère, André, & Taïeb, 2009). Le faible niveau d'éducation était considéré comme un facteur de risque de fibromyalgie. En soins secondaires, la prévalence de la fibromyalgie est estimée à 10% chez les patients suivis en consultation de rhumatologie, 14% sur les 5 pays étudiés (France, Portugal, Espagne, Italie, Allemagne) (Branco, et al., 2010). La prévalence était deux fois plus importante chez les femmes que chez les hommes.

Globalement, la prédominance féminine est importante (80-90%) (Haute Autorité de Santé, 2010). Ce syndrome touche une population jeune, puisque 90% des patients touchés ont moins de 60 ans et 50% des patients ont entre 45 et 55 ans.

2.2 Retentissement

Concernant le retentissement du trouble, une enquête par questionnaire a été menée entre 2001 et 2005 auprès de 1993 patients ayant été diagnostiqués fibromyalgiques par un médecin (Jasson, 2007). Plus de la moitié des patients déclarait un retentissement très important sur la vie sociale et familiale : des difficultés pour la tenue de la maison, pour s'occuper des enfants, pour les travaux de jardinage ou de bricolage ; les relations avec les proches étaient perturbées et les patients renonçaient à leur vie sociale antérieure. Le retentissement sur la vie professionnelle était variable selon le type d'emploi occupé et les capacités que requérait cet emploi ; néanmoins, les patients exprimaient une fatigabilité, une pénibilité, un ralentissement des gestes et une maladresse, des troubles de la mémoire et des difficultés de concentration. Un ralentissement, voire un arrêt de toute pratique sportive, était fréquent (près de la moitié des personnes), des aménagements en terme de modulation de l'effort étaient nécessaires pour

maintenir une activité physique.

Des données concernant les durées d'arrêt de travail pour un syndrome fibromyalgique proviennent du Medical Disability Advisor (6e édition 2009) (Medical Disability Advisor). La durée des arrêts de travail pour un syndrome fibromyalgique, décrite dans ce guide est en moyenne de 65 jours par an, la médiane étant à 42 jours par an (2 602 cas) ; 0,6 % des patients poursuivait leur travail ; 6,2 % étaient en arrêt de travail pour une période supérieure à 6 mois.

3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien

3.1 Facteurs de risque

a) *Génétiques*

L'agrégation familiale joue un rôle important dans l'épidémiologie de cette maladie et soutient l'hypothèse de facteurs génétiques impliqués dans l'étiologie de la fibromyalgie. En effet, une augmentation de l'incidence de la fibromyalgie a été retrouvée chez les parents et dans la fratrie des patients fibromyalgiques (52% ont des symptômes caractéristiques de fibromyalgie) (Pellegrino, Waylonis, & Sommer, 1989). Buskila et collaborateurs ont retrouvé que 28% des 58 enfants de 20 femmes souffrant de fibromyalgie répondaient aux critères ACR de fibromyalgie (Buskila, Neumann, Hazanov, & Carmi, 1996).

L'intérêt s'est porté sur la recherche de marqueurs génétiques en lien avec le métabolisme de la sérotonine devant de faibles niveaux de sérotonine retrouvés au niveau sanguin et dans le liquide céphalo-rachidien et devant l'efficacité des traitements qui inhibent la recapture de la sérotonine sur la FM. Les composants du système sont le récepteur 5HT-2A et le transporteur 5HTT. Offenbaecher et collaborateurs ont retrouvé une fréquence augmentée du génotype S/S du gène 5-HTT chez les patients versus contrôles (Offenbaecher, et al., 1999). Les gènes codant pour les sous-unités du récepteur sérotoninergique (HTR3A et HTR3B) ont été étudiés mais aucun polymorphisme n'a été retrouvé associé à la maladie (Frank, et al., 2004). Le système nerveux sympathique joue un rôle encore insuffisamment compris dans la pathogénèse de la douleur chronique, dont un aspect est lié aux bas niveaux observés de métabolites des catécholamines dans le liquide céphalo-rachidien chez les patients fibromyalgiques. Dans ce contexte, de nombreuses études ont porté sur des marqueurs génétiques liés au métabolisme des catécholamines, avec un accent particulier sur le gène codant pour la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Cette enzyme joue un rôle catabolique

important dans le métabolisme des catécholamines. Une association a été trouvée entre la fibromyalgie et le polymorphisme Val158Met de COMT, avec un effet dose-réponse du génotype de la COMT sur le nombre de points douloureux rapporté (Cohen, Neumann, Glazer, Ebstein, & Buskila, 2009). Une autre étude a montré que la fréquence des variations génétiques associées à une activité faible de l'enzyme COMT était significativement plus élevée chez les patients fibromyalgiques que chez les contrôles (Martínez-Jauand, et al., 2013). Les individus fibromyalgiques avec le génotype met/met ou les haplotypes HPS-APS montrent de plus haute sensibilité aux stimuli douloureux thermique et à la pression que les patients ayant l'haplotype LPS ou les allèles val.

Les conclusions de la méta-analyse de Lee et collaborateurs de 2012 ne retrouvent pas d'association entre les polymorphismes de 5-HTTLPR étudiés (allèle S/L) et la fibromyalgie, pas d'association entre les polymorphismes de COMT étudiés (polymorphisme Val158Met) et la fibromyalgie, par contre une association significative avec la fibromyalgie est retrouvée pour le polymorphisme 102T/C du récepteur 5-HT2A (Lee, Choi, Ji, & Song, 2012).

b) *Psychosociaux*

- Traumatismes dans l'enfance :

La prévalence des abus sexuels ou physiques dans l'enfance ou à l'âge adulte chez les patients fibromyalgiques est importante mais contrastée dans les études. Les patients présentant une fibromyalgie de l'étude de Boisset-Pioro et collaborateurs déclarent avoir subi un abus de façon générale dans 53% des cas, avec des résultats significatifs par rapport aux patients contrôles (patients de rhumatologie) pour les abus sexuels vie entière (17% chez les patients FM), les abus physiques (18% chez les patients FM), les abus combinés physiques et sexuels (17% chez les patients FM) (Boisset-Pioro, Esdaile, & Fitzcharles, 1995). Les auteurs retrouvent d'autre part une prévalence plus importante d'abus sexuel dans l'enfance chez les patients de clinique ayant une fibromyalgie par rapport aux patients souffrant d'autres maladies rhumatismales. Taylor et ses collègues retrouvent également une prévalence importante d'abus sexuels déclarés par leur population de 40 patientes fibromyalgiques (65% versus 52% pour les contrôles), mais sans différence significative entre les groupes (Taylor, Trotter, & Csuka, 1994). Une première méta-analyse de Paras et collaborateurs publiée en 2009 ne retrouve pas d'association significative entre un antécédent d'abus sexuel et un diagnostic de fibromyalgie vie entière (OR 1.61; 95% CI, 0.85-3.07; 4 études), mais retrouve toutefois une association significative entre les deux quand l'abus sexuel rapporté était avec

pénétration (OR, 3.35; 95% CI, 1.51-7.46; 2 études) (Paras, et al., 2009). Une autre méta-analyse de 2011 retrouve une association significative entre la fibromyalgie et les abus dans l'enfance, tels que l'abus sexuel (OR 1.94 [95% CI 1.36 –2.75], P = 0.0002; n = 10), l'abus physique (OR 2.49 [95% CI 1.81–3.42], P = 0.0001; n = 9), l'abus sexuel et/ou physique (OR 1.78 [95% CI 1.07–2.98], P = 0.03; 3 études) et l'abus sexuel aussi bien que physique (OR 2.02 [95% CI 1.06–3.87], P = 0.03; 3 études) (Häuser, Kosseva, Üceyler, Klose, & Sommer, 2011). Quand les traumatismes ont lieu à l'âge adulte, les auteurs retrouvent également une association significative entre la fibromyalgie et l'abus sexuel (OR 2.24 [95% CI 1.07–4.70], P = 0.03; n = 4), et l'abus physique (OR 3.07 [95% CI 1.01–9.39], P = 0.05; 4 études). L'association est donc retrouvée et a un impact important. En effet, Turk et collaborateurs ont montré que les patients fibromyalgiques “post-traumatiques” expérimentent un plus haut degré de douleur et une plus mauvaise qualité de vie (interférence dans la vie quotidienne intime, perte d'activité), en comparaison avec les patients fibromyalgiques “idiopathiques” (Turk, Okifuji, Sinclair, & Starz, 1996).

Des études ont montré qu'il existe un lien entre fibromyalgie et Etat de Stress Post-Traumatique (ESPT). L'étude de Cohen et collaborateurs a montré que près de 57 % des patients ayant une fibromyalgie ont un nombre significatif de symptômes d'ESPT (évitement, reviviscence, anxiété) (Cohen, Neumann, Haiman, Matar, Press, & Buskila, 2002).

- Caractéristiques de personnalité :

L'équipe du CHRU de Lille a publié en 2009 une étude sur 30 patients présentant une fibromyalgie pour lesquels ils réalisent une évaluation du profil de personnalité par la SCID-II (seule étude où les auteurs utilisent une échelle d'évaluation des personnalités avec critères DSM): ils retrouvent que 46,7 % des patients avaient au moins un trouble de la personnalité, parmi lesquelles la personnalité obsessionnelle-compulsive (30 %), dont le trait de « dévotion pour le travail » (très représenté) semble pouvoir être mise en lien avec la question de l'« hyperactivité prémorbide » des patients fibromyalgiques fréquemment retrouvée dans leur anamnèse, la personnalité borderline (16,7 %) et la personnalité dépressive (définie comme un mode envahissant de cognitions et de comportements dépressifs apparaissant à l'âge adulte) (16,7 %) ; mais un seul patient présentait une personnalité histrionique (Rose, et al., 2009). D'autre part, Van Houdenhove et collaborateurs ont observé que le début de la fibromyalgie est fréquemment relié à des formes extrêmes de perfectionnisme et à un style de vie hyperactif (Van Houdenhove, Neerinckx, Onghena, Lysens, & Vertommen, 2001).

Vural et collaborateurs ont évalué la personnalité d'un groupe de femmes fibromyalgiques par le questionnaire Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) en les comparant à des contrôles, ils retrouvent que les échelles d'hystérie et d'hypochondrie sont très élevées, l'échelle d'hystérie étant positivement corrélée à l'intensité des douleurs (Vural, Berkol, Erdogan, Kucukserat, & Aksoy, 2014).

L'alexithymie a été étudiée dans plusieurs études également. Sayar et collaborateurs en 2004 comparaient les scores d'alexithymie par la TAS-20 et de colère entre des patientes fibromyalgiques, des patientes souffrants d'une polyarthrite rhumatoïde et des contrôles: ils retrouvent une différence significative entre les patientes fibromyalgiques et les témoins sains sur les mesures de la difficulté à identifier les sentiments (une sous-échelle de la TAS) et sur le score total de la TAS (Sayar, Gulec, & Topbas, 2004). Ils retrouvent également une différence significative sur les mesures d'anxiété et de colère entre les groupes de fibromyalgiques versus patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde et versus contrôles sains. L'effet modérateur de l'alexithymie dans les relations entre symptômes physiques, détresse émotionnelle et douleur dans un groupe de patientes fibromyalgiques versus contrôles a été évalué par Martinez et collaborateurs en 2015 : dans le groupe des patientes, les scores de difficulté à identifier ses émotions et difficulté à décrire ses émotions de la TAS-20 étaient significativement corrélés avec une baisse de la qualité de sommeil, une plus forte anxiété et dépression, et une augmentation du catastrophisme de la douleur et de peur de la douleur (Martínez, Sánchez, Miró, Lami, Prados, & Morales, 2015). La difficulté à décrire ses émotions était significativement corrélée avec un vécu douloureux plus important et une plus importante vigilance à la douleur.

Toutefois, les évaluations de personnalité sont susceptibles d'être modifiées dans le temps : en effet, Fishbain et collaborateurs dans une revue structurée fondée sur des preuves de toutes les études disponibles sur l'effet de la douleur sur la mesure des caractéristiques de la personnalité ont montré une amélioration du score MMPI après un traitement de la douleur chez les patients fibromyalgiques (Fishbain, Cole, Cutler, Lewis, Rosomoff, & Rosomoff, 2006).

c) *Maladies infectieuses*

L'incidence de la fibromyalgie est retrouvée de façon plus importante chez les patients présentant une hépatite B chronique (Adak, et al., 2005), une hépatite C chronique (Rivera, de Diego, Trinchet, & García Monforte, 1997) et une maladie de Lyme (Dinerman & Steere,

1992). D'autres études ont également suggéré que la fibromyalgie peut être associée avec d'autres infections chroniques comme celle du virus lymphotrope des cellules T de type I (Cruz, Catalan-Soares, & Proietti, 2006), le parvovirus B19 (Leventhal, Naides, & Freundlich, 1991), le mycoplasme (Endresen, 2003). La survenue de la fibromyalgie suite à une infection par *Helicobacter Pylori* a également été proposée comme hypothèse, sous-tendue par des mécanismes inflammatoires extra-digestifs qui pourraient être provoqués par cette infection (Akkaya, et al., 2011). La prévalence des IgG *Helicobacter Pylori* recherchée par Akkaya et collaborateurs chez 65 patients fibromyalgiques était significativement plus importante que dans le groupe de 41 contrôles (67.7% versus 43.9%) (Akkaya, et al., 2011). Ces résultats sont également retrouvés dans la population égyptienne de 100 femmes fibromyalgiques de Olama et El-Arman, qui retrouvent de plus que la prévalence des signes cliniques de la fibromyalgie (douleurs, fatigue, raideur matinale, dysménorrhée, palpitations, changements d'appétit) était significativement plus élevée dans le groupe de patientes avec sérologie positive pour *Helicobacter Pylori* que le groupe avec sérologie négative (Olama & El-Arman, 2013).

3.2 Facteurs précipitants

a) *Physiques*

Sur les 939 patients fibromyalgiques évalués de l'étude de Jiao et collaborateurs, 27% ont rapporté un facteur déclenchant physique (un traumatisme physique chez 203 patients, une infection chez 53 patients) (Jiao, Vincent, Cha, Luedtke, Kim, & Oh, 2015). Harkness et collaborateurs dans une étude multicentrique sur 896 travailleurs nouvellement employés ont cherché à identifier les facteurs de stress physique qui pouvaient prédire le développement de douleurs généralisées (Harkness, Macfarlane, Nahit, Silman, & McBeth, 2004). A 12 mois, le taux de nouvelles douleurs corporelles étaient de 15% et à 24 mois à 12%. Les meilleurs facteurs prédictifs de l'apparition de douleurs étaient de tirer une charge de plus de 56kg (odds ratio [OR], 1.8; 95% IC 0.98-3.2) et de rester accroupi pendant plus de 15 minutes (OR, 2.0; 95% CI, 1.1-3.6). Ils n'évaluaient cependant pas le diagnostic de fibromyalgie.

b) *Stress psychologique*

Harkness et collaborateurs ont également investigué les facteurs de risque psychosociaux sur le lieu de travail et ont trouvé que l'insatisfaction du support social venant des collègues (OR,

2.2; 95% CI, 0.8 to 5.8) et un travail monotone (OR, 1.9; 95% CI, 1.1 to 3.2) étaient les meilleurs prédicteurs psychosociaux de l'apparition de douleurs corporelles généralisées, sans évaluer les critères diagnostiques de la fibromyalgie (Harkness, Macfarlane, Nahit, Silman, & McBeth, 2004). Nous n'avons pas trouvé d'études évaluant les facteurs précipitants de stress spécifiquement sur la fibromyalgie.

3.3 Facteurs de maintien

Le style de vie hyperactif a été retrouvé comme facteur de maintien dans la fibromyalgie (Van Houdenhove, Neerinckx, Onghena, Lysens, & Vertommen, 2001). L'hypervigilance somatique, des croyances erronées sur la maladie, un évitement des activités, des troubles du sommeil et les symptômes anxio-dépressifs ont été également identifiés comme facteurs de maintien (Van Houdenhove, 2003).

4. *Physiopathologie*

4.1 Sur le plan immunologique

Concernant les cytokines pro-inflammatoires dans le sérum, certaines études ont retrouvé des niveaux de l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 plus élevés chez les patients fibromyalgiques (témoin de l'élévation du taux d'IL-1), les niveaux de TNF- α ne sont pas retrouvés différents des contrôles (Wallace, Linker-Israeli, Hallegua, Silverman, Silver, & Weisman, 2001). Les études retrouvent un niveau plus élevé d'IL-8 chez les patients fibromyalgiques que chez les contrôles. On retrouve également des niveaux plus élevés d'IL-8 en intrathécal, soutenant l'idée que les symptômes de fibromyalgie pourraient être médiés par l'activation des cellules gliales (Kadetoff, Lampa, Westman, Andersson, & Kosek, 2012). L'élévation d'IL-6 est retrouvée de façon inconsistante dans les études. D'autre part, des auteurs ont retrouvé des niveaux élevés de cytokine IL-17A chez les patients fibromyalgiques avec des niveaux corrélés aux niveaux élevés d'IL-2, IL-4, IL-10 et IFN- γ (Pernambuco, et al., 2013).

Concernant les cytokines anti-inflammatoires, on retrouve des niveaux plus faibles de cytokine anti-inflammatoire IL-4 dans le sérum des patients fibromyalgiques, mais aucune relation n'a été faite entre les niveaux d'IL-10 et la fibromyalgie (Uceyler, Valenza, Stock, Schedel, Sprotte, & Sommer, 2006).

Tableau 1.7 : Fibromyalgie et cytokines (traduit en français)

Cytokine	Fonction	Résultats
IL-1RA	Récepteur de l'IL-1	Niveaux élevés
IL-1b/IL-1	Fièvre, hyperalgésie, fatigue, myalgie	Pas de différence
IL-2	Myalgies, dysfonction cognitive	Pas de différence
IL-4	Dépression, en lien avec maladie allergique	Niveaux diminués dans une étude, non reproduits dans les autres
IL-6	Hyperalgésie, fatigue, dépression, stress	Niveaux élevés
IL-8	Sommeil paradoxal, allodynie	Niveaux probablement élevés dans le sérum et le LCR
IL-10	Supprime la douleur rachidienne en augmentant le seuil	Niveaux augmentés dans une étude, non reproduits dans les autres
IL-17A	Médiateur de la réponse immunitaire Th17	Niveaux élevés
TNF α	Hyperalgésie, myalgie, fatigue, sommeil paradoxal, dépression	Pas de différence
IFN- γ	Fatigue, arthralgies, myalgies, troubles cognitifs	Pas de différence
MCP-1 (CCL2)	Dépression, protéine chimiotactique monocytaire	Pas de différence
Eotaxine (CCL11)	Protéine de recrutement des monocytes	Niveaux augmentés
HCC-4 (CCL16)	Protéine de recrutement des monocytes	Pas de différence
TARC (CCL17)	Protéine de recrutement des monocytes	Niveaux augmentés
PARC (CCL18)	Protéine de recrutement des monocytes	Pas de différence
MDC (CCL22)	Protéine de recrutement des monocytes	Niveaux augmentés
MIG (CXCL9)	Chimiotaxie des neutrophiles	Niveaux augmentés
I-TAC (CXCL11)	Chimiotaxie des neutrophiles	Niveaux augmentés

Source : (Rodriguez-Pintó, Agmon-Levin, Howard, & Shoenfeld, 2014)

4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA

Le niveau de cortisol plasmatique retrouvé est hétérogène dans les études : soit plus faible que les contrôles sains pour le cortisol libre urinaire des 24h et le cortisol basal total (Griep, Boersma, Lentjes, Prins, van der Korst, & de Kloet, 1998), soit sans différence par rapport aux contrôles sains (Griep, Boersma, & de Kloet, 1993), soit significativement plus élevé comparativement à des patients atteints d'une polyarthrite rhumatoïde (Catley, Kaell, Kirschbaum, & Stone, 2000). Fischer et collaborateurs retrouvent une association entre les fluctuations douloureuses au cours de la journée et le niveau de cortisol salivaire, indépendamment du niveau de stress perçu par les patients (Fischer, Doerr, Strahler, Mewes, Thieme, & Nater, 2016).

Adler et collaborateurs retrouvent une diminution de 30% de la réponse au test de l'hypoglycémie insulinique sur les mesures d'ACTH et d'épinéphrine chez les femmes fibromyalgiques pré-ménopausées par rapport aux témoins (Adler, Kinsley, Hurwitz, Mossey, & Goldenberg, 1999). Calis et collaborateurs retrouvent qu'au test à l'ACTH (Synacthène) faible dose (1 μ g), leurs patients fibromyalgiques ont un pic de cortisol plus bas que le plus

bas pic retrouvé chez les contrôles ; au test à la Métopirone, 95% des patients avaient un niveau de 11-deoxycortisol plus bas que le plus bas niveau retrouvé chez les contrôles (Calis, et al., 2004). Au test au CRH, les patients fibromyalgiques ont des taux augmentés d'ACTH mais un niveau de cortisol normal, suggérant une sensibilisation pituitaire associée à une insuffisance surrénale (Riedel, Layka, & Neeck, 1998). Wingenfeld et collaborateurs retrouvent des taux d'ACTH après freinage à la dexaméthasone faible dose qui ne présentent pas de différence significative entre le groupe de patients fibromyalgiques et le groupe contrôle, alors qu'ils présentent un niveau de suppression du cortisol qui est significativement plus élevé que chez les contrôles (Wingenfeld, Wagner, Schmidt, Meinlschmidt, Hellhammer, & Heim, 2007). De hauts taux de non-suppression au test de freinage minute à la dexaméthasone 1mg ont été retrouvés chez les patients fibromyalgiques, mais la non-suppression était associée à la dépression (Ataoglu, Ozcetin, Yildiz, & Ataoglu, 2003). Il n'y a pas d'anomalie structurelle retrouvée à l'imagerie des glandes surrénales, contrairement aux anomalies structurelles retrouvées dans l'hypocortisolisme central chronique (où la taille des glandes est diminuée) ou dans l'hyperactivation de l'axe HPA due à une infection active (où la taille des glandes augmente) (Calis, et al., 2004).

4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur

Tableau 1.8 : Mise au point : Généralités sur les mécanismes de perception de la douleur

Dans le modèle classique de la douleur, un stimulus est appliqué sur la peau ou un muscle et la stimulation sensorielle à partir des récepteurs nerveux dans ces tissus est transmise le long des fibres afférentes primaires (fibres nerveuses A et C) aux cornes dorsales de la moelle épinière. Le stimulus est ensuite transmis par des neurones de la moelle de second ordre qui se projettent dans le cerveau, bien que le message sensoriel puisse être altéré par des processus physiologiques au niveau des cornes dorsales. Par exemple l'activation des circuits descendants de l'inhibition de la douleur impliquant la noradrénaline, la sérotonine, les endorphines peut moduler la transmission douloureuse dans la moelle épinière.

Normalement, les fibres afférentes primaires transmettent leur potentiel d'action aux terminaisons pré-synaptiques dans les cornes dorsales de la moelle, où la substance P et des acides-aminés excitateurs comme le glutamate sont relargués. Ces neuropeptides se lient et activent les récepteurs post-synaptiques localisés sur les neurones de la transmission de la douleur de second ordre qui transmettent le message sensoriel aux différentes régions cérébrales qui incluent le thalamus, le cortex somatosensoriel et le système limbique. Les

cellules gliales jouent un rôle important dans les mécanismes de sensibilisation et de sensibilité accrue à la douleur.

Les études chez les patients atteints de fibromyalgie fournissent la preuve que l'augmentation centrale du stimulus sensoriel est associée à une sensibilité accrue à la douleur (Bradley, 2009). Gracely et collaborateurs retrouvent qu'approximativement un stimulus d'intensité plus faible de 50% est suffisant pour déclencher une douleur chez des patients fibromyalgiques comparativement aux contrôles ($p < 0.001$) (Gracely, Petzke, Wolf, & Clauw, 2002). Quand les contrôles sains sont exposés aux mêmes niveaux d'intensité qu'administrés aux patients, ils ne ressentent pas de douleur. Cette étude montre que la sensibilité accrue à la douleur par les patients fibromyalgiques est associée à une augmentation par le système nerveux central de faibles niveaux d'information sensorielle qui ne produisent pas de douleur chez le sujet sain. L'étude de Russell et collaborateurs indique que les symptômes douloureux de fibromyalgies pourraient aussi impliquer des aberrations dans le circuit descendant d'inhibition de la douleur (Russell, Michalek, Vipraio, Fletcher, Javors, & Bowden, 1992). Chez les patients fibromyalgiques, la fonction de ce système d'inhibition endogène de la douleur pourrait être affaiblie par des déficiences dans les niveaux de ces neurotransmetteurs au niveau du système nerveux central. Russell et collaborateurs retrouvent que les patients fibromyalgiques comparativement aux contrôles sains ont des niveaux sanguins plus faibles de sérotonine et des niveaux des métabolites de sérotonine, norépinephrine et dopamine plus faibles dans le LCR (Russell, Vaerøy, Javors, & Nyberg, 1992).

5. Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués

5.1 EEG

Hargrove et collaborateurs ont comparé les électroencéphalogrammes de 85 patients fibromyalgiques versus contrôles et retrouvent des différences à trois niveaux : une diminution de la puissance absolue spectrale dans les sites de mesures au niveau frontal, une élévation de la puissance spectrale des composantes de haute fréquence dans les sites de mesure frontal et central et une hypocohérence répandue dans les sites de mesure frontaux (Hargrove, Bennett, Simons, Smith, Nagpal, & Deering, 2010). Une corrélation négative significative a été retrouvée entre l'intensité de la douleur et l'amplitude des anomalies EEG.

Stevens et collaborateurs retrouvent que l'expérience subjective de différents degrés de douleur semble correspondre à des tracés EEG similaires chez les patients fibromyalgiques et chez des personnes saines sauf qu'ils surviennent plus tôt chez les patients. (Stevens, Batra, Kötter, Bartels, & Schwarz, 2000).

5.2 Potentiels évoqués sensoriels

Tableau 1.9 : Mise au point : Les potentiels évoqués laser

Les potentiels évoqués laser étudient le fonctionnement des voies de la sensibilité thermique et de la douleur des fibres, mais de petit calibre, c'est-à-dire, de petit diamètre. Malgré son usage moins fréquent, elle est actuellement la seule technique électrophysiologique non invasive qui étudie spécifiquement les fibres sensibles de petits calibres.

Des études ont utilisé les potentiels évoqués laser, méthode d'investigation spécifique pour les réseaux nociceptifs, et ont retrouvé une augmentation des réponses des zones corticales impliquées dans le processus de stimuli nocifs. De plus, un modèle d'habituation réduite sous des stimulations douloureuses répétées émerge chez les patients fibromyalgiques, sous-tendu par le phénomène de sensibilisation centrale (De Tommaso, et al., 2011).

6. Neuroimagerie

6.1 Structurelle

Les patients atteints de fibromyalgie présentent une diminution de la substance grise et du volume cérébral total à l'IRM comparativement aux contrôles (Kuchinad, Schweinhardt, Seminowicz, Wood, Chizh, & Bushnell, 2007). Chez les patients de 27 à 61 ans, la substance grise était diminuée d'un facteur 3 par rapport aux contrôles du même âge. Kuchinad et collaborateurs trouvaient une corrélation négative entre le volume de substance grise et la durée d'évolution de la maladie. Burgmer et collaborateurs en 2009 trouvaient à l'IRM 3T des volumes de substance grise diminués dans le cortex pré-frontal, l'amygdale, le cortex cingulaire antérieur, sans corrélation avec la durée d'évolution de la maladie, ce qui fait suggérer aux auteurs que les anomalies structurelles pourraient être une pré-condition à la sensibilisation centrale dans la fibromyalgie (Burgmer, et al., 2009). Jensen et collaborateurs retrouvent que les patients fibromyalgiques ont un volume cérébral total à l'IRM significativement plus faible que les contrôles ($t(37)=-3.6, p=0.001$) et des volumes de

substance grise corticale ($t(37)=-3.2, p=.003$), de substance grise sous-corticale ($t(37)=-2.7, p=.010$), de substance blanche corticale ($t(37)=-2.9, p=.006$) qui sont significativement plus faibles que les contrôles (Jensen, et al., 2013). Ils ont ensuite évalué la corrélation entre les scores de dépression (par l'échelle Beck Depression Inventory) et l'imagerie : ils retrouvent que l'amincissement cortical dans les régions du cortex pariétal et occipital est associé à des scores plus élevés du BDI. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les volumes cérébraux et l'échelle de dépression.

6.2 Fonctionnelle

Tableau 1.10 : Mise au point : Réseaux cérébraux

Le réseau du mode par défaut (RMD) désigne, en neurosciences, un réseau constitué des régions cérébrales actives lorsqu'un individu n'est pas focalisé sur le monde extérieur, et lorsque le cerveau est au repos, mais actif. Le réseau du mode par défaut impliquerait le lobe temporal médial, le cortex préfrontal médial, le cortex cingulaire postérieur, le précunéus et d'autres régions avoisinantes du cortex pariétal. La douleur est connue pour influencer la réponse du réseau du mode par défaut et les capacités cognitives. Quand on provoque une douleur aiguë expérimentale, cela désactive le RMD chez les sujets sains.

Le réseau d'attention exécutive implique le cortex cingulaire antérieur, le cortex frontal médial et le cortex préfrontal latéral. Il est impliqué dans les processus cognitifs de mémoire de travail et d'attention.

L'insula est l'une des régions cérébrales les plus activées dans les études de neuro-imagerie sur la douleur aiguë expérimentale. L'insula postérieure a été associée à l'encodage de l'intensité sensorielle, l'insula antérieure est davantage reliée à la dimension affective de la douleur, comme l'anxiété anticipatoire de la douleur.

Napadow et collaborateurs ont montré dans un premier temps une connectivité accrue entre le réseau du mode par défaut et l'insula chez les patients fibromyalgiques par rapport aux contrôles (Napadow, LaCount, Park, As-Sanie, Clauw, & Harris, 2010). D'autre part, ils retrouvent qu'une douleur spontanée plus importante au moment de l'IRM fonctionnelle était associée à une connectivité plus importante du réseau de mode par défaut à l'insula (dans les parties moyenne droite et antérieure) chez les patients. Pour le réseau d'attention exécutive,

une douleur plus importante était corrélée à une augmentation de la connectivité entre le réseau et l'insula (dans les parties antérieure droite, moyenne gauche et postérieure). Dans une autre étude utilisant une intervention non pharmacologique (acupuncture ou protocole placebo), cette même équipe retrouve que cette connectivité diminue suivant le succès de la thérapie réalisée (Napadow, Kim, Clauw, & Harris, 2012). Ils montrent également que la diminution de la douleur est positivement corrélée à la diminution de la connectivité intrinsèque entre le réseau du mode par défaut et l'insula antérieure. Jensen et collaborateurs en 2013 retrouvent une connectivité fonctionnelle régionale diminuée durant un protocole de douleur induite expérimentalement dans le cortex cingulaire antérieur rostral chez les patients fibromyalgiques comparativement aux contrôles, sans corrélation avec la durée de la maladie. Ils retrouvent un impact du score de dépression sur la connectivité fonctionnelle du noyau accumbens (corrélation négative).

Depuis quelques années et à l'aide de l'imagerie cérébrale, l'hypothèse d'un chevauchement des processus neuronaux qui sous-tendent la douleur physique et sociale est apparue. Le cortex cingulaire antérieur, notamment sa partie dorsale connue pour être activée dans les expériences de douleur physique (Price D. , 2000), est retrouvé également activé durant des expériences d'exclusion sociale (Eisenberger, Lieberman, & Williams, 2003). Les auteurs suggèrent que l'exclusion sociale produit un effet sur la douleur physique et morale et façon concomitante, mais le mécanisme engendré (hypersensibilité ou résistance) reste encore controversé selon les études (Bernstein & Claypool, 2012).

7. *Prises en charge*

7.1 Généralités

Tableau 1.11 : Les recommandations de la Haute Autorité de Santé de 2010 sur le syndrome fibromyalgique de l'adulte

(Haute Autorité de Santé, 2010)

Le choix des options de traitement non médicamenteux ou médicamenteux ne fait pas consensus, pas plus que les indications et le contenu des approches multi professionnelles, réalisées par certaines équipes, y compris en France, et décrites dans des recommandations étrangères. Les traitements médicamenteux sont symptomatiques. Aucun médicament n'a d'autorisation de mise sur le marché pour l'indication « fibromyalgie » en Europe et par

conséquent en France. Les médicaments sont insatisfaisants du point de vue des médecins et des patients. Ils n'apportent pas le soulagement espéré, et leurs effets secondaires entraînent des abandons de traitement ou un usage inadéquat. Les effets des stratégies de prise en charge non médicamenteuses sur les symptômes ne sont pas démontrés (quelques travaux sont disponibles de faible niveau de preuve et sur le court terme), et pourraient décliner avec le temps. Le développement de programmes d'éducation thérapeutique spécifiques est une hypothèse intéressante, en raison de la chronicité des symptômes et de la nécessité d'aider les patients à rechercher des ajustements, des adaptations pour réaliser les activités de la vie quotidienne, et acquérir la capacité à recourir judicieusement aux traitements médicamenteux et non médicamenteux. Les preuves de leur efficacité restent à apporter. De telles approches devraient faire l'objet, comme les autres, de travaux prospectifs. Des propositions pour la prise en charge du syndrome fibromyalgique ont été formulées et font l'objet de recommandations de bonnes pratiques étrangères, parce que les patients existent, expriment une plainte, demandent que leur souffrance soit entendue, recherchent une aide pour y faire face. Une approche, fondée sur des principes de participation du patient aux décisions qui le concernent (traitement, gestion des symptômes, etc.), de gradation des interventions en fonction de l'impact des symptômes sur l'accomplissement des activités de la vie quotidienne et des bénéfices observés des traitements proposés, serait de nature à éviter la dépendance et le mauvais usage des médicaments prescrits, la sous-estimation d'une éventuelle maladie psychiatrique associée non traitée, la réalisation d'investigations non nécessaires et des interventions médicamenteuses ou non médicamenteuses multiples, redondantes et d'efficacité non démontrée.

L'objectif dans le traitement de la fibromyalgie est de diminuer la douleur et d'améliorer le fonctionnement sans promouvoir la polymédication (Nampiaparampil & Shmerling, 2004). L'Académie Nationale de Médecine a établi un rapport sur la fibromyalgie dans lequel les auteurs expliquent que les patients, dont l'approche est souvent complexe et la prise en charge difficile, ne doivent pas être rejetés, mais au contraire pris en charge de façon individualisée et le plus souvent multidisciplinaire (rhumatologue, psychiatre, rééducateur) (Menkès & Godeau, 2007). Dans tous les cas, le maintien d'une activité professionnelle est souhaitable et doit tenir compte de la gêne fonctionnelle, en adaptant le poste et les horaires de travail.

7.2 Pharmacologiques

a) *Dans les recommandations françaises et internationales*

Il existe de nombreuses recommandations des sociétés savantes internationales pour la prise en charge de la fibromyalgie: l'European League Against Rheumatism (EULAR), Santé Canada (2003), l'American Pain Society (2005), la Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Schmerztherapie (2008). C'est surtout dans les recommandations de l'EULAR qu'on retrouve des recommandations pharmacologiques : ils recommandent l'utilisation des antidépresseurs amitriptyline, fluoxétine, duloxétine, milnacipran, mocobemide et pirlindole qui diminuent la douleur et améliorent le fonctionnement (Carville, et al., 2007). Le tropisetron, le pramipexole et la pregabaline réduisent la douleur et sont également recommandés. Ils recommandent de plus la prescription de tramadol dans la gestion de la douleur, mais ces recommandations datent de 2007 et sont en partie remises en question.

De façon générale, les recommandations préconisent de ne pas prescrire d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ni d'opioïdes forts ni de corticostéroïdes. Elles préconisent la prescription des antidépresseurs tricycliques, des anti-épileptiques et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et noradrénaline (IRSNa).

b) *Dans la littérature*

Une première revue de la littérature réalisée en 2009 montre une efficacité de la duloxétine et du milnacipran dans la fibromyalgie, comme alternative aux antidépresseurs tricycliques qui présentent un profil de tolérance difficile même à faibles doses et dont l'effet n'est pas prouvé sur le long terme (Mease, 2009). Une revue Cochrane a été réalisée en 2014 sur les traitements par IRSNa dans la fibromyalgie : la duloxétine et le milnacipran montrent un léger avantage dans la réduction de la douleur par rapport au placebo, mais ne montrent pas de supériorité concernant la fatigue ou la qualité de vie, les taux d'abandon à cause des effets indésirables étaient plus importants que pour les groupes placebo (Häuser, Urrútia, Tort, Uçeyler, & Walitt, 2013). La venlafaxine d'autre part a fait l'objet d'une revue de la littérature, et retrouve une efficacité modeste, mais l'évaluation est limitée par des études de faibles effectifs, sans contrôle, sans aveugle, avec des posologies de venlafaxine variables (VanderWeide, Smith, & Trinkley, 2015).

Une revue très récente de la littérature reprend tous les traitements utilisés dans la fibromyalgie (Calandre, Rico-Villademoros, & Slim, 2015). Les auteurs expliquent que peu des traitements recommandés dans la fibromyalgie ont le support d'au moins 2 essais

cliniques montrant leur efficacité dans cette indication. La prégabaline (Lyrica), la duloxétine (Cymbalta) et le milnacipran (Ixel) ont été évalués dans des essais cliniques de haute qualité, randomisés en double aveugle et sur le long terme, qui prouvent le maintien de leur efficacité au cours du temps. Ces trois médicaments doivent être considérés comme les traitements pharmacologiques de 1^{ère} ligne de la fibromyalgie. Ils sont tous trois efficaces sur la douleur, mais chacun améliore d'autres symptômes : la prégabaline améliore les troubles du sommeil, la duloxétine améliore les symptômes dépressifs et le milnacipran améliore la fatigue. L'amitriptyline à faibles doses a été beaucoup étudiée mais sur des échantillons de faible taille et dans des essais de faible qualité. Elle montre toutefois une efficacité équivalente aux 3 molécules citées précédemment sur les symptômes douloureux et de fatigue dans 2 méta-analyses et avec un profil de tolérance qui est également équivalent. Toutefois seul le milnacipran a montré un effet sur la qualité de vie.

Une étude randomisée contrôlée sur 120 patients a montré l'efficacité de la quetiapine (Xeroquel) augmentée à des doses de 150 à 300 mg/jour sur les dimensions de dépression, douleur et qualité de vie chez des patients répondant aux critères de fibromyalgie avec un trouble de l'humeur dépressif comorbide (McIntyre, Paisley, Kouassi, & Gendron, 2014). Une étude sur l'olanzapine (Zyprexa) a montré des effets bénéfiques sur la douleur de 51 sujets, mais un 53% des patients ont interrompu le traitement à cause des effets secondaires (Freedendfeld, Murray, Fuchs, & Kiser, 2006). Une étude non contrôlée prospective a évalué l'efficacité de l'agomelatine (Valdoxan) chez 23 patients présentant un diagnostic de fibromyalgie et une symptomatologie dépressive évaluée de modérée à sévère par l'échelle BDI : les auteurs retrouvent une efficacité significative sur le score de BDI mais avec une taille d'effet très faible (effect size= -0.41), sur l'intensité de la douleur et le score de sévérité de fibromyalgie mais également avec des tailles d'effet faibles (Calandre, Slim, Garcia-Leiva, Rodriguez-Lopez, Torres, & Rico-Villademoros, 2014).

Concernant le tramadol, il a montré une plus grande efficacité sur la douleur que le placebo (Russell, Kamin, Bennett, Schnitzer, & Green, 2000) et en association avec du doliprane, il diminue la douleur et améliore le fonctionnement physique (Bennett, Kamin, Karim, & Rosenthal, 2003). Il est toutefois fréquemment interrompu en raison de ses effets secondaires (19% des patients).

Enfin d'autres traitements ont montré leur efficacité dans des études : le tropisétron antagoniste des récepteurs 5-HT₃ (administré à la dose de 5 mg par jour pendant 10 jours), évalué par Farber et collaborateurs dans une étude randomisée en double aveugle, montre une efficacité sur les scores de douleur (Färber, et al., 2001). Ces résultats sont confirmés sur une

durée plus longue de 28 jours dans l'étude de Haus et collaborateurs (Haus, Varga, Stratz, Späth, & Müller, 2000). Un essai randomisé contrôlé en double aveugle a montré l'efficacité du pramipexole (un agoniste dopaminergique) reçu pendant 14 semaines sur la douleur mais les patients poursuivaient leurs traitements habituels (Holman & Myers, 2005). Une étude randomisée contrôlée sur des perfusions de kétamine (inhibiteur du glutamate au niveau des récepteurs NMDA) n'a pas montré d'effet significatif sur la douleur sur le long terme, les effets antalgiques étaient observés uniquement juste après la perfusion (Noppers, et al., 2011). Une étude randomisée en cross-over évaluant également la kétamine sur 3 jours d'administration en intraveineuse n'a pas montré de supériorité significative de la kétamine par rapport au placebo (Muller, et al., 2005). Il existe cependant un sous-groupe de patientes « répondeuses » (45 % de l'effectif) qui sont soulagées à plus de 30 % pour plus de deux mois. L'efficacité du modafinil sur la fatigue liée à la fibromyalgie a été évaluée dans quelques études ; il s'est notamment montré efficace sur la fatigue et le fonctionnement global chez 4 patients dans une étude ouverte (Schaller & Behar, 2001). Le sodium oxybate s'est lui aussi montré efficace sur la douleur, la fatigue et le sommeil, dans une étude randomisée contrôlée en double aveugle réalisée sur 18 patients (Scharf, Baumann, & Berkowitz, 2003).

7.3 Non pharmacologiques

a) *Psychothérapies*

L'efficacité de la psychoéducation a été évaluée dans l'étude de Luciano et collaborateurs, qui ont testé un programme de psychoéducation comprenant 5 sessions d'informations sur la maladie et 3 sessions d'exercices de relaxation sur une population de 216 fibromyalgiques dans un essai randomisé contrôlé versus soins courants (Luciano, et al., 2013). Ils retrouvent une efficacité sur le fonctionnement global, notamment sur les dimensions de douleur et de fatigue. Dans les recommandations de l'American Pain Society, la thérapie cognitivo-comportementale est proposée pour réduire la douleur, améliorer le sentiment d'efficacité personnelle du patient et améliorer son fonctionnement global (grade A) ; les exercices physiques aérobie de modéré à intense sont encouragés deux à trois fois par semaine (grade A) (Buckhardt, et al., 2005). La durée et l'intensité de l'exercice physique, leur progressivité sont définies en fonction du niveau de chaque patient (consensus professionnel) ; un renforcement musculaire est préconisé deux fois par semaine (grade B). Les exercices répétés et réguliers doivent être encouragés pour maintenir les gains induits par l'exercice (grade B). D'autres thérapeutiques sont proposées pour soulager la douleur comme l'hypnose clinique et

le biofeedback (grade B), l'acupuncture (grade C), la manipulation chiropratique, le massage thérapeutique (grade B) et la balnéothérapie (grade A).

Une méta-analyse Cochrane sur 23 études randomisées contrôlées évaluant la TCC dans la fibromyalgie montre que la TCC a fourni un petit avantage supplémentaire par rapport aux interventions contrôles pour réduire la douleur, l'humeur négative et l'invalidité, à la fin du traitement et sur le suivi à long terme (Bernardy, Klose, Busch, Choy, & Häuser, 2013). Les patients ayant bénéficié de la TCC rapportent une diminution de la douleur de 0,5 points à la fin du traitement (6,3% d'amélioration absolue) et à 0,6 points six mois après la fin du traitement sur une échelle de 0 à 10 (4,2% d'amélioration absolue). Une autre revue de la littérature et méta-analyse sur les TCC a montré une efficacité significative de cette technique sur l'humeur dépressive et sur la douleur ressentie par les patients après le traitement et durant le suivi, par contre aucun effet significatif n'était retrouvé sur les dimensions de douleur, sommeil, fatigue et qualité de vie après le traitement et durant le suivi (Bernardy, Füber, Köllner, & Häuser, 2010). La thérapie d'acceptation et d'engagement (thérapie ACT faisant partie de la 3^{ème} vague des TCC) a montré son efficacité dans une étude randomisée contrôlée réalisée sur 48 patientes fibromyalgiques sur les dimensions d'anxiété et dépression mais sans efficacité sur la douleur (Jensen, et al., 2012).

Un essai contrôlé randomisé en simple aveugle a évalué l'efficacité du Tai-Chi sur le Fibromyalgia Impact Questionnaire à 12 semaines (Wang, et al., 2010). Ils retrouvent qu'à 12 semaines le groupe de patients fibromyalgiques bénéficiant des séances de Tai-Chi a une baisse significative du score de FIQ par rapport aux contrôles.

b) *Traitements électriques*

La rTMS a montré une efficacité sur la douleur dans un protocole de 20 sessions à une intensité de 10Hz chez les patients fibromyalgiques, qui se maintient 4 semaines après la séance finale (Tzabazis, Aparici, Rowbotham, Schneider, Etkin, & Yeomans, 2013). Une revue de la littérature de 2014 reprend les études de rTMS réalisées chez les patients fibromyalgiques ou avec des douleurs chroniques, avec des stimulations appliquées soit sur le cortex pré-frontal soit sur le cortex moteur et montre une efficacité sur l'intensité des douleurs dans la plupart des études (Li, Su, Hsieh, & Ho, 2013).

La stimulation transcrânienne par courant direct (tDCS), une technique d'électrostimulation du cerveau qui permet de moduler l'excitabilité corticospinale, appliquée sur le cortex moteur primaire a également été évaluée dans un essai clinique randomisé contrôlé: 5 sessions de 20

minutes ont été réalisées et une baisse de 13,6% de l'intensité de la douleur a été retrouvée chez les patients fibromyalgiques (versus seulement 1,70% chez les contrôles ayant reçu une fausse stimulation) (Fagerlund, Hansen, & Aslaksen, 2015). Un récent essai randomisé contrôlé réalisé sur 45 patients en double aveugle a évalué l'efficacité d'un traitement combiné par tDCS et exercice aérobie pendant 4 semaines (la tDCS avait lieu tous les jours pendant une semaine, les exercices 3 fois par semaine pendant 4 semaines) et a montré une efficacité supérieure sur la douleur, l'anxiété et l'humeur, versus le traitement par exercice aérobie seul et versus le traitement par tDCS seul (Mendonca, Simis, Grecco, Battistella, Baptista, & Fregni, 2016).

L'électroconvulsivothérapie (ECT) a montré une efficacité sur la dimension dépressive mais pas sur les échelles de douleur chez 13 patients ayant une fibromyalgie avec un épisode dépressif majeur comorbide, dans un protocole de 8 séances d'ECT réalisée en unilatéral (Huuhka, Haanpää, & Leinonen, 2004). Une autre étude réalisée cette fois sur 15 patients présentant une fibromyalgie sans épisode dépressif majeur a montré une amélioration significative sur les échelles de douleurs avec 6 sessions d'ECT bilatérale (Usui, et al., 2006).

C. Syndrome de fatigue chronique (SFC)

1. Nosographie/ critères diagnostiques

1.1 Description clinique

Les critères diagnostiques du SFC se fondent sur la classification du Center of Diseases Control, publiée initialement par Holmes et collaborateurs en 1988 et qui a été remaniée en 1994. Ces critères ont surtout, comme ceux de l'ACR pour la FM, des objectifs de recherche clinique et fondamentale.

Tableau 1.12 : les critères de Fukuda

- Fatigue persistante:
 - Depuis plus de 6 mois (enfants 3 mois)
 - Nouvelle ou à début précis
 - Sans lien avec une activité physique intense, mais augmentée par les exercices physiques modérés (à la différence des états dépressifs)
 - Non améliorée par le repos
 - Avec une baisse importante des performances antérieures : professionnelles, sociales,

scolaires, personnelles

- Persistance d'un épuisement continu sévère, inexpliqué ou rechutes depuis plus de 6 mois, entraînant la réduction, voire l'abandon de toutes les activités, augmenté par les exercices physiques modérés (à la différence des états dépressifs).
- Absence de cause identifiée à cet épuisement spectaculaire.
- Associée à au moins 4 des symptômes suivants qui n'ont pas précédé la fatigue :
 - État subfébrile
 - Maux de gorge
 - Ganglions cervicaux ou axillaires sensibles
 - Myalgies
 - Arthralgies migratrices
 - Faiblesse musculaire inexpliquée
 - Épuisement durable même après un effort très léger
 - Céphalée d'un nouveau genre, de nouvelle localisation ou de nouvelle intensité
 - Sommeil non réparateur
 - Troubles de la mémoire ou de la concentration
 - Troubles visuels transitoires

Dans la dixième édition de la « Classification Internationale des Maladies » (CIM-10) (Organisation Mondiale de la Santé, 1993), le SFC est classé en tant que trouble du système nerveux (G93.3), permettant ainsi de le coder à la fois comme d'origine neurologique et psychiatrique.

Le diagnostic nécessite un examen clinique complet et un bilan biologique précisé ci-dessous.

Tableau 1.13 : Bilan biologique minimal d'un syndrome de fatigue chronique

Tableau 4 Bilan biologique minimal d'un SFC [46]. <i>Chronic Fatigue Syndrome biological work-up [46].</i>
NFS Plaquettes
VS
Glycémie à jeun, urée, créatinine, ionogramme sanguin
Protides totaux, albumine, électrophorèse des protéines sériques
Transaminases, phosphatases alcalines, gamma GT, bilirubine totale
Bandelette urinaire, protéinurie des 24 heures
Calcémie, phosphorémie
TSH
Sérologies virales (A, B, HIV) si contexte, facteurs de risque
Pas d'autres investigations biologiques ou d'imageries systématiques si on soupçonne un SFC.

Source : (Mathieu, 2009)

1.2 Recouvrement diagnostique et comorbidités

a) *Association avec d'autres troubles fonctionnels*

L'association avec la fibromyalgie a déjà été abordée précédemment. D'autre part, l'association avec le Syndrome de l'Intestin Irritable n'est pas rare : 51% des SFC ont un SII dans les études, et une unique étude rapporte une prévalence de 14% de SFC chez les patients SII (Whitehead, Palsson, & Jones, 2002). Dans une revue de la littérature de 2015, 21 à 32% des patients présentant un syndrome de fatigue chronique rapportent des symptômes du trouble de l'articulé temporo-mandibulaire (Robinson, Durham, & Newton, 2015).

b) *Association avec des troubles psychiatriques*

Dans leur étude, Cella et collaborateurs retrouvent que 14% des patients SFC ont un diagnostic de trouble anxieux, 14% ont un diagnostic de SFC et de trouble dépressif et 18% ont un diagnostic de SFC comorbide d'un trouble dépressif et d'un trouble anxieux (Cella, White, Sharpe, & Chalder, 2013). De plus, la comorbidité avec un Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité a également été retrouvée : dans leur étude, Saez Francas et collaborateurs retrouvent que 29.7% des 158 patients SFC présentaient un diagnostic de TDAH dans l'enfance si il était investigué et dans 20.9% des cas (de l'échantillon total), le diagnostic persistait à l'âge adulte (Sáez-Francàs, et al., 2012). Les patients SFC avec un TDAH ont des profils psychopathologiques plus sévères avec de plus hauts scores de façon significative sur les échelles d'anxiété, dépression et de risque suicidaire.

1.3 Symptômes associés

a) *Troubles cognitifs*

Des troubles de la mémoire sont rapportés chez 75% des patients en moyenne, des difficultés d'attention et de concentration sont rapportées par 87% des patients en moyenne (Schmaling & Betterton, 2015). Une revue de la littérature et méta-analyse de 2010 a montré que les patients SFC ont des altérations de la vitesse de traitement de l'information simple et complexe et des difficultés sur les tâches qui requièrent la mémoire de travail sur un temps prolongé (Cockshell & Mathias, 2010). Les 50 patients SFC évalués par des bilans neuropsychologiques ont une vitesse de traitement de l'information significativement plus altérée que les contrôles et ces altérations ne sont pas corrélées aux symptômes psychiatriques (dépression, anxiété), ni à la sévérité des symptômes de SFC, ni au retentissement fonctionnel

(Cockshell & Mathias, 2013). Mais ils montrent des résultats comparables aux contrôles sur les tests de mémoire, d'attention, de capacités verbales et visuo-spatiales.

b) *Troubles du sommeil*

Le sommeil non réparateur est un des critères mineurs du SFC et il est rapporté dans les études chez 87 à 95% des patients, mais il est très compliqué à objectiver en pratique, et aucun corrélât physiopathologique robuste n'a été identifié pour démontrer qu'il y avait un déficit dans la fonction du sommeil responsable de ces symptômes (Mariman, Vogelaers, Tobback, Delesie, Hanouille, & Pevernagie, 2013). L'investigation du sommeil par polysomnographie réalisée auprès d'un échantillon de jumeaux (avec un jumeau SFC versus un jumeau sain) ne retrouve pas de différence significative (Ball, Buchwald, Schmidt, Goldberg, Ashton, & Armitage, 2004). Decker et collaborateurs retrouvent également une architecture du sommeil conservée dans les polysomnographies de patients SFC versus témoins, et pensent que la fatigue et le sommeil non réparateur, symptômes d'éveil des patients SFC, pourraient être la conséquence d'une perturbation de l'homéostasie du sommeil plutôt qu'un trouble du sommeil primaire (Decker, Tabassum, Lin, & Reeves, 2009). Les troubles du sommeil primaire (insomnie primaire, syndrome d'apnée du sommeil, narcolepsie) constituent des diagnostics différentiels de SFC et peuvent être retrouvés chez des patients initialement diagnostiqués avec un SFC : la réalisation de polysomnographies dans une population de patients étiquetés SFC retrouve que 18% des patients présentaient en fait un trouble du sommeil primaire sévère (Reeves, et al., 2006).

c) *Symptômes dysautonomiques*

Une revue de la littérature réalisée en 2014 s'est intéressée aux études sur les dysfonctions du système nerveux autonome chez les patients présentant un syndrome de fatigue chronique : la réponse dynamique de la fréquence cardiaque au test d'inclinaison diffère entre les patients et les contrôles, avec une fréquence cardiaque plus élevée chez les patients (Van Cauwenbergh, Nijs, Kos, Van Weijnen, Struyf, & Meeus, 2014). Ces résultats vont dans le sens de l'existence d'une comorbidité du syndrome de fatigue chronique avec le syndrome de tachycardie posturale orthostatique retrouvée chez 11% des patients SFC d'une cohorte australienne notamment (Reynolds, Lewis, Richardson, & Lidbury, 2014).

2. *Epidémiologie et retentissement fonctionnel*

2.1 Epidémiologie

Les études épidémiologiques en population générale et en soins primaires rapportent des taux de prévalence du syndrome de fatigue chronique entre 0.2 et 2.6% (Reid, Chalder, Cleare, Hotopf, & Wessely, 2000). Le sexe ratio est en faveur des femmes (80% de femmes), mais les taux sont comparables entre les différents groupes socio-économiques et ethniques.

Concernant l'évolution et le pronostic de la maladie, une revue systématique récente du pronostic du syndrome de fatigue chronique a montré que le rétablissement complet sans traitement est rare, mais la plupart des études pronostiques ont été effectuées dans des centres spécialisés et donc avec une prévalence probablement plus importante de cas graves (Cairns & Hotopf, 2005). La durée de suivi des études pronostiques variait de 1 an à 5 ans. Le taux de récupération moyen était de 5% (entre 0-31%) et le taux d'amélioration médiane de 39,5% (entre 8-63). Une évolution plus favorable est associée à une fatigue moins sévère au départ et au fait que le patient n'attribue pas la maladie à des causes physiques, alors que la présence d'un trouble psychiatrique est prédictif une évolution moins favorable (Prins, van der Meer, & Bleijenberg, 2006). Chez les enfants et les adolescents, le pronostic du SFC semble être meilleur, avec une récupération complète ou partielle dans 60 % à 80 % des cas à court ou moyen terme (Wyller, 2007).

2.2 Retentissement

Chez les adultes, le pronostic va dépendre de la sévérité du tableau clinique : jusqu'à 40% des patients présentant des cas peu graves de SFC vont s'améliorer, mais le pronostic est plus sombre pour les cas sévères, dont seulement une minorité (<10%) va revenir à un niveau de fonctionnement semblable à celui avant la maladie (Joyce, Hotopf, & Wessely, 1997). Dans les études réalisées chez les enfants, on retrouve un retentissement important dans la plupart des domaines avec une inactivité marquée, un temps au lit prolongé, un absentéisme scolaire et une perte de contact avec les groupes de pairs (Garralda & Rangel, 2002).

3. *Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien*

3.1 Facteurs de risque

a) *Génétiques*

Chez les enfants et adolescents, plusieurs études ont montré une vulnérabilité génétique du SFC : Bell et collaborateurs retrouvent qu'avoir un membre de sa famille avec des symptômes de SFC est un prédicteur important de développer un SFC chez des étudiants new-yorkais (RR= 35.9) (Bell, Cookfair, Bell, Reese, & Cooper, 1991). Crawley et Sterne rapportent que 20% des 211 jeunes présentant un SFC ont un parent du 1^{er} degré qui a un SFC (Crawley & Sterne, 2009).

Sommerfeldt et collaborateurs ont étudié 53 patients SFC et retrouvent des différences significatives dans la fréquence des génotypes entre le groupe SFC versus témoins, notamment dans deux single nucleotide polymorphism (SNP) de COMT et du récepteur B2 adrénergique, associés à l'activité enzymatique (Sommerfeldt, Portilla, Jacobsen, Gjerstad, & Wyller, 2011). Le syndrome de fatigue chronique peut être associé à une variabilité génétique dans les gènes importants pour la signalisation de la sérotonine (Goertzel, Pennachin, de Souza Coelho, Gurbaxani, Maloney, & Jones, 2006). Par rapport à l'allèle S (short), l'allèle L (long) du 5-HTTLPR (polymorphisme fonctionnel au niveau du gène du transporteur de la sérotonine) a été associé à un risque plus élevé de SFC (Narita, et al., 2003).

Un cluster de gènes bien défini, dont les expressions d'ARNm sont significativement différentes chez certains patients présentant un SFC, a également été identifié: le gène codant pour le granzyme dans les lymphocytes T ou dans les Natural Killer (GZMA), les gènes régulateurs d'énergie (ATP5J2, COX5B et DBI), les sous-unités du protéasome (PMSA3 et PMSA4), la protéine putative inhibitrice de la kinase c (HINT), la GTPase (ARHC, un membre de la famille du gène homologue de ras), et les transducteurs de signal et activateurs de la transcription 5A (STAT5A) (Saiki, et al., 2008)

b) *Facteurs psychosociaux*

• Traumatismes dans l'enfance :

La présence de traumatismes dans l'enfance a été retrouvée de façon plus importante chez les patients SFC qu'en population générale : l'échantillon de 136 patients SFC de Saez-Francas et collaborateurs retrouve la présence de 33.1% de traumatismes dans l'enfance investigués par le Childhood Trauma Questionnaire, le plus fréquent d'entre eux était la négligence

émotionnelle (Sáez-Francàs, et al., 2015).

Une association est retrouvée entre syndrome de fatigue chronique et état de stress post-traumatique. En effet, les participants présentant un antécédent de ESPT étaient plus de 8 fois susceptibles de rapporter un antécédent de SFC, selon une étude réalisée dans un registre de jumeaux (Dansie, Heppner, Furberg, Goldberg, Buchwald, & Afari, 2012). Cette association est atténuée mais significative après ajustement sur des facteurs familiaux.

- Caractéristiques de personnalité :

Le névrosisme est retrouvé comme une des dimensions les plus associées au SFC de façon consistante (Taillefer, Kirmayer, Robbins, & Lasry, 2003) (Sáez-Francàs, et al., 2014). Des résultats plus faibles au score d'extraversion du modèle Big Five sont également retrouvés (Poeschla, Strachan, Dansie, Buchwald, & Afari, 2013).

Dans une étude réalisée sur 40 adolescents atteints d'un SFC versus contrôles, Van De Putte et collaborateurs retrouvent d'une part que 30% des patients SFC remplissent les critères d'alexithymie, mais sur des enfants présentant de plus hauts scores aux échelles d'anxiété et dépression, et d'autre part ne retrouvent pas de différence dans le délai de guérison entre les groupes avec ou sans alexithymie (van de Putte, Engelbert, Kuis, Kimpen, & Uiterwaal, 2007). Des altérations sur le sous-score de « difficultés à identifier ses sentiments » sont retrouvées chez les patients SFC (Sepede, et al., 2011). On ne retrouve pas de corrélation entre alexithymie et l'évolution des symptômes du SFC chez les adultes (Friedberg & Quick, 2007). Comparés à des patients souffrants de polyarthrite rhumatoïde, Wood et Wessely retrouvent des scores significativement plus bas à la TAS-20 (échelle d'alexithymie) chez les SFC, après ajustement sur les scores de BDI (Wood & Wessely, 1999).

c) *Pathologies non-fonctionnelles*

Un terrain de migraine augmente le risque de développer un SFC : le risque est 1.5 fois plus élevé dans la cohorte de migraineux par rapport à la cohorte contrôle dans l'étude rétrospective de Lau et collaborateurs (Lau, Lin, Chen, Wang, & Kao, 2015).

3.2 Facteurs précipitants

a) *Physiques*

Le syndrome de fatigue chronique débute souvent après un épisode infectieux aigu ou un

syndrome grippal. L'étude de cohorte prospective de Hickie et collaborateurs retrouve que 11% des 253 patients ayant eu une infection aigüe à EBV, Ross River virus ou fièvre Q ont les critères de SFC à 6 mois, avec comme facteur prédictif significatif retrouvé la sévérité de l'infection aigüe, mais pas les facteurs démographiques (âge, sexe, niveau d'éducation), psychologiques (antécédents psychiatriques, épisode psychiatrique intercurrent, niveau de névrosisme) ou microbiologiques (sérologies EBV, RRV, fièvre Q) évalués (Hickie, et al., 2006). Katz et collaborateurs ont évalué et suivi 301 jeunes de 12 à 18 ans après une infection mononucléosique et retrouvent que 13% ont les critères de SFC à 6 mois, 7% à 12 mois, 4% à 24 mois (Katz, Shirasishi, Mears, Binns, & Taylor, 2009). Magnus et collaborateurs ont trouvé un risque deux fois plus important de développer un SFC après une grippe H1N1 mais aucune association entre l'incidence de SFC et le vaccin antigrippal, suggérant que c'est l'infection aigüe et non la stimulation antigénique (induite également par le vaccin) qui serait en cause dans le déclenchement d'un SFC (Magnus, et al., 2015). Naess et collaborateurs retrouvent qu'au moins 5% des personnes ayant souffert d'une gastroentérite aigüe par Giardiase présentent des tableaux cliniques similaires à ceux décrits du SFC (Naess, Nyland, Hausken, Follestad, & Nyland, 2012).

b) *Stress psychologique*

Des événements de vie difficiles comme la perte d'une personne importante ou d'un emploi ont été retrouvés comme facteurs précipitants du trouble de façon plus importante chez les 64 patients que chez les témoins dans les 3 mois précédant le trouble (OR = 9, 95% CI 3.2 to 25.1) et dans l'année précédente (OR = 4.3, 95% CI 1.8 to 10.2) (Hatcher & House, 2003). Les auteurs se sont d'autre part intéressés à la notion du dilemme, dans lequel l'individu doit choisir entre deux alternatives non souhaitées, et observent que dans les 3 mois avant l'apparition des troubles, 19 des 64 patients (30%) ont connu un dilemme, alors qu'aucun des contrôles n'en rapporte.

3.3 Facteurs de maintien

Gray et Rutter montrent que la focalisation sur ses symptômes est associée à une plus mauvaise qualité de vie dans une étude menée chez des adolescents (Gray & Rutter, 2007). Des facteurs de stress psychosociaux et de détresse émotionnelle peuvent également exacerber les symptômes de SFC (Gaab, et al., 2005). Avoir des ressources de coping (optimisme et support social) prédit moins de rechutes (Lutgendorf, et al., 1995). Les équipes

évaluant la thérapie cognitivo-comportementale se sont également intéressées aux facteurs prédictifs et ont retrouvé que le prédicteur clé était le traitement des émotions, comprenant notamment l'expression, la reconnaissance et l'acceptation de la détresse émotionnelle chez le patient (Godfrey, Chalder, Ridsdale, Seed, & Ogden, 2007).

4. Physiopathologie

4.1 Sur le plan immunologique

La réduction de l'activité des lymphocytes NK est le résultat le plus prédominant et consistant retrouvé dans les études d'immunologie sur le SFC et confirmée dans les études longitudinales (Brenu, et al., 2012). D'autres paramètres présentent des altérations comme les cellules T régulatrices, les cellules NKT, les cellules T CD8+ et les cytokines (Brenu, et al., 2011) (Klimas, Salvato, Morgan, & Fletcher, 1990). Les études longitudinales permettent d'explorer la consistance de paramètres de l'immunité qui pourraient constituer des biomarqueurs potentiels de la maladie. Toutefois, des différences seraient retrouvées selon l'intensité du SFC : Hardcastle et collaborateurs séparent d'une part le groupe de SFC « modéré » (pouvant sortir du domicile, ayant conservé un emploi même partiel) qui présente une baisse significative de l'IL-6 comparativement aux groupes sévères et témoins et d'autre part le groupe de SFC « sévère » (patients confinés à la maison, incapables de maintenir un emploi) qui présente une baisse significative de l'IL-1 β , une hausse significative de l'IL-7 et l'IL-8 et de l'INF- γ comparativement aux groupes modérés et témoins (Hardcastle, et al., 2015). Brenu et collaborateurs montrent une augmentation significative de l'IL-10, l'IFN- γ , le TNF- α , et des cellules T CD4+ CD25+ (Brenu, et al., 2011). Nas et collaborateurs retrouvent une augmentation significative des taux d'IL-6 et IL-2r circulants, positivement corrélés avec les symptômes de la maladie (Nas, Cevik, Batum, Sarac, Acar, & Kalkanli, 2011). L'étude de Hornig et collaborateurs retrouve un tableau immunitaire perturbé dans le liquide céphalo-rachidien de 32 patients présentant un SFC versus 40 patients présentant une sclérose en plaques et 19 patients sains ; ces perturbations étaient compatibles avec une activation immunitaire du système nerveux central (Hornig, et al., 2016). Les patients SFC présentaient une augmentation de CCL11 (éotaxine), une chimiokine impliquée dans le recrutement des éosinophiles et des perturbations dans la signalisation de l'interleukine 1.

4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA

En dépit de résultats contradictoires, la plupart des études retrouve que le SFC est caractérisé par une hypocortisolémie, dont le rôle n'est pas clair (rôle dans le développement / apparaît pendant l'histoire naturelle du syndrome / est le résultat final du syndrome) (Tanriverdi, Karaca, Unluhizarci, & Kelestimur, 2007).

Le pic de cortisol au test à l'ACTH (Synacthène) à 1 microgramme est retrouvé significativement plus bas chez les patients SFC que chez les contrôles (Izgi, et al., 2005). Approximativement 40% des patients avec un SFC ont un pic de cortisol plus bas en réponse au test à l'ACTH que le pic de cortisol le plus bas mesuré chez les sujets sains. Après administration de métopirone, les niveaux de 11-deoxycortisol chez les patients SFC étaient significativement plus bas que les valeurs chez les sujets sains. Ces résultats suggèrent que l'axe HPA est certainement sous-activé dans le SFC. Scott et collaborateurs qui évaluent les niveaux de DHEA après un test à l'ACTH 1 microgramme, retrouvent des niveaux élevés de DHEA sans différence entre le groupe SFC et les témoins (Scott, Svec, & Dinan, 2000). Par contre, ils retrouvent un ratio DHEA/cortisol diminué en réponse à la stimulation ACTH mais pas dans la cohorte de SFC, suggérant une réponse inappropriée au stress chez ces patients.

4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur

Une revue de la littérature de 2012 présente les différentes études qui montrent que l'on retrouve une hyperalgésie généralisée dans le SFC pour une variété de stimuli sensoriels (Nijs, et al., 2012), dont la stimulation électrique (Vecchiet, et al., 1996), la pression mécanique (Meeus, Nijs, Huybrechts, & Truijen, 2010) et la chaleur (Meeus, Nijs, Van de Wauwer, Toeback, & Truijen, 2008). Les seuils de douleur à la pression sont retrouvés abaissés de façon significative dans une population de 120 adolescents atteints de SFC versus 39 contrôles, mesurés par algométrie par pression (Winger, et al., 2014).

5. *Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels*

5.1 EEG

L'étude de Duffy et collaborateurs avait pour objectif de déterminer si la cohérence spectrale, un dérivé de calcul de l'analyse spectrale de l'électroencéphalogramme (EEG), pouvait distinguer les patients atteints de SFC des sujets sains et ont effectivement retrouvé une différenciation très significative du groupe ($p < 0,0004$), avec une part importante de

paramètres impliquant les lobes temporaux (Duffy, McAnulty, McCreary, Cuchural, & Komaroff, 2011).

5.2 Potentiels évoqués moteurs

Samii et collaborateurs ont étudié les effets de l'exercice sur les potentiels évoqués moteurs (PEM) induits par la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) chez 18 sujets contrôles, 12 patients atteints du syndrome de fatigue chronique, et 10 patients déprimés (Samii, et al., 1996). Ils effectuaient des séries d'exercice du muscle extenseur radial du carpe jusqu'à ce qu'ils soient incapables de maintenir la moitié de la force maximale. Ils retrouvent que l'excitabilité corticale post-exercice est significativement diminuée chez les patients avec un SFC (l'amplitude moyenne après exercice mesurée par les PEM est de 126% de l'amplitude mesurée avant exercice) et chez les patients déprimés (l'amplitude moyenne après exercice mesurée par les PEM est de 155% de l'amplitude mesurée avant exercice) versus contrôles (l'amplitude moyenne après exercice mesurée par les PEM est de 218% de l'amplitude mesurée avant exercice) (Samii, et al., 1996).

6. *Neuroimagerie*

6.1 Structurelle

Les résultats des investigations d'anomalies cérébrales structurelles dans le SFC sont contradictoires. Certaines études rapportent une diminution globale de substance grise dans les lobes occipitaux, le gyrus angulaire droit et la division postérieure du gyrus parahippocampal gauche (Puri, et al., 2012) ou du cortex préfrontal bilatéral avec une diminution du volume du cortex droit préfrontal qui est parallèle à la sévérité de la fatigue chez les sujets (Okada, Tanaka, Kuratsune, Watanabe, & Sadato, 2004). D'autres études rapportent des anomalies locales de certaines régions cérébrales, enfin certains ne retrouvent aucune anomalie (Perrin, Embleton, Pentreath, & Jackson, 2010).

6.2 Fonctionnelle

L'IRM fonctionnelle a montré une activation corticale altérée durant les épreuves cognitives chez les patients SFC (de Lange, et al., 2004). L'étude de la connectivité de repos à l'IRM fonctionnelle retrouve des altérations dans plusieurs réseaux cérébraux et le degré d'altération de la connectivité est significativement relié à la fatigue rapportée par les patients. Le SFC est

associé à une connectivité intrinsèque diminuée dans le réseau fronto-pariétal gauche et une connectivité diminuée entre les régions du cortex cingulaire et du réseau sensori-moteur et du réseau des saillies (Gay, et al., 2015). En IRM de perfusion par marquage de spin (permettant de mesurer le débit sanguin cérébral), une récente étude retrouve une plus grande connectivité fonctionnelle de repos chez les 17 patientes SFC par rapport aux contrôles sains du gyrus supérieur frontal bilatéral, du cortex cingulaire antérieur, du precuneus et du gyrus angulaire droit aux régions du precuneus, du gyrus postcentral droit, de l'aire motrice supplémentaire, du gyrus cingulaire postérieur, et du thalamus (Boissoneault, et al., 2016). La connectivité de repos était par contre plus faible chez les SFC que chez les contrôles du cortex cingulaire antérieur, du gyrus parahippocampal gauche et du pallidum bilatéral aux régions incluant l'insula droite, le gyrus précentral droit et l'hippocampe. La connectivité du gyrus parahippocampal gauche était fortement corrélée à la fatigue clinique.

7. Prises en charge

7.1 Généralités

La NICE a proposé des recommandations dans le SFC : avant même d'établir le diagnostic, des conseils visant à minimiser l'impact des symptômes sur la vie quotidienne sont proposés très précocement au patient (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007). Une fois les diagnostics différentiels éliminés et le diagnostic posé, la prise en charge recommandée comporte des interventions graduées en fonction du niveau de sévérité du syndrome et de la réponse aux interventions précédentes.

Des stratégies de prise en charge sont proposées dans une revue de la littérature (Bested & Marshall, 2015):

- Mettre en place une relation thérapeutique de soutien avec le patient
- Éduquer le patient et sa famille sur le trouble
- Collaborer avec le patient pour développer un programme de traitement individualisé
- Responsabiliser le patient à faire confiance à ses propres expériences et utiliser ses symptômes comme des dispositifs d'alerte précoce pour éviter les rechutes
- Le traitement symptomatique commence par aider les patients à faire face à leurs symptômes les plus débilissants.

7.2 Pharmacologiques

a) *Dans les recommandations françaises et internationales*

Sur le plan des thérapeutiques médicamenteuses, les recommandations de la NICE sont les suivantes : des tricycliques à faibles doses, surtout l'amitriptyline, peuvent être prescrits chez les patients ayant des difficultés de sommeil ou des douleurs (National Institute for Health and Clinical Excellence, 2007). La mélatonine peut être prescrite chez les enfants ou jeunes qui ont des difficultés de sommeil. Des équipes de gestion de la douleur peuvent être sollicitées également.

b) *Dans la littérature*

Une méta-analyse de 2015 a évalué l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses dans les études (Smith, et al., 2015): les auteurs retrouvent que le rintatolimod (un immunomodulateur et traitement antiviral d'administration intraveineuse) améliore les mesures de performance à l'exercice comparativement au placebo dans 2 essais de bonne qualité (Strayer, et al., 1994) (Strayer, et al., 2012). L'un des 2 essais rapporte également une amélioration dans les mesures de retentissement fonctionnel (Strayer, et al., 1994) et l'autre indique une réduction dans l'utilisation des autres traitements pour soulager les symptômes de SFC (Strayer, et al., 2012). Dans un petit essai de faible puissance sur le valganciclovir (inhibiteurs nucléotides et nucléosides de la transcriptase inverse) chez 30 participants avec des taux élevés d'anticorps, suspectés d'avoir un SFC à début viral, la fatigue était améliorée dans le groupe de patients traités comparativement au groupe placebo sur la base d'une échelle mais aucune différence significative n'a été retrouvée sur les autres mesures (Montoya, et al., 2013). Une étude en double aveugle chez 27 patients présentant un SFC a évalué un traitement par aciclovir versus placebo, administré en intraveineux pendant une semaine puis par voie orale pendant 30 jours (Straus, et al., 1988). Les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes. L'étude randomisée contrôlée en double aveugle et unicentrique de Fluge et collaborateurs réalisée chez 30 patients SFC sur le rituximab (anticorps monoclonal anti CD20) avait pour objectif principal d'évaluer l'utilité de la déplétion des lymphocytes B par le rituximab dans le soulagement des symptômes du SFC, pendant 12 mois de suivi (Fluge, et al., 2011). Le rituximab était administré par deux perfusions, réalisées à deux semaines d'intervalle. Les auteurs retrouvent une amélioration sur les scores de fatigue, de santé physique et de fonctionnement (sur l'échelle SF-36).

Tableau 1.14: les réponses cliniques dans les groupes rituximab et placebo, et la durée de réponse pour les patients avec des réponses significatives, sur les scores de fatigue auto-déclarés pendant 12 mois de suivi (traduit en français)

		Groupe Rituximab <i>n=15</i>	Groupe placebo <i>n=15</i>	Valeur de p
Réponses cliniques *	Majeure	9 (60%)	1 (7%)	0.002
	Modérée	1 (7%)	1 (7%)	
	Globale IC 95%	10 (67%) (41-85%)	2 (13%) (4%-38%)	0.003
Durée de la réponse en semaine, moyenne (rang) **		25 (8→44) n=10	41 (34→48) n=2	

* deux patients sortis du groupe rituximab et inclus dans groupe placebo, ils n'ont rapporté aucune amélioration significative au cours du suivi. Ils ont été inclus dans l'analyse de la réponse globale. La réponse globale, comprend les réponses majeures et modérées, le nombre de patients et la proportion (%) avec des intervalles de confiance à 95%.

** la durée de réponse dans le délai des 12 mois de l'étude, pour ceux qui atteignent une réponse significative (10 patients dans le groupe rituximab, et deux patients dans le groupe placebo).

Source : (Fluge, et al., 2011)

Les essais sur la galantamine (inhibiteur spécifique, compétitif et réversible de l'acétylcholinestérase), l'hydrocortisone, les IgG, l'isoprinosine (immunostimulant qui stimule l'activité des macrophages, l'activité des lymphocytes B et T, potentialise l'action de certaines lymphokines) n'indiquent pas d'effet bénéfique mais sont limités par le faible nombre de participants (Smith, et al., 2015).

Concernant les traitements antidépresseurs, une revue de la littérature rapporte que 2 essais contrôlés randomisés ont constaté que les antidépresseurs fluoxétine et phenelzine (IMAO) ne présentaient pas d'avantages significatifs sur l'humeur ou d'autres mesures de résultats chez les personnes atteintes du SFC (Rimes & Chalder, 2005). Un autre essai contrôlé randomisé sur une administration plus longue de fluoxétine chez des patients ayant une durée plus courte de la maladie a montré des améliorations modestes sur les mesures de la dépression, mais il n'y avait pas de différence significative entre les groupes en ce qui concerne la fatigue.

Les médicaments psychostimulants ont été également étudiés. Le modafinil (psychoanaleptiques, sympathomimétique d'action centrale, indiqué dans le traitement de la somnolence diurne excessive associée à une narcolepsie) à des posologies de 200 à 400 mg/jour n'a pas eu d'effet bénéfique sur l'évolution subjective de la fatigue, de la qualité de vie, de l'humeur, et des résultats inconsistants ont été retrouvés sur l'évolution des symptômes cognitifs (Randall, Cafferty, Shneerson, Smith, Llewelyn, & File, 2005). Une

efficacité significative a été constatée avec la dexamphétamine en particulier sur l'asthénie, avec cependant comme effet indésirable une anorexie marquée (Young, 2013). Le méthylphénidate (psychostimulant, sympathomimétique indirect d'action centrale) à la posologie de 20 mg/jour, a induit un effet significatif sur l'asthénie et la concentration, sans effet sur les douleurs, la dépression et l'anxiété (Blockmans, Persoons, Van Houdenhove, & Bobbaers, 2006). Ces molécules psychostimulantes pourraient s'avérer efficaces sur certaines dimensions du SFC à court terme. En revanche, leurs effets à long terme sont incertains (Van Houdenhove, 2010).

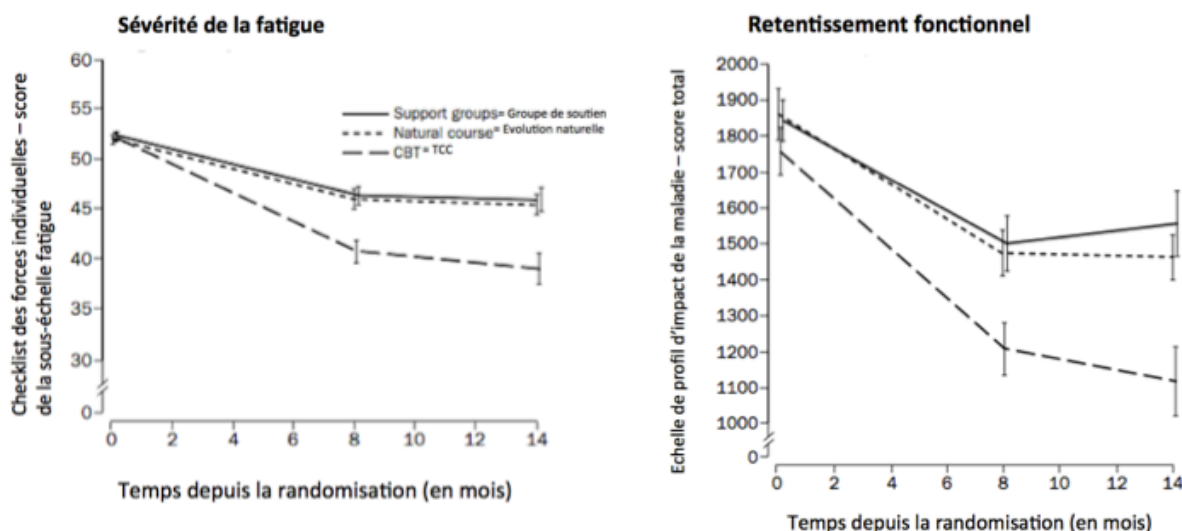
7.3 Non pharmacologiques

a) *Psychothérapies*

Dans le traitement du SFC, la TCC combine une approche comportementale de réhabilitation (avec des méthodes d'augmentation progressive de l'activité) et une approche cognitive centrée sur les croyances et les cognitions sur le SFC (avec des techniques de restructuration cognitive). Une méta-analyse Cochrane de 2008 retrouve que la TCC est plus efficace que les soins habituels pour réduire les symptômes de fatigue chez les adultes atteints de SFC : 40% des participants ayant été pris en charge par de la TCC montrent une réponse clinique en post-traitement, en comparaison avec 26% des patients contrôles qui ont reçu les soins habituels (Price, Mitchell, Tidy, & Hunot, 2008). Les avantages de la TCC dans le maintien de la réponse clinique et la réduction des symptômes de fatigue, de dépression et d'anxiété à moyen et long terme ne sont pas démontrés.

Prins et collaborateurs dans une étude multicentrique randomisée contrôlée retrouvent une efficacité significative de la TCC par rapport aux deux autres groupes (de soutien et sans prise en charge de groupe) sur la sévérité de la fatigue (Prins, et al., 2001).

Figure 1.3 : Effet des 3 types de prises en charge de l'étude sur les deux critères d'évaluation primaire, la sévérité de la fatigue et l'impact fonctionnel (traduite en français)



Source : (Prins, et al., 2001)

Flo et Chalder ont montré l'efficacité d'une prise en charge en TCC et ont recherché les facteurs prédictifs de guérison par des analyses multivariées : ils retrouvent que 37.5% des patients n'ont plus les critères de SFC (Oxford ou CDC) à 6 mois et 18.7% sont en rémission complète (Flo & Chalder, 2014). Les analyses multivariées retrouvent que de faibles scores des échelles d'ajustement social et professionnel, des croyances non aidantes à propos des émotions, de hauts niveaux de dépression et un âge avancé sont associés à des niveaux réduits de guérison.

La « troisième vague » des TCC proposent des approches telles que la Mindfulness, la thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) qui sont aujourd'hui évaluées dans le traitement du SFC, mais sur des échantillons encore trop faibles (Price, Mitchell, Tidy, & Hunot, 2008). Un protocole de Mindfulness évalué chez les patients SFC présentant une fatigue persistante après une prise en charge en TCC a montré des résultats significatifs sur la dimension de fatigue à 2 mois de suivi et maintenus à 6 mois chez 16 patients inclus versus contrôles (Rimes & Wingrove, 2013). Dans le courant des TCC de la « troisième vague », l'évaluation de techniques de yoga a également montré des résultats significatifs sur l'échelle de fatigue (Chalder fatigue scale) (Oka, Tanahashi, Chijiwa, Lkhagvasuren, Sudo, & Oka, 2014). Des techniques de « conscience du corps » montrent également des résultats positifs dans une méta-analyse de Courtois et collaborateurs de 2015 (Courtois, Cools, & Calsius,

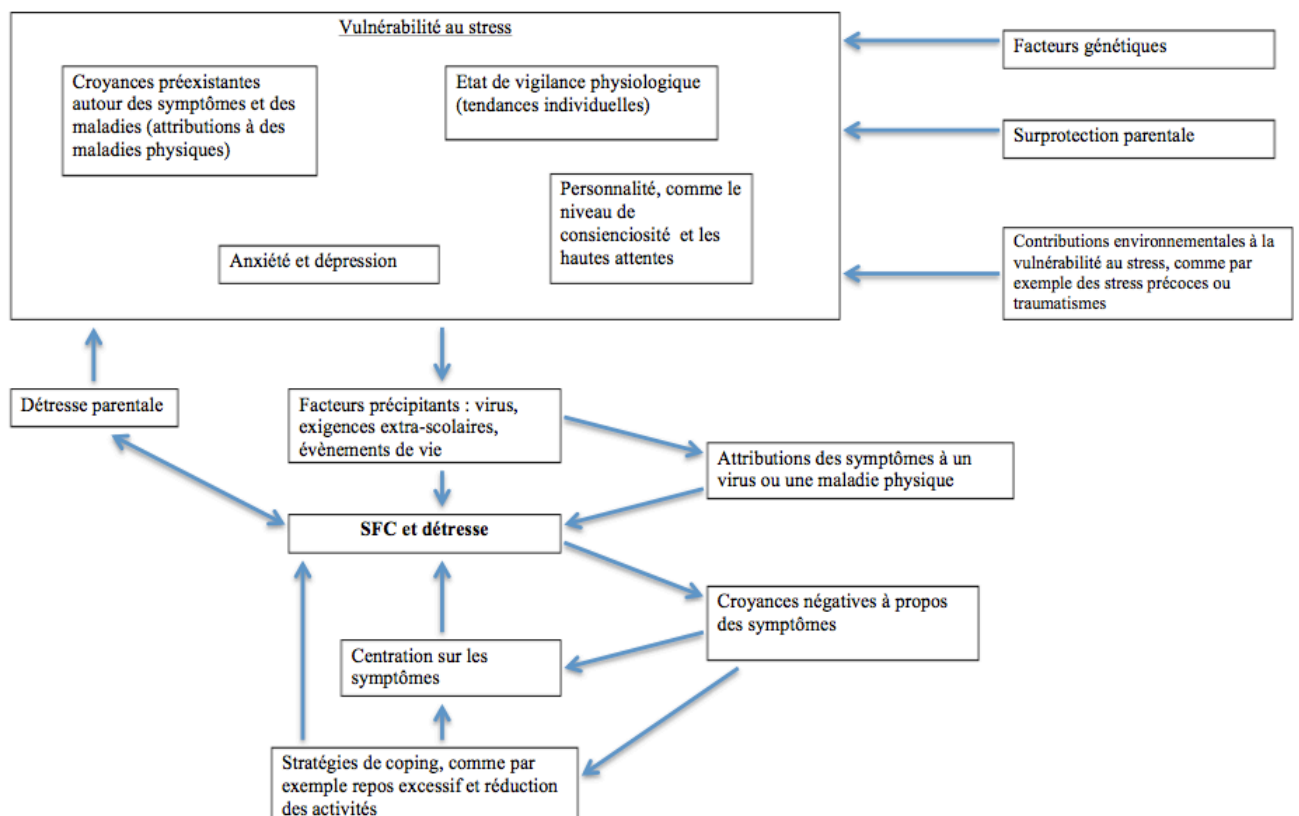
2015). Les études portant sur les techniques de relaxation sur le SFC ont également été évaluées dans une méta-analyse, mais seule la technique d'imagerie guidée de la douleur montre une efficacité modérée, les autres techniques ne retrouvant pas de résultats évidents (Meeus, Nijs, Vanderheiden, Baert, Descheemaeker, & Struyf, 2015).

b) *Traitements électriques*

Aucun article n'a été retrouvé concernant un protocole de rTMS ou autre stimulation électrique chez les patients présentant un syndrome de fatigue chronique. Aucun essai concernant l'électroconvulsivothérapie n'a été retrouvé dans la littérature.

En conclusion de cette partie, le modèle conceptuel du SFC par Lievesley et collaborateurs permet de représenter les différents facteurs impliqués et cibles de la prise en charge. Toutefois, ce modèle semble ne pas être exhaustif puisqu'il n'inclut pas les cibles immunologiques alors que certains traitements semblent prometteurs.

Figure 1.4 : Modèle conceptuel du SFC chez l'enfant et l'adolescent (traduit en français)



Source : (Lievesley, Rimes, & Chalder, 2014)

D. Troubles neurologiques fonctionnels (TNF)

1. Nosographie/ critères diagnostiques

1.1 Description clinique

Les troubles neurologiques fonctionnels sont définis comme des symptômes ou des signes neurologiques sans base structurale ou organique retrouvée. Ils sont habituellement classés par type de symptômes neurologiques : on distingue les mouvements anormaux fonctionnels, les troubles de la marche fonctionnels, les déficits moteurs, sensitifs ou sensoriels fonctionnels, les crises convulsives fonctionnelles et les troubles cognitifs fonctionnels. Il est à noter que le diagnostic de trouble neurologique fonctionnel repose sur l'exclusion d'un diagnostic neurologique classique associée à la mise en évidence de signes positifs cliniques ou paracliniques (Stone J. , 2014). Les recouvrements avec le trouble conversif, diagnostic psychiatrique du DSM-IV, sont importants. La spécificité du trouble conversif est d'exiger dans les critères diagnostiques que la survenue ou l'aggravation du symptôme soit précédée de facteurs de stress psychologiques. Le recouvrement diagnostique est encore plus important avec le diagnostic du DSM-5 de trouble conversif ou « trouble à symptomatologie neurologique fonctionnelle », mais les critères diagnostiques précis de ces troubles seront détaillés dans le chapitre des diagnostics psychiatriques.

Figure 1.5 : Sous-types et comorbidités des troubles conversifs/ troubles neurologiques fonctionnels (traduit en français)



Source : (Paola, Marchetti, Teive, & LaFrance, 2014)

Nous détaillerons pour les différentes parties la revue de la littérature qui concerne chacune des catégories suivantes : les déficits moteurs/sensitifs fonctionnels, les mouvements anormaux fonctionnels, les crises convulsives fonctionnelles, les troubles cognitifs fonctionnels. Nous utiliserons le terme « psychogène » dans cette littérature car c'est le terme le plus utilisé dans les articles sur les TNF. Nous avons choisi de ne pas traiter les déficits sensoriels et les troubles de la marche, devant le peu de littérature scientifique les concernant.

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels:

Le Collège des enseignants de neurologie décrit des arguments cliniques devant un déficit moteur/sensitif en faveur d'une origine psychogène :

- le contexte d'apparition (choc émotionnel) ;
- les discordances anatomocliniques (par exemple : zone d'anesthésie débordant un territoire sensitif anatomique) ;
- les discordances entre le handicap et les signes observés ; ainsi, un membre inférieur apparemment paralysé et flasque au lit n'empêchera pas la marche, ni un membre supérieur apparemment anesthésié le retrait de la main d'une source de chaleur ;
- le manque de reproductibilité des signes d'un examen clinique à l'autre.

Une revue de la littérature de 2014 décrit les signes positifs retrouvés à l'examen clinique dans les déficits moteurs et sensitifs fonctionnels (Daum, Hubschmid, & Aybek, 2014) :

Tableau 1.15 : Signes positifs cliniques des déficits moteurs et sensitifs

Signes cliniques	Spécificité estimée	Sensibilité estimée	Valeur prédictive positive	Valeur prédictive négative
<i>Déficit moteur fonctionnel</i>				
Signe de Hoover : extension automatique de la jambe atteinte à la flexion forcée de la jambe saine.	99%	94%	99%	96%
Signe de l'abduction : jambes en abduction et contre résistance de l'examineur. Quand la jambe paralysée est mise en abduction, la jambe saine bouge en hyperadduction quand la paralysie est fonctionnelle.	100%	100%	100%	100%
Signe de l'abduction des doigts : abduction automatique des doigts de la main atteinte à l'abduction forcée des doigts main saine	100%	100%	100%	100%
Spinal injury test : patient couché. Jambes positionnées par l'examineur en flexion. Absence de chute des jambes.	98%	100%	93%	100%

Chute des membres au toucher de l'examineur	97%	63%	96%	65%
Co-contraction : contraction d'un muscle antagonisme secondaire à la contraction de l'agoniste	100%	17%	100%	55%
Inconsistance de la performance motrice situationnelle	98%	13%	67%	75%
<i>Déficit sensitif fonctionnel</i>				
Signe de la ligne médiane : déficit respectant parfaitement la ligne médiane	93%	20%	40%	82%
Déficit sensitif non anatomique	100%	74%	100%	79%
Différence perception vibration diapason (os frontal , sternum)	14%	95%	22%	92%
Non reproductibilité	70%	79%	61%	85%
Signe de l'échec systématique (Pique-touche/ Chaud-froid/ Haut- Bas)	100%	8.7%	100%	100%

Source : (Daum, Hubschmid, & Aybek, 2014)

Les potentiels évoqués moteurs pourraient être utiles dans le diagnostic de la paralysie psychogène, car ils sont normaux (Cantello, Boccagni, Comi, Civardi, & Monaco, 2001).

Les mouvements anormaux psychogènes (MAP):

Ils ont initialement été décrits par Fahn et Williams en 1988 (Fahn & Williams, 1988).

On distingue plusieurs types de mouvements neurologiques fonctionnels :

- Le tremblement psychogène
- Les myoclonies psychogènes
- La dystonie psychogène
- Le syndrome parkinsonien psychogène

Hinson et Haren ont analysé un groupe de 88 patients avec des MAP. Le tremblement d'action était le MAP le plus fréquemment observé (42 %) suivi du tremblement de repos (39 %), de la dystonie (32 %), de la bradykinésie (23 %), des myoclonies (19 %), des troubles de la coordination évocateur d'un syndrome cérébelleux (11 %), des tics (8 %), d'une chorée (7 %) ou d'un ballisme (2 %) (Hinson & Haren, 2006). La plupart des patients (74 %) présentaient l'association d'au moins deux MAP différents.

Devant un patient présentant des mouvements anormaux, Mark Hallett expose une liste d'arguments cliniques au moment du recueil d'informations qui seraient en faveur d'une étiologique fonctionnelle (Hallett M. , 2015):

- Début à un moment précis dans le temps
- Evolution fluctuante, avec des moments de rémission complète temporaires
- Changement de nature du mouvement au cours du temps
- Migration du trouble dans le corps
- Nature paroxystique
- Présence du trouble seulement dans certaines circonstances
- Antécédents de stress, anxiété ou dépression
- Antécédents de troubles fonctionnels précédents
- Bénéfice secondaire
- Fatigue
- Invalidité excédant le symptôme

Les caractéristiques cliniques faisant évoquer le diagnostic de mouvements anormaux fonctionnels sont décrites pour chaque type de mouvement (Evens, Vendetta, Krebs, & Herath, 2015):

Tableau 1.16 : Caractéristiques cliniques faisant évoquer le diagnostic de mouvements anormaux fonctionnels

Type de mouvement anormal	Arguments en faveur d'une étiologie fonctionnelle
Tremblements	<ul style="list-style-type: none"> • Amplitude et fréquence inconsistantes • Disparition quand le patient est distrait • Absence de tremblements des doigts • Entraînement par l'examineur
Dystonie	<ul style="list-style-type: none"> • Mouvements successifs inconsistants au cours du temps • Postures incongrues • Symptômes plus douloureux qu'inconfortables • Participation précoce ou initiale de l'extrémité inférieure de la jambe
Myoclonies	<ul style="list-style-type: none"> • Changement de fréquence, amplitude et distribution anatomique • Présence d'un potentiel de préparation motrice avant le mouvement volontaire à l'EEG et EMG (Bereitschaftspotential)

Syndrome parkinsonien	<ul style="list-style-type: none"> • Invalidité maximale au début de l'évolution de la maladie • Ralentissement excessif • Signes et symptômes s'aggravant avec des perturbations émotionnelles • Tremblement de repos fonctionnel présent la plupart du temps • Présence d'une rigidité avec une qualité de résistance active • Pas de roue dentée ou de rigidité axiale • Souvent, astasie-abasie
------------------------------	--

Source : (Evens, Vendetta, Krebs, & Herath, 2015)

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes (CCNEP):

Les crises convulsives non épileptiques sont caractérisées par des altérations paroxystiques, involontaires, limitées dans le temps d'une fonction motrice et/ou sensitive, ainsi qu'un niveau de conscience et un comportement qui peuvent ressembler à des crises d'épilepsie mais ne sont pas causés par des décharges épileptiques (Gates & Rowan, 2000). Elles peuvent avoir une origine physiologique (comme la syncope, la cataplexie, la migraine) ou psychogène. Ce sont ces dernières auxquelles on va s'intéresser ici.

Les caractéristiques cliniques des crises convulsives non épileptiques psychogènes ont été décrites (Evens, Vendetta, Krebs, & Herath, 2015) :

- Souvent, yeux fermés durant l'événement, résistants à l'ouverture des yeux
- Durée supérieure à 2 secondes
- Asynchronie, mouvements des membres semi-intentionnels
- Morsure de langue, classiquement surtout à la pointe de la langue
- Secousses de tête d'un côté à l'autre
- Atonie prolongée

Les CCNEP sont fréquemment diagnostiquées comme des épilepsies et les patients sont souvent traités pendant des années pour un diagnostic erroné. Il est nécessaire de réaliser un EEG-vidéo dans le diagnostic de ces crises, qui va permettre de différencier les crises épileptiques des crises convulsives psychogènes. L'analyse combinée électro-clinique permet un diagnostic définitif dans la plupart des cas (Avbersek & Sisodiya, 2010). Les tests

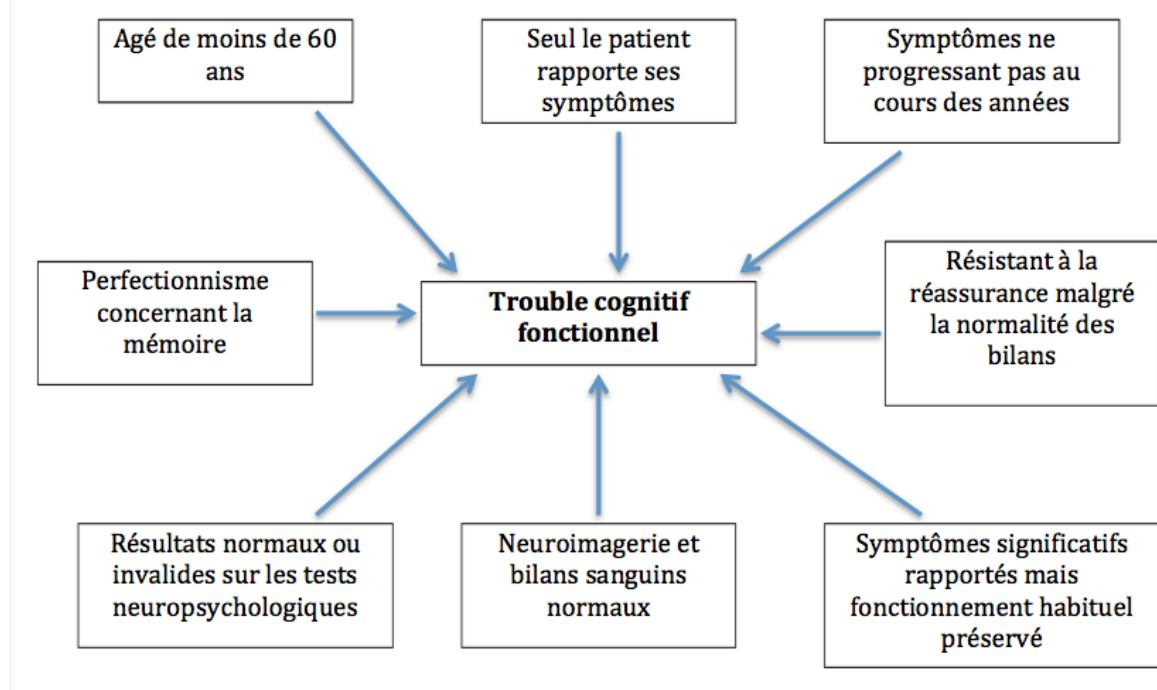
d'inclinaison effectués chez des patients permettent également de différencier crises convulsives et syncope d'origine psychogène des autres, puisque les patients ne montrant aucun changement dans les paramètres physiologiques pendant le test (Grubb, et al., 1992).

Les troubles cognitifs fonctionnels:

Certains patients rapportent des symptômes cognitifs qui ne peuvent pas être attribués à des causes structurelles, toxiques ou métaboliques, et sont en désaccord avec leur performance lors de l'évaluation neuropsychologique. Cela peut être considéré comme un trouble cognitif fonctionnel, qui se traduit par une détresse significative du patient et a souvent un retentissement majeur sur le fonctionnement socio-professionnel (Pennington, Hayre, Newson, & Coulthard, 2015).

Pennington et collaborateurs ont établi une liste de caractéristiques cliniques et paracliniques devant faire évoquer ce diagnostic (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015):

Figure 1.6 : Drapeaux rouges suggérant un trouble cognitif fonctionnel (traduite en français)



Source : (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015)

Le début est généralement insidieux mais peut être plus aigu après un événement traumatique. La mémoire est principalement affectée, ainsi que l'attention et la concentration. Une entité plus spécifique des troubles de la mémoire est maintenant décrite.

Schmidtke et collaborateurs en ont établi les critères diagnostiques :

Tableau 1.17 : Critères diagnostiques du trouble de la mémoire fonctionnel

(Schmidtke, Pohlmann, & Metternich, 2008)

1. Plainte d'un dysfonctionnement de la mémoire évoluant depuis plus de 6 mois et qui, telle qu'elle est perçue par les patients, affecte de manière significative leur niveau de fonctionnement dans leur vie privée et/ou professionnelle.
2. Présence de facteurs externes et / ou subjectifs, considérés comme des facteurs psychosociaux difficiles à l'origine d'un stress psychologique important.
3. La mémoire verbale et les capacités attentionnelles sont au-dessus de -1.5 SD (ajustées sur l'âge), évaluées par des tests standardisés.
4. L'absence d'une autre cause reconnaissable de déficience cognitive. Un examen physique, en dehors de l'imagerie, est systématiquement réalisé.
5. Absence de maladie psychiatrique majeure, par exemple une psychose, une dépression majeure, un trouble dissociatif, un trouble obsessionnel-compulsif (antérieure ou actuelle). Les patients souffrant de dysthymie ou d'un trouble de l'adaptation avec humeur dépressive doivent avoir un score de Beck Depression Inventory inférieur ou égal à 15.

Les symptômes sont souvent variables et dépendent du contexte, ils sont notamment plus importants dans des situations stressantes (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015). Le taux d'erreur diagnostique semble faible, notamment concernant une démence précoce: Schmidtke et collaborateurs ont suivi une cohorte de 46 patients ayant des problèmes de mémoire fonctionnels sur une moyenne de 20,1 mois et pendant cette période une seule personne a été reclassée comme ayant une neurodégénérescence précoce (Schmidtke, Pohlmann, & Metternich, 2008).

1.2 Recouvrement diagnostique et comorbidités

a) *Association à d'autres troubles fonctionnels*

Les patients présentant des troubles neurologiques fonctionnels peuvent présenter d'autres types de symptômes physiques du registre fonctionnel : Driver-Dunckley et collaborateurs ont comparé 116 patients avec des CCNEP et 56 avec des mouvements psychogènes et trouvent que, dans le groupe total des patients, 70% ont des douleurs chroniques, 55% des plaintes cognitives subjectives, 47% de fatigue (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011). Benbadis a même montré que le fait d'avoir un diagnostic de fibromyalgie ou de douleur

chronique dans une population de patients pris en charge dans une clinique spécialisée dans les crises épileptiques réfractaires est un bon prédicteur de CCNEP (Valeur prédictive positive =75%) (Benbadis, 2005). Dixit et collaborateurs retrouvent la présence d'au moins un syndrome somatique fonctionnel (SII, fibromyalgie et SFC) ou maladie chronique (asthme, migraines et RGO) chez 66% de leurs patients présentant des CCNEP (Dixit, Popescu, Bagić, Ghearing, & Hendrickson, 2013). D'autre part, l'étude de Driver-Dunckley et collaborateurs montre un recouvrement diagnostique entre les CCNEP et les MAP. En effet, ils ont mené une étude rétrospective en comparant deux groupes de patients présentant des mouvements anormaux et des crises convulsives psychogènes, et ils retrouvent de nombreuses similarités : prédominance du sexe féminin, comorbidité de dépression, comorbidité de douleurs chroniques et fatigue, antécédent d'abus, antécédents familiaux psychiatriques. Les différences se retrouvaient au niveau de l'âge des populations (âge moyen plus jeune dans les CCNEP), du niveau d'éducation (plus élevé dans les MAP), de l'évolution des troubles (plus intermittente dans les CCNEP). Les auteurs posent donc la question de l'utilité de la séparation diagnostique de ces troubles neurologiques quand ils sont d'origine psychogène.

Tableau 1.18 : Présentation des principaux résultats de l'étude de Driver-Dunckley et collaborateurs

	Groupe CCNEP n= 116 (%)	Groupe MAP n= 56 (%)	Total n= 172 (%)	Valeur de p
<i>Principaux résultats sans différence significative entre les groupes (p>0.01)</i>				
Nombre de femmes	95 (82%)	46 (82%)	141 (82%)	0.97
Antécédent d'abus	59 (51%)	18 (32%)	77 (45%)	0.02
Douleur chronique	78 (67%)	42 (75%)	120 (70%)	0.30
Fatigue subjective	48 (41%)	32 (57%)	80 (47%)	0.052
Antécédent de dépression	49 (42%)	23 (41%)	72 (42%)	0.88
Antécédents familiaux psychiatriques de l'axe I	38 (33%)	20 (36%)	58 (34%)	0.70
<i>Principaux résultats avec différence significative entre les groupes (p<0.01)</i>				
Age moyen (années)	41	51	46	0.005
Durée moyenne (mois)	38	56		
Abus dans l'enfance	51 (41%)	12 (21%)	63 (37%)	0.003
Antécédent d'anxiété	18 (16%)	27 (48%)	45 (26%)	<0.001

Source : (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011)

b) *Association à des troubles neurologiques non fonctionnels*

Dans la population de patients atteints d'une pathologie neurologique tout type confondu (sclérose en plaques, épilepsie, Parkinson etc) de Stone et collaborateurs, 12% d'entre eux présentaient des symptômes étiquetés fonctionnels, notamment des symptômes neurologiques fonctionnels (Stone, et al., 2012).

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

L'évaluation d'une population présentant des troubles neurodégénératifs retrouve les prévalences les plus importantes de troubles moteurs ou sensitifs conversifs (notamment des déficits) chez les patients présentant une démence à corps de Lewy (12%) et une maladie de Parkinson (7%) (Onofrj, Bonanni, Manzoli, & Thomas, 2010).

Les mouvements anormaux fonctionnels

La littérature suggère que les patients atteints de syndrome parkinsonien psychogène peuvent avoir un pourcentage plus élevé de maladie de Parkinson sous-jacente que pour d'autres troubles du mouvement psychogènes. Dans une série de 9 patients chez lesquels on suspectait un diagnostic de syndrome parkinsonien psychogène, 5 avaient les deux diagnostics et 4 avaient un trouble psychogène pur comme diagnostic final (Benaderette, et al., 2006).

Les liens avec les tremblements essentiels s'organisent surtout autour du diagnostic différentiel, les auteurs cherchent à identifier des symptômes cliniques qui puissent être en faveur de l'un ou l'autre des diagnostics : une apparition soudaine et des rémissions spontanées ainsi qu'une distractibilité et une suggestibilité à l'examen sont de bons indicateurs de tremblements psychogènes (Kenney, Diamond, Mejia, Davidson, Hunter, & Jankovic, 2007). La comorbidité entre les deux n'est pas établie. Cependant, un cas de tremblement psychogène apparu après une chirurgie pour tremblement essentiel est décrit dans la littérature (McKeon, Ahlskog, & Matsumoto, 2008).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

L'association entre CCNEP et épilepsie est retrouvée dans de nombreuses études.

• *La prévalence des CCNEP chez les patients épileptiques*

Chez les patients épileptiques aux Etats-Unis, 5 à 20% ont déjà fait des CCNEP (LaFrance & Benbadis, 2006). L'épilepsie est considérée comme un facteur de risque pour les CCNEP.

Chez les patients souffrant d'épilepsie, le sexe féminin, de faibles performances neuropsychologiques et un QI faible sont associés à un risque accru de développer des

CCNEP (Reuber, et al., 2003). Dans l'étude d'une population de 69 enfants épileptiques âgés de 4 à 18 ans, 21 (30%) d'entre eux présentaient des CCNEP (Vincentiis, Valente, Thomé-Souza, Kuczinsky, Fiore, & Negrão, 2006).

- *La prévalence de l'épilepsie chez les patients présentant des CCNEP*

Environ 10% en moyenne des patients présentant des CCNEP ont une épilepsie comorbide (Benbadis, Agrawal, & Tatum, 2001), mais les chiffres s'étalent entre 5 et 60% (Gordon, et al., 2014). 18% des 44 enfants évalués par Rawat et collaborateurs qui présentaient des CCNEP avaient un diagnostic d'épilepsie comorbide (Rawat, et al., 2015). L'évaluation clinique complète de 55 enfants et adolescents présentant des CCNEP versus contrôles par Plioplys et collaborateurs montre une fréquence plus importante d'antécédents médicaux généraux vie entière, plus d'antécédents neurologiques, que chez les enfants contrôles et notamment 29.1% de patients épileptiques (Plioplys, et al., 2014).

Chez les patients présentant une comorbidité CCNEP et épilepsie, il semble difficile pour les patients de faire la différence entre les deux types de crises : seulement 25% des 24 patients de l'étude de Gordon et collaborateurs parviennent à les distinguer, 50% lorsqu'on ne regarde que la proportion de patients sans déficience intellectuelle (Gordon, et al., 2014).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Le diagnostic différentiel entre pathologie neurodégénérative précoce et troubles cognitifs fonctionnels n'étant pas toujours simple, nous n'avons pas trouvé dans la littérature de pathologie du registre neurologique cognitif associée aux troubles cognitifs fonctionnels.

- c) *Association à des troubles psychiatriques*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Une comorbidité psychiatrique était retrouvée chez 28/70 patients présentant une paralysie psychogène : 21 avec un trouble dépressif ou anxieux, 3 avec un trouble du comportement alimentaire, 4 avec un état de stress post-traumatique (Chastan & Parain, 2010). 33% des 30 patients présentant un déficit moteur conversif avaient un trouble psychiatrique de l'axe I du DSMIII-TR dans l'étude de Binzer et collaborateurs, versus 10% dans le groupe contrôle (Binzer, Andersen, & Kullgren, 1997).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Dans la population de 56 patients présentant des mouvements anormaux psychogènes de

Driver-Dunckley, 41% avaient un antécédent d'épisode dépressif, 48% avaient un antécédent de trouble anxieux (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011). Dans la population de 55 patients présentant des MAP de van der Hoeven et collaborateurs, on retrouvait des scores de dépression anormaux chez 39% des patients (van der Hoeven, et al., 2015).

L'évaluation des comorbidités psychiatriques des patients en fonction du sexe retrouve que la dépression est la comorbidité psychiatrique la plus fréquente tant chez les hommes (16%) que chez les femmes (15,4%) (Kamble, Prashantha, Jha, Netravathi, Reddy, & Pal, 2016).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Des troubles mentaux sont fréquemment présents chez les patients présentant des crises convulsives non épileptiques (Gates & Rowan, 2000). Seulement 5% de patients ayant des CCNEP ne présentaient pas de trouble psychiatrique ou de facteur de stress psychologique comorbide (Moore & Baker, 1997). Le taux de prévalence de dépression chez l'adulte présentant des CCNEP est estimé entre 21 et 60% (Kanner, et al., 2012).

14.7% des 44 cas enfants souffrant de CCNEP évalués par Rawat et collaborateurs avaient un diagnostic de dépression, 14.7% avaient un diagnostic de trouble spécifique des apprentissages (Rawat, et al., 2015).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Certains auteurs sont d'avis que la présence d'un diagnostic psychiatrique majeur tel que la dépression grave ou le trouble bipolaire est un critère d'exclusion pour les troubles cognitifs fonctionnels (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015). Toutefois, le taux de symptômes dépressifs retrouvés dans ces populations de patients étant élevé, il semble plus réaliste d'évaluer si les troubles cognitifs semblent uniquement expliqués par la pathologie mentale ou non (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015). Les 39 patients atteints de troubles de la mémoire fonctionnelle ont des scores de dépression à la Beck Depression Inventory qui sont significativement plus élevés par rapport aux 38 contrôles (Metternich, Schmidtke, & Hüll, 2009).

1.3 Symptômes associés

a) *Troubles cognitifs*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

60% des 107 patients présentant un déficit moteur fonctionnel de la cohorte de Stone et

collaborateurs rapportent des troubles de la concentration et/ou de la mémoire (Stone, Warlow, & Sharpe, 2010). Brown et collaborateurs retrouvent que les 21 patients ayant un déficit moteur conversif ont des déficits de la mémoire auditive-verbale, ainsi que du fonctionnement exécutif y compris dans la planification et la tâche de commutation, la flexibilité cognitive et la vitesse de traitement, par rapport aux contrôles (Brown, Nicholson, Aybek, Kanaan, & David, 2014). Mais le QI, la dépression et l'anxiété étaient significativement corrélés à tous ces tests, suggérant une possible confusion dans les résultats.

Les mouvements anormaux fonctionnels

L'évaluation de 26 patients présentant des MAP comparativement à un groupe de 16 patients ayant un syndrome de Gilles de la Tourette et un groupe de 22 contrôles retrouve que le groupe de patients MAP rapporte des plaintes cognitives significativement plus importantes que les 2 autres groupes (50% dans le groupe MAP, 37% dans le groupe Tourette, 9% dans le groupe contrôle) (Heintz, et al., 2013). Dans les évaluations neuropsychologiques, les patients MAP ont des scores plus faibles uniquement sur le sous-score de mémoire verbale, le reste de leur bilan ne retrouve aucune altération.

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les patients présentant des CCNEP rapportent fréquemment des plaintes cognitives mais les études d'évaluation neuropsychologique retrouvent des résultats hétérogènes (Willment, Hill, Baslet, & Loring, 2015). Les difficultés attentionnelles et des fonctions exécutives sont les plus retrouvées de façon constante dans les études, avec des scores aux bilans neuropsychologiques significativement plus faibles des patients CCNEP versus contrôles sains sur la mémoire de travail spatiale, la planification, l'organisation et l'attention (O'Brien, et al., 2015) et une flexibilité cognitive diminuée des 72 patients par rapport aux contrôles sains, qui semble de plus corrélée au score de suppression émotionnelle (Gul & Ahmad, 2014). Les patients rapportent d'autre part des troubles de la mémoire verbale, qui pourraient être dus à une atrophie de l'hippocampe qu'on retrouve dans l'état de stress post-traumatique. Les patients présentant des CCNEP et un ESPT ont des difficultés en mémoire verbale épisodique significativement plus importantes que le groupe sans ESPT (Myers, Zeng, Perrine, Lancman, & Lancman, 2014). D'autres auteurs pensent que les troubles de la mémoire sont plutôt d'ordre attentionnel et du fonctionnement exécutif, à l'origine de différences dans la prise de décision ou de biais de réponse (McNally, Schefft, Szaflarski, Howe, Yeh, & Privitera, 2009).

b) *Troubles du sommeil*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

75% des 107 patients présentant un déficit moteur fonctionnel rapportent des troubles du sommeil, versus 41% dans le groupe contrôle de patients présentant un déficit moteur organique (Stone, Warlow, & Sharpe, 2010).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Les patients présentant des symptômes moteurs fonctionnels rapportent des troubles du sommeil (Gelauff, Stone, Edwards, & Carson, 2014). L'évaluation du sommeil chez les patients présentant des troubles moteurs fonctionnels, que ce soit une paralysie ou des mouvements anormaux, pourrait aider au diagnostic, puisque dans les séries de cas décrites, le mouvement anormal ou la paralysie est absente durant le sommeil (Pavlova, Allen, & Dworetzky, 2015).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les patients présentant des CCNEP signalent fréquemment des troubles du sommeil. L'étude de Bazil et collaborateurs examine la structure du sommeil par polysomnographie de 8 patientes présentant des CCNEP versus 10 patients épileptiques : ils retrouvent un pourcentage de sommeil paradoxal significativement plus élevé pour les femmes ayant des CCNEP par rapport aux patientes épileptiques (Bazil, Legros, & Kenny, 2003). Un phénomène de « pseudo-sommeil » a été décrit lorsque le patient est apparemment endormi mais l'EEG montre un état d'éveil, au cours duquel les patients présentant des CCNEP rapportent des crises (Benbadis, Lancman, King, & Swanson, 1996). Ce pseudo-sommeil est retrouvé chez 55% des 18 patients de l'étude de Benbadis et collaborateurs (Benbadis, Lancman, King, & Swanson, 1996), chez 58% des 142 patients de Duncan et collaborateurs (Duncan, Oto, Russell, & Conway, 2004), mais chez seulement 11.5% des 103 patients de Thacker et collaborateurs (Thacker, Devinsky, Perrine, Alper, & Luciano, 1993). L'évaluation de sommeil peut donc être utile pour distinguer les CCNEP d'autres troubles neurologiques.

Les troubles cognitifs fonctionnels

Les patients rapportent des difficultés de sommeil et une fatigue (Pennington, Hayre, Newson, & Coulthard, 2015). La comparaison des électroencéphalogrammes durant le sommeil de 12 patients présentant un trouble de mémoire fonctionnel versus 12 contrôles montre une excitation corticale nocturne accrue chez les patients (Puetz, et al., 2011).

2. *Epidémiologie et retentissement fonctionnel*

2.1 Epidémiologie

Les troubles fonctionnels neurologiques sont fréquents, ils représentent de 10 à 33% des patients vus en consultation de neurologie (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011).

Les déficits moteurs / sensitifs

La population de patients présentant un déficit moteur fonctionnel présente un niveau d'éducation significativement plus faible que le groupe contrôle de patients avec des déficits moteurs organiques (Binzer, Andersen, & Kullgren, 1997).

Les mouvements anormaux fonctionnels

La fréquence des MAP est d'environ 2 à 3 % dans une consultation de médecine générale. Ils représentent 1,5% de tous les patients vus dans les cliniques de neurologie, 17% de tous les troubles psychogènes neurologiques (Morgante, Edwards, & Espay, 2013). L'âge moyen des patients se situe entre 35 et 50 ans (Drapier & Vérin, 2012).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les études de prévalence des crises convulsives non épileptiques montrent des résultats variables mais cliniquement significatifs : de 5 à 33% des patients qui reçoivent des traitements anti-épileptiques et 10 à 58% des patients traités pour une épilepsie réfractaire présentent des CCNEP (Benbadis & Hauser, 2000).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Dans un audit réalisé dans une clinique de Bristol spécialisée dans les troubles cognitifs, un tiers des patients de moins de 60 ans avaient un trouble cognitif fonctionnel, 12% sur la population totale (Pennington, Hayre, Newson, & Coulthard, 2015). Le diagnostic a été posé deux fois plus souvent chez les femmes que les hommes (Stone, Pal, Blackburn, Reuber, Thekkumpurath, & Carson, 2015). Un profil type de patients qui développent cette maladie a été retrouvé: ce sont très souvent des patients dont le niveau d'éducation, professionnel et socio-économique est souvent supérieur à la moyenne (Schmidtke, Pohlmann, & Metternich, 2008). Cela pourrait avoir un lien avec les attentes internes et externes plus élevées concernant les capacités cognitives d'un individu ou des responsabilités professionnelles plus

exigeantes (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015).

2.2 Retentissement

Les déficits moteurs / sensitifs

Le score d'évaluation globale du fonctionnement était retrouvé significativement plus faible pour le groupe de patients présentant un déficit moteur conversif comparativement à un groupe de patients qui présentaient un déficit moteur organique (Binzer, Andersen, & Kullgren, 1997). Le retentissement professionnel est important : 65% des patients présentant un déficit moteur fonctionnel de la cohorte de Stone et collaborateurs n'avaient pas d'activité professionnelle du fait de leur maladie, 52% bénéficiaient de prestations financières de l'état (Stone, Warlow, & Sharpe, 2010).

Les mouvements anormaux fonctionnels

L'incapacité chronique des patients atteints de mouvements anormaux fonctionnels est comparable à l'incapacité des patients atteints de la maladie de Parkinson, avec encore plus d'impact en terme de qualité de vie et sur les mesures de santé mentale (Anderson, et al., 2007). Sur les études longitudinales de long terme des patients atteints d'un trouble mouvements fonctionnels, les auteurs constatent qu'un indice de bonne santé physique, la perception positive de la vie sociale, la perception du patient d'un traitement efficace par le médecin, l'élimination des facteurs de stress et le traitement avec un médicament spécifique contribuent à une issue favorable (Thomas, Vuong, & Jankovic, 2006).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

La qualité de vie est décrite plus impactée chez les patients CCNEP que chez les patients épileptiques (Wolf, et al., 2015). Ce retentissement fonctionnel est important et persistant : une étude de 30 patients avec des CCNEP a démontré que, malgré une réduction significative de la fréquence des crises, la qualité de vie restait médiocre 6 mois ou plus après le diagnostic (Quigg, Armstrong, Farace, & Fountain, 2002). La qualité de vie ne s'améliore significativement qu'à l'arrêt total des crises. Le retentissement socioprofessionnel est important : l'étude de Lawton et collaborateurs retrouve que sur les 96 patients présentant des CCNEP, 15.6% étaient sans emploi, 36.5% recevaient des prestations d'invalidité (Lawton, Mayor, Howlett, & Reuber, 2009).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Les patients présentant des troubles cognitifs fonctionnels présentent un retentissement hétérogène : certains peuvent considérablement sous-performés dans la vie quotidienne, avec un impact sur l'emploi et les activités de la vie quotidienne; mais d'autres rapportent des problèmes importants, tout en continuant à fonctionner à un niveau élevé au travail et socialement (Pennington, Hayre, Newson, & Coulthard, 2015).

3. Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien

3.1 Facteurs de risque

a) *Génétiques*

Une proportion importante d'antécédents familiaux est décrite dans les tableaux neurologiques fonctionnels. Mais on ne retrouve pas d'étude sur l'identification d'héritabilité ou de gène de vulnérabilité.

Les mouvements anormaux fonctionnels

On retrouve des antécédents familiaux de trouble de mouvements psychogènes chez les sujets en présentant, comme montré dans une étude de cas réalisée sur 5 familles (Stamelou, et al., 2013).

b) *Psychosociaux*

- Traumatismes dans l'enfance :

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Sur une population de 33 patients avec un trouble moteur fonctionnel, dont 29 présentaient un déficit moteur et 4 des mouvements anormaux, 36.4% rapportaient un abus sexuel dans l'enfance et 27.3% rapportaient un abus physique dans l'enfance (McCormack, et al., 2014).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Driver-Dunckley et collaborateurs retrouvent que 21% de leurs 56 patients présentant des MAP ont une histoire d'abus dans l'enfance (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les chiffres sont plus élevés chez les patients CCNEP, avec un antécédent d'abus dans l'enfance retrouvé chez 41% des 116 patients de l'étude de Driver-Dunckley (Driver-Dunckley, Stonnington, Locke, & Noe, 2011). Une revue systématique de Fiszman et collaborateurs a montré une corrélation très élevée entre CCNEP et les traumatismes psychologiques (44-100%) et abus sexuels (23-77 %) (Fiszman, Vieira, Leon, Nunesb, Andreab, & Figueirac, 2004). Dans la revue de Beghi et collaborateurs de 2015, la prévalence du traumatisme psychologique varie de 21% à 100%, et la prévalence des violences sexuelles ou physiques de 3,5% à 74%, avec des valeurs inférieures lorsque les données ont été recueillies lors d'une enquête clinique, contrairement aux prévalences plus élevées retrouvées lorsque le recueil des données a été fait avec des questionnaires semi-structurés ou des échelles (Beghi, Cornaggia, Magauida, Perin, Peroni, & Cornaggia, 2015).

D'autre part, Fiszman et collaborateurs retrouvent que 22 à 100% des patients CCNEP remplissent les critères diagnostiques DSM-5 d'état de stress post-traumatique (Fiszman, Alves-Leon, Nunes, D'Andrea, & Figueira, 2004).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Il semblerait que les événements traumatisants dans l'enfance soient un facteur de risque de développer des troubles cognitifs, mais les chiffres exacts de prévalence ne sont pas précisés dans l'article de Pennington et collaborateurs (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015).

- Caractéristiques de personnalité :

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

50% des 30 patients présentant un déficit moteur conversif avaient un trouble de la personnalité versus 17% dans le groupe contrôle, 17% des patients remplissent les critères de la personnalité hystérique (Binzer, Andersen, & Kullgren, 1997). Les détails pour les autres personnalités ne sont pas précisés dans l'étude.

Les mouvements anormaux fonctionnels

Van der Hoeven et collaborateurs dans une étude contrôlée comparent les évaluations psychopathologiques de patients présentant des mouvements fonctionnels, des mouvements anormaux neurologiques et des témoins : ils retrouvent que 61% des mouvements anormaux fonctionnels, 62% des mouvements anormaux neurologiques et 11% des contrôles sains ont

les critères de trouble de la personnalité et/ou de symptômes anxio-dépressifs sur les échelles réalisées (van der Hoeven, et al., 2015). Les personnalités les plus retrouvées étaient les personnalités obsessionnelle-compulsive, évitante et schizoïde. C'est également la personnalité obsessionnelle qui est la plus fréquemment retrouvée (25% des patients) et de façon significative par rapport aux groupes contrôles dans l'étude de Demartini (Demartini, Petrochilos, Ricciardi, Price, Edwards, & Joyce, 2014).

L'alexithymie est présente chez 35% des 55 patients présentant un trouble moteur fonctionnel (mouvements anormaux dans la plupart des cas, 29% de déficit moteur) versus 9,1% des patients présentant des mouvements anormaux organiques et 5,9% des volontaires sains de l'étude de Demartini et collaborateurs (Demartini, Petrochilos, Ricciardi, Price, Edwards, & Joyce, 2014).

La perception intéroceptive déficitaire chez les patients présentant des mouvements fonctionnels anormaux est prédictive de l'intensité des symptômes dépressifs ainsi que de leur tendance à se concentrer sur les caractéristiques externes de leur corps, mais pas corrélée à l'alexithymie (Ricciardi, Demartini, Crucianelli, Krahé, Edwards, & Fotopoulou, 2015).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les patients CCNEP présentent un niveau plus élevé de façon statistiquement significative de la sensibilité à la peur par rapport à des patients atteints d'épilepsie et des volontaires sains (Hixson, Balcer, Glosser, & French, 2006). Ce trait de caractère spécifique à la peur était indépendant d'autres facteurs psychologiques comorbides ou troubles psychiatriques.

Le score d'alexithymie est retrouvé plus élevé de façon significative chez les patients CCNEP versus contrôles (O'Brien, et al., 2015), ainsi que des altérations significatives sur des épreuves de Théorie de l'Esprit, avec une tendance à interpréter de façon exagérée l'état mental des autres mais avec une bonne reconnaissance des émotions faciales (Schönenberg, et al., 2015).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Un «perfectionnisme de la mémoire» est caractéristique: les patients attendent un très haut niveau de leur mémoire et sont préoccupés par des défaillances mineures que la plupart des gens considéreraient «normales» (par exemple, se rappeler le nom d'un collègue de travail ou égarer ses clés) (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015). L'évaluation de 39 patients présentant des troubles de mémoire fonctionnels versus 38 contrôles retrouve que les patients ont des scores significativement plus élevés de neuroticisme (Metternich, Schmidtke, & Hüll,

2009).

- Autres facteurs psychologiques :

Jusqu'à 55% des patients avec CCNEP rapportent une histoire familiale de pathologie neurologique ou une exposition fréquente à des individus souffrants de maladies neurologiques, suggérant que le « modeling » de maladies organiques peut jouer un rôle important dans le développement de CCNEP (Shill & Gerber, 2006). Le cas d'une jeune fille avec des antécédents familiaux de chorée de Huntington qui présentait un diagnostic de chorée psychogène a notamment été décrit (Fekete & Jankovic, 2010). Un cas de dystonie psychogène a été décrit au sein d'une famille porteuse d'une mutation génétique à l'origine de tableaux de dystonie de torsion primaire chez une femme porteuse de la mutation (Bentivoglio, Loi, Valente, Ialongo, Tonali, & Albanese, 2002).

c) *Pathologies infectieuses*

Nous n'avons retrouvé que très peu d'articles sur des infections en lien avec les troubles neurologiques fonctionnels.

Les mouvements anormaux fonctionnels

Un taux élevé d'anticorps anti-streptolysine O a été retrouvé chez un enfant de 15 présentant un trouble mouvements anormaux et décrit dans un rapport de cas (Peila, Mortara, Cicerale, & Pinessi, 2015). Un cas de mouvements psychogènes 3 ans après avoir présenté une paraparésie spastique tropicale (liée au virus HTLV-1) ayant entraîné un épisode dépressif majeur sévère a été décrit chez une femme de 46 ans (Puccioni-Sohler, Ramos, Rosadas, & Vasconcellos, 2016).

3.2 Facteurs précipitants

a) *Physiques*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Une population de 34 patients d'un centre de réhabilitation d'Israël présentant un déficit moteur conversif ont tous rapporté un événement traumatique précipitant : un accident de voiture pour 16 patients, une chute de hauteur dans 8 cas, des blessures de guerre dans 2 cas et non spécifié dans 8 cas (Heruti, Reznik, Adunski, Levy, Weingarden, & Ohry, 2002). Zhu et

collaborateurs ont décrit deux cas de paralysie psychogène après une chirurgie de la moelle (un pour une hernie discale C3-C6, l'autre pour une extrusion discale L4-S1), rapidement résolutive après injection de placebo pour le premier et passage en salle de chirurgie pour l'autre (Zhu, Ni, & Guo, 2012).

Les mouvements anormaux fonctionnels

80% des 50 patients présentant des mouvements fonctionnels de la population de Pareés et collaborateurs rapportent un événement physique dans les trois mois précédant l'apparition des troubles, incluant traumatismes, infections, épisodes neurologiques aigus (Pareés, et al., 2014).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Le traumatisme cérébral constitue également un facteur précipitant des CCNEP : 33% des 104 patients ayant subi des traumatismes cérébraux modérés à sévères présentent un diagnostic de CCNEP post-traumatiques dans l'étude de Hudak et collaborateurs (Hudak, et al., 2004). Les patients avec des CCNEP et un antécédent de traumatisme cérébral présentent des comorbidités psychiatriques plus importantes, une sévérité plus importante des symptômes, un retentissement fonctionnel plus important que chez les patients présentant des CCNEP sans lésion traumatique cérébrale (LaFrance, Deluca, Machan, & Fava, 2013).

L'apparition de CCNEP a été retrouvée chez 23 sujets de sexe féminin sur les 790 patients (soit un pourcentage de 3.7%) après une chirurgie pour l'épilepsie, apparaissant de 2 semaines à 10 ans après la chirurgie, avec un risque plus important chez les femmes ayant des antécédents psychiatriques préopératoires (Markoula, de Tisi, Foong, & Duncan, 2013).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Nous n'avons pas retrouvé de littérature sur les facteurs précipitants physiques des troubles cognitifs fonctionnels.

b) *Stress psychologique*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Le nombre moyen d'événements de vie dans les trois mois avant l'apparition des symptômes était significativement plus élevé chez les patients présentant un déficit moteur fonctionnel que chez les contrôles ayant un déficit moteur organique: 1,40 dans le groupe de patients et

0,37 chez les témoins ($P < 0,01$) (Binzer, Andersen, & Kullgren, 1997).

Les mouvements anormaux fonctionnels

22 des 61 patients (36%) présentant des mouvements faciaux anormaux psychogènes rapportaient un stress psychologique ayant précédé l'apparition des troubles (Fasano, et al., 2012).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

L'évaluation d'une population présentant des CCNEP d'apparition récente versus une population de patients épileptiques ne retrouve pas de différence en terme d'évènements de vie difficiles dans les 3 mois avant le début des troubles (Binzer, Stone, & Sharpe, 2004). Par contre la différence est significative si on regarde le nombre d'évènements précipitants rapportés dans l'année précédant les troubles. Chez les enfants, la revue de la littérature de Reilly et collaborateurs évalue la proportion des facteurs précipitants psychosociaux chez les enfants présentant des CCNEP (Reilly, Menlove, Fenton, & Das, 2013). Ils retrouvent des difficultés en lien avec l'école dans 9 à 46% des cas, des facteurs de stress de l'environnement familial dans 8 à 67% des cas, un abus physique ou sexuel dans 5 à 38% des cas, un sentiment de rejet ou besoin d'attention dans 19 à 26% des cas et une absence de cause dans 19 à 29% des cas.

Les troubles cognitifs fonctionnels

Les patients souffrant de troubles de la mémoire fonctionnelle rapportent généralement des événements de vie stressants (par exemple, un deuil, des difficultés financières, un stress au travail) (Metternich, Schmidtke, & Hüll, 2009).

3.3 Facteurs de maintien

Le dysfonctionnement familial (54,2%) et les troubles de l'humeur (42%) ont été les facteurs de maintien les plus couramment retrouvés dans une population de 59 patients présentant un trouble neurologique fonctionnel (Reuber, Howlett, Khan, & Grünwald, 2007). La perception de la maladie est également un facteur prédictif négatif important des troubles neurologiques fonctionnels, notamment le fait de rejeter l'impact de facteurs psychologiques sur le trouble (Sharpe, et al., 2010).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

L'évitement émotionnel constitue un facteur de maintien des difficultés en lien avec la qualité de vie chez les patients présentant des CCNEP (Jones, Reuber, & Norman, 2015).

L'évaluation des facteurs de maintien sur une population de patients suivie pendant 6 mois retrouve que les patients chez lesquels persistent les crises convulsives ont une fréquence plus importante d'épisodes dépressifs majeurs récurrents, de trouble de la personnalité et d'antécédents d'abus chronique (Kanner, Parra, Frey, Stebbins, Pierre-Louis, & Iriarte, 1999).

4. Physiopathologie

4.1 Sur le plan immunologique

Nous n'avons retrouvé aucun article sur le système immunitaire chez les patients présentant des troubles neurologiques fonctionnels.

4.2 Sur le plan endocrinologique

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Nous n'avons pas retrouvé d'article de mesures endocrinologiques chez les patients présentant un déficit moteur ou sensitif.

Les mouvements anormaux fonctionnels

Les mesures de cortisol salivaire répétées dans la journée ne montrent pas de différences entre les patients présentant un trouble de mouvements fonctionnels et les témoins (Maurer, LaFaver, Ameli, Toledo, & Hallett, 2015).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

La cortisolémie diurne basale est retrouvée augmentée chez les 18 patients CCNEP versus contrôles dans l'étude de Bakvis et collaborateurs, d'autant plus chez les patients qui avaient un antécédent de traumatisme dans l'enfance, indépendamment de la fréquence des crises (Bakvis, et al., 2010). Actuellement, aucun biomarqueur unique ne permet de différencier les CCNEP des crises épileptiques (Sundararajan, Tesar, & Jimenez, 2015).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Nous n'avons pas retrouvé d'article de mesures endocrinologiques chez les patients

présentant un déficit moteur ou sensitif.

5. Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels

5.1 EMG et EEG

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

L'investigation EEG de 6 patients présentant une parésie conversive unilatérale de membre supérieur lors d'une tâche de temps de réaction nécessitant l'utilisation des mains en fonction de stimuli visuels, montre que la composante P3 des potentiels EEG liés à des événements, qui reflète le traitement sensoriel survenant après la discrimination initiale du stimulus visuel, a une amplitude beaucoup plus large lors de l'utilisation de la main atteinte chez les patients et la composante N1 a une amplitude plus faible, ce qui reflète une baisse du niveau d'efforts cognitifs (Blakemore, Hyland, Hammond-Tooke, & Anson, 2013).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Pour les tremblements : La polygraphie musculaire couplée à l'accélérométrie est l'examen de base qui permet de démasquer les critères électrophysiologiques majeurs de tremblement psychogène, que sont la variabilité spontanée de fréquence et l'entraînement de fréquence induit par des tâches motrices compétitives rythmiques, ainsi que l'augmentation d'amplitude sous l'effet du poids, le signe de co-activation et l'altération des performances motrices controlatérales en présence du tremblement (Apartis, 2014).

Pour les myoclonies : La polymyographie est essentielle pour identifier un pattern balistique ou une organisation temporo-spatiale discordante ou non reproductible, mais doit être généralement complétée par d'autres approches. Les myoclonies psychogènes réflexes sont caractérisées par des délais de réponse aux stimulations longs et variables. La présence d'un potentiel de préparation au mouvement apporte un argument en faveur de la nature psychogène de myoclonies spontanées (Apartis, 2014).

5.2 Potentiels évoqués

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

L'utilisation des potentiels évoqués moteurs, tous revenus normaux sur une population de 21 patients présentant une paralysie psychogène, permet d'accélérer le diagnostic (Cantello, Boccagni, Comi, Civardi, & Monaco, 2001).

Les mouvements anormaux fonctionnels

En comparant les amplitudes des potentiels évoqués sensoriels (PES) de la stimulation du nerf médian au repos et au début d'un mouvement auto-administré du pouce de 17 patients ayant un trouble de mouvements fonctionnels versus 17 contrôles sains, Macerollo et collaborateurs retrouvent que les patients fonctionnels ont un manque d'atténuation du PES au début du mouvement par rapport aux contrôles (Macerollo, Chen, Pareés, Kassavetis, Kilner, & Edwards, 2015).

6. Neuroimagerie

6.1 Structurelle

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Les volumes thalamiques gauches des 14 patients présentant un déficit moteur conversif étaient retrouvés diminués par rapport aux contrôles dans l'étude en IRM de Nicholson et collaborateurs (Nicholson, et al., 2014).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Aucune étude d'imagerie structurelle sur les mouvements anormaux fonctionnels n'a été retrouvée dans la littérature.

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Les analyses en morphométrie voxel-à-voxel et de l'épaisseur corticale chez 20 patients avec CCNEP versus 40 contrôles montrent une atrophie corticale des régions motrices et prémotrices dans l'hémisphère droit et le cervelet bilatéral (Labate, et al., 2012). Les auteurs ont également observé une association significative entre l'augmentation des scores de dépression et une atrophie impliquant les régions prémotrices.

Les troubles cognitifs fonctionnels

Aucune anomalie ne doit être retrouvée sur les scanners, IRM, SPECT chez ces patients, en dehors d'incidentalome comme les kystes par exemple (Pennington, Newson, Hayre, & Coulthard, 2015).

6.2 Fonctionnelle

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Spence et collaborateurs ont montré dans une étude en PET en utilisant des mouvements avec une manette que la paralysie conversive unilatérale gauche des 3 patients étudiés était associée à une diminution de l'activité relative du cortex pré-frontal dorso-latéral gauche dans les tâches de mouvement du membre malade, alors que c'est une hypofonction du cortex pré-frontal dorso-latéral droit qui est observée chez les patients une paralysie factice (Spence, Crimlisk, Cope, Ron, & Grasby, 2000).

De Lange et collaborateurs constatent que la partie dorsolatérale du cortex préfrontal présente une connectivité fonctionnelle importante avec les zones sensorimotrices chez 8 patients présentant une paralysie conversive unilatérale d'un bras lors de tâches où les patients imaginaient des mouvements impliquant soit la main atteinte soit la main saine, avec une connectivité fonctionnelle plus importante entre le cortex préfrontal dorso-latéral et le cortex prémoteur dorsal droit pour la main affectée (de Lange, Toni, & Roelofs, 2010). Ces résultats suggèrent que la diminution de la réponse motrice pourrait être en lien avec une connectivité fonctionnelle altérée du cortex préfrontal dorso-latéral avec les aires motrices.

Aybek et collaborateurs ont évalué l'influence du rappel des événements spécifiques stressants de la vie à l'IRM fonctionnelle, notamment des événements de fuite qui sont des événements dont les conséquences pourraient être améliorées en développant la maladie dans une étude cas-témoins de douze patients présentant un déficit moteur uni ou bilatéral et 13 sujets sains (Aybek, et al., 2014). Les résultats montrent une augmentation significative de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral gauche et une diminution de l'activité de l'hippocampe gauche lors du rappel des événements de fuite versus des événements menaçants, ainsi qu'une augmentation de l'activité dans aire motrice supplémentaire droite et de la jonction temporo-pariétale. Les auteurs concluent qu'une émotion anormale (impliquant le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex frontal inférieur droit) et le contrôle de la mémoire (hippocampe) sont associés à des altérations de la planification motrice liées aux symptômes et du schéma corporel (aire motrice supplémentaire et jonction temporo-pariétale) (Aybek, et al., 2014).

Une étude en IRM fonctionnelle sur 10 patients présentant un déficit sensitif unilatéral conversif a montré que 10 aires cérébrales impliquées dans les processus émotionnels et l'intégration sensorielle sont significativement plus activées quand on applique une stimulation vibrotactile sur le membre anesthésié comparativement à l'application du stimulus sur la zone controlatérale du corps (Burke, Ghaffar, Staines, Downar, & Feinstein, 2014).

Les mouvements anormaux fonctionnels

Voon et collaborateurs retrouvent une augmentation de la connectivité fonctionnelle en IRM fonctionnelle entre le système limbique et les aires impliquées dans la préparation motrice aux stimuli émotionnels de peur et de joie chez des patients présentant des mouvements anormaux (Voon, et al., 2010). Ils ont également montré une diminution de l'activité de l'aire motrice supplémentaire et une augmentation de l'activité limbique (amygdale, l'insula antérieure) lors de la préparation motrice sur des actions librement choisies et indicées chez 11 patients par rapport à des volontaires sains (Voon, Brezing, Gallea, & Hallett, 2011). Une plus faible activité dans les régions associées à la préparation motrice et une plus grande activité dans les structures limbiques lors de la préparation motrice suggèrent la possibilité d'un traitement émotionnel anormal interférant avec la planification motrice normale (Czarnecki & Hallett, 2012). L'étude de 5 patients présentant un tremblement psychogène réalisée en SPECT, au repos et durant une tâche motrice induisant le tremblement montre une augmentation du flux sanguin cérébral relatif dans le gyrus frontal inférieur gauche et l'insula gauche, et durant la tâche motrice une augmentation du flux sanguin cérébral relatif dans le cervelet et une diminution dans les régions antérieures du réseau du mode par défaut (dans le tremblement essentiel, le flux sanguin cérébral relatif est augmenté au repos puis diminue au moment de la tâche motrice, parallèlement à l'augmentation du flux dans l'aire motrice supplémentaire) (Czarnecki, Jones, Burnett, Mullan, & Matsumoto, 2011). Ces résultats montrent que dans la présence d'un tremblement psychogène est associé à un défaut d'acquisition d'un contrôle moteur automatique par l'aire motrice supplémentaire et maintient un état de mouvement non-automatique médié par le cervelet.

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos chez les patients présentant des CCNEP versus témoins montre des anomalies dans les réseaux d'état de repos associés à une activation fronto-pariétale (impliquée dans la perception de la douleur), une activation dans le réseau du contrôle exécutif (impliqué dans l'inhibition, l'émotion et la perception de la douleur), dans le fonctionnement sensorimoteur, et une activation du mode par défaut ont été identifiés (van der Kruijs, et al., 2014).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Aucune étude d'imagerie fonctionnelle n'a été retrouvée sur les troubles cognitifs psychogènes.

7. *Prises en charge*

7.1 Généralités

L'annonce diagnostique sera faite par le neurologue dans la plupart des cas mais l'implication précoce des professionnels de la santé mentale semble utile également (LaFrance, Reuber, & Goldstein, 2013). Le processus de communication du diagnostic est une étape très importante et potentiellement efficace sur le plan thérapeutique pour les patients, on a constaté une réduction des crises convulsives psychogènes dans les 24 heures après l'annonce diagnostique (Farias, Thieman, & Alsaadi, 2003). La communication doit être faite avec empathie, et il est important que le médecin qui communique le diagnostic ait une connaissance approfondie des troubles neurologiques fonctionnels (LaFrance, Reuber, & Goldstein, 2013). Il faut que le diagnostic soit communiqué aux autres médecins impliqués dans la prise en charge du patient. Dans le cas des crises convulsives psychogènes notamment, cette communication est très importante afin de limiter la prescription d'antiépileptiques, celle-ci a été notamment retrouvée chez 40% des patients vus 4 ans après l'annonce diagnostique de CCNEP (Reuber, Pukrop, Bauer, Helmstaedter, Tesselndorf, & Elger, 2003).

Baslet et collaborateurs proposent 3 phases dans la prise en charge des patients présentant des crises convulsives non épileptiques psychogènes, mais qui semblent pouvoir se généraliser à la prise en charge de l'ensemble des troubles fonctionnels neurologiques (Baslet, Dworetzky, Perez, & Oser, 2015). La première phase est une phase d'engagement, qui permet au patient de comprendre son diagnostic, d'être acteur de sa prise en charge et de lutter contre la consommation de soins. La deuxième phase est une phase d'interventions aiguës, qui inclut des traitements psychothérapeutiques et pharmacologiques qui ont pour but principal la réduction de la fréquence des événements, mais ont également pour buts secondaires la prise en charge des comorbidités psychiatriques et l'amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement, de l'adéquation de l'utilisation des ressources médicales. La troisième phase comprend les interventions sur le long-terme, qui concernent les patients qui restent symptomatiques après la phase 2 (prise en charge individualisée, qui peut inclure une psychothérapie à long terme, et la gestion des psychotropes pour les comorbidités psychiatriques).

7.2 Pharmacologiques

a) *Dans les recommandations françaises et internationales*

Il n'y a à ce jour pas de recommandations officielles pour le traitement des troubles

neurologiques fonctionnels.

b) *Dans la littérature*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

L'efficacité de l'amisulpride à faibles doses (200mg) a montré une nette et durable efficacité chez une patiente de 42 ans présentant des épisodes quotidiens de paralysie quasi complète et résistant à un traitement par escitalopram et lorazépam (Oulis, Kokras, Papadimitriou, & Masdrakis, 2009).

Les mouvements anormaux fonctionnels

En général, la prescription de traitements médicamenteux utilisés pour les troubles du mouvement organiques doit être évitée, mais les patients peuvent bénéficier d'un traitement des comorbidités psychiatriques comme l'anxiété et la dépression (Czarnecki & Hallett, 2012). Voon et Lang ont comparé dans une étude ouverte l'efficacité du citalopram et de la paroxétine chez 15 patients ayant des mouvements fonctionnels chroniques et retrouvent une amélioration sur le plan moteur et global, 7 avaient une rémission complète des symptômes moteurs (Voon & Lang, 2005). Tous les patients en rémission complète avaient un diagnostic de trouble dépressif ou anxieux antérieur ou actuel et les auteurs se demandent donc si l'amélioration des symptômes moteurs n'est pas un effet général médié par la réduction de la dépression et l'anxiété.

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

LaFrance et collaborateurs ont comparé 4 bras de traitements pour évaluer l'efficacité de la TCC, d'un traitement par sertraline et d'une prise en charge combinée (LaFrance, et al., 2014). Ils montrent que la sertraline seule ne montre pas de réduction significative des crises, mais que le traitement combiné TCC+sertraline montrent des effets significatifs sur la réduction des crises et une amélioration significative du fonctionnement global, avec un taux de réduction des crises supérieur au bras TCC seule (59.3% versus 51.4%).

Chez les patients présentant des CCNEP avec une comorbidité d'épilepsie, il convient de bien définir la sémiologie des deux types de crises (LaFrance, Reuber, & Goldstein, 2013). Il est nécessaire d'adapter la posologie du traitement anti-épileptique à la dose minimale efficace pour les crises épileptiques (Blumer & Adamolekun, 2006) et de ne pas multiplier les anti-épileptiques chez les patients présentant ces deux troubles (LaFrance Jr & Devinsky, 2002),

étant donné que ces traitements peuvent exacerber les crises convulsives non épileptiques psychogènes (Niedermeyer, Blumer, Holscher, & Walker, 1970). Plusieurs cas de patients épileptiques ont présenté des crises convulsives psychogènes à l'augmentation du traitement antiépileptique et qui ont diminué lors de la baisse du traitement (Blumer & Adamolekun, 2006).

Les troubles cognitifs fonctionnels

Aucun article n'a été retrouvé sur des traitements médicamenteux des troubles cognitifs fonctionnels.

7.3 Non pharmacologiques

a) *Psychothérapies*

L'efficacité de la TCC en groupe chez des patients présentant des troubles neurologiques fonctionnels tout type confondu ont montré une efficacité sur le sous-score de bien-être émotionnel, le score de qualité de vie et les scores HAD d'anxiété et dépression (Conwill, Oakley, Evans, & Cavanna, 2014). L'amélioration clinique globale mesurée par le score CGI (Clinical Global Improvement) était sur un seuil de minime à considérable. Dans le sous-groupe des patients présentant des crises convulsives psychogènes, la fréquence moyenne des crises était légèrement améliorée (de 13.8 à 12.3 crises par mois). La TCC consistait en un travail d'analyse et d'évaluation des conséquences concernant les pensées, émotions, sensations physiques et actions en lien avec les présentations des patients afin de développer des stratégies comportementales efficaces pour contrôler leurs symptômes fonctionnels.

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Une intervention comportementale standard, composée de techniques de physiothérapie avec des séances quotidiennes centrées sur la reprise progressive de la marche et d'entraînement au maintien de la posture, sans aucune référence faite à une participation psychiatrique, a été évaluée : son efficacité était fonction de la durée des symptômes (Shapiro & Teasell, 2004). Huit patients sur neuf avec un déficit moteur aigu ont complètement récupéré avec cette intervention. En revanche, 27/28 patients souffrant d'un trouble moteur chronique ont été considérés comme des échecs de traitement. Une intervention comportementale stratégique a été mise en œuvre pour ces patients, dans laquelle les patients et leurs familles ont été informés que la récupération complète constituait la preuve d'une étiologie organique alors

que l'échec d'une récupération était la preuve définitive d'une étiologie psychiatrique. Parmi les 21 patients souffrant d'un trouble moteur chronique qui n'a pas été amélioré avec le traitement comportemental standard, 13 ont été améliorés complètement ou presque complètement par l'intervention stratégique.

Les mouvements anormaux fonctionnels

Pour les mouvements fonctionnels, des programmes de physiothérapie avec des techniques de réhabilitation physique ont montré leur efficacité (Czarnecki, Thompson, Seime, Geda, Duffy, & Ahlskog, 2012). Sharpe et collaborateurs dans un essai randomisé contrôlé ont évalué une prise en charge TCC basée sur un livre de développement personnel (*selfhelpbook* en anglais) inspiré des prises en charge de l'anxiété et de la dépression et sur quelques séances individuelles : ils retrouvent une amélioration clinique globale de 30% rapportée par les patients versus 13% pour les contrôles à 3 mois, la différence n'est pas maintenue à l'évaluation de 6 mois (Sharpe, et al., 2011).

L'hypnose a montré des résultats encourageants quand elle était comparée à l'absence d'intervention (Moene, Spinhoven, Hoogduin, & van Dyck, 2003), mais ne montrait pas de résultats significatifs quand elle était ajoutée à un programme de physiothérapie et psychothérapie chez des patients hospitalisés (Moene, Spinhoven, Hoogduin, & van Dyck, 2002).

Aucune efficacité des psychothérapies psychodynamiques n'a été démontrée dans les études (Ricciardi & Edwards, 2014).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Une revue Cochrane ciblée sur les traitements psychologiques et comportementaux des CCNEP a été réalisée : les auteurs retrouvent 12 études sur différents types de psychothérapie, la majorité ayant un risque élevé de biais (Martlew, Pulman, & Marson, 2014). Ils concluent qu'il y a très peu de preuves fiables qui supportent l'utilisation de traitements, y compris la TCC, dans la prise en charge des CCNEP, et que cela nécessite un plus grand nombre d'essai randomisé contrôlé pour la suite. Toutefois deux études randomisées contrôlées ont montré des résultats positifs de la TCC : dans l'étude de LaFrance et collaborateurs, 16 participants sur 21 ont rapporté une réduction de 50% du nombre de crises et 11 des 17 qui ont terminé la prise en charge n'ont signalé aucune crise à la fin des 12 séances ($P = 0,001$) (LaFrance, et al., 2009). Les scores moyens pour la dépression, l'anxiété, les symptômes somatiques, la qualité de vie et le fonctionnement psychosocial ont tous montré une amélioration entre le début et la

fin de la prise en charge en TCC. Les séances de TCC étaient ciblées sur les connexions humeur-cognition-environnement, les pensées automatiques, les pensées catastrophiques et les mauvaises interprétations somatiques. Dans un autre essai contrôlé randomisé sur 66 patients, la fréquence mensuelle des crises était réduite de façon significative à la fin du traitement dans le groupe TCC par rapport au groupe de soins médicaux standards (Goldstein, et al., 2010). La TCC était composée de 12 séances hebdomadaires.

Les troubles cognitifs fonctionnels

Une étude pilote a montré l'efficacité sur la mémoire (évaluée par des auto-questionnaires) d'une prise en charge en TCC de groupe pour 10 patients présentant un trouble de mémoire fonctionnel, incluant des techniques de restructuration cognitive et de gestion du stress, réalisée sur une durée de 13 semaines (Metternich, Schmidtke, Dykieriek, & Hüll, 2008).

b) *Traitements électriques*

Les déficits moteurs / sensitifs fonctionnels

Une revue de la littérature concernant les stimulations cérébrales non-invasives comme traitement de la paralysie conversive a été très récemment publiée (Schönfeldt-Lecuona, et al., 2016). Les auteurs ont établi une reconstruction rétrospective du score d'Impression Clinique Globale – Amélioration (Clinical Global Impression - Improvement) pour chaque étude, qui comprend les catégories suivantes: 1 = très nettement amélioré; 2 = amélioré; 3 = peu amélioré; 4 = pas de changement; 5 = un peu moins bien; 6 = bien pire; 7 = vraiment bien pire. Leurs résultats sont présentés ci- dessous.

Tableau 1.19: Electroconvulsivothérapie (ECT) et stimulation magnétique transcrânienne (TMS) dans le (la) déficit moteur/paralysie fonctionnel(le) – traduit en français

Auteur et méthode	Patients et présentation clinique	Protocole de stimulation et données techniques	Evolution des symptômes et efficacité	Suivi
Giovanoli, 1988 ECT - <i>Etude de cas</i>	Homme de 61 ans, paralysie de la main droite depuis 11 mois	ECT en bilatéral, 3 fois par semaine pendant 2 semaines puis 2 fois par semaine pendant 6 semaines	Une semaine après la fin du traitement la fonction motrice fine des doigts était restaurée CGI-I= 2	A 6 mois et 1 an, le patient n'utilise pas sa main CGI-I= 3
Gaillard, Gaillard, Mouaffak, Radtchenko, & Lôi, 2012	Homme de 33 ans, quadriplégie depuis 3 ans	ECT 2-3 par semaine, puis 1 fois par semaine puis 1 fois tous les 15 jours	Effectue des mouvements de plus en plus complexe, reprise progressive d'une	La rechute a eu lieu après un certain temps, avec une grande fluctuation

ECT - <i>Etude de cas</i>			autonomie (manger sans aide, gérer les activités de la vie quotidienne, marche sans aide) CGI-I= 2	des symptômes, en fonction des circonstances du moment, mais l'activité musculaire est restée meilleure que lors de l'admission CGI-I= 3
Schönfeldt-Lecuona, Connemann, Viviani, Spitzer, & Herwig, 2006 TMS - <i>Série de cas, étude ouverte</i>	2 femmes, 1 homme, âge moyen 38 ans, durée moyenne des symptômes de 5 semaines à 5 ans	TMS 5 fois par semaine, stimulation du cortex moteur, pendant 6 à 14 semaines	Tous les patients nettement améliorés Patient 1 CGI-I = 2 Patient 2 CGI-I = 1 Patient 3 CGI-I = 2	Amélioration maintenue à 6 et 12 mois Patient 1 CGI-I = 1 Patient 2 CGI-I = 1 Patient 3 CGI-I = 2
Chastan & Parain, 2010 TMS – <i>Etude ouverte, évaluation symptomatique rétrospective</i>	70 patients, âge moyen 24.7 ans, évolution aigüe (55 patients) ou chronique (15 patients)	TMS stimulation du cortex moteur, 1 à 2 sessions sur 1 jour	Immédiatement ou quelques heures après rTMS efficace chez 89% des patients; inefficace chez 11% n = 53 pat. (75,7%) CGI-I = 1 n = 9 pat. (12,8%) CGI-I = 2 n = 5 pat. (7,2%) CGI-I = 3 n = 3 pat. (4,3%) CGI-I = 4	Effet maintenu pour la majorité après 5 à 6 mois. Récidive chez 8 patients.
Kresojevic, Petrovic, Tomic, Svetel, Radovanovic, & Kostic, 2010 TMS – <i>Série de cas</i>	Homme de 24 ans, hémiparésie, durée non connue	Une seule session de TMS, stimulation du sommet du crâne	Réponse immédiate, le patient a été capable de marcher CGI-I = 2	Détérioration partielle après 6 mois, sans influence sur les activités quotidiennes CGI-I = 3
Gaillard, Gaillard, Mouaffak, Radtchenko, & Lôo, 2012 TMS – <i>Etude de cas</i>	Homme de 33 ans, quadriplégie, depuis 6 mois	Stimulation cortex moteur à droite et à gauche, sur la zone du bras à la main, et à droite et à gauche sur la zone corticale motrice des jambes, 5 fois par semaine pendant 8 semaines puis 2 fois par semaine	Amélioration progressive: il était capable de marcher à nouveau, (CGI-I = 1,5). Une détérioration a conduit à un nouveau traitement par rTMS permettant l'amélioration des symptômes (CGI-I = 2,5). Une troisième détérioration a conduit à une nouvelle rTMS, CGI-I = 2	Il a développé une phlébite, embolie pulmonaire et escarres suite à une recrudescence symptomatique, et a été ensuite traité par ECT, CGI-I = 4
Broersma, et al., 2015 TMS – <i>Etude contrôlée versus placebo, en cross-over et simple aveugle</i>	4 hommes, 7 femmes, âge de 34 à 65 ans, durée de symptômes de 4 semaines à 25 ans	Stimulation du cortex moteur controlatéral, 5 séances par semaine pendant 2 semaines	rTMS active induit une augmentation médiane significativement plus importante sur les mesures de la force musculaire (24%) par rapport à la fausse rTMS (6%); les évaluations subjectives n'ont montré aucune différence statistique	Pas de données de suivi

			entre les traitements (pas de CGI-I)	
--	--	--	---	--

CGI-I, Clinical global impression scale-improvement

Source : (Schönfeldt-Lecuona, et al., 2016)

Globalement, les résultats sur les traitements par ECT et rTMS semblent encourageants.

Les mouvements anormaux fonctionnels

La stimulation magnétique transcrânienne a montré des résultats contradictoires : des résultats hétérogènes dans l'étude de Shah et collaborateurs (Shah, Chen, Zurowski, Kalia, Gunraj, & Lang, 2015) aux résultats positifs de Garcin et collaborateurs (Garcin, et al., 2013), qui retrouvent une amélioration de plus de 50% chez 75% des patients traités par 20 stimuli appliqués sur le cortex moteur.

Un traitement par neurostimulation électrique transcutanée (TENS) utilisée chez 19 patients présentant des troubles du mouvement fonctionnels a montré une efficacité significative sur le score de sévérité des mouvements psychogènes, après un suivi moyen de 6.9 mois (Ferrara, Stamey, Strutt, Adam, & Jankovic, 2011).

Les crises convulsives non épileptiques psychogènes

Le traitement par rTMS a montré son efficacité dans une étude rétrospective sur 42 patients présentant des CCNEP, réalisé en complément d'une explication et information complète sur le diagnostic, comparativement à l'information seule (Parain & Chastan, 2014). Lors de la dernière visite de suivi (à 6 ou 12 mois), 34 patients (80%) n'avaient plus de crises pendant au moins 2 mois versus 38% dans le groupe contrôle, sans changement significatif du taux entre les visites 6 mois et 12 mois. Quarante patients (95%) avaient une réduction de plus de 50% de leurs crises à la dernière visite de suivi versus 61% dans le groupe contrôle.

Un traitement par ECT a montré une nette efficacité sur la fréquence des crises dans une série de cas sur 11 des 15 patients en ayant bénéficié (Blumer, Rice, & Adamolekun, 2009).

Les troubles cognitifs fonctionnels

L'efficacité de l'électroconvulsivothérapie a été rapportée sur 6 patients présentant un tableau de pseudo-démence (Allen R. , 1982).

c) *Interventions placebo*

Des interventions placebo ont pu montrer des effets importants chez des patients avec des mouvements fonctionnels anormaux, mais il n'y a pas de bénéfice évident sur le long-terme et l'éthique de ce type de traitements est hautement débattue (Edwards & Bhatia, 2012).

III. **Diagnostics psychiatriques**

Dans cette partie, la nosographie psychiatrique va être présentée. Les recouvrements diagnostiques avec les troubles présentés précédemment sont évidemment très importants.

A. **DSM-4 TR : troubles somatoformes**

1. *Nosographie/ critères diagnostiques*

1.1 Description clinique

La famille des troubles somatoformes est caractérisée par la présence de symptômes physiques non volontaires faisant évoquer une affection médicale générale mais qui ne peuvent s'expliquer complètement ni par une affection médicale générale ni par un autre trouble mental. Les symptômes doivent être à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement.

Plusieurs entités cliniques distinctes sont décrites parmi ces troubles somatoformes (Am Psychiatr Assoc, 2000) :

- Le trouble somatisation

Critère A : Début avant 30 ans et depuis plusieurs années.

Critère B : 4 symptômes douloureux + 2 symptômes gastro-intestinaux + 1 symptôme sexuel + 1 symptôme pseudo-neurologique.

Critère C : Les symptômes sont soit non expliqués par une affection médicale générale soit disproportionnés si une affection médicale générale est présente.

Critère D : Les symptômes ne sont pas produits intentionnellement ou feints.

- Le trouble conversif

Critère A : Un ou plusieurs symptôme(s) ou déficit(s) touchant la motricité volontaire ou les fonctions sensitives ou sensorielles suggérant une affection neurologique ou une affection médicale générale.

Critère B : On estime que des facteurs psychologiques sont associés au symptôme ou au déficit parce que la survenue ou l'aggravation du symptôme est précédée par des conflits ou d'autres facteurs (stress).

Critère C : Le symptôme ou déficit n'est pas produit intentionnellement ou feint (comme dans le Trouble factice ou la Simulation).

Critère D : Après des examens médicaux appropriés, le symptôme ou le déficit ne peut pas s'expliquer complètement par une affection médicale générale, ou par les effets directs d'une substance, ou être assimilé à un comportement ou une expérience culturellement déterminés.

Critère E : Le symptôme ou le déficit est à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants, ou bien justifie une évaluation médicale.

Critère F : Les symptômes ou le déficit ne se limitent pas à une douleur ou à une dysfonction sexuelle, ne surviennent pas exclusivement au cours de l'évolution d'un Trouble somatisation et ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental.

- Le trouble douloureux associé à des facteurs psychologiques ou associé à des facteurs psychologiques et à une affection médicale générale, il peut être aigu (<6 mois) ou chronique (>6 mois)

Critère A : Douleur dans une ou plusieurs localisations anatomiques.

Critère B : Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou un retentissement fonctionnel.

Critère C : Les facteurs psychologiques jouent un rôle important dans le déclenchement, intensité, l'aggravation, la persistance de douleur.

Critère D : Les symptômes ne sont pas produits intentionnellement ou feints.

Critère E : La douleur n'est pas mieux expliquée par un Trouble de l'humeur, un Trouble anxieux ou un Trouble psychotique et ne répond pas aux critères de la Dyspareunie.

- L'hypochondrie

Critère A : Préoccupation centrée sur la crainte ou l'idée d'être atteint d'une maladie grave, fondée sur l'interprétation erronée par le sujet de syndromes physiques.

Critère B : La préoccupation persiste malgré un bilan médical approprié et rassurant.

Critère C : La croyance exposée dans le critère A ne revêt pas une intensité délirante et ne se limite pas à une préoccupation centrée par l'apparence.

Critère D : La préoccupation est à l'origine d'une souffrance cliniquement significative ou d'une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.

Critère E : La durée de la perturbation est d'au moins 6 mois.

Critère F : La préoccupation n'est pas mieux expliquée par l'anxiété généralisée, un TOC, un trouble panique, un épisode dépressif majeur, une angoisse de séparation ou un autre trouble somatoforme.

- Le trouble somatoforme indifférencié

Critère A : Une ou plusieurs plaintes somatiques (les symptômes les plus fréquents sont une fatigue chronique, une perte de l'appétit, ou des symptômes gastro-intestinaux ou génito-urinaires).

Critère B : Les symptômes sont soit non expliqués par une affection médicale générale soit disproportionnés si une affection médicale générale est présente.

Critère C : Les symptômes entraînent une souffrance cliniquement significative ou un retentissement fonctionnel.

Critère D : La durée est supérieure à 6 mois.

Critère E : Les symptômes ne sont pas mieux expliqués par une autre pathologie mentale.

Critère F : Les symptômes ne sont pas produits intentionnellement ou feints.

Nous avons choisi de ne traiter dans notre revue que la littérature concernant le trouble somatisation, le trouble conversif, le trouble douloureux et le trouble somatoforme indifférencié.

1.2 Recouvrement diagnostique et comorbidités

a) *Association entre les troubles du registre somatoforme*

On retrouve un recouvrement important entre hypochondrie et somatisation de 60% (Creeda & Barsky, 2004). Ce recouvrement sera corrigé dans le DSM-5 comme nous le verrons plus loin.

b) *Association avec d'autres troubles psychiatriques*

La relation étroite entre le trouble de somatisation et les troubles anxieux et dépressifs a été démontrée avec le constat d'une relation dose-réponse entre les deux : quand le nombre de symptômes somatiques augmente, le nombre de symptômes d'anxiété et de dépression augmente également (Creeda & Barsky, 2004). La prévalence de l'anxiété ou la dépression, qui touche 2/3 des patients, est la même quand on compare un groupe de trouble somatoforme

douloureux persistant et un groupe mélangeant d'autres types de troubles somatoformes (Grover, et al., 2015).

Dans le trouble conversif, on retrouve un niveau de comorbidité avec la dépression majeure ou les symptômes dépressifs entre 17 et 44% (Erten, Yenilmez, Fistikci, & Saatcioglu, 2013). Dans une population de 54 patients présentant un trouble conversif tout type confondu versus contrôles, 17 patients (31%) ne présentaient pas de comorbidité d'axe I, 37 patients (69%) présentaient une comorbidité de l'axe I, dont 21 patients (39%) présentaient un trouble de l'humeur, 16 patients (30%) présentaient un trouble panique ou agoraphobie, 10 (19%) une phobie sociale ou spécifique, et un patient présentait un trouble obsessionnel compulsif (Roelofs, Keijsers, Hoogduin, Näring, & Moene, 2002).

c) *Association avec des syndromes somatiques fonctionnels*

Les critères des troubles somatoformes sont peu recherchés par les non-psychiatres au sein des populations présentant un syndrome somatique fonctionnel dans les études. Seuls les neurologues nomment fréquemment dans les études leurs patients ayant des symptômes fonctionnels comme « conversifs » ou « psychogènes ». On a pu retrouver que 15 à 48% des patients ayant un SII remplissent les critères de trouble somatisation (Hausteiner-Wiehle & Henningsen, 2014). Mais nous n'avons pas retrouvé d'autres chiffres évaluant la prévalence des troubles somatoformes chez ces patients.

1.3 Symptômes associés

a) *Troubles cognitifs*

Dans les populations occidentales, la majorité des études suggère que les troubles somatoformes présentent des déficits dans les domaines d'attention et de concentration, de mémoire de travail et de fonctionnement exécutif. Martin et collaborateurs retrouvent que les 33 individus avec de multiples symptômes somatoformes versus un groupe contrôle présentent un biais pour les informations relatives à la maladie dans la tâche de mémoire implicite, alors que la capacité en mémoire globale ne diffère pas entre les deux groupes (Martin, Buech, Schwenk, & Rief, 2007). Les performances neurocognitives évaluées chez une population de 20 femmes omanaises présentant un trouble somatoforme indifférencié montrent des différences significatives versus un groupe de contrôles dans les domaines de mémoire de travail et fonctionnement exécutif, mais les évaluations ne retrouvent pas de

différence entre les deux groupes à l'évaluation attentionnelle, ni dans l'évaluation du fonctionnement intellectuel non-verbal fait avec les matrices de Raven (Al-Adawi, Al-Zakwani, Obeid, & Zaidan, 2010).

b) *Troubles du sommeil*

L'insomnie est rapportée par 71% des cas de patients ayant un trouble somatoforme (diagnostic CIM-10) lors de leur première visite dans un centre psychiatrique (Okuji, et al., 2002). 84.4% des 147 patients qui présentaient un trouble douloureux chronique selon les critères DSM-IV de l'étude de Aigner et collaborateurs rapportaient des troubles du sommeil (Aigner, et al., 2003). Ces patients ayant des troubles du sommeil ont de façon significative un niveau de douleur maximal et moyen plus hauts que les patients n'ayant pas de troubles du sommeil, ils ont un plus haut niveau de retentissement psychosocial et un état de bien-être subjectif significativement plus faible.

c) *Symptômes dysautonomiques*

L'étude de Laederach-Hofmann et collaborateurs retrouve que 62% de leur échantillon de patients (22/35) présentant un trouble somatisation ont des symptômes dysautonomiques (la fréquence cardiaque est plus élevée chez les patients que chez les témoins, et la sensibilité au barorécepteur plus faible), mais celles-ci ne sont pas corrélées à la sévérité des symptômes (Laederach-Hofmann, Ruddel, & Mussgay, 2008). Pollatos et collaborateurs retrouvent que la perception de la douleur et la modulation affective du traitement de la douleur chez les patients somatoformes sont corrélées à des changements dans l'équilibre sympathovagal, caractérisées par une diminution du parasymphatique et une augmentation de l'activité sympathique (Pollatos, et al., 2011).

2. *Epidémiologie et retentissement fonctionnel*

2.1 Epidémiologie

Une revue de la littérature a évalué la prévalence des troubles somatoformes en population générale en fonction de la classe d'âge et retrouve des prévalences de 11 à 21% chez les jeunes (moins de 50 ans), de 10 à 20% dans le groupe d'âge moyen (entre 50 et 65 ans), et de 1,5 à 13% dans le groupe des personnes plus âgées (plus de 65 ans) (Hilderink, Collard, Rosmalen, & Oude Voshaar, 2015). Dans une revue de la littérature de 2004, les auteurs

retrouvent une prévalence moyenne du trouble somatisation dans la population générale de 0.4%, qui semble faible mais adaptée au regard des critères très sélectifs de ce groupe de troubles somatoformes (Creeda & Barsky, 2004). Pour les troubles conversifs, le sexe ratio est de deux femmes pour un homme, et ils touchent des populations de faible statut socio-économique (Stefánsson, Messina, & Meyerowitz, 1976).

2.2 Retentissement

Le retentissement fonctionnel est important : les patients présentant des symptômes somatiques souffrent d'un dysfonctionnement psychosocial significatif, d'un absentéisme au travail et de modalités dysfonctionnelles d'utilisation des soins de santé, entraînant d'une incapacité fonctionnelle significative (Bass & Murphy, 1991). Le retentissement est important sur les familles des patients également, comparable à celui observé dans les maladies mentales graves comme la schizophrénie et la dépression chronique (Krishnan, Sood, & Chadda, 2013). L'impact économique est également important, Olesen et collaborateurs évaluent à 21.2 milliards de dollars le coût total annuel en 2010 en Europe pour les troubles somatoformes, ce qui est largement supérieur aux coûts pour l'épilepsie de 13.8 milliards de dollars ou aux coûts pour la maladie de Parkinson de 14 milliards (Olesen, et al., 2012).

3. *Facteurs de risque, facteurs précipitants, facteurs de maintien*

3.1 Facteurs de risque

a) *Génétique*

L'étude de Koh et collaborateurs retrouve que les patients présentant un trouble somatoforme indifférencié, chez lesquels les auteurs ont recherché différents polymorphismes de gènes en lien avec la sérotonine, ont des fréquences plus importantes de l'allèle TPH1-C que les contrôles sains, mais la différence n'est pas significative (Koh, Choi, Lee, & Han, 2011).

L'étude de Hennings et collaborateurs retrouve que dans une population de patients présentant au moins 2 symptômes physiques inexpliqués les sujets présentant le variant à haute expression de l'allèle codant pour le gène du transporteur à la sérotonine ont significativement plus de symptômes somatiques dans les 2 ans que ceux avec les variants de faible expression (Hennings, Zill, & Rief, 2009). Gil et collaborateurs ont étudié les single nucleotide polymorphism (SNP) dans les gènes codant pour certaines interleukines chez 42 patients présentant un trouble somatoforme versus contrôles, et retrouvent des associations entre la

sévérité des symptômes et des variations génétiques dans le gène de l'IL1 α , l'haplotype TT de SNP IL1 α et IL1 β étaient associés à des symptômes plus sévères (Gil, et al., 2011).

b) *Psychosociaux*

• Traumatismes dans l'enfance :

43% des 28 patients présentant un trouble de somatisation de l'étude rapportaient un antécédent d'abus sexuel dans l'enfance comparativement à 7% d'un groupe de patients présentant un épisode dépressif majeur, 54% rapportaient un abus physique versus 18% chez les patients déprimés (Spitzer, Barnow, Gau, Freyberger, & Grabe, 2008). Une population de 22 patients présentant un trouble de somatisation rapportait significativement plus d'abus émotionnel dans l'enfance et des formes plus sévères de violences physiques, versus 19 contrôles qui présentaient une dystonie organique, mais aucune différence concernant les abus sexuels (Brown, Schrag, & Trimble, 2005). Les femmes d'un centre de consultation de psychiatrie qui présentaient un trouble somatisation rapportaient une fréquence élevée de traumatismes dans l'enfance ou à l'âge adulte (90%), supérieure à celle retrouvée dans le groupe contrôle dans l'étude de Taycan et collaborateurs (Taycan, Sar, Celik, & Erdogan-Taycan, 2014).

Des résultats similaires sont retrouvés dans une population de 54 patients présentant un trouble conversif: 28% rapportaient un abus physique dans l'enfance, 24% rapportaient un abus sexuel dans l'enfance (Roelofs, Keijsers, Hoogduin, Näring, & Moene, 2002). Ils présentaient une incidence plus importante et des formes plus sévères d'abus physique/sexuel comparativement aux patients contrôles qui présentaient un trouble de l'humeur. La comorbidité avec les états de stress post-traumatiques est également décrite (Taycan, Sar, Celik, & Erdogan-Taycan, 2014), notamment 13 des 54 patients (24%) du groupe de patients présentant un trouble conversif de l'étude de Roelofs et collaborateurs remplissaient les critères d'état de stress post-traumatique (Roelofs, Keijsers, Hoogduin, Näring, & Moene, 2002).

Mais l'association entre traumatisme et trouble somatoforme n'est pas constante, elle n'est notamment pas retrouvée dans une population d'enfants, d'adolescents et de jeunes adultes (3 à 29 ans) américains présentant un trouble somatoforme tout type confondu (Thomson, Randall, Ibeziako, & Bujoreanu, 2014). Toutefois, il n'est pas exclu qu'une proportion de jeunes ayant subis des traumatismes puisse développer des troubles somatoformes à l'âge adulte, ce qui n'a pas été évalué dans l'étude.

- Caractéristiques de personnalité :

Dans l'étude de Garcia-Campayo et collaborateurs, la prévalence des troubles de personnalité est de 63.9% (vs 28.2%) dans la population de patients présentant un trouble de somatisation, avec pour troubles de la personnalité principaux retrouvés : la personnalité paranoïaque (OR=9.2; 95% CI=1.9–43), obsessionnelle compulsive (OR=6.2; 95% CI=1.2–53.6) et histrionique (OR=3.6; 95% CI=0.9–13.9) (Garcia-Campayo, Alda, Sobradie, Olivan, & Pascual, 2007). La prévalence globale des troubles de personnalité est retrouvée similaire dans la population de 94 sujets souffrant d'un trouble de somatisation de Rost et collaborateurs (61%), les plus fréquemment retrouvées étaient les personnalités évitantes (27%), paranoïaques (21%) et obsessionnelles-compulsives (17%) (Rost, Akins, Brown, & Smith, 1992). Dans l'étude de Stern et collaborateurs, la prévalence des troubles de la personnalité chez les patients présentant un trouble somatisation est de 72%, avec comme personnalités les plus retrouvées les passifs-dépendants, sensitifs-agressifs et histrioniques (Stern, Murphy, & Bass, 1993). On retrouve également des associations avec les troubles de personnalité borderline (Hudziak, Boffeli, Kriesman, Battaglia, Stanger, & Guze, 1996). Pour le trouble de conversion, lié historiquement au concept d'hystérie et à la personnalité histrionique, on ne retrouve cette personnalité pathologique que dans 10 à 20% des cas, la personnalité dépendante étant en fait la plus fréquemment associée au trouble conversif (Toone, 1990). Des personnalités anti-sociales et borderlines peuvent également être retrouvées.

Les scores d'alexithymie mesurés par la TAS-20 sont retrouvés élevés chez ces patients, notamment le sous-score « difficultés à identifier ses émotions » est retrouvé significativement associé avec les troubles somatoformes (Bankier, Aigner, & Bach, 2001). Il n'y a pas de différence significative entre les différentes sous-catégories de troubles somatoformes en ce qui concerne la prévalence de l'alexithymie (Grover, et al., 2015). Les scores d'alexithymie sont également retrouvés significativement plus élevés chez une population de 47 patients présentant un trouble conversif versus contrôles (Gulpek, Kelemence Kaplan, Kesebir, & Bora, 2014).

3.2 Facteurs précipitants

a) *Physiques*

La présence d'infections précédant le diagnostic psychiatrique a été investiguée chez des patients somatoformes versus contrôles dans une population de réseau de médecin

généralistes et un centre psychiatrique (Lacourt, Houtveen, Smeets, Lipovsky, & van Doornen, 2013). Les auteurs retrouvent que les patients somatoformes avaient une « charge infectieuse », définie comme le nombre d'infections retrouvé dans le recueil de données des médecins généralistes des Pays-Bas, significativement plus importante que les contrôles.

b) *Stress psychologique*

La recherche d'un stress psychologique précédant l'apparition des troubles somatoformes semble assez peu étudiée dans la littérature, ce qui est compréhensible puisqu'il fait partie des critères diagnostiques du trouble douloureux et du trouble convertif.

Toutefois, un stress psychologique a été recherché dans un échantillon de population générale de 4075 personnes dont le tiers présentaient des douleurs sans corrélation avec une pathologie médicale connue, 25% rapportent l'implication d'un tel facteur dans leur douleur (Grabe, et al., 2003). Cheour et collaborateurs en Tunisie, dans une étude sur les troubles somatoformes en consultation psychiatrique, trouvaient également un événement de vie stressant chez 52 % de leur population sur une période de un an précédant les symptômes (Cheour, Ellouze, Denis Karoui, Khaloui, & Hssairi, 2007). Dans une population de 124 enfants présentant un trouble somatoforme tout type confondu, les facteurs de stress psychologiques précipitants étaient présents chez 18 (14,5%) patients notamment le stress scolaire, ils étaient deux fois plus fréquents dans le sous-groupe de troubles de conversion par rapport aux autres troubles somatoformes (Bisht, Sankhyan, Kaushal, Sharma, & Grover, 2008).

3.3 Facteurs de maintien

Les croyances des patients concernant leur maladie ainsi que la façon dont ils interprètent leurs symptômes sont considérées comme des facteurs de maintien des troubles somatoformes : l'attribution des symptômes à une maladie organique, la tendance au catastrophisme renforcent la consommation de soins (Rief, Nanke, Emmerich, Bender, & Zech, 2004).

4. *Physiopathologie*

4.1 Sur le plan immunologique

L'évaluation de 24 patients atteints de trouble somatoforme tout type confondu de l'étude de Gil et collaborateurs retrouvent des taux sériques d'IL-6 ($p < 0,001$), d'IL-10 ($p = 0,047$) et de

l'immunoglobuline E ($p = 0,045$) significativement augmentés chez les patients par rapport aux témoins sains (Pedrosa Gil, Nickel, Ridout, Schwarz, Schoechlin, & Schmidmaier, 2007). Dans le trouble somatisation, Rief et collaborateurs retrouvent une altération immunitaire, avec une activation monocytaire (augmentation de l'IL-1RA) et une diminution des indicateurs de l'activité lymphocytaire T (baisse du CD8 et de l'IL-6) (Rief, Pilger, Ihle, Bosmans, Egyed, & Maes, 2001). Une autre étude sur 23 patients présentant un trouble de somatisation versus patients présentant une dépression majeure et patients sains retrouve une augmentation du TNF- α dans les deux groupes de patients, une augmentation de la néoptérine (témoin de la présence d'interféron- γ) seulement dans le groupe de patients avec un trouble de somatisation, qui pourrait soutenir l'idée de la sensibilisation centrale dans la pathogénèse de ces symptômes (Euteneuer, et al., 2012).

Des niveaux sériques de TNF- α statistiquement plus faibles ont été obtenus chez des patients en phase aiguë de trouble de conversion versus contrôles. Ces niveaux ont augmenté après la phase aiguë de conversion. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative observée entre les groupes concernant les niveaux sériques d'IL-1 β et IL-6 (Tiyekli, Caliyurt, & Tiyekli, 2013).

Les liens entre les fonctions immunes et le fonctionnement cérébral ont été évalués dans les troubles somatoformes indifférenciés par Koh et collaborateurs (Koh, Sohn, Kang, Lee, & Lee, 2012). Ils ont évalué la perfusion cérébrale par SPECT et la mesure de l'immunité par un test de réponse à la phytohémagglutinine (PHA). Ils retrouvent que la baisse du flux sanguin cérébral dans le lobe pariétal inférieur gauche et le gyrus supramarginal gauche dans le groupe de patient était aussi associée significativement à la réponse réduite retrouvée au test à la PHA.

4.2 Sur le plan endocrinologique : l'axe HPA

La mesure du cortisol salivaire diurne chez 32 patients souffrant de trouble somatoforme retrouve un niveau significativement plus faible que les contrôles, sans différence significative sur la mesure du matin (Pedrosa, et al., 2008). Ces résultats ne sont toutefois pas retrouvés dans la population de Rief et Auer présentant un trouble somatisation et ayant eu des mesures de cortisol salivaire à différents moments de la journée (matin, après-midi, soir) et des mesures du cortisol urinaire nocturne et du cortisol sérique après le test de suppression à la dexaméthasone, versus contrôles (Rief & Auer, 2000). Les auteurs ne retrouvent pas de différence entre les groupes.

4.3 Circuit central de sensibilité à la douleur

L'évaluation de la sensibilité douloureuse chez 67 patients somatoformes, à la fois par la mesure de l'hypersensibilité et de l'hyperalgésie par des algomètres et comparativement à des patients présentant des douleurs nociceptives, retrouve des seuils de douleur à la pression significativement plus faibles chez les patients versus contrôles (Egloff, Cámara, von Känel, Klingler, Marti, & Ferrari, 2014). Des tests de provocation de la douleur entraînent des mesures de la douleur plus importantes chez les patients versus contrôles. Une hypersensibilité et une intensité plus importante de la douleur sont également rapportées par les patients de l'étude d'Arnold et collaborateurs, sans modulation affective de celle-ci évaluée par la présentation d'images positives/négatives/neutres (Arnold, et al., 2008). A contrario, l'évaluation de la douleur chez les 21 sujets avec un trouble somatoforme multiple (plus de 3 symptômes médicalement inexpliqués présents pendant plus de 2 ans) a été caractérisée par une augmentation des scores de tolérance de la douleur par rapport aux sujets sains, ces résultats pouvant être expliqués par la haute comorbidité de diagnostic de dépression dans cette population (81%) (Pollatos, et al., 2011).

5. *Examens électrophysiologiques et potentiels évoqués sensoriels*

Une investigation d'EEG a été réalisée chez 15 individus droitiers répondant aux critères CIM-10 de troubles somatoformes douloureux : des différences significatives de puissance spectrale sont retrouvées entre patients versus contrôles, qui sont uniquement des réductions (Klug, et al., 2011). Les résultats obtenus montrent une réduction de l'activité corticale dans le cortex somatosensoriel primaire et secondaire, le cortex préfrontal, l'aire motrice supplémentaire, le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale, l'hippocampe, l'insula, le cortex pariétal postérieur, les régions frontales, occipitales, les zones temporales et limbiques, qui sont des régions se chevauchant de façon importante avec les zones cérébrales identifiées dans la douleur.

6. *Neuroimagerie*

6.1 Structurelle

Les IRM 1.5T centrées sur le complexe amygdale-hippocampe, impliqué dans la régulation des émotions, retrouvent des volumes moyens significativement plus petits des amygdales gauche et droite chez les patients présentant un trouble somatisation (20 sujets) versus

contrôles (20 sujets), sans différence significative du volume cérébral global ou du volume des hippocampes (Atmaca, Sirlier, Yildirim, & Kayali, 2011). Un élargissement des volumes des noyaux caudés a également été retrouvé dans l'étude de Hakala et collaborateurs portant sur 15 femmes ayant un trouble somatisation ou somatoforme indifférencié versus 20 contrôles (Hakala, et al., 2004). Les auteurs retrouvaient également une diminution significative du volume de l'hippocampe gauche des patientes versus témoins (Hakala, et al., 2004). D'autre part, le volume de l'hypophyse de patients présentant un trouble conversif est retrouvé diminué par rapport aux contrôles, avec une corrélation négative entre la durée des symptômes et le volume de la glande (Atmaca, Baykara, Mermi, Yildirim, & Akaslan, 2015).

6.2 Fonctionnelle

Les 9 patients présentant un trouble somatoforme douloureux versus 20 contrôles ont une connectivité fonctionnelle de repos significativement augmentée dans le gyrus précentral gauche (Yoshino, et al., 2014). La population de 12 patientes avec un trouble somatoforme douloureux versus contrôles montre des altérations de la réponse cérébrale à un stimulus de chaleur nocif, évaluées à l'IRM fonctionnelle : les patients présentent un état hypoactif du cortex préfrontal ventromédial et un état hyperactif du gyrus para-hippocampique, de l'amygdale et de l'insula antérieure (Gündel, et al., 2008).

Les 20 patients somatoformes évalués versus 20 contrôles par de Greck et collaborateurs montrent des activités cérébrales diminuées en IRM fonctionnelle lors d'un paradigme de l'empathie, au niveau du gyrus bilatéral parahippocampique, de l'amygdale gauche, du gyrus post-central gauche, du gyrus temporal supérieur gauche, de l'insula postérieure gauche, et du cervelet bilatéral (de Greck, et al., 2012). Aybek et collaborateurs retrouvent chez leurs 12 patients présentant un trouble conversif moteur évalués versus contrôles une augmentation de l'amplitude de la réponse aux stimuli de peur au cours du temps, suggérant une régulation émotionnelle anormale (Aybek, Nicholson, O'Daly, Zelaya, Kanaan, & David, 2015). Les patients avec un trouble conversif moteur ont également montré une activation des structures frontales et mésencéphaliques, qui pourraient refléter une réponse comportementale motrice anormale aux stimuli négatifs, y compris menaçants.

7. *Prises en charge*

7.1 Généralités

Les recommandations du German College of Psychosomatic Medicine (DKPM, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin) et de la German Society of Psychosomatic Medicine and Medical Psychotherapy (DGPM, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie) préconisent une bonne alliance avec le patient sur la base d'un partenariat, une attitude active et une approche biopsychosociale, en se concentrant sur les symptômes (Schaefer, Hausteiner-Wiehle, Häuser, Ronel, Herrmann, & Henningsen, 2012). Ils prônent une écoute active et l'abord des facteurs psychosociaux de façon indirecte sans y confronter les patients. Les décisions doivent être prises conjointement avec le patient.

Une revue de la littérature portant sur les traitements des troubles somatoformes a montré qu'un courrier du psychiatre au médecin de soins primaires expliquant les stratégies de prise en charge a permis une amélioration fonctionnelle dans 3 essais contrôlés randomisés sur 4 (Kroenke, 2007).

7.2 Pharmacologiques

a) *Dans les recommandations françaises et internationales*

Les recommandations du German College of Psychosomatic Medicine (DKPM, Deutsches Kollegium für Psychosomatische Medizin) et de la German Society of Psychosomatic Medicine and Medical Psychotherapy (DGPM, Deutsche Gesellschaft für Psychosomatische Medizin und Ärztliche Psychotherapie) décrivent des conduites à éviter concernant la prescription médicamenteuse, pourvoyeuses de chronicisation (Schaefer, Hausteiner-Wiehle, Häuser, Ronel, Herrmann, & Henningsen, 2012):

Sont à éviter :

- La prescription médicamenteuse sans avoir au préalable fait le point sur tous les médicaments que le patient a déjà pris
- Un traitement analgésique insuffisant pour la douleur aiguë
- L'utilisation de médicaments «si besoin» en fonction de l'intensité de la douleur (notamment analgésiques)
- La prescription irréfléchie de médicaments addictogènes, en particulier les opioïdes et les benzodiazépines

- La prescription non indiquée de neuroleptiques, par exemple, "sous forme d'injection / hebdomadaire"
- La prescription d'un traitement médicamenteux psychotrope à long terme en monothérapie sans psychothérapie appropriée

b) *Dans la littérature*

Une revue Cochrane de 2014 s'est intéressée aux interventions pharmacologiques pour les troubles somatisation, troubles somatoformes indifférenciés, dysfonction du système nerveux autonome somatoforme, trouble douloureux somatoforme (Kleinstäuber, Witthöft, Steffanowski, van Marwijk, Hiller, & Lambert, 2014). Ils concluent aux résultats suivants : la méta-analyse des études contrôlées contre placebo portant sur les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine, doxépine, opipramol) ne montre aucune évidence d'une différence significative sur la sévérité des symptômes. Pour les antidépresseurs de nouvelle génération (ISRS, IRSNa, inhibiteurs de recapture de la noradrénaline, tétracycliques), il y a une très faible évidence montrant leur efficacité à diminuer la sévérité des symptômes. Pour les produits naturels, il y a une évidence de faible qualité concernant leur efficacité à réduire la sévérité des symptômes. Il n'y a pas d'évidence claire d'une différence entre les tricycliques et les antidépresseurs de nouvelle génération sur la sévérité des symptômes, et pas de différence en comparant les différents antidépresseurs de nouvelle génération. Une méta-analyse comparant les ISRS à un traitement combiné ISRS et antipsychotiques montre une évidence de faible qualité en faveur du traitement combiné sur la sévérité des symptômes. Mais les auteurs précisent que ces résultats sont à risque élevé de biais, ont une hétérogénéité importante dans les données, que les études sont faites sur de petits échantillons et évaluent uniquement l'efficacité à court terme.

Pour les autres traitements, l'amisulpride a montré son efficacité à faibles doses sur 2 patients présentant un trouble somatoforme (Goswami, Saddichha, & Chaturvedi, 2014).

Un traitement par palipéridone en add-on du citalopram a montré une efficacité significative sur le score de symptômes dans une étude randomisée versus citalopram seul chez 60 patients présentant un trouble somatoforme indifférencié, un trouble somatisation ou une dysfonction autonome somatoforme (Huang, et al., 2012).

Un traitement par gabapentine chez une patiente avec un trouble somatoforme résistant à plusieurs lignes de traitements a montré son efficacité (Guglielmo, Martinotti, & Janiri, 2012).

7.3 Non pharmacologiques

a) *Psychothérapies*

La première étude à avoir montré une efficacité des TCC dans le trouble somatisation remonte à 2001 (Allen, Woolfolk, Lehrer, Gara, & Escobar, 2001). Une méta-analyse de 2014 s'est intéressée à l'efficacité de la prise en charge en psychothérapie des patients présentant un trouble somatoforme (sauf hypochondrie et peur d'une dysmorphie corporelle) en soins secondaires et tertiaires : les auteurs retrouvent une efficacité supérieure de la psychothérapie en comparaison à la prise en charge classique sur les symptômes physiques et l'impact fonctionnel, qui se maintient sur les études de suivi jusqu'à un an après le traitement, mais pas sur les symptômes psychologiques (Koelen, et al., 2014). Une revue Cochrane de 2014 a évalué l'efficacité des psychothérapies (les TCC, les TCC 3^{ème} vague, les thérapies psychodynamiques, et la thérapie intégrative) pour les symptômes médicalement inexpliqués et les troubles somatoformes : toutes les psychothérapies confondues étaient supérieures aux soins habituels ou en liste d'attente en terme de réduction de la sévérité des symptômes, mais les tailles d'effet étaient faibles (van Dessel, et al., 2014). Dans des évaluations séparées par type de psychothérapie, seule la TCC a été suffisamment étudiée pour permettre des conclusions provisoires pour la pratique. En comparaison avec les soins habituels ou sur liste d'attente, la TCC réduit les symptômes somatiques, avec un petit effet. Les effets ont été durables au cours et après une année de suivi. D'autre part, un protocole de psychothérapie incluant des techniques de réduction de stress basées sur la Mindfulness et des éléments de TCC a été proposé par Fjorback et collaborateurs et comparé à une prise en charge par une évaluation contenant des éléments de traitement (psychoéducation, traitements médicamenteux) puis une consultation psychiatrique unique (Fjorback, et al., 2013). Les auteurs ne parviennent cependant pas à démontrer une évolution différente des symptômes physiques à travers le temps entre les deux prises en charge.

b) *Traitements électriques*

Dans une étude rétrospective réalisée à partir des dossiers de patients traités par ECT pour un diagnostic de trouble somatoforme et qui constitue la plus large série de cas dans la littérature sur ce sujet, 22 des 28 patients évalués ont montré une amélioration significative de leurs symptômes physiques après un traitement par ECT, réalisée en unilatéral pour 21 d'entre eux (Leong, Tham, Scamvougeras, & Vila-Rodriguez, 2015). Les patients avaient tous un épisode dépressif majeur comorbide, les scores de dépression ont été également améliorés.

B. Les modifications du DSM-5

Tableau 1.20 Les problèmes majeurs posés par le DSM-IV TR pour les troubles somatoformes

(Dimsdale, et al., 2013)

1. Le terme somatoforme est difficile à comprendre, souvent confondu avec le trouble somatisation.
2. Le critère d'élimination d'une pathologie médicale générale est ambigu : a) Une explication médicale est-elle nécessaire pour des symptômes somatiques? Ces symptômes sont-ils non expliqués ou non examinés? b) Ce concept renforce le dualisme corps/esprit, ce n'est pas parce qu'un trouble est médicalement non expliqué que c'est un trouble psychiatrique. c) Si c'est médicalement inexpliqué, c'est considéré comme "dans la tête".
3. Il existe trop de dénominations différentes dans le DSM-IV pour ces troubles somatoformes, avec des recouvrements entre eux, qui entraînent des confusions pour les psychiatres et les non-psychiatres.
4. Il y a beaucoup de critères nécessaires dans le DSM-IV pour poser le diagnostic de trouble somatisation, la compréhension pour les cliniciens est d'autant plus difficile.
5. Le trouble somatoforme indifférencié du DSM-IV a des critères beaucoup trop larges, une étude allemande a trouvé une prévalence de 20% dans la population générale.
6. Les praticiens diagnostiquent rarement les troubles somatoformes: les non-psychiatres utilisent les diagnostics syndromiques fonctionnels (SII, FM, TNF), les psychiatres utilisent le diagnostic de trouble de l'adaptation et trouble dépressif non spécifique.

1. *Définition*

Le DSM-5 propose de nouvelles définitions dans la catégorie des troubles somatoformes et propose le concept de trouble à symptomatologie somatique (Somatic Symptom Disorder : SSD) dont les critères sont les suivants :

Tableau 1.21 : Les critères DSM-5 du Trouble à symptômes somatiques

(Am Psychiatr Assoc, 2013)

Critère A : Un ou plusieurs symptômes somatiques présentant une pénibilité ou entraînant une perturbation significative de la vie quotidienne.

Critère B : Pensées, sentiments, comportements excessifs en lien avec les symptômes somatiques ou associés à des préoccupations sur la santé se manifestant par au moins l'une

des propositions suivantes :

1. Pensées disproportionnées et persistantes sur la gravité de l'un des symptômes
2. Haut niveau d'anxiété persistant sur la santé ou les symptômes
3. Temps et énergie excessifs dévolues aux symptômes ou aux préoccupations sur la santé.

Critère C : Bien que le(s) symptôme(s) somatique(s) peu(ven)t ne pas être continuellement présent(s), l'état d'être symptomatique est persistant (typiquement plus de 6 mois).

Le nouveau trouble « crainte excessive d'avoir une maladie », qui vient remplacer le terme DSM-IV d'hypochondrie, est également défini :

- A. Préoccupation concernant le fait d'avoir ou de développer une maladie grave.
- B. Les symptômes somatiques sont absents ou si ils sont présents, sont d'intensité mineure.
- C. Il existe un degré important d'anxiété concernant la santé et la personne s'inquiète facilement de son état de santé personnel.
- D. La personne présente des comportements excessifs par rapport à sa santé ou présente un évitement inadapté.
- E. Les préoccupations concernant la maladie sont présentes depuis au moins 6 mois mais la nature de la maladie qui est spécifiquement anticipée peut avoir changé durant cette période de temps.
- F. La préoccupation relative aux maladies n'est pas mieux expliquée par un autre trouble mental.

A type « de demande de soins » ou « évitant les soins ».

Ce diagnostic appartient à la catégorie du DSM-5 des troubles somatoformes, mais il est plutôt à rapprocher des troubles anxieux pour de nombreux auteurs. Sa reclassification au sein des troubles anxieux a été beaucoup discutée pour le DSM-5.

Les critères du trouble de conversion, appelé aussi « trouble à symptomatologie neurologique fonctionnelle » ont été revus par le DSM-5 :

- A. Un ou plusieurs symptômes d'altération de la motricité volontaire ou des fonctions sensorielles.
- B. Les données cliniques démontrent l'incompatibilité entre les symptômes et une affection neurologique ou médicale reconnue.
- C. Les symptômes ou handicaps ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental ou médical.

D. Le symptôme ou le handicap entraîne une détresse ou une altération clinique significative dans le domaine du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants ou nécessite une évaluation médicale.

Spécifier le type de symptômes : « avec faiblesse ou paralysie », « avec mouvements anormaux », « avec des symptômes de déglutition », « avec des troubles de l'élocution », « avec attaques ou crises épileptiformes », « avec anesthésie ou perte sensorielle », « avec symptôme sensoriel spécifique », « avec symptômes associés ». Préciser si épisode aigu (moins de 6 mois) ou persistant (plus de 6 mois). Spécifier si avec facteur de stress psychologique ou sans facteur de stress psychologique.

Les autres diagnostics incluent dans la catégorie des troubles à symptomatologie somatique et apparentés qui ne seront pas précisés ici incluent :

- Facteurs psychologiques influençant d'autres affections médicales
- Troubles factices
- Autre trouble à symptomatologie somatique spécifiée
- Trouble à symptomatologie somatique non spécifié

2. Comparaison et validité par rapport au DSM-IV

Le but de cette nouvelle catégorisation était de limiter le nombre de diagnostics dans cette catégorie et de regrouper autant de diagnostics possibles en un seul (Dimsdale, et al., 2013). L'utilisation du critère B était justifiée par le fait que ce ne sont pas les symptômes somatiques en soi qui se traduisent par une augmentation des besoins en soins de santé, mais plutôt la façon dont les patients interprètent les symptômes et leurs comportements face à la maladie (Rief, Mewes, Martin, Glaesmer, & Braehler, 2010). Ce critère permet au psychiatre de porter un diagnostic à partir de critères positifs centrés sur des pensées, des émotions et des comportements, ce qui constitue un changement important par rapport au DSM-IV qui considérait les troubles somatoformes comme des diagnostics d'élimination, nécessitant qu'une affection médicale générale ait été éliminée par un spécialiste. Un autre changement est donc l'abolition de la distinction entre les plaintes somatiques médicalement expliquées et médicalement inexpliquées (Rief & Martin, 2014). Dès que toute plainte somatique se qualifie comme étant pénible, le critère A du SSD est rempli. Il permet d'autre part de poser un diagnostic unique pour différents symptômes présentés (douleurs, fatigue, troubles digestifs), ce qui permet de limiter la multiplication des diagnostics qui était présente avec le DSM-IV mais aussi avec les syndromes somatiques fonctionnels.

3. *SSD et troubles fonctionnels*

Häuser et collaborateurs ont évalué la validité des critères SSD du DSM-5 dans le diagnostic de fibromyalgie : ils retrouvent que 25,6% des 156 patients répondaient aux critères de SSD (Häuser, Bialas, Welsch, & Wolfe, 2015). Ce chiffre est probablement limité par le critère B, très difficile à mesurer en pratique dans les études et apparemment pas toujours présent chez les patients fibromyalgiques. Les patients répondant aux critères SSD avaient des scores d'incapacité auto-mesurés significativement plus élevés. Il n'y avait pas de différence significative dans le nombre de patients en congé de maladie ou ayant demandé une pension d'invalidité ni dans le nombre déclaré de visites chez le médecin et en physiothérapie dans les six mois précédents.

4. *Controverses*

4.1 Les critères diagnostiques, trop larges ? La crainte de la psychiatrisation.

La principale critique émise par Katz et collaborateurs est la forte probabilité d'erreurs de diagnostic d'une maladie médicale, y compris la douleur chronique, comme une maladie mentale (Katz, Rosenbloom, & Fashler, 2015). En outre, les conditions requises pour poser le diagnostic de SSD sont extrêmement variables. Elles comprennent un groupe très hétérogène de patients présentant des symptômes médicalement inexplicables, les patients souffrant de pathologies physiques avec des symptômes significatifs de détresse émotionnelle, les patients atteints de douleurs chroniques typiques (par exemple, la lombalgie, la polyarthrite rhumatoïde) et les patients souffrant d'anxiété liée à la santé.

Selon Frances, 15% des patients atteints de cancer, 15% des patients ayant une maladie cardiaque, et 25% des patients atteints du syndrome du côlon irritable et de la douleur chronique généralisée serait admissible à un diagnostic de SSD (Frances, 2013). En outre, le taux de faux positifs dans la population générale approcherait les 7%.

En évaluant 2476 adolescents en population générale, van Geelen et collaborateurs concluent que d'une part, le SSD augmenterait les taux de prévalence de pathologies psychiatriques en étendant le diagnostic aux personnes présentant des symptômes de faible intensité et avec un faible retentissement fonctionnel, et d'autre part que le risque serait d'identifier à tort de nombreuses personnes avec des pathologies médicales comme des maladies mentales (van Geelen, Rydelius, & Hagquist, 2015).

Le diagnostic DSM-5 de SSD avec une douleur prédominante remplace le trouble douloureux du DSM-IV, mais il est déconseillé pour les personnes souffrant de douleur chronique, car il

manque de validité, et est trop inclusif et stigmatisant. Au lieu de cela, Katz et collaborateurs estiment que le trouble d'adaptation reste le diagnostic le plus approprié, précis, et acceptable pour les gens qui sont trop préoccupés par leur douleur (Katz, Rosenbloom, & Fashler, 2015).

4.2 La prise en charge ne peut être établie de façon uniforme

En lien avec le mélange de tableaux cliniques différents, on retrouve des conséquences sur la prise en charge de ces patients : les patients avec un diagnostic de SSD peuvent appartenir à un groupe présentant une très bonne réponse aux interventions psychologiques (par exemple, le sous-type de l'hypocondrie) ou un groupe avec des tailles d'effet faible à modérée des interventions psychologiques (par exemple, les syndromes de douleur chronique) (Rief & Martin, 2014). Ainsi, le diagnostic de SSD ne serait pas suffisant pour orienter la planification du traitement et il semblerait impossible de définir des recommandations de traitement pour les SSD sans définir des sous-types.

IV. Conclusion sur la revue et introduction du travail d'évaluation réalisé

Nous présentons dans le tableau ci-dessous les résultats principaux par type de dénomination de la revue de la littérature réalisée, qui permet de mettre en évidence les convergences et divergences entre ces différents syndromes.

Tableau 1.22 : Tableau récapitulatif des principaux résultats de la revue de la littérature

	SII	FM	SFC	TNF	Tb somatoformes
Association à des pathologies psy	Dépression	Dépression	Dépression TDAH	Dépression Anxiété	Dépression Anxiété
Association à des pathologies non-fonctionnelles	RGO MICI	SGS Lupus PR SPA Behçet MICI		Parkinson Epilepsie	
FDR génétiques	Mono> dizygotes, part génétique entre 0 et 20%, polymorphisme transporteur sérotonine dans sous-groupe	Gène transporteur sérotonine 5HTT et récepteur sérotonine 5HT2A, gène codant pour COMT	Gène transporteur de sérotonine, gène codant pour COMT		Gène transporteur sérotonine, Gènes codant pour IL-1
FDR traumatismes dans l'enfance	Abus sexuels Violence physique	Abus sexuels Abus physique	Négligence émotionnelle	Abus sexuel Abus physique	Abus sexuel Abus physique Abus émotionnel
FDR personnalité	Haut niveau de	Obsessionnelle	Haut niveau de	Alexithymie	Obsessionnelle

	névrosisme Alexithymie 50%	30%, Alexithymie	névrosisme Alexithymie +/-	Obsessionnelle Neuroticisme Perfectionnisme	Paranoïaque Alexithymie
FDR infectieux	Salmonelle dans l'enfance	VHB, VHC Lyme H.Pylori		HTLV1 (1 cas)	
Facteurs précipitants physiques	Infections digestives aiguës	Traumatismes physiques et infections	Infection EBV, fièvre Q, syndrome grippal Gastroentérite aiguë	Accidents, chutes, chirurgie, infections, épisodes neurologiques aigus	Infections
Fact précipitants psychiques	Evènements de vie stressants		Evènements de vie difficiles	Evènements de vie difficiles	Evènements de vie difficiles
Facteurs de maintien	Stress de vie chronique, symptômes anxieux et dépressifs	Style de vie hyperactif, hypervigilance somatique, évitement des activités, symptômes anxieux et dépressifs	Focalisation sur les symptômes, facteurs de stress psychosociaux, détresse émotionnelle	Rejet de l'impact psychologique sur le trouble, dysfonctionnement familial, troubles affectifs	Attribution des symptômes à une maladie organique, catastrophisme
Physiopath inflammation	Niveaux élevés de cellules de l'inflammation dans la muqueuse colique, taux sanguins élevés d'IL-6, TNF α , IL-1 β	Niveaux élevés d'IL-1, IL-6, IL-17A, Eotaxine	Niveau bas de lymphocytes NK Niveaux élevés IL-6, IL-10, TNF α , IFN γ , Eotaxine		Niveaux élevés d'IL-6, IL-10, TNF α et IFN γ (tb somat),
Physiopath HPA	Cortisol un peu élevé, ACTH faible, réponse exagérée d'ACTH et cortisol au test au CRH	Taux augmentés d'ACTH au test au CRH mais pas de cortisol, Pic de cortisol plus bas au test au Synacthène 1 μ g, 11 deoxy-cortisol plus bas au test à Métopirone	Hypocortisolémie, Pic de cortisol plus bas au test au Synacthène 1 μ g, 11 deoxy-cortisol plus bas au test à Métopirone	Niveaux augmentés de cortisol diurne (Très peu d'études)	Niveaux plus faibles de cortisol salivaire diurne
Neuroimagerie structurelle	Diminution de SG dans insula, cortex cingulaire, amygdale, hippocampe, putamen, régions frontales. Augmentation de SG dans cortex somatosensoriel	Diminution de SG et volume cérébral total, diminution SG dans cortex préfrontal, amygdale, cortex cingulaire antérieur	Résultats contradictoires Diminution SG +/-	Diminution volume thalamique gauche (DM) Atrophie corticale régions motrices et prémotrices de hémisphère droit et cervelet (CCNEP)	Diminution du volume amygdales (tb somat), volume hippocampe gauche, hypophyse (tb conv) Augmentation volumes des noyaux caudés
Neuroimagerie fonctionnelle	Hyperactivation région cingulaire antérieure et limbique à stimulation rectale	Augmentation de connectivité entre RMD et insula, augmentation corrélée à la douleur, diminution connectivité dans	Diminution de connectivité dans réseau fronto-pariétal gauche, entre régions cortex cingulaire et réseau sensori-	Connectivité fonctionnelle altérée du cortex préfrontal dorso-latéral à l'origine de diminution de réponse motrice (DM), plus faible	Augmentation de connectivité fonctionnelle de repos dans gyrus précentral gauche Hyperactivation cortex préfrontal

		cortex cingulaire antérieur rostral à douleur	moteur Activation corticale altérée dans épreuves cognitives	activité dans les régions associées à la préparation motrice et une plus grande activité dans les structures limbiques lors de la préparation motrice (MAP), Augmentation de connectivité de zones du réseau de repos en lien avec contrôle exécutif et fonction sensori-motrice (CCNEP)	ventromédial, amygdale et insula antérieure au stimulus douloureux (tb dou)
Ttt Pharmac	Tricycliques ISRS IRSNa	Tricycliques IRSNa	Tricycliques Rituximab	Neuroleptiques ISRS	Tricycliques ISRS
Ttt TCC	TCC Relaxation et gestion du stress Exposition intéroceptive aux sensations viscérales TIP	TCC Exercices physiques aérobie	TCC Augmentation progressive de l'activité Mindfulness	TCC Restructuration cognitive et gestion du stress Physiothérapie Réhabilitation physique	TCC
Ttt électrique	TENS Stimulation nerf sacré rTMS +/-	rTMS tDCS ECT		rTMS ECT TENS	ECT

SII= syndrome de l'intestin irritable, FM= fibromyalgie, SFC= syndrome de fatigue chronique, TNF= troubles neurologiques fonctionnels, DM= déficit moteur, CCNEP= crises convulsives non épileptiques psychogènes, MAP= mouvements anormaux psychogènes, tb somat= trouble somatisation DSM-IV, tb dou= trouble douloureux DSM-IV, RGO= reflux gastro-oesophagien, MICI= maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, SGS= syndrome de Goujerot Sjogren, PR= polyarthrite rhumatoïde, SPA= spondylarthrite ankylosante, SG= substance grise, +/-= études contradictoires

Au terme de cette revue, il apparaît que les différents troubles du champ fonctionnel, qu'ils soient définis par des spécialistes médicaux ou par les psychiatres, présentent des recouvrements diagnostiques importants et de nombreux facteurs communs, tant concernant leurs facteurs de risque et les facteurs de maintien que les dysfonctionnements à la fois immunologiques, endocrinologiques et centraux retrouvés ainsi que leur réponse aux différentes thérapeutiques. Par ailleurs, certaines études longitudinales montrent que de nombreux patients avec un trouble fonctionnel développent au cours du temps des symptômes d'autres troubles fonctionnels, il semblerait donc y avoir un degré élevé de mobilité entre les différents troubles fonctionnels au fil du temps (Lieb, Zimmermann, Friis, Hofler, Tholen, & Wittchen, 2002) (Canavan, West, & Card, 2014).

Au regard de cette revue de la littérature, nous formulons l'hypothèse que tous ces syndromes appartiennent à un même spectre de maladies.

Afin de montrer les limites de l'approche nosographique catégorielle, nous rechercherons dans une population de patients adressés dans le service de psychiatrie de l'hôpital Henri Mondor pour un tableau de symptômes fonctionnels la présence de chaque catégorie diagnostique présentée dans la revue de la littérature. Dans l'hypothèse de l'appartenance à un même spectre, nous nous attendons à retrouver plusieurs diagnostics catégoriels chez un même patient.

PARTIE 2 : ETUDE DE CAS

I. Objectifs

L'objectif principal de l'étude est de montrer que l'approche catégorielle réalisée dans une population de patients présentant différents types de symptômes fonctionnels n'est pas adaptée à la réalité de leurs tableaux cliniques.

Les objectifs secondaires sont de proposer une description clinique dimensionnelle de la population évaluée, d'étudier les facteurs de risque, les facteurs précipitants et les comorbidités psychiatriques et somatiques, d'évaluer le retentissement des symptômes dans notre population et de présenter une estimation de la consommation de soins de ces patients.

II. Population

Nous avons recruté les patients hospitalisés dans le service de psychiatrie adulte de l'hôpital Henri Mondor ou adressés en consultation au Dr Corentin Rabu de 2013 à 2016 par les services de médecine interne, de neurologie ou de gastro-entérologie de l'hôpital, pour évaluation psychiatrique devant au moins un symptôme médicalement inexpliqué ou un tableau clinique étiqueté trouble fonctionnel. L'évaluation était donc monocentrique.

Les critères d'inclusion étaient des patients âgés de plus de 18 ans, présentant un ou plusieurs symptômes étiquetés fonctionnels par des spécialistes médicaux. Les critères d'exclusion étaient des pathologies psychiatriques de l'axe I tels qu'un trouble bipolaire, une schizophrénie, des troubles du comportement alimentaire, un épisode dépressif majeur sévère en cours. Nous n'avons pas exclu les patients présentant des troubles anxieux et des antécédents d'épisode dépressif majeur ou de trouble dépressif récurrent, comorbidités fréquentes des troubles fonctionnels, afin d'avoir un échantillon de population représentatif. Les patients ont été évalués entre décembre 2015 et mai 2016.

III. Matériel et méthode

A. Déroulement des évaluations

Un questionnaire standardisé de recueil des informations était rempli à partir d'un entretien médical avec le patient ainsi qu'à l'aide du dossier médical. Nous avons fait sortir des archives l'ensemble des dossiers médicaux, nous avons récupéré l'ensemble des courriers sur Mediweb.

Des échelles d'hétéro-évaluation étaient également réalisées au cours de l'entretien médical :

- le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

- l'entretien clinique structuré pour les troubles de la personnalité de l'axe II du DSM-IV (Structured Clinical Interview for DSM IV Axis II Personality Disorders, SCID-II)
- l'échelle d'évaluation globale du fonctionnement (EGF)
- l'échelle de performance personnelle et sociale (Personal and Social Performance Scale, PSP)

Les patients devaient remplir 9 auto-questionnaires :

- la Chalder Fatigue Scale
- le score de sévérité du syndrome de l'intestin irritable
- le Multiple Ability Self-Report Questionnaire (MASQ)
- la Toronto Alexithymia Scale (TAS-20)
- le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ)
- l'inventaire de dépression de Beck (Beck Depression Inventory, BDI)
- l'inventaire de Beck pour l'Anxiété (Beck Anxiety Inventory, BAI)
- la Somatic Symptom Disorder-B Criteria Scale (SSD-12).

B. Le choix des échelles au regard de la littérature

Ces échelles ont été sélectionnées pour mesurer l'intensité de chacune des dimensions de l'approche dimensionnelle proposée dans cette étude.

- La Chalder Fatigue Scale (CFS) est un auto-questionnaire qui permet de mesurer la sévérité de la fatigue dans les populations (Chalder, et al., 1993). Initialement développée pour mesurer l'ampleur des symptômes de fatigue chronique au sein des populations cliniques, l'échelle est maintenant plus largement utilisée pour mesurer la sévérité de la fatigue en population générale (Morriss, Wearden, & Mullis, 1998) (Loge, Ekeberg, & Kaasa, 1998). Elle comporte 11 items que nous avons traduits en français. Les items concernent les symptômes de fatigue ressentis au cours du dernier mois en comparaison à la dernière fois où le sujet s'est senti bien, cotés par une échelle de Likert, avec des scores totaux de 0 à 33.
- Le score de sévérité du syndrome de l'intestin irritable, issu du score composite de Francis est un instrument à 5 items utilisé pour mesurer la sévérité de la douleur abdominale, la fréquence des douleurs abdominales, la gravité de la distension abdominale, l'insatisfaction vis-à-vis du fonctionnement du transit, et l'interférence des symptômes avec la qualité de vie, avec un score total maximal de 500 (Francis, Morris, & Whorwell, 1997). Sa version française est proposée dans les recommandations françaises de prise en

charge du syndrome de l'intestin irritable par le Société Nationale Française de Gastro-entérologie (SNFGE, Sabaté, & Jouet, 2013). Nous avons choisi de l'utiliser ici pour mesurer l'intensité des symptômes fonctionnels digestifs, en demandant aux patients de ne pas tenir compte du terme de « syndrome du colon irritable » à la question 4 mais d'évaluer leurs troubles digestifs de façon globale.

- Le Multiple Ability Self-Report Questionnaire (MASQ) est une échelle d'auto-évaluation de symptômes cognitifs en 38 items, qui donne 5 sous-scores : le langage, les capacités visuo-perceptives, la mémoire verbale, la mémoire visuo-spatiale et l'attention-concentration (Seidenberg, Haltiner, Taylor, Hermann, & Wyler, 1994). Chaque item est coté entre 1 et 5. Il n'y a pas de score total, l'augmentation du score est corrélée aux difficultés rencontrées dans le domaine. Il a été utilisé dans une population de patients fibromyalgiques, qui présentent des scores plus élevés que les contrôles (Williams, Clauw, & Glass, 2011). Nous avons traduit ce questionnaire en français.
- La Toronto Alexithymia Scale à 20 items (TAS-20) est un auto-questionnaire permettant d'évaluer le degré d'alexithymie (Taylor G., 1994). Chaque item est évalué sur une échelle de Likert en cinq points allant de «fortement en désaccord» à «fortement d'accord». L'échelle est composée de 3 facteurs : la difficulté à identifier les sentiments, la difficulté à décrire les sentiments et la pensée orientée vers l'extérieur. Les cut-off du score total sont les suivants: moins de 51= pas d'alexithymie, entre 52 et 60= possible alexithymie, à partir de 61= alexithymie. Cette échelle a montré une bonne validité interne en version française notamment (Loas, Fremaux, & Marchand, 1995).
- Le Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) est un auto-questionnaire développé par Bernstein qui comprend 70 items avec une échelle de type Likert en cinq choix de réponse (de 1 = « jamais vrai » à 5 = « très souvent vrai ») (Bernstein DP, 1998). Cinq types de traumatismes y sont évalués : l'abus émotionnel, la négligence émotionnelle, l'abus physique, la négligence physique et l'abus sexuel. Il a été validé en version française (Paquette, Laporte, Bigras, & Zoccolillo, 2004).
- La Somatic Symptom Disorder-B Criteria Scale (SSD-12) développée récemment, est le premier auto-questionnaire qui évalue les nouvelles caractéristiques psychologiques du trouble à symptômes somatiques du DSM-5 (Toussaint, et al., 2016). En effet, le SSD-12 mesure les trois sous-composantes du critère B du SSD, via une échelle de Likert. Le score maximal est de 48. Nous l'avons traduite en français et utilisée en partie pour valider le critère B dans notre évaluation diagnostique du SSD du DSM-5. Nous n'avons

pas retrouvé de cut-off permettant d'affirmer la positivité du critère B mais nous nous en sommes servis en plus de l'estimation de la consommation de soins pour évaluer si le patient répondait à ce critère.

- L'inventaire de dépression de Beck (BDI) est un auto-questionnaire à choix multiples de 21 questions, dont la version française a été réalisée par Bourque et Beaudrette (Beck & Beamesderfer, 1974) (Lempérière, et al., 1984). Il donne une estimation quantitative de l'intensité de la dépression. Il est constitué de 21 items, chaque item comprenant 4 phases correspondant à 4 degrés d'intensité croissante d'un symptôme sur une échelle de 0 à 3. Le score total correspond à la somme des différents items. Il permet de retenir le diagnostic de dépression à partir d'un cut-off de 10 et de juger de l'intensité de cette dépression : < 10 : pas de dépression ; entre 10 et 18 : dépression légère ; entre 19 et 29 : dépression modérée ; > 30 : dépression sévère.
- L'inventaire d'anxiété de Beck fournit une estimation quantitative de l'anxiété et des symptômes somatiques et cognitifs qui l'accompagnent (Beck & Steer, Beck Anxiety Inventory Manual. , 1990). Il comprend 21 items correspondant à un certain nombre de sensations physiques et symptômes courants dus à l'anxiété. Le sujet doit indiquer à quel degré il a été affecté au cours de la dernière semaine par le symptôme proposé dans chaque item. La cotation s'étend de " pas du tout " (0) à " beaucoup " (3). La note globale est obtenue en additionnant les scores des 21 items. Elle peut aller de 0 à 63. Il n'existe pas, à notre connaissance de normes standardisées françaises. Cependant, plus le score total obtenu est élevé, plus le sujet présente une anxiété cognitive, émotionnelle et somatique importante. Il a été validé en version française (Freeston, Ladouceur, Thibodeau, Gagnon, & Rhéaume, 1994).

C. L'organisation des évaluations en fonction des critères de jugement

- Les diagnostics de troubles fonctionnels sur un mode catégoriel :

Nous avons utilisé les critères diagnostiques de chaque syndrome somatique fonctionnel pour rechercher tous les diagnostics présentés dans la revue de la littérature (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, syndrome de l'intestin irritable, troubles neurologiques fonctionnels) pour chaque patient inclus.

Nous avons également recherché tous les diagnostics psychiatriques du DSM-IV (trouble somatisation, trouble somatoforme indifférencié, trouble conversif, trouble douloureux) et DSM-5 (trouble à symptômes somatiques, trouble conversif) pour chaque patient inclus.

Nous avons recherché les diagnostics présentés actuellement chez le patient, mais aussi la présence de troubles fonctionnels vie entière.

Pour les diagnostics actuels de syndromes somatiques fonctionnels, un neurologue devait avoir posé le diagnostic pour les troubles neurologiques fonctionnels. Mais pour les autres diagnostics de syndrome somatique fonctionnel qui n'avaient pas été confirmés par un spécialiste (fibromyalgie, syndrome de fatigue chronique, syndrome de l'intestin irritable), nous pouvions poser le diagnostic actuel si le patient remplissait les critères diagnostiques du trouble, recherchés au moment de l'entretien clinique.

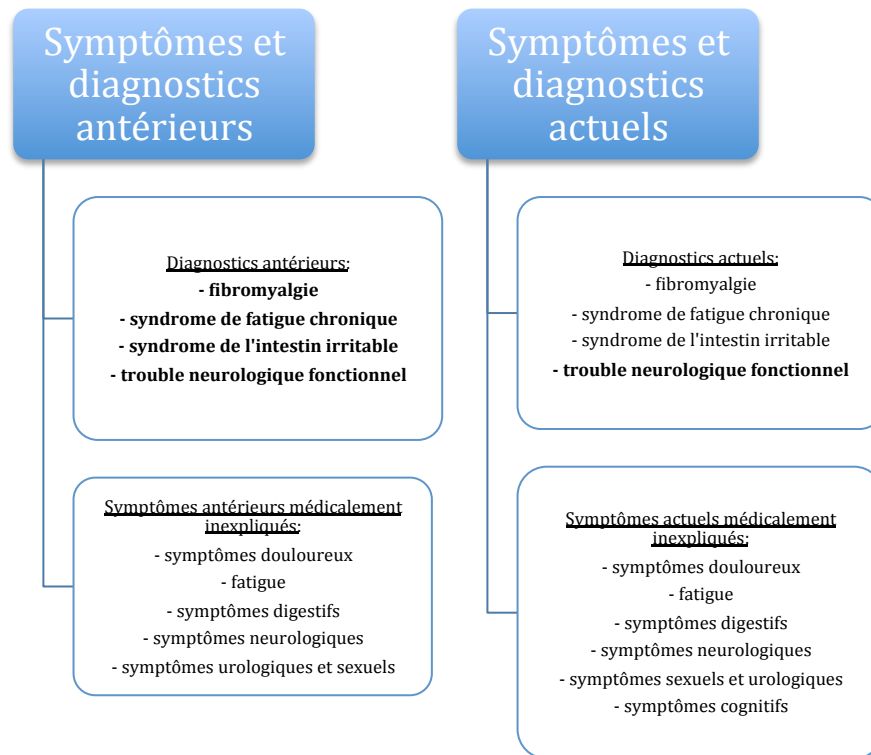
Pour les diagnostics antérieurs de syndromes somatiques fonctionnels, nous les avons recherchés dans les comptes-rendus d'hospitalisation et les courriers médicaux.

- La présence et l'intensité des symptômes fonctionnels sur un mode dimensionnel :

Nous avons évalué les différents types de symptômes présentés au moment de l'évaluation et nous avons mesuré l'intensité actuelle de ces symptômes par une échelle visuelle analogique (EVA) pour les douleurs, par l'auto-questionnaire CFS pour la fatigue, par l'auto-questionnaire de sévérité du syndrome de l'intestin irritable pour les symptômes digestifs et par l'auto-questionnaire MASQ pour les troubles cognitifs. Pour les symptômes neurologiques fonctionnels, nous avons seulement recherché leur présence car nous ne disposons pas d'échelle de mesure de leur intensité.

Nous avons également recherché les symptômes fonctionnels antérieurs, dans le dossier médical et lors de l'entretien avec le patient. Pour cela, nous avons considéré comme fonctionnels des symptômes antérieurs « médicalement inexplicables » (pour lesquels les explorations réalisées n'avaient pas retrouvé d'étiologie).

Figure 2 : Les différents symptômes et diagnostics évalués



En gras, les troubles nécessitant un diagnostic posé par un spécialiste

- Les facteurs de risque de troubles fonctionnels:

Nous avons recherché l'ensemble des facteurs de risque identifiés dans la littérature dans chaque syndrome fonctionnel et nous les avons tous recherchés chez chacun de nos patients. Nous avons donc recherché des antécédents familiaux du premier degré de troubles fonctionnels, de troubles psychiatriques, de pathologies somatiques inflammatoires chroniques à l'interrogatoire ; des antécédents d'événements traumatiques dans l'enfance à l'interrogatoire du patient et via l'échelle CTQ ; un trouble de la personnalité de l'axe II via la SCID-II et nous avons évalué le profil alexithymique via l'auto-questionnaire TAS-20.

- Les comorbidités psychiatriques et somatiques:

Nous avons recherché l'ensemble des comorbidités identifiées dans la littérature dans chaque syndrome fonctionnel et nous les avons tous recherchés chez chacun de nos patients. Nous avons donc recherché à l'interrogatoire et via le MINI les antécédents psychiatriques d'épisode dépressif majeur, de trouble dépressif récurrent, de troubles anxieux. Les autres diagnostics psychiatriques de l'axe I étaient considérés comme des facteurs d'exclusion. Nous

avons également mesuré les symptômes dépressifs et anxieux actuels par les échelles BDI et BAI.

Les antécédents médicaux généraux étaient également explorés, notamment les pathologies inflammatoires rhumatologiques, digestives et neurologiques, associées aux troubles fonctionnels dans la littérature.

- Les facteurs précipitants:

Nous avons recherché l'ensemble des facteurs précipitants identifiés dans la littérature dans chaque syndrome fonctionnel et nous les avons tous recherchés chez chacun de nos patients. L'évaluation des facteurs précipitants est réalisée lors de l'interrogatoire du patient pour chaque type de symptômes et vérifiée dans le dossier. Toutefois, nous avons choisi de ne retenir que le facteur déclenchant des premiers symptômes qui sont apparus, que nous considérons comme le facteur déclenchant initial des troubles. Nous avons séparé les facteurs en physiques, psychologiques et non connus.

- La répercussion des troubles :

Nous avons mesuré la répercussion sur le fonctionnement des symptômes, en utilisant les échelles EGF et PSP.

- La consommation des soins :

Nous avons mesuré le nombre moyen de spécialistes consultés et le nombre moyen d'hospitalisations en fonction de chaque type de symptômes fonctionnels.

Le recueil des informations était enregistré dans un tableau Excel contenant les différentes variables évaluées. Aucune analyse statistique n'a pu être réalisée devant le faible échantillon de population.

IV. Hypothèses

Nous faisons l'hypothèse que la majorité des patients présente au moins 2 diagnostics vie entière de syndromes somatiques fonctionnels et un diagnostic psychiatrique de la famille des troubles somatoformes DSM-IV ou DSM-5. Nous nous attendons également à retrouver des symptômes fonctionnels qui ne rentrent pas dans une catégorie diagnostique. En effet, on attend d'une catégorie diagnostique qu'elle rende compte de l'ensemble du tableau

symptomatique du patient. La nécessité de plusieurs catégories diagnostiques ou de symptômes qui ne rentrent pas dans une catégorie permettrait de montrer la limite de l'approche catégorielle.

D'autre part, nous faisons l'hypothèse de l'intérêt d'une approche dimensionnelle chez ces patients qui viendrait remplacer les catégories actuelles qu'elles soient des syndromes somatiques fonctionnels ou des pathologies psychiatriques, dans le but d'uniformiser et d'améliorer à la fois leur compréhension et leur prise en charge.

Nous nous attendons également à retrouver des prévalences de facteurs identifiés comme des facteurs de risque, facteurs précipitants et comorbidités semblables à celles retrouvées dans la littérature.

IV. Présentation des résultats

Nous avons recruté au total 15 patients.

Les caractéristiques générales de la population sont présentées dans le tableau 2.1.

Tableau 2.1 : les caractéristiques sociodémographiques de la population

	Patients n=15
Age (moyen), en années	44.3
Sex ratio (homme/femme)	1/2 (5/10)
Patients ambulatoires	13 (87%)
Patients hospitalisés	2 (13%)
Données professionnelles	
Niveau d'études (moyenne) *	13.7
Statut professionnel actif (oui) **	11/15 (73%)
<i>Pour les statuts actifs:</i>	
En arrêt de travail au moment de l'évaluation	7/11 (64%)
Nombre de jours d'AT sur les 12 derniers mois (moyen)	154 ***
Données démographiques	
<i>Pays de naissance</i>	
France	10 (67%)
Autres	5 (33%)
* niveau d'étude en nombre d'années de scolarité (3eme = 9, bac = 12 etc)	
**oui= étudiant, salarié, retraité ; non= chomeur, femme au foyer, sans emploi	
*** un patient en retraite anticipée donc non comptabilisé	

Les résultats de l'évaluation diagnostique catégorielle des troubles fonctionnels (vie entière)

Les diagnostics catégoriels vie entière sont présentés dans le tableau 2.2. Tous les patients répondent ou ont répondu au cours de leur vie aux critères d'au moins un syndrome somatique fonctionnel et un diagnostic psychiatrique. 4 patients présentent un seul syndrome

somatique fonctionnel et un diagnostic psychiatrique, dont 3 ont un diagnostic de trouble neurologique fonctionnel (une patiente présente des épisodes de paralysie faciale unilatérale et deux patients présentent des mouvements anormaux) et 1 patient a un diagnostic de syndrome de l'intestin irritable. 2 patients présentent ou ont présenté 2 syndromes somatiques fonctionnels et un diagnostic psychiatrique. 9 patients présentent ou ont présenté au moins 3 syndromes somatiques fonctionnels et un diagnostic psychiatrique.

Tableau 2.2 : les diagnostics catégoriels vie entière des patients

	patients nombre (N)	patients pourcentage (%)
Syndromes somatiques fonctionnels		
Fibromyalgie	10	67%
Syndrome de Fatigue Chronique	10	67%
Syndrome de l'Intestin Irritable	9	60%
Trouble neurologique fonctionnel	12	80%
Diagnostics psychiatriques		
DSM-IV		
Trouble somatisation	3	20%
Trouble somatoforme indifférencié	9	60%
Trouble douloureux	1	7%
Trouble conversif	7	47%
DSM-5		
Trouble à symptômes somatiques	11	73%
Trouble conversif	5	33%
1 DIAGNOSTIC DE SSF + 1 DIAGNOSTIC PSY *	4	27%
2 DIAGNOSTICS DE SSF + 1 DIAGNOSTIC PSY	2	13%
3 DIAGNOSTICS DE SSF + 1 DIAGNOSTIC PSY	9	60%
AU MOINS 2 DIAGNOSTICS DE SSF	11	73%

*SSF= syndrome somatique fonctionnel, psy=psychiatrique

Les résultats de l'évaluation diagnostique dimensionnelle des troubles fonctionnels

Le tableau 2.3 présente les résultats de l'évaluation des différentes dimensions symptomatiques pour chaque patient, avec la recherche des symptômes au moment de l'étude mais également vie entière. Les mesures de l'intensité de chaque dimension sont présentées avec les scores des différentes échelles réalisées. Les patients ne présentant qu'un syndrome somatique fonctionnel (3 patients ayant un trouble neurologique fonctionnel et un patient avec un syndrome de l'intestin irritable) présentaient chacun d'autres symptômes du registre fonctionnel qui ne remplissaient pas les critères d'un syndrome somatique fonctionnel (fatigue, symptômes digestifs fonctionnels et symptômes urologiques fonctionnels non représentés dans ce tableau). Les patients présentent donc tous au moins 2 symptômes du

registre fonctionnel vie entière mais également dans le tableau actuel.

Tableau 2.3 : Evaluation dimensionnelle de chaque patient

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7	Patient 8
Dimension algique								
<i>Symptômes douloureux vie entière</i>	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	oui
<i>Symptômes douloureux actuels</i>	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	oui
<i>EVA moyenne /10</i>	7	9	0	5	5	0	5	2
Dimension digestive								
<i>Symptômes digestifs vie entière</i>	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
<i>Symptômes digestifs actuels</i>	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui
<i>Score de sévérité SII /500</i>	302	420	60	205	325	0	455	230
Dimension fatigue								
<i>Asthénie vie entière</i>	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Asthénie actuelle</i>	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Score de Chalder Fatigue Scale /44</i>	28	30	12	20	15	23	33	33
Dimension neurologique								
<i>Symptômes neurologiques vie entière</i>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non	oui
<i>Symptômes neurologiques actuels</i>	oui	oui	oui	oui	non	oui	non	oui
Dimension cognitive								
<i>Symptômes cognitifs actuels</i>	oui	oui	non	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Score de MASQ /190</i>	111	118	67	121	110	79	161	92

	Patient 9	Patient 10	Patient 11	Patient 12	Patient 13	Patient 14	Patient 15
Dimension algique							
<i>Symptômes douloureux vie entière</i>	oui	non	oui	oui	oui	non	non
<i>Symptômes douloureux actuels</i>	oui	non	oui	oui	oui	non	non
<i>EVA moyenne /10</i>	8	0	7	7	8	0	0
Dimension digestive							
<i>Symptômes digestifs vie entière</i>	non	non	oui	oui	non	non	oui
<i>Symptômes digestifs actuels</i>	non	non	oui	oui	non	non	oui
<i>Score de sévérité SII /500</i>	0	0	325	230	0	0	382
Dimension fatigue							
<i>Asthénie vie entière</i>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Asthénie actuelle</i>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Score de Chalder Fatigue Scale /44</i>	26	22	33	25	14	30	10
Dimension neurologique							
<i>Symptômes neurologiques vie entière</i>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	oui
<i>Symptômes neurologiques actuels</i>	oui	oui	oui	non	oui	oui	non
Dimension cognitive							
<i>Symptômes cognitifs actuels</i>	oui	oui	oui	oui	oui	oui	non
<i>Score de MASQ /190</i>	86	100	132	71	101	91	39

L'évaluation des facteurs de risque

Les facteurs de risque identifiés dans la littérature et recherchés chez nos patients sont présentés dans le tableau 2.4. L'évaluation de la dimension alexithymique à l'aide de la TAS-20 retrouve que 5/15 (33%) patients présentent une alexithymie certaine.

Pour les antécédents familiaux psychiatriques du 1^{er} degré, les 9 patients ont rapporté des antécédents familiaux d'épisode dépressif majeur et 3 patients ont rapporté des antécédents familiaux de consommation de toxiques comorbides. Pour les antécédents familiaux de troubles fonctionnels, on a retrouvé 2 patients qui avaient des parents ayant présenté des

douleurs chroniques et de la fatigue sans étiologie retrouvée et un parent de patient avec un antécédent de malaises à répétition sans étiologie retrouvée. Pour les antécédents familiaux de maladies inflammatoires chroniques, on a retrouvé un antécédent de polyarthrite rhumatoïde, un antécédent de maladie de rectocolite hémorragique et un antécédent de spondylarthrite ankylosante.

Tableau 2.4 : Les facteurs de risque identifiés dans la littérature et évalués dans notre population

	patients (n=15)
Antécédents traumatiques dans l'enfance	
Global (CTQ+rapportés à l'entretien) N(%)	10 (67%)
Négligence émotionnelle N(%)	6 (40%)
Abus émotionnel N(%)	1 (7%)
Négligence physique N(%)	0
Abus physique N(%)	3 (20%)
Abus sexuel N(%)	2 (13%)
Alexithymie	
Présente (possible ou certaine) N(%)	9 (60%)
Score total TAS-20 (moyen)	55
Difficultés à identifier ses sentiments (/35)	22
Difficultés à décrire ses sentiments (/25)	16
Pensée orientée vers la réalité (/40)	17
Troubles de personnalité	
Global N(%)	12 (80%)
Obsessionnel N(%)	9 (60%)
Paranoïaque N(%)	5 (33%)
Borderline N(%)	4 (27%)
Histrionique N(%)	2 (13%)
Évitant N(%)	3 (20%)
Dépendant N(%)	1 (7%)
Antécédents familiaux 1er degré	
Psychiatriques N(%)	9 (60%)
Troubles fonctionnels N(%)	3 (20%)
Maladie chronique inflammatoire N(%)	3 (20%)

L'évaluation des comorbidités

Les comorbidités retrouvées dans la littérature et recherchées chez nos patients sont présentées dans le tableau 2.5. Parmi les troubles anxieux retrouvés, 4 patients ont des antécédents de trouble panique (27%), 2 des phobies spécifiques. On retrouvait des symptômes obsessionnels-compulsifs chez deux patients mais ils ne remplissaient pas les critères de Trouble obsessionnel compulsif. 8 patients (53%) avaient déjà été hospitalisés au moins une fois en psychiatrie. 12 patients étaient sous un traitement antidépresseur au

moment de l'évaluation, mais l'indication de celui-ci avait été posée dans le cadre des symptômes fonctionnels. Sur le plan neurologique, 3 patients avaient des antécédents de migraine, une avait un antécédent de paralysie faciale périphérique et une un syndrome des jambes sans repos. Sur le plan digestif, une patiente avait une maladie de Crohn et un patient avait présenté des sigmoïdites diverticulaires. Sur le plan rhumatologique, une patiente avait un antécédent de myosites avec bilan auto-immun négatif.

Tableau 2.5 : Les comorbidités psychiatriques et somatiques et les échelles de dépression et d'anxiété

	patients (n=15)
Antécédents psychiatriques	
Episode dépressif majeur	10 (67%)
Trouble dépressif récurrent	4 (27%)
Trouble anxieux	6 (40%)
Antécédents médicaux personnels *	
Pathologies neurologiques N(%)	5 (33%)
Pathologies digestives N(%)	2 (13%)
Pathologies rhumatologiques N(%)	1 (7%)
Score de dépression actuel	
Beck Depression Inventory, score moyen	23
Score d'anxiété actuelle	
Beck Anxiety Inventory, score moyen	24

** diagnostics antérieurs aux troubles fonctionnels*

L'évaluation des facteurs précipitants

Les différents facteurs précipitants évalués sont présentés dans le tableau 2.5, ils se divisent en facteurs physiques et psychologiques. Les facteurs psychologiques retrouvés étaient un stress professionnel dans 2 cas et une anxiété en lien avec une grossesse dans un contexte d'antécédent d'interruption médicale de grossesse. Les infections retrouvées étaient une infection à EBV, une brucellose, une gastro-entérite aigue et un syndrome grippal non étiqueté. Les traumatismes correspondaient à un accident de la voie publique et un accident de ski bénins, sans traumatisme crânien.

Tableau 2.6 : les facteurs précipitants évalués dans notre population

	N	%
Facteurs physiques	8	53%
<i>infection</i>	4	27%
<i>médicaments</i>	1	7%
<i>traumatismes</i>	2	13%
<i>chirurgie</i>	1	7%
Facteurs psychologiques	3	20%
Non connu	4	27%

L'évaluation du retentissement

L'évaluation du retentissement a été réalisée via l'échelle de fonctionnement global (EGF), qui retrouve un score moyen à 38 (déficience majeure dans plusieurs domaines, le score maximal de bon fonctionnement est à 100) et l'échelle de performance sociale et personnelle (PSP), pour laquelle on retrouve un score moyen de 43 (score maximal de bon fonctionnement global=100).

L'évaluation de la consommation de soins

Nous nous sommes d'autre part intéressés à la consommation des soins dans cette population de patients en investiguant le nombre de spécialistes rencontrés en consultation et le nombre d'hospitalisations pour chaque type de symptômes. C'est pour les patients présentant des douleurs qu'on retrouve le plus grand nombre de médecins consultés en moyenne et qu'il y a le plus d'hospitalisations dans les services de médecine.

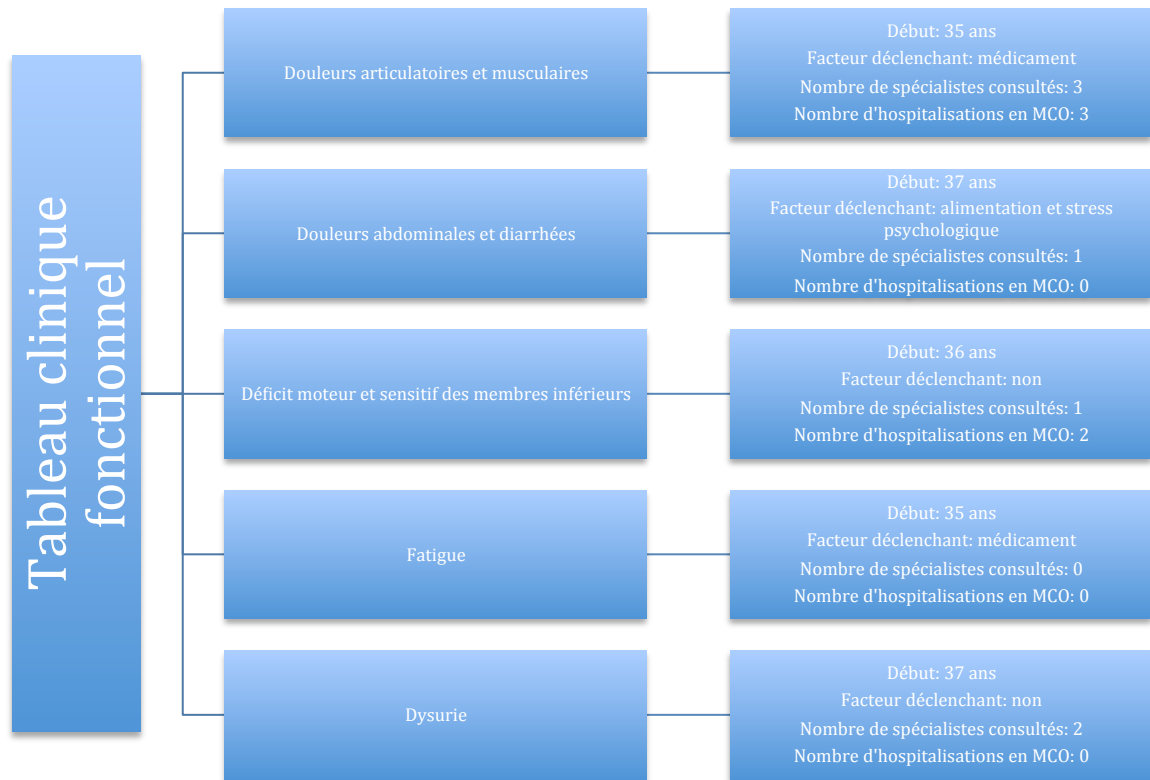
Tableau 2.7 : Nombre de consultations auprès de médecins spécialistes et nombre d'hospitalisations en fonction des symptômes

	Fatigue	Douleurs	Sympt dig	Sympt neuro
	<i>n=14</i>	<i>n=10</i>	<i>n=10</i>	<i>n=14</i>
Nb de spécialistes consultés (moyen)	0.9	2.7	1.2	1.6
Nb d'hospitalisations en MCO (moyen)	0.3	1.4	0.8	0.7

sympt dig= symptômes digestifs, sympt neuro= symptômes neurologiques

V. Vignettes cliniques : Patient 1 : Mme L, 38 ans

<u>Antécédents familiaux du 1^{er} degré:</u> Mère : alcoolodépendance, plusieurs épisodes dépressifs majeurs Sœur : plusieurs épisodes dépressifs majeurs Fils : rectocolite hémorragique	<u>Personnalité :</u> Dépendante Obsessionnelle Alexithymique	<u>Evènements de vie :</u> Traumatismes dans l'enfance : négligence émotionnelle Traumatismes à l'âge adulte
<u>Antécédents psychiatriques :</u> Aucun		<u>Antécédents somatiques :</u> Maladie de Crohn diagnostiquée en 2001



Diagnostics vie entière :

	<u>Syndromes somatiques fonctionnels</u>				<u>Pathologies psychiatriques</u>					
	<u>FM</u>	<u>SFC</u>	<u>SII</u>	<u>TNF</u>	<u>Tb somat</u>	<u>Tb indiff</u>	<u>Tb conv DSM-IV</u>	<u>Tb doull</u>	<u>SSD</u>	<u>Tb conv DSM5</u>
La patiente répond aux critères de :	oui	oui	oui	oui	non	oui	oui	non	oui	non

Légendes : FM= fibromyalgie, SII= syndrome de l'intestin irritable, TNF= trouble neurologique fonctionnel, SFC= syndrome de fatigue chronique, TUF= trouble urologique fonctionnel, MCO= médecine chirurgie obstétrique, Tb somat= trouble somatisation, Tb indiff= trouble somatoforme indifférencié, Tb conv= trouble conversif, Tb doull= trouble douloureux chronique, SSD= somatic symptom disorder

Retentissement des troubles :
 Statut professionnel actif, profession : responsable de boutique (reprise très récente)
 Nombre de jours d'arrêt de travail sur les 12 derniers mois : 330

Prise en charge réalisée lors de l'hospitalisation dans le service :
 Sevrage morphiniques, introduction d'un traitement par Effexor, mise en place d'une rééducation avec un kinésithérapeute, travail en TCC sur reconditionnement à l'effort
 Nette amélioration du tableau clinique avec la prise en charge

Patient 2 : Mme B, 44 ans

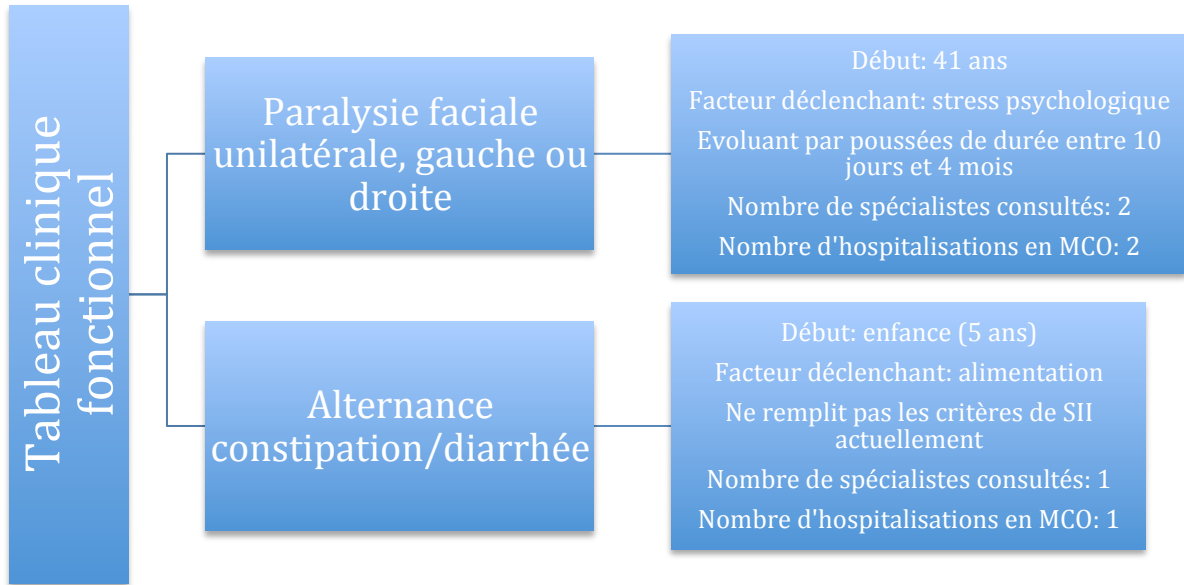
Antécédents familiaux du 1^{er} degré:
Mère : trouble dépressif récurrent, TS par IMV, spondylarthrite ankylosante
Père : dépendance à l'alcool

Personnalité :
Obsessionnelle
Alexithymie

Evènements de vie :
Traumatismes dans l'enfance : abus physique

Antécédents psychiatriques :
Trouble panique à 16 ans pendant 2 ans, pris en charge par acupuncture

Antécédents somatiques :
Paralysie faciale périphérique : 2 épisodes en 1997 et 2005
Myosite des mollets et cuisses depuis 1994, traitée par AINS



Diagnostics vie entière :

	<u>Syndrome somatique fonctionnel</u>				<u>Pathologies psychiatriques</u>					
	<u>FM</u>	<u>SFC</u>	<u>SII</u>	<u>TNF</u>	<u>Tb somat</u>	<u>Tb indiff</u>	<u>Tb conv DSM-IV</u>	<u>Tb doul</u>	<u>SSD</u>	<u>Tb conv DSM5</u>
La patiente répond aux critères de :	non	non	non	oui	non	non	oui	non	non	oui

Légendes : FM= fibromyalgie, SII= syndrome de l'intestin irritable, TNF= trouble neurologique fonctionnel, SFC= syndrome de fatigue chronique, TUF= trouble urologique fonctionnel, MCO= médecine chirurgie obstétrique, Tb somat= trouble somatisation, Tb indiff= trouble somatoforme indifférencié, Tb conv= trouble conversif, Tb doul= trouble douloureux chronique, SSD= somatic symptom disorder

Retentissement des troubles :
Statut professionnel actif, profession : gendarme
Nombre de jours d'arrêt de travail sur les 12 derniers mois : >200, projet de congé longue maladie

Prise en charge réalisée en consultation dans le service :
Mise en place d'un traitement par Sertraline (Zoloft 50mg), ayant montré une bonne efficacité
Psychoéducation sur les troubles

PARTIE 3 : DISCUSSION

Nous allons diviser cette discussion en plusieurs points, en présentant en premier lieu la discordance entre la gravité de ces troubles et l'intérêt médical qui y est porté, puis les points forts et les points faibles de cette étude au regard de la littérature, ensuite l'intérêt de passer du diagnostic catégoriel « état » à une approche dimensionnelle « vie entière » et enfin les perspectives.

I. Un intérêt médical inversement proportionnel à la gravité du trouble

A travers la revue de la littérature ainsi que la rencontre et l'évaluation de ces patients, nous avons été interpellés par la grande discordance entre d'une part des troubles qui présentent une prévalence importante (20 millions de personnes estimées en Europe en 2010, 7 fois plus que le trouble bipolaire), un retentissement et un coût majeurs (les coûts en 2010 en Europe sont estimés à 21 milliards de dollars, c'est tout autant que les troubles bipolaires) et des patients en grande souffrance, et d'autre part l'absence de formation et le manque d'intérêt du corps médical sur ces troubles. Ce sujet m'a intéressé parce qu'il traitait justement de patients pour lesquels j'ai reçu très peu d'enseignement dans mon DES de psychiatrie, devant lesquels je me suis souvent sentie démunie lors de prises en charge hospitalières et au sujet desquels les psychiatres ont souvent beaucoup d'a priori ancrés dans l'approche psychanalytique de ces troubles. La recherche médicale montre également peu d'intérêt pour ces patients comparativement à d'autres troubles : sans spécifier de critère de temps, on retrouve 18000 publications en cherchant trouble somatoforme (« somatoform disorder ») sur PubMed, 9000 pour la fibromyalgie (« fibromyalgia »), 7000 pour le syndrome de fatigue chronique (« chronic fatigue syndrome »), 500 pour les crises convulsives non épileptiques (« psychogenic nonepileptic seizure »), nettement inférieures aux 42000 publications sur le trouble bipolaire (« Bipolar disorder ») et aux 63000 pour la maladie de Parkinson (« Parkinson disease »).

Ces patients sont de plus peu considérés par la société, il est difficile pour eux d'obtenir l'ALD 30 (il faut faire une demande d'ALD 31 hors liste) et également d'obtenir la reconnaissance en qualité de travailleur handicapé

II. Discussion des résultats à l'appui de la revue de littérature

A. Les points forts de l'étude

L'approche « trans-spécialités » de cette étude est un atout que nous n'avons pas retrouvé

dans la littérature. Nous avons recherché tous les diagnostics catégoriels vie entière et actuels qu'ils soient des diagnostics psychiatriques ou des syndromes somatiques fonctionnels et nous avons exploré toutes les dimensions symptomatiques afin d'être le plus représentatif possible de la complexité des tableaux cliniques et de leur évolution dans le temps. Le fait d'avoir pris une population variée qui présente des symptômes fonctionnels multiples est également peu évalué dans les études, qui ont plutôt tendance à ne s'intéresser qu'à un type de syndrome somatique fonctionnel ou diagnostic psychiatrique.

Le fait d'avoir identifié dans la littérature l'ensemble des facteurs de risque, des facteurs précipitants et des comorbidités de chaque syndrome somatique fonctionnel et diagnostic psychiatrique et de les avoir recherché chez tous les patients est également une démarche que nous n'avons pas retrouvée dans les études.

Nos résultats sont globalement cohérents avec ceux retrouvés dans la littérature, en prenant une population présentant des troubles fonctionnels sans distinction. Concernant les facteurs de risque, nos résultats montrent la présence de traits alexithymiques dans une grande partie de la population (60%), ainsi que de troubles de la personnalité (80%) et la prévalence importante de traumatismes dans l'enfance (67%). La proportion importante de personnalité obsessionnelle (60%) retrouvée, qui va à l'encontre des croyances de nombreux collègues qui relient ces troubles à la personnalité histrionique, est également un résultat important. Il y a en fait peu de personnalités du cluster B dans notre population. Les facteurs précipitants des troubles sont également cohérents: entre autres, un épisode infectieux est retrouvé chez 27% des patients et un facteur de stress psychologique pour 20% d'entre eux. Il est intéressant de noter que 53% des patients rapportent un facteur physique précipitant, ce qui va à l'encontre de ce qu'on peut s'attendre à retrouver en psychiatrie. Les comorbidités psychiatriques sont retrouvées : 67% des patients avaient un antécédent d'au moins un épisode dépressif majeur, 40% ont un antécédent de trouble anxieux.

Le retentissement fonctionnel des troubles est important : l'échelle globale de fonctionnement montre un score moyen à 38/100 et sur les 11 patients ayant un statut professionnel actif, 64% sont en arrêt de travail au moment de l'évaluation.

De plus, nous avons pu montrer les limites de l'approche catégorielle et donc confirmer notre hypothèse puisque 73% des patients présentent au moins deux syndromes somatiques fonctionnels et un diagnostic psychiatrique et tous les patients présentent au moins 2 types de symptômes fonctionnels et un diagnostic psychiatrique. Ce type d'approche entraîne donc une multiplicité des diagnostics, qui peuvent de plus ne pas être représentatifs de l'ensemble du tableau clinique, qui nous semble nocive pour la compréhension et la prise en charge de ces

patients.

B. Les biais et limites

Le biais de recrutement et la faible taille de l'échantillon

Dans cette étude, 10 patients étaient adressés du service de médecine interne de l'hôpital Mondor, 4 patients du service de neurologie et un patient du service de gastro-entérologie. Ce sont des patients de soins secondaires ou tertiaires et donc présentant probablement des tableaux plus sévères que si ils avaient été recrutés en soins primaires, dans un réseau de médecins généralistes.

D'autre part, les patients adressés du service de médecine interne présentent probablement des tableaux de somatisation plus complexes. C'est sûrement pour cette raison que nous avons une surreprésentation de patients qui remplissent les critères de trouble de somatisation DSM-IV, qui comporte pourtant des critères assez sélectifs.

Tous les patients ayant été adressés par des spécialistes de l'hôpital Mondor au service de psychiatrie, ceci constitue un risque de majorer les comorbidités psychiatriques dans cette population de patients, tant les comorbidités de l'axe I que les comorbidités de l'axe II. Nous avons essayé de limiter ce risque avec les facteurs d'exclusion établis, notamment l'exclusion des troubles bipolaires. Mais nous avons choisi d'inclure les patients ayant présenté un ou plusieurs épisode(s) dépressif(s) majeur(s), parce que c'est une comorbidité fréquemment retrouvée dans les études sur ces troubles.

Une autre limite de l'étude est le faible nombre de patients recruté, qui résulte du temps court sur lequel ils ont été inclus et d'un adressage restreint de ces patients au service de psychiatrie.

Les biais d'évaluation

Une des limites dans l'évaluation des patients concerne l'investigation rétrospective des symptômes et troubles fonctionnels. Nous n'avons pas toujours pu récupérer tous les comptes-rendus d'hospitalisation, nous n'avons pas joint les médecins traitants, nous avons donc pu manquer des informations.

Un autre biais d'évaluation provient du fait que nous pouvions poser les diagnostics actuels de fibromyalgie, de syndrome de fatigue chronique et de syndrome de l'intestin irritable chez ces patients à partir des critères diagnostiques de chaque trouble, si cela n'avait pas été fait par des spécialistes et afin de montrer le recouvrement des diagnostics. Nous avons estimé

que tous ces patients avaient été évalués et explorés par des spécialistes, et donc que les symptômes présentés n'avaient pas d'étiologie lésionnelle retrouvée.

Nous n'avons pas recherché d'autres symptômes fonctionnels, comme des symptômes ORL ou stomatologiques par exemple et nous n'avons pas intégré les symptômes urologiques à notre approche dimensionnelle car nous n'avons pas suffisamment d'outils pour les mesurer et souvent peu d'informations permettant de poser un diagnostic de trouble fonctionnel.

L'investigation des troubles cognitifs présentait une complexité dans la conception du trouble puisque ce sont des symptômes fréquemment décrits (13 patients sur 15 en rapportent au moment de l'évaluation) et même intégrés dans les critères diagnostiques de la fibromyalgie ou du syndrome de fatigue chronique, mais c'est également un diagnostic à part entière que nous avons décrit dans la revue sur les troubles neurologiques fonctionnels. Nous avons choisi de les rechercher, de mesurer leur intensité par une échelle d'auto-évaluation, mais nous ne pouvions de toutes façons pas les identifier comme trouble fonctionnel puisque nous avons statué que le diagnostic de troubles neurologiques fonctionnels devait avoir été établi par un neurologue et de plus nos patients n'avaient pas bénéficié d'évaluation neuropsychologique.

Pour les diagnostics DSM-IV, l'évaluation de critères psychologiques comme facteur déclenchant/favorisant les symptômes, incluse dans le trouble douloureux et le trouble conversif, était un critère subjectif car souvent non rapporté voire nié par les patients, du fait de son caractère « psychiatrisant » (« c'est dans la tête »).

Pour les diagnostics DSM-5, le diagnostic de Trouble à Symptômes Somatiques semblait plus adéquat. Toutefois, l'évaluation du critère B était souvent difficile à réaliser. Les patients pouvaient tout à fait rapporter qu'ils n'avaient pas d'inquiétudes sur la possibilité d'une maladie grave (le score de SSD-12 était donc bas), pour autant ils consultaient beaucoup de spécialistes malgré une annonce diagnostique et présentaient donc des comportements excessifs vis à vis de leurs troubles. Et d'autre part, il n'était pas toujours simple de poser le bon diagnostic entre SSD et trouble conversif DSM-5 pour des patients avec des symptômes neurologiques : si les patients remplissaient le critère B, ils étaient de fait inclus dans le diagnostic de SSD et pas de trouble conversif.

Le choix de nombreux auto-questionnaires peut biaiser l'évaluation des patients, nous l'avons constaté pour les événements traumatiques dans l'enfance pas toujours représentés dans l'auto-questionnaire, pour les troubles de personnalité paranoïaque qui nous ont semblé surreprésentés par rapport à notre évaluation clinique, pour l'échelle SSD-12 que nous ne pouvions qu'utiliser partiellement pour évaluer le critère B.

III. Du diagnostic catégoriel « état » à une approche dimensionnelle « vie entière »

A. D'un diagnostic « état » peu pertinent...

Les patients présentent donc des tableaux pluri-symptomatiques que les diagnostics catégoriels ne représentent jamais totalement. Ils rencontrent les critères diagnostiques de plusieurs troubles fonctionnels ou ont au moins 2 types de symptômes fonctionnels différents. De plus, les patients ne développent pas tous les symptômes en même temps : on retrouve chez certains des antécédents de symptômes fonctionnels absents au moment de l'évaluation (un patient avait un antécédent de symptômes urologiques entre 20 et 25 ans explorés et sans étiologie retrouvée, une patiente avait un antécédent d'aphonie il y a 10 ans suite à un stress psychologique pendant 2 mois traité en psychothérapie). Dans d'autres cas, l'historique des symptômes actuels retrouvent des dates de début différentes pour les symptômes (cf vignettes cliniques). De plus, les symptômes présentés pouvaient aussi évoluer par crises et donc ne pas être présents le jour de l'évaluation. La revue et l'étude suggèrent que tous ces diagnostics appartiennent à un même spectre dont la présentation clinique peut varier au cours du temps. On comprend bien que la multiplicité des diagnostics est confusionnante pour le patient et les soignants. L'inadéquation nosographique posée par ces classifications entraîne des difficultés dans l'explication diagnostique que les médecins peuvent donner. Au terme de ce travail, nous estimons que l'approche catégorielle peut se montrer iatrogène, puisqu'elle ne permet pas d'expliquer au patient ses troubles. Les multiples étiquettes diagnostiques semblent renforcer l'inquiétude et le nomadisme des patients. On peut se demander quelle est la validité du critère B du DSM-5 : en effet, comment les patients pourraient-ils ne pas s'inquiéter quand chaque médecin qu'ils voient leur donne un diagnostic différent ? Comment ne pas s'inquiéter quand on est hospitalisé pour un bilan complet qui ne retrouve pas la cause de ses symptômes pourtant si handicapants dans la vie quotidienne ? Et il paraît évident que le nomadisme médical et la mauvaise qualité de la relation médecin-malade sont des facteurs de maintien des troubles.

L'évaluation diagnostique à un temps t ne semble donc pas représentative du trouble vie entière du malade dont l'évolution fluctue au cours du temps. Il paraît nécessaire de poser un cadre plus large pour pouvoir représenter ces troubles et leur variabilité au cours du temps.

B. ... A une approche dimensionnelle « vie entière »

A partir de la revue de la littérature et de nos propres observations cliniques, nous proposons d'établir un modèle clinique à plusieurs dimensions, comprenant:

- Les symptômes physiques spécifiques avec une dimension « algique », une dimension « digestive », une dimension « neurologique ». Cette liste n'est évidemment pas exhaustive, nous n'avons pas exploré les autres types de symptômes mais il serait intéressant d'ajouter des dimensions de symptômes urologiques, stomatologiques et ORL.
- Les symptômes d'ordre plus général avec une dimension « asthénique », une dimension « troubles cognitifs » et une dimension « trouble des fonctions instinctuelles ».
- Les symptômes cognitions et anxiété avec une dimension « pensées négatives », une dimension « anxiété physique » et une dimension « inquiétudes à propos des symptômes ». L'échelle d'inquiétudes à propos des symptômes, proche du critère B du DSM-5 et également évaluée par l'échelle SSD-12 nous a paru plus pertinente.

Ces différentes dimensions peuvent être évaluées par des échelles que nous avons décrites et dont les résultats sur notre population sont présentés dans le tableau 2.3 pour les échelles de symptômes physiques spécifiques et généraux. Nous n'avons pas trouvé d'échelle permettant de mesurer la dimension neurologique.

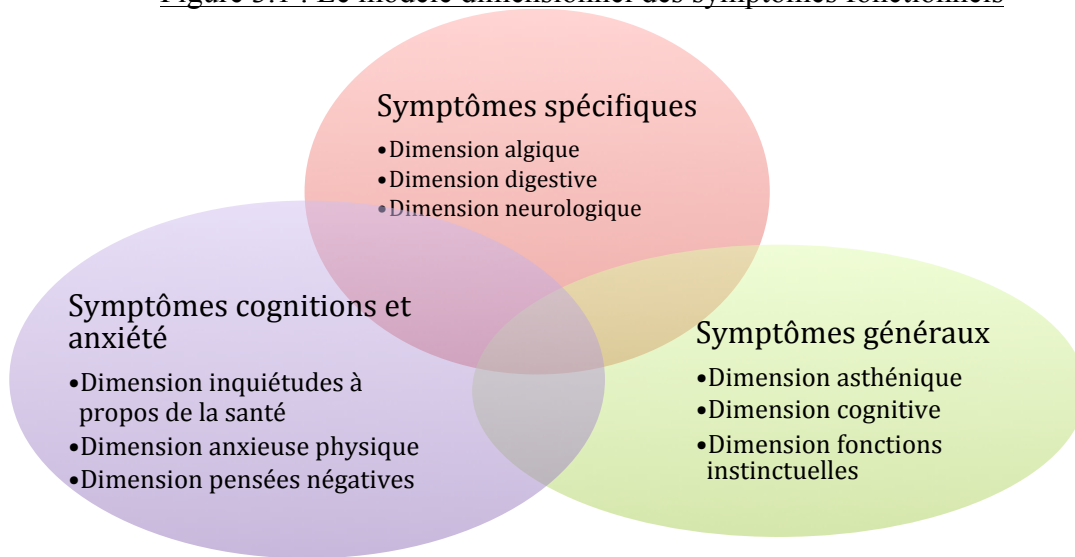
Pour les dimensions de « cognitions et anxiété » et la dimension de « troubles des fonctions instinctuelles », nous avons choisi des dimensions communes à celle de la dépression. Nous pourrions nous demander dans quelles mesures elles ne pourraient pas constituer des symptômes dépressifs résiduels, mais ces patients ne présentent pas de tristesse, pas de ralentissement psychomoteur, ne répondent pas aux critères diagnostiques d'un épisode dépressif majeur actuel et se décrivent à leur « état de base » sur le plan thymique. Nous proposons donc de considérer ces dimensions comme faisant partie du tableau clinique de ces patients. Pour les mesurer, nous proposons d'utiliser le BAI pour la dimension d'anxiété physique ; le score de SSD-12 pour la dimension de préoccupations en lien avec les symptômes ; les questions 2,3,4,5,6,7,8,9 et 14 du BDI pour la dimension de pensées négatives et les questions 16,18,19 et 21 du BDI pour la dimension de « trouble des fonctions instinctuelles »

La dimension cognitive permet de lever l'ambiguïté concernant ces symptômes (trouble fonctionnel neurologique ou critère diagnostique de la FM ou du SFC ?) qui a été présentée dans les limites de l'étude.

Nous avons envisagé une dimension émotionnelle, mais les patients étaient fréquemment alexithymiques et les items émotionnels dans le BDI étaient très peu cotés, nous avons donc estimé que ces patients présentaient des difficultés à identifier les émotions négatives et nous avons choisi de ne pas la mettre. Nous avons également choisi de ne pas mettre de dimension

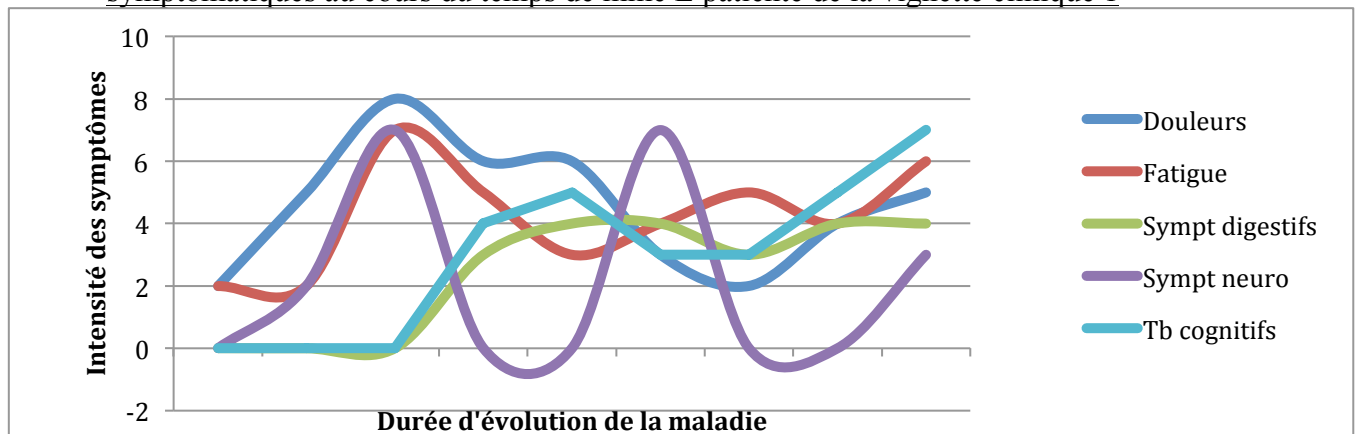
de consommation de soins, parce que la dimension comportementale vis à vis de la santé est déjà recherchée dans le score de SSD-12 et parce que nous pensons que ce concept pourrait être ambigu : le fait de voir plusieurs spécialistes pourrait être renforcé par les médecins eux-mêmes qui se trouvent sans réponse devant les tableaux cliniques des patients et donc peuvent adresser les patients en hospitalisation ou à d'autres confrères. Nos résultats concernant la consommation de soins pour ces patients ne retrouvent d'ailleurs pas de chiffres aussi excessifs que nous aurions pu l'envisager.

Figure 3.1 : Le modèle dimensionnel des symptômes fonctionnels



Ces dimensions peuvent être présentes ou absentes, avec des intensités différentes en fonction du moment où l'on voit le patient. Cette modélisation serait conçue pour pouvoir varier au cours du temps, ce qui permettrait une représentativité « vie entière » des troubles. Ce modèle permettrait de représenter l'ensemble des symptômes cliniques des patients présentés dans le tableau 2.3, avec les intensités de chaque symptôme mesurées par les échelles d'auto-évaluation. Ce modèle pourrait être utilisé pour représenter le tableau clinique d'un patient à un instant t , mais il serait modulable au cours du temps, puisque comme expliqué précédemment, les tableaux cliniques peuvent se modifier au cours du temps avec des dimensions plus ou moins importantes. La taille de chaque dimension serait corrélée à son intensité clinique.

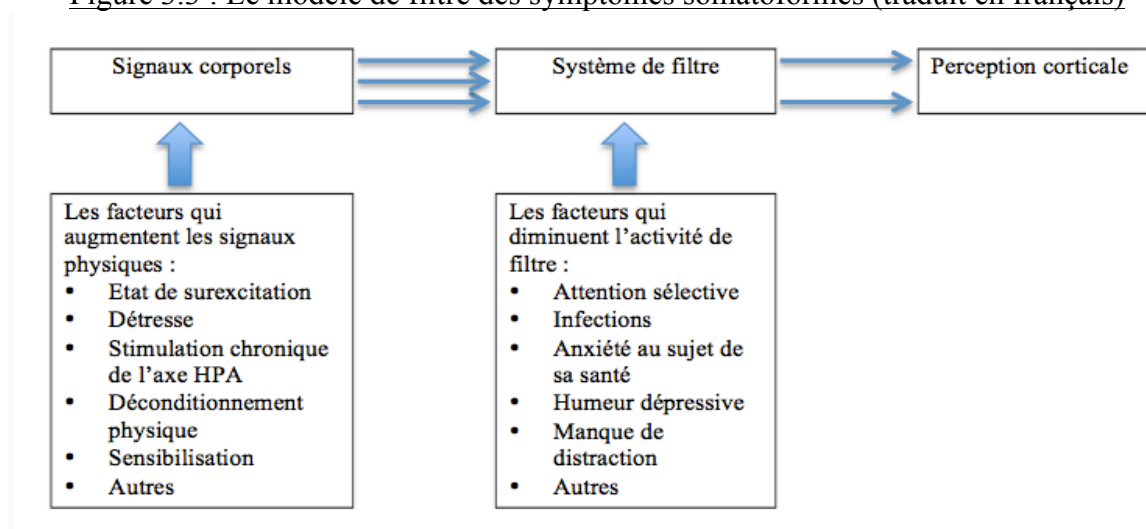
Figure 3.2 : Graphique représentant un exemple de l'évolution des différentes dimensions symptomatiques au cours du temps de mme L patiente de la vignette clinique 1



C. Un modèle sous-tendu par une pathologie du filtre

La revue de la littérature suggère que tous ces symptômes pourraient avoir un commun un défaut central de régulation des perceptions corporelles, qui a été modélisé sous la forme d'une « pathologie du filtre » par Rief et Barsky. Les auteurs soulignent que les symptômes fonctionnels ne sont pas strictement des événements mentaux, mais sont associés à une diversité de processus biologiques. Le rôle possible du système endocrinien et le système immunitaire, les acides aminés et les neurotransmetteurs, mais aussi l'activation physiologique et l'activité cérébrale sont illustrées. Les symptômes fonctionnels sont la résultante d'une perturbation de ce système de filtre.

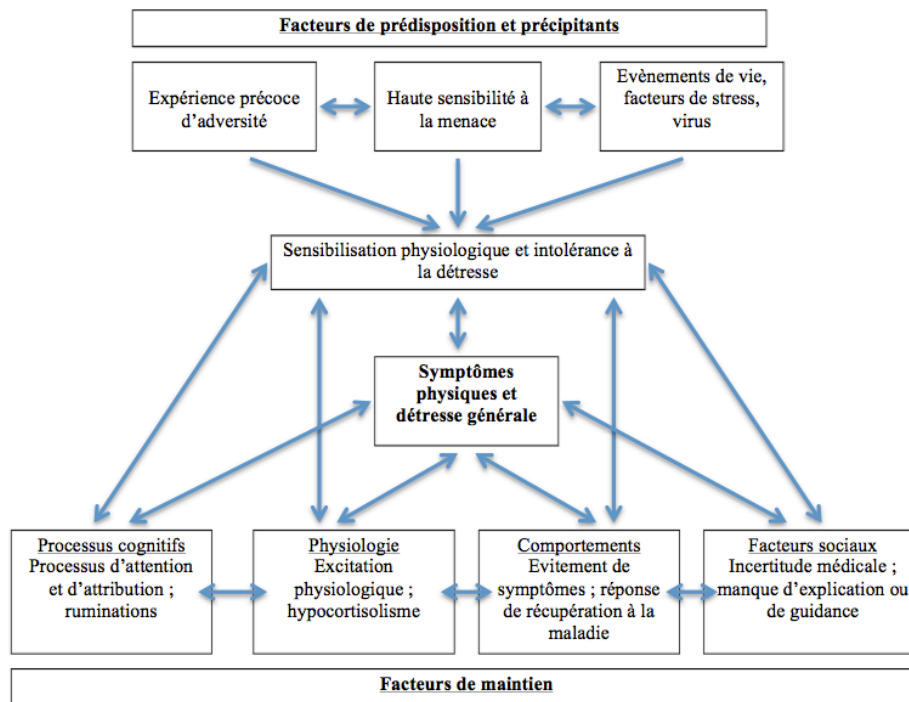
Figure 3.3 : Le modèle de filtre des symptômes somatoformes (traduit en français)



Source : Rief & Barsky, 2005

D'autre part, Deary et collaborateurs proposent un modèle commun inspiré des thérapies cognitivo-comportementales qui permet de conceptualiser les facteurs de risque, précipitants et de maintien de ces troubles et qui nous a semblé complémentaire du précédent (Deary, Chalder, & Sharpe, 2007).

Figure 3.4 : Le modèle TCC étendu du cycle autopoïétique hypothétique du maintien des symptômes physiques



Source : Deary, Chalder, & Sharpe, 2007

Il nous paraît essentiel qu'un diagnostic puisse être représentatif de sa physiopathologie et qu'il soit annoncé et expliqué au patient. On pourrait par exemple dénommer ce trouble « le trouble de régulation des perceptions corporelles ». Le modèle dimensionnel que nous proposons paraît assez riche, mais il nous semble communicable au patient et compréhensible.

D. Application du modèle aux patients : exemples des vignettes cliniques

Nous proposons d'appliquer ce modèle aux deux patientes présentées dans les vignettes cliniques, en représentant leur état clinique au moment de l'évaluation:

Figure 3.5 : Application du modèle dimensionnel à Mme L (vignette clinique 1 et patiente 4 du tableau 2.6)

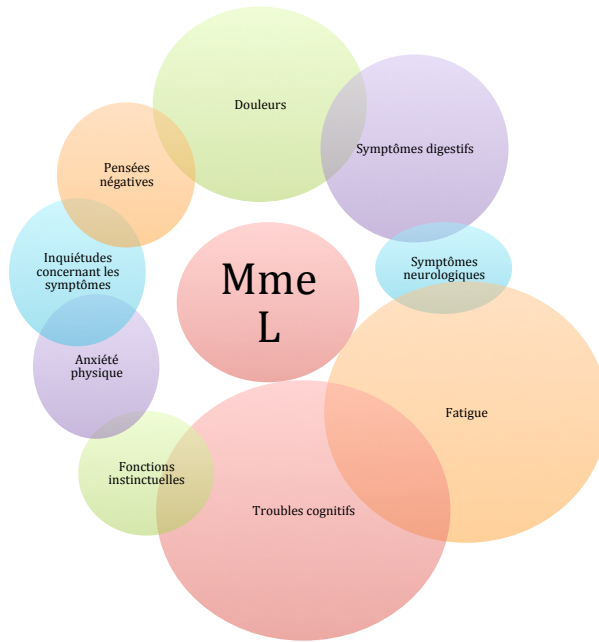
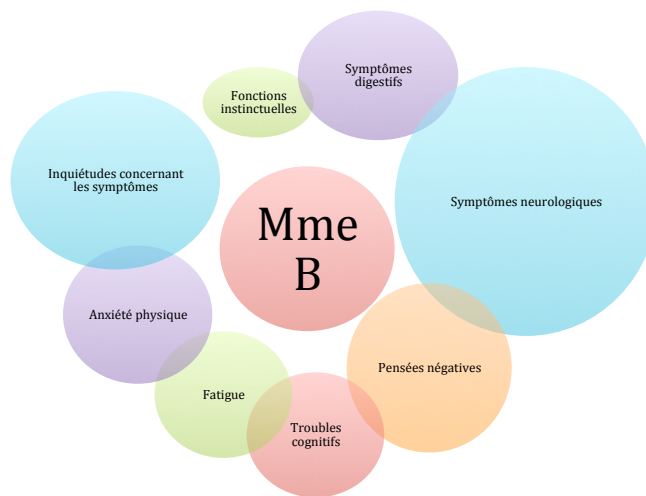


Figure 3.6 : Application du modèle dimensionnel à Mme B (vignette clinique 2 et patiente 3 du tableau 2.6)



E. Un exemple d’approche dimensionnelle retrouvé dans la littérature : le « Bodily Distress Syndrome »

Le terme de « Bodily Distress Syndrome » (BDS) est introduit par Fink et son équipe à partir de l’évaluation d’une large population de patients en services médicaux et soins primaires.

Tableau 3.1 : Les critères diagnostiques du « Bodily Distress Syndrome »

(Budtz-Lilly, Schröder, Rask, Fink, Vestergaard, & Rosendal, 2015)

1) Au moins 3 symptômes d'au moins un des groupes suivants :

- Activation cardio-pulmonaire/du système autonome : palpitations, hyperventilation, sueurs, bouche sèche
- Activation gastro-intestinale : douleurs abdominales, selles molles, sensations de ballonnements, régurgitations, diarrhées, nausées, sensation de brûlure dans la poitrine ou épigastrique
- Tension musculo-squelettique : douleurs dans les bras ou jambes, douleurs musculaires, douleurs articulaires, sensations de paralysie ou faiblesse localisée, douleurs de dos, douleurs migrant d'un endroit à un autre, engourdissement désagréable, picotements
- Symptômes généraux : difficultés de concentration, altérations de la mémoire, fatigue excessive, céphalées, vertiges

2) Le patient a été handicapé par les symptômes

3) Les diagnostics différentiels pertinents ont été écartés

Le diagnostic de BDS comprend un sous-type multiviscéral (considéré comme sévère) impliquant 3 ou 4 des groupes de symptômes et des sous-types d'un seul organe (considéré comme de sévérité légère à modérée) comprenant 1 à 2 groupes de symptômes. Il ne nécessite pas de psychopathologie spécifique ou de caractéristiques comportementales (Budtz-Lilly, Schröder, Rask, Fink, Vestergaard, & Rosendal, 2015). Il a été évalué sur 978 patients issus de services de neurologie, médecine et de soins primaires : il inclut tous les patients atteints de fibromyalgie (n = 58); du syndrome de fatigue chronique (n = 54) et du syndrome d'hyperventilation (n = 49); 98% de ceux présentant un syndrome du côlon irritable (n = 43); et 95% des patients souffrant de douleur thoracique non cardiaque (n = 129), 94% de syndrome douloureux (n = 130), ou 90% de n'importe quel trouble somatoforme (n = 178) (Fink & Schröder, 2010).

Notre modèle nous a semblé plus complet puisqu'il proposerait une physiopathologie commune sous-tendant ces troubles ainsi que des caractéristiques cognitives et anxieuses dans les dimensions mesurées.

F. L'intérêt de l'approche dimensionnelle dans la prise en charge des patients

La nécessité d'une uniformisation des diagnostics est indispensable pour permettre de mieux expliquer ses troubles au patient et d'améliorer la qualité des soins reçus. Le médecin des soins primaires a une place centrale dans la prévention de la somatisation chronique, en évitant l'entrée du malade dans des cercles vicieux iatrogènes (Cathebras, 2006). Une fois que les symptômes sont installés, c'est une collaboration entre médecins généralistes, spécialistes et psychiatres qui devrait être au centre de la prise en charge de ces patients. Nous avons vu dans le chapitre sur les troubles somatoformes qu'un courrier du médecin psychiatre au médecin généraliste avait un impact positif sur le fonctionnement des patients. L'étude randomisée et contrôlée de Smith et collaborateurs a montré qu'une collaboration entre internistes et psychiatres dans la prise en charge des patients somatisants permettait une diminution significative de 53% des dépenses de santé par patient versus un groupe contrôle (Smith, Monson, & Ray, 1986). Cette diminution était principalement due à une diminution du nombre d'hospitalisations. Le lien avec les professionnels para-médicaux est également indispensable : la coordination et le partage d'informations avec le kinésithérapeute, avec le psychologue TCC réalisant une prise en charge de groupe sont importants pour bien cibler les objectifs de travail.

IV. Nécessité d'un changement de paradigme et perspectives

A. La fin de la dichotomie Corps/Esprit ?

La dichotomie physique/psychique nous semble un obstacle majeur à la compréhension et la prise en charge de ces troubles. Les données actuelles de la compréhension de ces symptômes par le biais des neurosciences et de la psychiatrie biologique vont dans ce sens. Cette approche est en adéquation avec celle déjà adoptée pour la schizophrénie, le trouble bipolaire et la dépression, qui intègre les systèmes neurologique, immunitaire et endocrinologique dans leur conception. Il semble nécessaire de remettre en question la compréhension cartésienne que nous avons de ces troubles : nous ne devrions plus parler de « somatisation », d'une maladie psychique à expression physique, mais d'une pathologie neuro-psycho-immuno-endocrinologique à expression physique, cognitive et émotionnelle.

B. La fin des symptômes « médicalement inexpliqués » ?

Il apparaît difficile de continuer à considérer ces symptômes comme « inexpliqués » : la revue

de la littérature réalisée permet une compréhension qui semble suffisante pour proposer un modèle de diagnostic positif sous-tendu par une physiopathologie explicable au patient. On peut se demander si certains examens paracliniques ne pourraient pas servir à l'avenir à faire le diagnostic positif de ces troubles. La neuro-imagerie fonctionnelle pourrait être envisagée, de par l'activation des zones cérébrales émotionnelles et affectives en lien avec les symptômes, mais elle reste peu spécifique. Nous n'avons identifié aucun examen qui pourrait constituer un marqueur pathognomonique de ces troubles pour le moment, mais ces difficultés sont souvent rencontrées avec les troubles psychiatriques.

C. Vers un lieu de soins unique ?

Au sein de l'hôpital Henri Mondor, le parcours de ces patients reflète bien la réalité de la difficulté de l'organisation des soins. La coordination des soins entre les différents intervenants médicaux permet d'établir un lieu de soins unique avec différents services offrant une prise en charge globale et personnalisée au patient. Dans un nombre important de cas, l'évaluation psychiatrique n'est possible qu'après une préparation du patient par un médecin non-psychiatre. La prise en charge psychiatrique exige également le maintien du suivi par l'intervenant de spécialité médicale. L'intérêt du maintien de l'implication du « somaticien » est de permettre une réévaluation cadrée et périodique de l'éventualité d'une étiologie organique passée inaperçue, ce qui rassure patient et psychiatre et renforce l'acceptabilité de l'intervention psychiatrique par le patient. Dans les situations où le patient ne se trouve pas prêt à être hospitalisé en psychiatrie, l'hospitalisation peut se faire en médecine interne et le lien avec la psychiatrie se met alors en place par l'équipe de psychiatrie de liaison.

Un lieu unique de soins pour ces patients pourrait donc présenter de nombreux avantages. Le concept de clinique spécialisée intégrative semble idéal pour prévenir des traitements simultanés dans différents services ou des traitements séquentiels dans différentes cliniques (Schröder & Fink, 2011). Ce serait un centre de prise en charge de référence pour les médecins généralistes qui n'auraient plus à décider quel service serait le plus adapté pour leurs patients. Ce serait également plus simple pour les patients et cohérent dans l'idée d'un diagnostic unique. Ils auraient un lieu de soins identifié pour une prise en charge personnalisée. Et enfin cela présenterait un avantage sur le plan des coûts et assure la synergie entre les spécialistes et les thérapeutes. Dans les pays germanophones, ces structures existent déjà au sein de la spécialité de médecine psychosomatique. La mise en place de traitements spécifiques pour certaines catégories de troubles fonctionnels a été réalisée dans certains pays,

comme par exemple les cliniques de fatigue chronique au Royaume-Uni. Mais il serait plus pertinent que ces établissements conviennent à un large éventail de troubles corporels, comme à la clinique des troubles fonctionnels au Danemark (Creed, et al., 2010).

D. Approche dimensionnelle et thérapie cognitivo-comportementale : avantages et applicabilité pratique

La TCC a montré son efficacité chez ces patients de façon uniforme. Elle est réalisée plutôt en séances de groupe dans les études. Les techniques de restructuration cognitive permettent de travailler sur le catastrophisme et toutes les distorsions cognitives en lien avec les symptômes, les techniques comportementales se centrent sur la reprise progressive d'une activité physique et l'apprentissage de techniques de relaxation. Les thérapies de la 3^{ème} vague, comme la Mindfulness ou la thérapie ACT évaluées dans plusieurs études semblent également montrer leur efficacité pour les troubles fonctionnels et devraient être davantage évaluées et utilisées. L'approche dimensionnelle pourrait permettre de mieux cibler les objectifs à travailler en TCC en mesurant l'intensité des pensées négatives, des préoccupations sur les symptômes et l'anxiété et ainsi permettre de personnaliser la psychothérapie du patient.

Pour faciliter l'accès à ce type de prise en charge et améliorer la compréhension par les soignants des schémas cognitifs et comportementaux de fonctionnement de ces patients, on peut se demander si les médecins de soins primaires, fréquemment confrontés à ce type de tableau clinique, ne pourraient pas être parmi les acteurs de cette prise en charge en TCC. On devrait donc davantage proposer ce type de formation aux médecins généralistes.

C'est notamment via la médecine comportementale, un domaine de la TCC en développement que devraient pouvoir être formés les médecins généralistes. La médecine comportementale est une application aux modèles médicaux des acquis provenant des théories et pratiques du béhaviorisme. C'est une discipline médicale qui se propose d'explorer les interactions entre les facteurs comportementaux, psychosociaux, culturels, environnementaux, génétiques et biomédicaux influençant la santé et la maladie. Elle se conçoit à travers une approche multidisciplinaire intégrative alliant l'aspect psychosocial du comportement aux connaissances scientifiques biomédicales. Le but de la médecine comportementale est de diminuer la souffrance émotionnelle et d'optimiser la liberté de comportements face à l'affection. Elle trouve ses indications dans la douleur chronique et les maladies chroniques et semble donc tout à fait adaptée dans les troubles fonctionnels.

Un exemple de programme de prise en charge inspiré des thérapies cognitivo-comportementales est proposé dans l'article de Schröder et Fink de 2011 : le programme STreSS (Schröder & Fink, 2011). Ce programme a été développé pour traiter les patients atteints de « Bodily Distress Disorder » de plusieurs organes persistant, dénomination abordée précédemment. Il est destiné à être effectué en tant que traitement de groupe, afin de maximiser l'efficacité de son coût potentiel. Le département qui offre le programme ne fait pas partie du service de santé mentale, mais se trouve dans un hôpital général universitaire, ce qui améliore l'acceptabilité pour les patients et les médecins. Les patients bénéficient d'une évaluation complète avant d'être intégrés dans le programme (examen du dossier clinique, entretien psychiatrique semi-structuré, examen physique et neurologique, et batterie de dépistage en laboratoire). Le programme contient également un courrier de recommandations de prise en charge au médecin traitant, un service de conseil par téléphone pour le médecin traitant et les médecins spécialistes et un lien possible avec l'employeur ou l'autorité sociale.

Tableau 3.2 : Aperçu des modules de traitement du programme STreSS

Module	Semaine	Contenu
1.	1	Introduction au programme STreSS
2.	2	Symptômes corporels et leur interprétation
3.	3	Perceptions de la maladie, réponse au stress et objectifs du traitement
4.	4	Pensées automatiques négatives et comportements dysfonctionnels
5.	6	Distorsions cognitives et conscience émotionnelle
6.	8	Du comportement malade au comportement sain I
7.	10	Du comportement malade au comportement sain II
8.	12	Devenir son propre thérapeute; prévention de la rechute
9.	16	Comment maintenir les compétences apprises et les stratégies de coping

Source : (Schröder & Fink, 2011)

L'efficacité de STreSS a été testée dans un essai randomisé et contrôlé, et les résultats ont montré un effet immédiat sur l'auto-évaluation de la santé physique des patients et leur détresse physique perçue. Cet effet était persistant à 1 an de suivi (Schröder, 2010).

E. Approche dimensionnelle et pharmacologie

L'approche dimensionnelle pourrait également permettre d'adapter les thérapeutiques médicamenteuses aux dimensions symptomatiques prédominantes.

On pourrait penser que la prédominance des dimensions d'anxiété physique ou de troubles des conduites instinctuelles orienterait vers des thérapeutiques médicamenteuses sérotoninergiques. La prédominance des douleurs orienterait vers des thérapeutiques médicamenteuses noradrénergiques. La prédominance des dimensions de fatigue ou de troubles cognitifs orienterait vers des thérapeutiques noradrénergiques ou dopaminergiques. En utilisant la littérature présentée, on peut également identifier des thérapeutiques médicamenteuses plus efficaces sur certaines dimensions : le milnacipran était efficace dans la fatigue des patients fibromyalgiques, la prégabaline dans les troubles du sommeil des fibromyalgiques, les ISRS et IRSNa étaient efficaces sur les troubles digestifs.

F. La poursuite du travail avec les patients à Mondor

Nous nous posons la question des modalités de poursuite de ce travail avec ces patients à l'hôpital Mondor. Il semble important d'aller dans les services, notamment de gastro-entérologie et de rhumatologie, pour leur expliquer l'objet du travail et la possibilité de les adresser en consultation dans le service de psychiatrie, ce qui permettrait d'élargir les présentations cliniques. Il pourrait également être utile de faire le lien avec les médecins généralistes du 94 dans une perspective d'informations et d'aide à leur prise en charge. Du fait des évolutions différentes possibles du tableau clinique, il serait intéressant de réaliser une approche prospective de ces patients en refaisant des évaluations de suivi.

Le choix des échelles peut être discuté : devons-nous davantage réaliser des échelles d'hétéro-évaluation ? D'autres échelles seraient-elles nécessaires ? Il nous manque des échelles pour mesurer les symptômes neurologiques, les symptômes urologiques, les symptômes ORL. La mesure de l'intensité des dimensions de préoccupations sur les symptômes et de pensées négatives peut probablement être réalisée par d'autres mesures que celles que nous avons choisies. On pourrait par exemple utiliser une échelle de catastrophisme.

G. Les perspectives de recherche

Dans le cadre d'une approche unique dimensionnelle, de nombreuses perspectives de recherche seraient intéressantes.

Il pourrait être intéressant également de croiser les dimensions du modèle avec des biomarqueurs comme la CRP, les cytokines et les marqueurs endocrinologiques pour voir si certaines dimensions sont corrélées à ces biomarqueurs.

On pourrait également se demander si certaines zones d'activation cérébrale seraient plus

spécifiques d'une dimension en neuroimagerie fonctionnelle.

Il serait intéressant d'évaluer l'efficacité des thérapeutiques médicamenteuses et des psychothérapies sur les dimensions « inquiétude à propos des symptômes » et « pensées négatives », quand celles-ci sont importantes dans le tableau clinique.

Une prise en charge en psychothérapie de groupe incluant des patients qui présenteraient tout type de symptôme fonctionnel confondu serait originale et intéressante à évaluer.

CONCLUSION

Les symptômes du registre fonctionnel sont fréquents, présentent un retentissement important sur le fonctionnement global des patients et sont peu reconnus par le corps médical. Ils sont inclus dans des catégories diagnostiques multiples, qui sont peu adaptées à la réalité des tableaux cliniques, et qui diffèrent selon le médecin qui les prend en charge.

La revue de la littérature présentée a porté à la fois sur les syndromes somatiques fonctionnels que sont le syndrome de l'intestin irritable, la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique et les troubles neurologiques fonctionnels, et sur les pathologies psychiatriques DSM-IV puis DSM-5. Elle permet de mettre en avant les nombreuses convergences entre ces diagnostics, tant sur le plan des facteurs de risque/précipitants/de maintien que sur le plan physiopathologique, remettant en cause les nosographies actuelles.

L'évaluation d'une population hospitalière présentant des symptômes fonctionnels sans distinction adressée dans le service de psychiatrie de l'hôpital Henri Mondor a permis de confirmer les résultats présentés dans la revue de la littérature, à savoir que ces patients présentent des tableaux cliniques qui impliquent toujours au moins deux types différents de symptômes fonctionnels et souvent au moins deux syndromes somatiques fonctionnels et un diagnostic psychiatrique.

Nous proposons une approche dimensionnelle pour ces patients, qui inclut des dimensions de symptômes physiques spécifiques (dimension algique, dimension digestive, dimension neurologique), des dimensions de symptômes généraux (dimension fatigue, dimension troubles cognitifs, dimension trouble des fonctions instinctuelles), des dimensions cognitives et anxieuses (dimension anxiété physique, dimension inquiétudes autour des symptômes, dimension pensées négatives). Cette approche a pour avantage de respecter les tableaux cliniques complexes de ces patients et de faciliter l'individualisation des prises en charge. Elle est sous-tendue par un modèle physiopathologique qui pourrait impliquer les systèmes neurologique, immunologique et endocrinologique et permet de dépasser la dichotomie Corps/Esprit.

L'uniformisation et la coordination de la prise en charge nécessitent une terminologie commune à tous les médecins, qui pourrait être le modèle dimensionnel présenté. Elle doit se fonder sur une approche globale et personnalisée incluant de la psychoéducation, des thérapies cognitivo-comportementales et des traitements médicamenteux adaptés.

La recherche scientifique devrait s'intéresser davantage à ces troubles. Le modèle dimensionnel permettrait de faciliter la recherche et ainsi d'en approfondir les connaissances.

Bibliographie

1. Aaron, L., & Buchwald, D. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*, *134*, 868-81.
2. Adak, B., Tekeoğlu, I., Ediz, L., Budancamanak, M., Yazgan, T., Karahocagil, K., et al. (2005). Fibromyalgia frequency in hepatitis B carriers. *J Clin Rheumatol*, *11*, 157-159.
3. Adler, G., Kinsley, B., Hurwitz, S., Mossey, C., & Goldenberg, D. (1999). Reduced hypothalamic-pituitary and sympathoadrenal responses to hypoglycemia in women with fibromyalgia syndrome. *Am J Med*, *106*, 534-43.
4. Aggarwal, A., Cutts, T., Abell, T., Cardoso, S., Familoni, B., Bremer, J., et al. (1994). Predominant symptoms in irritable bowel syndrome correlate with specific autonomic nervous system abnormalities. *Gastroenterology*, *106* (4), 945-50.
5. Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., & Aguglia, E. (2011). Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord*, *128*, 262-6.
6. Aigner, M., Graf, A., Freidl, M., Prause, W., Weiss, M., Kaup-Eder, B., et al. (2003). Sleep disturbances in somatoform pain disorder. *Psychopathology*, *36*, 324-8.
7. Akkaya, N., Akkaya, S., Polat, Y., Turk, M., Turk, T., Turhal, E., et al. (2011). Helicobacter pylori seropositivity in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*, *30*, 43-9.
8. Al-Adawi, S., Al-Zakwani, I., Obeid, Y., & Zaidan, Z. (2010). Neurocognitive functioning in women presenting with undifferentiated somatoform disorders in Oman. *Psychiatry Clin Neurosci*, *64*, 555-64.
9. Allen, L. A., Woolfolk, R. L., Lehrer, P. M., Gara, M. A., & Escobar, J. I. (2001). Cognitive behavior therapy for somatization disorder: a preliminary investigation. *Journal of Behaviour Therapy and Experimental Psychiatry*, *32*, 53-62.
10. Allen, R. (1982). Pseudodementia and ECT. *Biol Psychiatry*, *17* (12), 1435-43.
11. Almodóvar, R., Carmona, L., Zarco, P., Collantes, E., González, C., Mulero, J., et al. (2010). Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. *Clin Exp Rheumatol*, *28* (6 Suppl 63), S33-9.
12. Aloush, V., Ablin, J., Reitblat, T., Caspi, D., & Elkayam, O. (2007). Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, *27* (9), 865-8.
13. Am Psychiatr Assoc. (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. *Washington, DC: Am. Psychiatr. Publ. 5th ed.*
14. Am Psychiatr Assoc. (2000) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, *Washington, DC: Am. Psychiatr. Publ. 4thtext revision edn.*
15. American College of Gastroenterology Task Force on Irritable Bowel Syndrome, Brandt, L., Chey, W., Foxx-Orenstein, A., Schiller, L., Schoenfeld, P., et al. (2009, January). An evidence-based position statement on the management of irritable bowel syndrome. *American Journal of Gastroenterology*.
16. Amouretti, M., Le Pen, C., Gaudin, A.-F., Bommelaer, G., Frexinos, J., Ruzsniwski, P., et al. (2006). Impact of irritable bowel syndrome (IBS) on health-related quality of life (HRQOL). *Gastroenterol Clin Biol*, *30*, 241-246.
17. Anderson, K., Gruber-Baldini, A., Vaughan, C., Reich, S., Fishman, P., Weiner, W., et al. (2007). Impact of psychogenic movement disorders versus Parkinson's on disability, quality of life, and psychopathology. *Mov Disord*, *22*, 2204-9.
18. Andresen, V., & Hollerbach, S. (2004). Reassessing the benefits and risks of alosetron: what is its place in the treatment of irritable bowel syndrome? *Drug Saf*, *27*, 283-292.
19. Apartis, E. (2014). Clinical neurophysiology of psychogenic movement disorders: How to diagnose psychogenic tremor and myoclonus. *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology*, *44*, 417-424.
20. Arnold, B., Alpers, G., Süß, H., Friedel, E., Kosmützky, G., Geier, A., et al. (2008). Affective pain modulation in fibromyalgia, somatoform pain disorder, back pain, and healthy controls. *Eur J Pain*, *12*, 329-38.
21. Ataoglu, S., Ozcetin, A., Yildiz, O., & Ataoglu, A. (2003). Evaluation of dexamethasone suppression test in fibromyalgia patients with or without depression. *Swiss Med Wkly*, *133*, 241-4.
22. Atmaca, M., Baykara, S., Mermi, O., Yildirim, H., & Akaslan, U. (2015, Apr 16). Pituitary volumes are changed in patients with conversion disorder. *Brain Imaging Behav*.
23. Atmaca, M., Sirlier, B., Yildirim, H., & Kayali, A. (2011). Hippocampus and amygdalar volumes in patients with somatization disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *35*, 1699-1703.
24. Avbersek, A., & Sisodiya, S. (2010). Does the primary literature provide support for clinical signs used to distinguish psychogenic nonepileptic seizures from epileptic seizures? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *81*, 719-725.
25. Aybek, S., Nicholson, T., O'Daly, O., Zelaya, F., Kanaan, R., & David, A. (2015). Emotion-motion

- interactions in conversion disorder: an FMRI study. *PLoS One* , 10 (4), e0123273.
26. Aybek, S., Nicholson, T., Zelaya, F., O'Daly, O., Craig, T., David, A., et al. (2014). Neural correlates of recall of life events in conversion disorder. *JAMA Psychiatry* , 71 (1), 52-60.
 27. Bakvis, P., Spinhoven, P., Giltay, E., Kuyk, J., Edelbroek, P., Zitman, F., et al. (2010). Basal hypercortisolism and trauma in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia* , 51, 752-9.
 28. Ball, N., Buchwald, D., Schmidt, D., Goldberg, J., Ashton, S., & Armitage, R. (2004). Monozygotic twins discordant for chronic fatigue syndrome: objective measures of sleep. *J Psychosom Res* , 56, 207-12.
 29. Bankier, B., Aigner, M., & Bach, M. (2001). Comparative Evaluation of Somatoform Disorder, Panic Disorder, Obsessive-Compulsive Disorder, and Depression. *Psychosomatics* , 42, 235-40.
 30. Bannwarth, B., Blotman, F., Roué-Le Lay, K., Caubère, J., André, E., & Taïeb, C. (2009). Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* , 76, 184-7 .
 31. Barbara, G., Stanghellini, V., R, D. G., Cremon, C., Cottrell, G., Santini, D., et al. (2004). Activated mast cells in proximity to colonic nerves correlate with abdominal pain in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* , 126, 693-702.
 32. Baslet, G., Dworetzky, B., Perez, D. L., & Oser, M. (2015). Treatment of Psychogenic Nonepileptic Seizures: Updated Review and Findings From a Mindfulness-Based Intervention Case Series . *Clin EEG Neurosci* , 46, 54-64.
 33. Bass, C., & Murphy, M. (1991). Somatisation disorder in a British teaching hospital. *Br J Clin Pract* , 45, 237-44.
 34. Bazil, C., Legros, B., & Kenny, E. (2003). Sleep structure in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* , 4, 395-8.
 35. Beck, A., & Beamesderfer, A. (1974). Assessment of depression: the depression inventory. *Mod. Probl. Pharmacopsychiatr* , 7, 151-169.
 36. Beck, A., & Steer, R. (1990). Beck Anxiety Inventory Manual. .
 37. Beghi, M., Cornaggia, I., Magaudo, A., Perin, C., Peroni, F., & Cornaggia, C. (2015). Childhood trauma and psychogenic nonepileptic seizures: A review of findings with speculations on the underlying mechanisms . *Epilepsy Behav* , 52, 169-73.
 38. Bell, K., Cookfair, D., Bell, D., Reese, P., & Cooper, L. (1991). Risk factors associated with chronic fatigue syndrome in a cluster of pediatric cases. *Reviews of Infectious Diseases* , 13, S32-S38.
 39. Benaderette, S., Zanotti Fregonara, P., Apartis, E., Nguyen, C., Trocello, J., Remy, P., et al. (2006). Psychogenic parkinsonism: a combination of clinical, electrophysiological, and [(123)I]-FP-CIT SPECT scan explorations improves diagnostic accuracy. *Mov Disord* , 21 (3), 310-7.
 40. Benbadis, S. (2005). A spell in the epilepsy clinic and a history of "chronic pain" or "fibromyalgia" independently predict a diagnosis of psychogenic seizures. *Epilepsy Behav* , 6 (2), 264-5.
 41. Benbadis, S., & Hauser, A. (2000). An estimate of the prevalence of psychogenic non-epileptic seizures. *Seizures* , 9, 280-1.
 42. Benbadis, S., Agrawal, V., & Tatum, W. 4. (2001). How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology* , 57, 915-917.
 43. Benbadis, S., Lancman, M., King, L., & Swanson, S. (1996). Preictal pseudosleep: a new finding in psychogenic seizures. *Neurology* , 47 (1), 63-7.
 44. Bennett, E., Tennant, C., Piesse, C., Badcock, C.-A., & Kellow, J. E. (1998). Level of chronic life stress predicts clinical outcome in irritable bowel syndrome. *Gut* , 43, 256-61.
 45. Bennett, R., Kamin, M., Karim, R., & Rosenthal, N. (2003). Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* , 114, 537-45.
 46. Bentivoglio, A., Loi, M., Valente, E., Ialongo, T., Tonali, P., & Albanese, A. (2002). Phenotypic variability of DYT1-PTD: does the clinical spectrum include psychogenic dystonia? *Mov Disord* , 17, 1058-63.
 47. Bernardy, K., Füber, N., Köllner, V., & Häuser, W. (2010). Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* , 37, 1991-2005.
 48. Bernardy, K., Klose, P., Busch, A., Choy, E., & Häuser, W. (2013). Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* , 10 (9), CD009796.
 49. Bernstein DP, F. L. (1998). Childhood Trauma Questionnaire: A Retrospective Self-report;. *The Psychological Corporation* .
 50. Bernstein, M., & Claypool, H. (2012). Social exclusion and pain sensitivity: why exclusion sometimes hurts and sometimes numbs. *Pers Soc Psychol Bull* , 38 (2), 185-96.
 51. Berrill, J., Gallacher, J., Hood, K., Green, J., Matthews, S., Campbell, A., et al. (2013). An observational study of cognitive function in patients with irritable bowel syndrome and inflammatory

- bowel disease. *Neurogastroenterol Motil* , 25 (11), 918.
52. Bested, A., & Marshall, L. (2015). Review of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: an evidence-based approach to diagnosis and management by clinicians. *Rev Environ Health* , 30 (4), 223-49.
 53. Binzer, M., Andersen, P., & Kullgren, G. (1997). Clinical characteristics of patients with motor disability due to conversion disorder: a prospective control group study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 63 (1), 83-8.
 54. Binzer, M., Stone, J., & Sharpe, M. (2004). Recent onset pseudoseizures—clues to aetiology. *Seizure-European Journal of Epilepsy* , 13, 146–155.
 55. Bisht, J., Sankhyan, N., Kaushal, R., Sharma, R., & Grover, N. (2008). Clinical profile of pediatric somatoform disorders. *Indian Pediatr* , 45 (2), 111-5.
 56. Blakemore, R., Hyland, B., Hammond-Tooke, G., & Anson, J. (2013). Distinct modulation of event-related potentials during motor preparation in patients with motor conversion disorder. *PLoS One* , 8 (4), e62539.
 57. Blockmans, D., Persoons, P., Van Houdenhove, B., & Bobbaers, H. (2006). Does methylphenidate reduce the symptoms of chronic fatigue syndrome? *Am J Med* , 119, e23-30.
 58. Blumer, D., & Adamolekun, B. (2006). Treatment of patients with coexisting epileptic and nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* , 9, 498–502.
 59. Blumer, D., Rice, S., & Adamolekun, B. (2009). Electroconvulsive treatment for nonepileptic seizure disorders. *Epilepsy Behav* , 15 (3), 382-7.
 60. Bohmelt, A., Nater, U., Franke, S., Hellhammer, D., & Ehlert, U. (2005, 67). Basal and stimulated hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in patients with functional gastrointestinal disorders and healthy controls. *Psychosom Med* , 288–294.
 61. Boisset-Pioro, M., Esdaile, J., & Fitzcharles, M.-A. (1995). Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* , 38 (2), 235-241.
 62. Boissoneault, J., Letzen, J., Lai, S., O'Shea, A., Craggs, J., Robinson, M., et al. (2016). Abnormal resting state functional connectivity in patients with chronic fatigue syndrome: an arterial spin-labeling fMRI study. *Magn Reson Imaging* , 34 (4), 603-8.
 63. Bradley, L. (2009). Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med* , 122 (12 Suppl), S22-30.
 64. Branco, J., Bannwarth, B., Failde, I., Abello Carbonell, J., Blotman, F., Spaeth, M., et al. (2010). Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum* , 39, 448-53.
 65. Brenner, D., Moeller, M., Chey, W., & Schoenfeld, P. (2009). The utility of probiotics in the treatment of irritable bowel syndrome: a systematic review. *Am J Gastroenterol* , 104 (4), 1033-49.
 66. Brenu, E., van Driel, M., Staines, D., Ashton, K., Hardcastle, S., Keane, J., et al. (2012). Longitudinal investigation of natural killer cells and cytokines in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med* , 10, 88 .
 67. Brenu, E., van Driel, M., Staines, D., Ashton, K., Ramos, S., Keane, J., et al. (2011). Immunological abnormalities as potential biomarkers in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. *J Transl Med* , 9, 81.
 68. Broersma, M., Koops, E., Vroomen, P., Van der Hoeven, J., Aleman, A., Leenders, K., et al. (2015). Can repetitive transcranial magnetic stimulation increase muscle strength in functional neurological paresis? A proof-of-principle study. *Eur J Neurol.* , 22 (5), 866-73.
 69. Brown, L., Nicholson, T., Aybek, S., Kanaan, R., & David, A. (2014). Neuropsychological function and memory suppression in conversion disorder. *J Neuropsychol* , 8 (2), 171-85.
 70. Brown, R., Schrag, A., & Trimble, M. (2005). Dissociation, childhood interpersonal trauma, and family functioning in patients with somatization disorder. *Am J Psychiatry* , 162 (5), 899-905.
 71. Buckhardt, C., Goldenberg, D., Crofford, L., Gerwin, R., Gowens, S., Jackson, K., et al. (2005). Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children. *Glenview: APS* .
 72. Budtz-Lilly, A., Schröder, A., Rask, M., Fink, P., Vestergaard, M., & Rosendal, M. (2015). Bodily distress syndrome: A new diagnosis for functional disorders in primary care? *BMC Fam Pract* , 16 (1), 180.
 73. Burgmer, M., Gaubitz, M., Konrad, C., Wrenger, M., Hilgart, S., Heuft, G., et al. (2009). Decreased gray matter volumes in the cingulo-frontal cortex and the amygdala in patients with fibromyalgia. *Psychosom Med* , 71, 566-73.
 74. Burke, M., Ghaffar, O., Staines, W., Downar, J., & Feinstein, A. (2014). Functional neuroimaging of conversion disorder: the role of ancillary activation. *Neuroimage Clin* , 6, 333-9.
 75. Buskila, D., Neumann, L., Hazanov, I., & Carmi, R. (1996). Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* , 26, 605–11.
 76. Buskila, D., Odes, L., Neumann, L., & Odes, H. (1999). Fibromyalgia in inflammatory bowel disease. *J Rheumatol* , 26, 1167-71.

77. Cairns, R., & Hotopf, M. (2005). A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome. *Occup Med* , 55, 20–31.
78. Calandre, E., Rico-Villademoros, F., & Slim, M. (2015). An update on pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia. *Expert Opin Pharmacother* , 16, 1347-68.
79. Calandre, E., Slim, M., Garcia-Leiva, J., Rodriguez-Lopez, C., Torres, P., & Rico-Villademoros, F. (2014). Agomelatine for the treatment of patients with fibromyalgia and depressive symptomatology: an uncontrolled, 12-week, pilot study. *Pharmacopsychiatry* , 47, 67-72.
80. Calis, M., Gökçe, C., Ates, F., Ulker, S., Izgi, H., Demir, H., et al. (2004). Investigation of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis (HPA) by 1 microg ACTH test and metyrapone test in patients with primary fibromyalgia syndrome. *J Endocrinol Invest* , 27, 42-6.
81. Canavan, C., West, J., & Card, T. (2014). The epidemiology of irritable bowel syndrome. *Clin Epidemiol* , 6, 71–80.
82. Cantello, R., Boccagni, C., Comi, C., Civardi, C., & Monaco, F. (2001). Diagnosis of psychogenic paralysis: the role of motor evoked potentials. *J Neurol* , 248, 889–897.
83. Carville, S., Arendt-Nielsen, S., Bliddal, H., Blotman, F., Branco, J., Buskilla, D., et al. (2007). EULAR evidence based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome [revue en ligne]. *Ann Rheum Dis* .
84. Cathébras, P. (2006). *Troubles fonctionnels et somatisation. Comment aborder les symptômes médicalement inexpliqués*. Paris: Masson.
85. Catley, D., Kaell, A., Kirschbaum, C., & Stone, A. (2000). A naturalistic evaluation of cortisol secretion in persons with fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* , 13, 51-61.
86. Cella, M., White, P., Sharpe, M., & Chalder, T. (2013). Cognitions, behaviours and comorbid psychiatric diagnoses in patients with chronic fatigue syndrome. *Psychological Medicine* , 43, 375–380.
87. Chadwick, V., Chen, W., Shu, D., & al, e. (2002). Activation of the mucosal immune system in irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* , 122, 1778–1783.
88. Chalder, T., Berelowitz, G., Pawlikowska, T., Watts, L., Wessely, S., Wright, D., et al. (1993). Development of a fatigue scale. *J Psychosom Res* , 37 (2), 147-53.
89. Chang, L., Sundaresh, S., Elliott, J., Anton, P., Baldi, P., Licudine, A., et al. (2009). Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis in irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* , 21 (2), 149-59.
90. Chastan, N., & Parain, D. (2010). Psychogenic paralysis and recovery after motor cortex transcranial magnetic stimulation. *Mov. Disord.* , 25, 1501–1504.
91. Chen, C., Lin, C., & Kao, C. (2016). Irritable Bowel Syndrome Is Associated with an Increased Risk of Dementia: A Nationwide Population-Based Study. *PLoS One* , 11 (1), e0144589.
92. Cheour, M., Ellouze, F., Denis Karoui, D., Khaloui, M., & Hssairi, A. (2007). Les troubles somatoformes en consultation psychiatrique : l'état des lieux. *Revue française de psychiatrie et de psychologie médicale* , 11 (106), 35-39.
93. Chey, W., Lembo, A., Lavins, B., Shiff, S., Kurtz, C., Currie, M., et al. (2012). Linaclotide for irritable bowel syndrome with constipation: a 26-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate efficacy and safety. *Am J Gastroenterol* , 107, 1702-1712.
94. Coban, Ş., Akbal, E., Köklü, S., Köklü, G., Ulaşlı, M., Erkeç, S., et al. (2012). Clinical trial: transcutaneous interferential electrical stimulation in individuals with irritable bowel syndrome - a prospective double-blind randomized study. *Digestion* , 86, 86-93.
95. Cockshell, S., & Mathias, J. (2010). Cognitive functioning in chronic fatigue syndrome: a meta-analysis. *Psychol Med* , 40 (8), 1253-67.
96. Cockshell, S. J., & Mathias, J. L (2013). Cognitive Deficits in Chronic Fatigue Syndrome and Their Relationship to Psychological Status, Symptomatology, and Everyday Functioning. *Neuropsychology* , 27, 230–242.
97. Coffin, B., Bouhassira, D., Sabaté, J., Barbe, L., & Jian, R. (2004). Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut* , 53, 1465-70.
98. Cohen, H., Neumann, L., Glazer, Y., Ebstein, R., & Buskila, D. (2009). The relationship between a common catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism val(158) met and fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* , 27, S51-6.
99. Cohen, H., Neumann, L., Haiman, Y., Matar, M., Press, J., & Buskila, D. (2002). Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: overlapping syndromes or post- traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum* , 32, 38-50.
100. Conwill, M., Oakley, L., Evans, K., & Cavanna, A. (2014). CBT-based group therapy intervention for nonepileptic attacks and other functional neurological symptoms: A pilot study . *Epilepsy Behav* , 34, 68-72.
101. Courtois, I., Cools, F., & Calsius, J. (2015). Effectiveness of body awareness interventions in

- fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: A systematic review and meta-analysis . *J Bodyw Mov Ther* , 19, 35-56.
102. Craske, M., Wolitzky-Taylor, K., Labus, J., Wu, S., Frese, M., Mayer, E., et al. (2011). A cognitive-behavioral treatment for irritable bowel syndrome using interoceptive exposure to visceral sensations. *Behav Res Ther* , 49, 413-21.
 103. Crawley, E., & Sterne, J. (2009). Association between school absence and physical function in paediatric chronic fatigue syndrome/myalgic encephalopathy. . *Archives of Disease in Childhood* , 94, 752–756.
 104. Creed, F., Guthrie, E., Fink, P., Henningsen, P., Rief, W., Sharpe, M., et al. (2010). Is there a better term than "medically unexplained symptoms"? *J Psychosom Res* , 68, 5-8.
 105. Creeda, F., & Barsky, A. (2004). A systematic review of the epidemiology of somatisation disorder and hypochondriasis . *Journal of Psychosomatic Research* , 56, 391–408.
 106. Cremon, C., Stanghellini, V., Pallotti, F., Fogacci, E., Bellacosa, L., Morselli-Labate, A. M., et al. (2014). Salmonella Gastroenteritis During Childhood Is a Risk Factor for Irritable Bowel Syndrome in Adulthood . *Gastroenterology* , 147, 69–77 .
 107. Cruz, B., Catalan-Soares, B., & Proietti, F. (2006). Higher prevalence of fibromyalgia in patients infected with human T cell lymphotropic virus type I. *J Rheumatol* , 33, 2300–2303.
 108. Czarnecki, K., & Hallett, M. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders. *Curr Opin Neurol* , 25 (4), 507-12.
 109. Czarnecki, K., Jones, D., Burnett, M., Mullan, B., & Matsumoto, J. (2011). SPECT perfusion patterns distinguish psychogenic from essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord* , 17 (5), 328-32.
 110. Czarnecki, K., Thompson, J., Seime, R., Geda, Y., Duffy, J., & Ahlskog, J. (2012). Functional movement disorders: successful treatment with a physical therapy rehabilitation protocol. . *Parkinsonism Relat Disord* , 18, 247-251.
 111. Dancey, C., Attree, E., Stuart, G., Wilson, C., & Sonnet, A. (2009). Words fail me: the verbal IQ deficit in inflammatory bowel disease and irritable bowel syndrome. *Inflamm Bowel Dis* , 15 (6), 852-7.
 112. Dansie, E., Heppner, P., Furberg, H., Goldberg, J., Buchwald, D., & Afari, N. (2012). The Comorbidity of Self-Reported Chronic Fatigue Syndrome, Posttraumatic Stress Disorder, and Traumatic Symptoms. *Psychosomatics* , 53, 250–257.
 113. Dapoigny, M., Dyard, F., Grimaud, J.-C., Guyot, P., & Van Ganse, E. (2003). Troubles fonctionnels intestinaux et consommation de soins: étude observationnelle en gastro-entérologie libérale. *Gastroenterol Clin Biol* , 27, 265-271.
 114. Daum, C., Hubschmid, M., & Aybek, S. (2014). The value of 'positive' clinical signs for weakness, sensory and gait disorders in conversion disorder: a systematic and narrative review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 85 (2), 180-90.
 115. de Greck, M., Scheidt, L., Bölter, A., Frommer, J., Ulrich, C., Stockum, E., et al. (2012). Altered brain activity during emotional empathy in somatoform disorder. *Hum Brain Mapp* , 33, 2666-85.
 116. de Lange, F., Kalkman, J., Bleijenberg, G., Hagoort, P., van der Werf, S., van der Meer, J., et al. (2004). Neural correlates of the chronic fatigue syndrome--an fMRI study. *Brain* , 127, 1948-57.
 117. de Lange, F., Toni, I., & Roelofs, K. (2010). Altered connectivity between prefrontal and sensorimotor cortex in conversion paralysis. *Neuropsychologia* , 48 (6), 1782-8.
 118. De Tommaso, M., Federici, A., Santostasi, R., Calabrese, R., Vecchio, E., Lapadula, G., et al. (2011). Laser-evoked potentials habituation in fibromyalgia. . *J Pain* , 12, 116–124.
 119. Deary, V., Chalder, T., & Sharpe, M. (2007). The cognitive behavioural model of medically unexplained symptoms: A theoretical and empirical review . *Clinical Psychology Review* , 27, 781–797.
 120. Decker, M., Tabassum, H., Lin, J., & Reeves, W. (2009). Electroencephalographic correlates of Chronic Fatigue Syndrome. *Behav Brain Funct* , 5, 43.
 121. Delvaux, M., Denis, P., & Allemand, H. (1997). Sexual abuse is more frequently reported by IBS patients than by patients with organic digestive diseases or controls. Results of a multicentre inquiry. . *Eur J Gastroenterol Hepatol* , 9, 345–52.
 122. Demartini, B., Petrochilos, P., Ricciardi, L., Price, G., Edwards, M., & Joyce, E. (2014). The role of alexithymia in the development of functional motor symptoms (conversion disorder). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 85 (10), 1132-7.
 123. Deyo, R., & Diehl, A. (1986). Patient satisfaction with medical care for low-back pain. *Spine* , 11, 28–30 .
 124. Dimsdale, J., Creed, F., Escobar, J., Sharpe, M., Wulsin, L., Barsky, A., et al. (2013). Somatic Symptom Disorder: An important change in DSM . *J Psychosom Res* , 75, 223-8.
 125. Dinan, T., Quigley, E., Ahmed, S., Scully, P., O'Brien, S., O'Mahony, L., et al. (2006). Hypothalamic-pituitary-gut axis dysregulation in irritable bowel syndrome: plasma cytokines as a potential biomarker? *Gastroenterology* , 130, 304-11.

126. Dinerman, H., & Steere, A. (1992). Lyme disease associated with fibromyalgia. *Ann Intern Med*, *117*, 281–285.
127. Dixit, R., Popescu, A., Bagić, A., Ghearing, G., & Hendrickson, R. (2013). Medical comorbidities in patients with psychogenic nonepileptic spells (PNES) referred for video-EEG monitoring. *Epilepsy Behav*, *28* (2), 137-40
128. Drapier, S., & Vérin, M. (2012). Psychogenic movement disorders. *Rev Neurol*, *168*, 662-7.
129. Driver-Dunckley, E., Stonnington, C., Locke, D., & Noe, K. (2011). Comparison of psychogenic movement disorders and psychogenic nonepileptic seizures: Is phenotype clinically important? . *Psychosomatics*, *52*, 337-45 .
130. Drossman, D., Chang, L., Bellamy, N., Gallo-Torres, H., Lembo, A., Mearin, F., et al. (2011). Severity in irritable bowel syndrome: a rome foundation working team report. . *Am J Gastroenterol*, *106*, 1749–1759.
131. Drossman, D., Chey, W., Johanson, J., Fass, R., Scott, C., Panas, R., et al. (2009). Clinical trial: lubiprostone in patients with constipation-associated irritable bowel syndrome results of two randomized, placebo-controlled studies. *Aliment Pharmacol Ther*, *29*, 329-341.
132. Drossman, D., Leserman, J., Nachman, G., & al, e. (1990). Sexual and physical abuse in women with functional or organic gastrointestinal disorders. . *Ann Intern Med*, *113*, 828–33.
133. Drossman, D., Ringel, Y., Vogt, B., Leserman, J., Lin, W., Smith, J., et al. (2003). Alteration of brain activity associated with resolution of emotional distress and pain in a case of severe irritable bowel syndrome . *Gastroenterology*, *124*, 754–761.
134. Ducrotte, P. (2005). Physiopathologie et traitement des troubles fonctionnels intestinaux. *EMC-Hépatogastroentérologie*, *2*, 400–412.
135. Duffy, F., McAnulty, G., McCreary, M., Cuchural, G., & Komaroff, A. (2011). EEG spectral coherence data distinguish chronic fatigue syndrome patients from healthy controls and depressed patients--a case control study. *BMC Neurol*, *11*, 82.
136. Duncan, R., Oto, M., Russell, A., & Conway, P. (2004). Pseudosleep events in patients with psychogenic non-epileptic seizures: prevalence and associations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *75* (7), 1009-12.
137. Dunlop, S., Jenkins, D., Neal, K., & Spiller, R. (2003). Relative importance of enterochromaffin cell hyperplasia, anxiety, and depression in postinfectious IBS. . *Gastroenterology*, *125*, 1651–1659.
138. Edwards, M., & Bhatia, K. (2012). Functional (psychogenic) movement disorders: merging mind and brain . *Lancet Neurol*, *11*, 250-60.
139. Efskind, P., Bernklev, T., & Vatn, M. (1996). A double-blind placebo-controlled trial with loperamide in irritable bowel syndrome. . *Scand J Gastro-enterol*, *31*, 463-468.
140. Egloff, N., Cámara, R., von Känel, R., Klingler, N., Marti, E., & Ferrari, M. (2014). Hypersensitivity and hyperalgesia in somatoform pain disorders. *Gen Hosp Psychiatry*, *36*, 284-90.
141. Eisenberger, N., Lieberman, M., & Williams, K. (2003). Does rejection hurt? An fMRI study of social exclusion. *Science*, *302*, 290-292.
142. Endresen, G. (2003;). Mycoplasma blood infection in chronic fatigue and fibromyalgia syndromes. *Rheumatol Int*, *23*, 211–215.
143. Erten, E., Yenilmez, Y., Fistikci, N., & Saatcioglu, O. (2013). The relationship between temperament and character in conversion disorder and comorbid depression. *Compr Psychiatry*, *54* (4), 354-61.
144. Essakalli, M., Brick, C., Bennani, N., Benseffaj, N., Ouadghiri, S., & Atouf, O. (2010). Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. *Pathologie Biologie, Volume*, *Issue 6*, , Pages , 58 (6), 437-443.
145. Euteneuer, F., Schwarz, M., Hennings, A., Riemer, S., Stapf, T., Selberdinger, V., et al. (2012). Psychobiological aspects of somatization syndromes: contributions of inflammatory cytokines and neopterin. *Psychiatry Res*, *195* (1-2), 60-5.
146. Evens, A., Vendetta, L., Krebs, K., & Herath, P. (2015). Medically Unexplained Neurologic Symptoms: A Primer for Physicians Who Make the Initial Encounter . *Am J Med*, *128*, 1059-64.
147. Färber, L., Stratz, T., Brückle, W., Späth, M., Pongratz, D., Lautenschläger, J., et al. (2001). Short-term treatment of primary fibromyalgia with the 5-HT₃-receptor antagonist tropisetron. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled multicenter trial in 418 patients. *Int J Clin Pharmacol Res*, *21* (1), 1-13.
148. Fagerlund, A., Hansen, O., & Aslaksen, P. (2015). Transcranial direct current stimulation as a treatment for patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain*, *156*, 62-71.
149. Fahn, S., & Williams, D. (1988). Psychogenic dystonia. *Adv Neurol*, *50*, 431-55.
150. Farias, S., Thieman, C., & Alsaadi, T. (2003). Psychogenic nonepileptic seizures: acute change in event frequency after presentation of the diagnosis. *Epilepsy Behav*, *4*, 424–429.
151. Fasano, A., Valadas, A., Bhatia, K., Prashanth, L., Lang, A., Munhoz, R., et al. (2012). Psychogenic

- facial movement disorders: clinical features and associated conditions. *Mov Disord* , 27 (12), 1544-51.
152. Fassov, J., Brock, C., Lundby, L., Drewes, A., Gregersen, H., Buntzen, S., et al. (2014). Sacral nerve stimulation changes rectal sensitivity and biomechanical properties in patients with irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil* , 26, 1597-604.
 153. Fassov, J., Lundby, L., Worsøe, J., Buntzen, S., Laurberg, S., & Krogh, K. (2014). A randomised, controlled study of small intestinal motility in patients treated with sacral nerve stimulation for irritable bowel syndrome. *BMC Gastroenterol* , 14, 111.
 154. Fekete, R., & Jankovic, J. (2010). Psychogenic chorea associated with family history of Huntington disease. *Mov Disord* , 25, 503–504.
 155. Ferrara, J., Stamey, W., Strutt, A., Adam, O., & Jankovic, J. (2011). Transcutaneous electrical stimulation (TENS) for psychogenic movement disorders. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* , 23, 141-148.
 156. Fink, P. (1992). Surgery and medical treatment in persistent somatizing patients. *J Psychosom Res* , 36 (5), 439-47.
 157. Fink, P., & Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *J Psychosom Res* , 68, 415-26.
 158. Fischer, S., Doerr, J., Strahler, J., Mewes, R., Thieme, K., & Nater, U. (2016). Stress exacerbates pain in the everyday lives of women with fibromyalgia syndrome-The role of cortisol and alpha-amylase. *Psychoneuroendocrinology* , 63, 68-77.
 159. Fishbain, D., Cole, B., Cutler, R., Lewis, J., Rosomoff, H., & Rosomoff, R. (2006). Chronic pain and the measurement of personality: do states influence traits? *Pain Med* , 7, 509-29.
 160. Fiszman, A., Alves-Leon, S., Nunes, R., D'Andrea, I., & Figueira, I. (2004). Traumatic events and posttraumatic stress disorder in patients with psychogenic nonepileptic seizures: a critical review. *Epilepsy Behav* , 5, 818-25.
 161. Fjorback, L. O., Arendt, M., Ørnbøl, E., Walach, H., Rehfeld, E., Schröder, A., et al. (2013). Mindfulness therapy for somatization disorder and functional somatic syndromes — Randomized trial with one-year follow-up. *Journal of Psychosomatic Research* , 74, 31–40.
 162. Flo, E., & Chalder, T. (2014). Prevalence and predictors of recovery from chronic fatigue syndrome in a routine clinical practice. *Behav Res Ther* , 63, 1-8.
 163. Fluge, Ø., Bruland, O., Risa, K., Storstein, A., Kristoffersen, E., Sapkota, D., et al. (2011). Benefit from B-lymphocyte depletion using the anti-CD20 antibody rituximab in chronic fatigue syndrome. A double-blind and placebo-controlled study. *PLoS One* , 6, e26358.
 164. Fond, G., Loundou, A., Hamdani, N., Boukouaci, W., Dargel, A., Oliveira, J., et al. (2014). Anxiety and depression comorbidities in irritable bowel syndrome (IBS): a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* , 264, 651-60.
 165. Ford, A., Talley, N., Schoenfeld, P., Quigley, E., & Moayyedi, P. (2009). Efficacy of antidepressants and psychological therapies in irritable bowel syndrome: systematic review and meta-analysis. *Gut* , 58, 367-378.
 166. Frances, A. (2013). The new somatic symptom disorder in DSM-5 risks mislabeling many people as mentally ill. *BMJ* , 346, 1580.
 167. Francis, C., Morris, J., & Whorwell, P. (1997). The irritable bowel severity scoring system: a simple method of monitoring irritable bowel syndrome and its progress. *Aliment Pharmacol Ther* , 11 (2), 395-402.
 168. Frank, B., Niesler, B., Bondy, B., Späth, M., Pongratz, D., Ackenheil, M., et al. (2004). Mutational analysis of serotonin receptor genes: HTR3A and HTR3B in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol* , 23, 338-44.
 169. Freedenfeld, R., Murray, M., Fuchs, P., & Kiser, R. (2006). Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* , 6 (2), 112-8.
 170. Freeston, M., Ladouceur, R., Thibodeau, N., Gagnon, F., & Rhéaume, J. (1994). L'inventaire d'anxiété de Beck : propriétés psychométriques d'une traduction française. *Encephale* , 20 (1), 47-55.
 171. Friedberg, F., & Quick, J. (2007). Alexithymia in chronic fatigue syndrome: associations with momentary, recall, and retrospective measures of somatic complaints and emotions. *Psychosom Med* , 69, 54-60.
 172. Fukudo, S., Nomura, T., & Hongo, M. (1998). Impact of corticotropin-releasing hormone on gastrointestinal motility and adrenocorticotrophic hormone in normal controls and patients with irritable bowel syndrome. *Gut* , 42 (6), 845-9.
 173. Gaab, J., Rohleder, N., Heitz, V., Engert, V., Schad, T., Schürmeyer, T., et al. (2005). Stress-induced changes in LPS-induced pro-inflammatory cytokine production in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* , 30, 188–198.

174. Gaillard, A., Gaillard, R., Mouaffak, F., Radtchenko, A., & Lôo, H. (2012). Case report: electroconvulsive therapy in a 33-year-old man with hysterical quadriplegia. *Encephale*, *38*, 104–109.
175. Garakani, A., Win, T., Virk, S., & al, e. (2003). Comorbidity of irritable bowel syndrome in psychiatric patients: a review. *Am J Ther*, *10*, 61–7.
176. Garcia-Campayo, J., Alda, M., Sobradie, N., Oliván, B., & Pascual, A. (2007). Personality disorders in somatization disorder patients: A controlled study in Spain. *J Psychosom Res*, *62*, 675-80.
177. Garcin, B., Roze, E., Mesrati, F., Cognat, E., Fournier, E., Vidailhet, M., et al. (2013). Transcranial magnetic stimulation as an efficient treatment for psychogenic movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *84*, 1043-6.
178. Garralda, M. E., & Rangel, L. (2002). Chronic fatigue syndrome in children and adolescents. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *43*, 169-176.
179. Gates, J., & Rowan, A. (2000). Epidemiology and classification of non-epileptic events. (B. Butterworth-Heinemann, Éd.) *Non-epileptic seizures*, *2th ed*, 3-14.
180. Gay, C., Robinson, M., Lai, S., O'Shea, A., Craggs, J., Price, D., et al. (2015, Nov 10). Abnormal Resting-State Functional Connectivity in Patients with Chronic Fatigue Syndrome: Results of Seed and Data-Driven Analyses. *Brain Connect*.
181. Gelauff, J., Stone, J., Edwards, M., & Carson, A. (2014). The prognosis of functional (psychogenic) motor symptoms: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85*, 220-226.
182. Gibson, P., Varney, J., Malakar, S., & Muir, J. (2015). Food Components and Irritable Bowel Syndrome. *Gastroenterology*, *148*, 1158-74.
183. Gil, F., Giegling, I., Reisch, N., Hartmann, A., Konte, B., Schwarz, M., et al. (2011). Association of somatoform disorder symptoms with genetic variants potentially involved in the modulation of nociception. *Psychiatr Genet*, *21* (1), 50.
184. Giovanoli, E. (1988). ECT in a patient with conversion disorder. *Convuls. Ther.*, *4*, 236–242.
185. Glass, J. (2008). Fibromyalgia and cognition. *J Clin Psychiatry*, *69*, 20-4.
186. Godfrey, E., Chalder, T., Ridsdale, L., Seed, P., & Ogden, J. (2007). Investigating the active ingredients of cognitive behaviour therapy and counselling for patients with chronic fatigue in primary care: developing a new process measure to assess treatment fidelity and predict outcome. *Br J Clin Psychol*, *46*, 253-72.
187. Goertzel, B., Pennachin, C., de Souza Coelho, L., Gurbaxani, B., Maloney, E., & Jones, J. (2006). Combinations of single nucleotide polymorphisms in neuroendocrine effector and receptor genes predict chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics*, *7*, 475–483.
188. Goldenberg, D. (1999). Fibromyalgia syndrome a decade later: what have we learned? *Arch Intern Med*, *159*, 777-85.
189. Goldstein, L., Chalder, T., Chigwedere, C., Khondoker, M., Moriarty, J., Toone, B., et al. (2010). Cognitive-behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures: a pilot RCT. *Neurology*, *74* (24), 1986-94.
190. Gonsalkorale, W., Whelan, V., Miller, V., & al, e. (2000). Increased mental absorption: a further mechanism for understanding the symptomatology of irritable bowel syndrome? *Gastroenterol*, *118(Suppl 1)*, A139.
191. Gordon, P., Valiengo Lda, C., Proença, I., Kurcagat, D., Jorge, C., Castro, L., et al. (2014). Comorbid epilepsy and psychogenic non-epileptic seizures: how well do patients and caregivers distinguish between the two. *Seizure*, *23* (7), 537-41.
192. Goswami, K., Saddichha, S., & Chaturvedi, S. (2014). Amisulpride treatment of somatoform disorders: not just chronic fatigue. *Am J Ther*, *21* (2), 48-9.
193. Grabe, H., Meyer, C., Hapke, U., Rumpf, H., Freyberger, H., Dilling, H., et al. (2003). Somatoform pain disorder in the general population. *Psychother Psychosom*, *72* (2), 88-94.
194. Gracely, R., Ceko, M., & Bushnell, M. (2012). Fibromyalgia and depression. *Pain Res Treat*.
195. Gracely, R., Petzke, F., Wolf, J., & Clauw, D. (2002). Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, *46*, 1333-43.
196. Gray, S., & Rutter, D. (2007). Illness representations in young people with Chronic Fatigue Syndrome. *Psychology and Health*, *22*, 159–174.
197. Griep, E., Boersma, J., & de Kloet, E. (1993). Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, *20*, 469–74.
198. Griep, E., Boersma, J., Lentjes, E., Prins, A., van der Korst, J., & de Kloet, E. (1998). Function of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with fibromyalgia and low back pain. *J Rheumatol*, *25*, 1374-81.
199. Grover, M., & Camilleri, M. (2013). Effects on gastrointestinal functions and symptoms of serotonergic psychoactive agents used in functional gastrointestinal diseases. *J Gastroenterol*, *48*, 177-181.
200. Grover, S., Aneja, J., Sharma, A., Malhotra, R., Varma, S., Basu, D., et al. (2015). Do the various

- categories of somatoform disorders differ from each other in symptom profile and psychological correlates. *Int J Soc Psychiatry*, 61, 148-56.
201. Grubb, B., Gerard, G., Wolfe, D., Samoil, D., Davenport, C., Homan, R., et al. (1992). Syncope and seizures of psychogenic origin: identification with head-upright tilt table testing. *Clin Cardiol*, 15, 839-42.
 202. Guglielmo, R., Martinotti, G., & Janiri, L. (2012). Gabapentin as add-on treatment for somatoform disorder: a case report. *Clin Neuropharmacol*, 35 (1), 45-6.
 203. Guinot, M., Launois, S., & Favre-Juvin, A. (s.d.). *Fibromyalgie : physiopathologie et accompagnement thérapeutique*. Récupéré sur http://www.cenaf.org/files/physiopathologie_et_accompagnement.pdf
 204. Gul, A., & Ahmad, H. (2014). Cognitive deficits and emotion regulation strategies in patients with psychogenic nonepileptic seizures: A task-switching study. *Epilepsy & Behavior*, 32, 108–113.
 205. Gulpek, D., Kelemence Kaplan, F., Kesebir, S., & Bora, O. (2014). Alexithymia in patients with conversion disorder. *Nord J Psychiatry*, 68 (5), 300-5.
 206. Gündel, H., Valet, M., Sorg, C., Huber, D., Zimmer, C., Sprenger, T., et al. (2008). Altered cerebral response to noxious heat stimulation in patients with somatoform pain disorder. *Pain*, 137, 413-21.
 207. Gwee, K.-A., Leong, Y.-L., Graham, C., McKendrick, M. W., Collins, S. M., Walters, S. J., et al. (1999). The role of psychological and biological factors in postinfective gut dysfunction. *Gut*, 44, 400–406.
 208. Häuser, W., Bialas, P., Welsch, K., & Wolfe, F. (2015). Construct validity and clinical utility of current research criteria of DSM-5 somatic symptom disorder diagnosis in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*, 78, 546-52.
 209. Häuser, W., Kosseva, M., Üceyler, N., Klose, P., & Sommer, C. (2011). Emotional, physical, and sexual abuse in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Arthritis Care Res*, 63, 808-20.
 210. Häuser, W., Urrútia, G., Tort, S., Üceyler, N., & Walitt, B. (2013, Jan). Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*.
 211. Hakala, M., Karlsson, H., Kurki, T., Aaltod, S., Koponen, S., Vahlberg, T., et al. (2004). Volumes of the caudate nuclei in women with somatization disorder and healthy women. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 131, 71–78.
 212. Halder, S., Locke III, G., Schleck, C., & al, e. (2007). Natural history of functional gastrointestinal disorders: a 12-year longitudinal population-based study. *Gastroenterology*, 799–807.
 213. Hallett, M. (2015). Functional (psychogenic) movement disorders - Clinical presentations. *Parkinsonism and Related Disorders*, 1-4.
 214. Halpin, S., & Ford, A. (2012). Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 107 (10), 1474-82.
 215. Hamilton, J., Campos, R., & Creed, F. (1996). Anxiety, depression and management of medically unexplained symptoms in medical clinics. *J R Coll Physicians Lond*, 30 (1), 18-20.
 216. Hardcastle, S., Brenu, E., Johnston, S., Nguyen, T., Huth, T., Ramos, S., et al. (2015). Serum Immune Proteins in Moderate and Severe Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis Patients. *Int J Med Sci*, 12, 764-72.
 217. Hargrove, J., Bennett, R., Simons, D., Smith, S., Nagpal, S., & Deering, D. (2010). Quantitative electroencephalographic abnormalities in fibromyalgia patients. *Clin EEG Neurosci*, 41, 132-9.
 218. Harkness, E., Macfarlane, G., Nahit, E., Silman, A., & McBeth, J. (2004). Mechanical injury and psychosocial factors in the work place predict the onset of widespread body pain: a two-year prospective study among cohorts of newly employed workers. *Arthritis Rheum*, 50, 1655-1664.
 219. Harris, A., Orav, E., Bates, D., & Barsky, A. (2009). Somatization increases disability independent of comorbidity. *J Gen Intern Med*, 24, 155–61.
 220. Harsh, J., Hodgson, J., White, M., Lamson, A., & Irons, T. (2015, Mar 23). Medical Residents' Experiences With Medically Unexplained Illness and Medically Unexplained Symptoms. *Qual Health Res*.
 221. Hatcher, S., & House, A. (2003). Life events, difficulties and dilemmas in the onset of chronic fatigue syndrome: a case-control study. *Psychol Med*, 33, 1185–92.
 222. Haus, U., Varga, B., Stratz, T., Späth, M., & Müller, W. (2000). Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain. *Scand J Rheumatol Suppl*, 113, 55-8.
 223. Hausteiner-Wiehle, C., & Henningsen, P. (2014). Irritable bowel syndrome: Relations with functional, mental, and somatoform disorders. *World J Gastroenterol*, 20, 6024-30.
 224. Haute Autorité de Santé. (2010, Juillet). Syndrome fibromyalgique de l'adulte.
 225. Hazlett-Stevens, H., Craske, M., Mayer, E., & al, e. (2003). Prevalence of irritable bowel syndrome

- among university students: the roles of worry, neuroticism, anxiety sensitivity and visceral anxiety. . *J Psychosom Res* , 55, 501–5.
226. Heintz, C., van Tricht, M., van der Salm, S., van Rootselaar, A., Cath, D., Schmand, B., et al. (2013). Neuropsychological profile of psychogenic jerky movement disorders: importance of evaluating non-credible cognitive performance and psychopathology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 84 (8), 862-7.
 227. Heitkemper, M., Jarrett, M., Cain, K., Shaver, J., Bond, E., Woods, N., et al. (1996). Increased urine catecholamines and cortisol in women with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* , 91, 906–913.
 228. Hennings, A., Zill, P., & Rief, W. (2009). Serotonin transporter gene promoter polymorphism and somatoform symptoms. *J Clin Psychiatry* , 70, 1536-9.
 229. Heruti, R., Reznik, J., Adunski, A., Levy, A., Weingarden, H., & Ohry, A. (2002). Conversion motor paralysis disorder: analysis of 34 consecutive referrals. *Spinal Cord* , 40 (7), 335-40.
 230. Hickie, I., Davenport, T., Wakefield, D., Vollmer-Conna, U., Cameron, B., Vernon, S., et al. (2006). Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ* , 333, 7568-575.
 231. Hilderink, P., Collard, R., Rosmalen, J., & Oude Voshaar, R. (2015). How does ageing affect the impact of medically unexplained symptoms and medically explained symptoms on health-related quality of life? *Int J Geriatr Psychiatry* , 30, 737-43.
 232. Hinson, V., & Haren, W. (2006). Psychogenic movement disorders. *Lancet Neurol* , 5 (8), 695-700.
 233. Hixson, J., Balcer, L., Glosser, G., & French, J. (2006). Fear sensitivity and the psychological profile of patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* , 9, 587–92.
 234. Holman, A., & Myers, R. (2005). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* , 52 (8), 2495-505.
 235. Hornig, M., Gottschalk, G., Peterson, D., Knox, K., Schultz, A., Eddy, M., et al. (2016). Cytokine network analysis of cerebrospinal fluid in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *Mol Psychiatry* , 21 (2), 261-9.
 236. http://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap-9_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf. (s.d.).
 237. Huang, M., Luo, B., Hu, J., Wei, N., Chen, L., Wang, S., et al. (2012). Combination of citalopram plus paliperidone is better than citalopram alone in the treatment of somatoform disorder: results of a 6-week randomized study. *Int Clin Psychopharmacol* , 27 (3), 151-8.
 238. Hudak, A., Trivedi, K., Harper, C., Booker, K., Caesar, R., Agostini, M., et al. (2004). Evaluation of seizure-like episodes in survivors of moderate and severe traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* , 19, 290-5.
 239. Hudziak, J., Boffeli, T., Kriesman, J., Battaglia, M., Stanger, C., & Guze, S. (1996). Clinical study of the relation of borderline personality disorder to Briquet's syndrome (hysteria), somatization disorder, antisocial personality disorder, and substance abuse disorders. . *Am J Psychiatry* , 153, 1598-606.
 240. Huuhka, M., Haanpää, M., & Leinonen, E. (2004). Electroconvulsive therapy in patients with depression and fibromyalgia. *Eur J Pain* , 8 (4), 371-6.
 241. Izgi, H., Gokce, C., Calis, M., Turan, T., Kirnap, M., Sofuoglu, S., et al. (2005). Investigation of the hypothalamo-pituitary adrenal axis by low dose (1mg) adreno-corticotrophic hormone tests and metyrapone tests in patients with chronic fatigue syndrome. *Endocrinologist* , 15, 89–92 .
 242. Jasson, M.-C. (2007). Mieux connaître et diagnostiquer la fibromyalgie par l'étude de la symptomatologie clinique - Enquête directe auprès de 1993 patients fibromyalgiques. Récupéré sur http://www.frm.org/images/pdf/infos/fibromyal_mcj.pdf
 243. Jensen, K., Kosek, E., Wicksell, R., Kemani, M., Olsson, G., Merle, J., et al. (2012). Cognitive Behavioral Therapy increases pain-evoked activation of the prefrontal cortex in patients with fibromyalgia. *Pain* , 153 (7), 1495-503.
 244. Jensen, K., Srinivasan, P., Spaeth, R., Tan, Y., Kosek, E., Petzke, F., et al. (2013). Overlapping structural and functional brain changes in patients with long-term exposure to fibromyalgia . *Arthritis Rheum* , 65, 3293–3303 .
 245. Jiao, J., Vincent, A., Cha, S., Luedtke, C., Kim, C., & Oh, T. (2015). Physical Trauma and Infection as Precipitating Factors in Patients with Fibromyalgia. *Am J Phys Med Rehabil* , 94 (12), 1075-82.
 246. JK, M., Thabane, M., Borgaonkar, M., & al, e. (2007). Postinfectious irritable bowel syndrome after a food-borne outbreak of acute gastroenteritis attributed to a viral pathogen. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 5, 457–460.
 247. Jones, B., Reuber, M., & Norman, P. (2015, Dec 24). Correlates of health-related quality of life in adults with psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Epilepsia* .
 248. Jones, G., Atzeni, F., Beasley, M., Flüb, E., Sarzi-Puttini, P., & Macfarlane, G. (2015). The prevalence

- of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol* , 67, 568-75.
249. Joyce, J., Hotopf, M., & Wessely, S. (1997). The prognosis of chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a systematic review. *QJM* , 90, 223-33.
250. Jung, H., Halder, S., McNally, M., & al, e. (2007). Overlap of gastro-oesophageal reflux disease and irritable bowel syndrome: prevalence and risk factors in the general population. *Aliment Pharmacol Ther* , 26, 453-61.
251. Kadetoff, D., Lampa, J., Westman, M., Andersson, M., & Kosek, E. (2012). Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol* , 242, 33-8.
252. Kamble, N., Prashantha, D., Jha, M., Netravathi, M., Reddy, Y., & Pal, P. (2016). Gender and Age Determinants of Psychogenic Movement Disorders: A Clinical Profile of 73 Patients. *Can J Neurol Sci* , 43 (2), 268-77.
253. Kanner, A., Parra, J., Frey, M., Stebbins, G., Pierre-Louis, S., & Iriarte, J. (1999). Psychiatric and neurologic predictors of psychogenic pseudoseizure outcome. *Neurology* , 53, 933-938.
254. Kanner, A., Schachter, S., Barry, J., Hesdorffer, D., Mula, M., Trimble, M., et al. (2012). Depression and epilepsy, pain and psychogenic non-epileptic seizures: clinical and therapeutic perspectives. *Epilepsy Behav* , 24, 169-81.
255. Katz, B., Shirasishi, Y., Mears, C., Binns, H., & Taylor, R. (2009). Chronic Fatigue Syndrome After Infectious Mononucleosis in Adolescents. *Pediatrics* , 124, 189-193.
256. Katz, J., Rosenbloom, B., & Fashler, S. (2015). Chronic Pain, Psychopathology, and DSM-5 Somatic Symptom Disorder. *Can J Psychiatry* , 60, 160-7.
257. Katz, R., Heard, A., Mills, M., & Leavitt, F. (2004). The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* , 10, 53-58.
258. Kennedy, P., Clarke, G., O'Neill, A., Groeger, J., Quigley, E., Shanahan, F., et al. (2014). Cognitive performance in irritable bowel syndrome: evidence of a stress-related impairment in visuospatial memory. *Psychol Med* , 44 (7), 1553-66.
259. Kenney, C., Diamond, A., Mejia, N., Davidson, A., Hunter, C., & Jankovic, J. (2007). Distinguishing psychogenic and essential tremor. *J Neurol Sci* , 263 (1-2), 94-9.
260. Kirsch, R. H., & Riddell, R. (2006). Histopathological alterations in irritable bowel syndrome. *Modern Pathology* , 19, 1638-1645.
261. Kleinstäuber, M., Witthöft, M., Steffanowski, A., van Marwijk, H., Hiller, W., & Lambert, M. (2014). Pharmacological interventions for somatoform disorders in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* , 11.
262. Klimas, N., Salvato, F., Morgan, R., & Fletcher, M. (1990). Immunologic abnormalities in chronic fatigue syndrome. *J Clin Microbiol.* , 28, 1403-10.
263. Klug, S., Anderer, P., Saletu-Zyhlarz, G., Freidl, M., Saletu, B., Prause, W., et al. (2011). Dysfunctional pain modulation in somatoform pain disorder patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* , 261, 267-75.
264. Kochman, F., Hatron, P.-Y., Hachulla, E., Lambert, M., & Devulder, B. (2003). Les frontières entre fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique: Premiers résultats d'une enquête épidémiologique. *Revue du rhumatisme* , 70, 295-301.
265. Koelen, J. A., Houtveen, J. H., Abbass, A., Luyten, P., Eurelings-Bontekoe, E. H., Van Broeckhuysen-Kloth, S. A., et al. (2014). Effectiveness of psychotherapy for severe somatoform disorder: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry* , 204, 12-19.
266. Koh, K., Choi, E., Lee, Y., & Han, M. (2011). Serotonin-related gene pathways associated with undifferentiated somatoform disorder. *Psychiatry Res* , 189, 246-50.
267. Koh, K., Sohn, S., Kang, J., Lee, Y., & Lee, J. (2012). Relationship between neural activity and immunity in patients with undifferentiated somatoform disorder. *Psychiatry Res* , 202, 252-6.
268. Kresojevic, N., Petrovic, I., Tomic, A., Svetel, M., Radovanovic, S., & Kostic, V. (2010). Transcranial magnetic stimulation in therapy of psychogenic neurological symptoms: two case reports. *Movement Disorders* , 25, 220.
269. Krishnan, V., Sood, M., & Chadda, R. (2013). Caregiver burden and disability in somatization disorder. *J Psychosom Res* , 75, 376-80.
270. Kroenke, K. (2007). Efficacy of treatment for somatoform disorders: a review of randomized controlled trials. *Psychosom Med* , 69 (9), 881-8.
271. Kuchinad, A., Schweinhardt, P., Seminowicz, D., Wood, P., Chizh, B., & Bushnell, M. (2007). Accelerated Brain Gray Matter Loss in Fibromyalgia Patients: Premature Aging of the Brain? *The Journal of Neuroscience* , 27, 4004 - 4007.

272. Labate, A., Cerasa, A., Mula, M., Mumoli, L., Gioia, M., Aguglia, U., et al. (2012). Neuroanatomic correlates of psychogenic nonepileptic seizures: a cortical thickness and VBM study. *Epilepsia*, *53*, 377-85.
273. Labus, J., Dinov, I., Jiang, Z., Ashe-McNalley, C., Zamanyan, A., Shi, Y., et al. (2014). Irritable bowel syndrome in female patients is associated with alterations in structural brain networks. *Pain*, *155* (1), 137-49.
274. Lacourt, T., Houtveen, J., Smeets, H., Lipovsky, M., & van Doornen, L. (2013). Infection load as a predisposing factor for somatoform disorders: evidence from a Dutch General Practice Registry. *Psychosom Med*, *75*, 759-64.
275. Laederach-Hofmann, K., Rueddel, H., & Mussgay, L. (2008). Pathological baroreceptor sensitivity in patients suffering from somatization disorders: Do they correlate with symptoms? . *Biological Psychology*, *79*, 243-249.
276. LaFrance Jr, W., & Devinsky, O. (2002). Treatment of nonepileptic seizures . *Epilepsy Behav*, *3* (5), S19-S23.
277. LaFrance, W. J., & Benbadis, S. (2006). Avoiding the costs of unrecognized psychological nonepileptic seizures. . *Neurology*, *66*, 1620-1621 .
278. LaFrance, W. J., Baird, G., Barry, J., Blum, A., Frank Webb, A., Keitner, G., et al. (2014). Multicenter pilot treatment trial for psychogenic nonepileptic seizures: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, *71*, 997-1005.
279. LaFrance, W. J., Deluca, M., Machan, J., & Fava, J. (2013). Traumatic brain injury and psychogenic nonepileptic seizures yield worse outcomes. *Epilepsia*, *54*, 718-725.
280. LaFrance, W. J., Reuber, M., & Goldstein, L. (2013). Management of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, *54*, 53-67.
281. LaFrance, W., Miller, I., Ryan, C., Blum, A., Solomon, D., Kelley, J., et al. (2009). Cognitive behavioral therapy for psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, *14*, 591-596.
282. Lau, C., Lin, C., Chen, W., Wang, H., & Kao, C. (2015, Oct). Increased risk of chronic fatigue syndrome in patients with migraine: A retrospective cohort study. *J Psychosom Res.* .
283. Lawton, G., Mayor, R., Howlett, S., & Reuber, M. (2009). Psychogenic nonepileptic seizures and health-related quality of life: the relationship with psychological distress and other physical symptoms. *Epilepsy Behav*, *14*, 167-71.
284. Lee, Y., Choi, S., Ji, J., & Song, G. (2012). Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis . *Rheumatol Int*, *32*, 417-426.
285. Lempérière, T., Lépine, J., Rouillon, F., Hardy, P., Ades, J., Luaute, J., et al. (1984). Comparaison de différents instruments d'évaluation de la dépression à l'occasion d'une étude sur l'Athymil 30 mg. *Ann. Medico-Psychol*, *142*, 1206-1212.
286. Leong, K., Tham, J., Scamvougeras, A., & Vila-Rodriguez, F. (2015). Electroconvulsive therapy treatment in patients with somatic symptom and related disorders. *Neuropsychiatr Dis Treat*, *11*, 2565-72.
287. Leventhal, L., Naides, S., & Freundlich, B. (1991). Fibromyalgia and parvovirus infection. . *Arthritis Rheum*, *34*, 1319-1324.
288. Levy, R. L., Whitehead, W. E., Walker, L. S., Von Korff, M., Feld, A. D., Garner, M., et al. (2004). Increased somatic complaints and health-care utilization in children: effects of parent IBS status and parent response to gastrointestinal symptoms. *Am J Gastroenterol*, *99*, 2442-2451.
289. Lewis, S., & Heaton, K. (1997). Stool form scale as a useful guide to intestinal transit time. *Scand J Gastroenterol*, *32*, 920-4.
290. Li, C., Su, T., Hsieh, J., & Ho, S. (2013). Efficacy and practical issues of repetitive transcranial magnetic stimulation on chronic medically unexplained symptoms of pain . *Acta Anaesthesiol Taiwan*, *51*, 81-7.
291. Lieb, R., Zimmermann, P., Friis, R., Hofler, M., Tholen, S., & Wittchen, H. (2002). The natural course of DSM-IV somatoform disorders and syndromes among adolescents and young adults: a prospective-longitudinal community study. *Eur Psychiatry*, *17* (6), 321-31.
292. Liebrechts, T., Adam, B., Bredack, C., Röth, A., Heinzl, S., Lester, S., et al. (2007). Immune Activation in Patients With Irritable Bowel Syndrome. *GASTROENTEROLOGY*, *132*, 913-920.
293. Lievesley, K., Rimes, K., & Chalder, T. (2014). A review of the predisposing, precipitating and perpetuating factors in Chronic Fatigue Syndrome in children and adolescents. *Clin Psychol Rev*, *34*, 233-48.
294. Loas, G. (2010). L'alexithymie. *Annales Médico-Psychologiques*, *168*, 712.
295. Loas, G., Fremaux, D., & Marchand, M. (1995). Etude de la structure factorielle et de la cohérence interne de la version française de l'échelle d'alexithymie de Toronto à 20 items (TAS-20) chez un groupe de 183 sujets sains. *L'Encephale*, *XXI*, 117-22.

296. Loge, J., Ekeberg, O., & Kaasa, S. (1998). Fatigue in the general Norwegian population: normative data and associations. *J Psychosom Res*, *45* (1), 53-65.
297. Longstreth, G., Hawkey, C., Mayer, E., & al, e. (2001). Characteristics of patients with irritable bowel syndrome recruited from three sources: implications for clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther*, *15*, 959–964.
298. Longstreth, G., Thompson, W., Chey, W., Houghton, L., Mearin, F., & Spiller, R. (2006). Functional bowel disorders. *Gastroenterology*, *130*, 1480- 1491.
299. Luciano, J., Sabes-Figuera, R., Cardeñosa, E., T Peñarrubia-María, M., Fernández-Vergel, R., García-Campayo, J., et al. (2013). Cost-utility of a psychoeducational intervention in fibromyalgia patients compared with usual care: an economic evaluation alongside a 12-month randomized controlled trial. *Clin J Pain*, *29* (8), 702-11.
300. Lutgendorf, S., Antoni, M., Fletcher, M., Penedo, F., Baum, A., Schneiderman, N., et al. (1995). Physical symptoms of chronic fatigue syndrome are exacerbated by the stress of Hurricane Andrew. *Psychosom Med*, *57*, 310–323.
301. Maccorollo, A., Chen, J., Pareés, I., Kassavetis, P., Kilner, J., & Edwards, M. (2015). Sensory Attenuation Assessed by Sensory Evoked Potentials in Functional Movement Disorders. *PLoS One*, *10*.
302. Magnus, P., Gunnes, N., Tveito, K., Bakken, I., Ghaderi, S., Stoltenberg, C., et al. (2015). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) is associated with pandemic influenza infection, but not with an adjuvanted pandemic influenza vaccine. *Vaccine*, *33*, 6173-7.
303. Mariman, A., Vogelaers, D., Tobback, E., Delesie, L., Hanoulle, I., & Pevernagie, D. (2013). Sleep in the chronic fatigue syndrome. *Sleep Med Rev*, *17*, 193-9.
304. Markoula, S., de Tisi, J., Foong, J., & Duncan, J. (2013). De novo psychogenic nonepileptic attacks after adult epilepsy surgery: an underestimated entity. *Epilepsia*, *54*, 159-62.
305. Marks, E., & Hunter, M. (2015). Medically Unexplained Symptoms: an acceptable term? *Br J Pain*, *9*, 109-14.
306. Martin, A., Buech, A., Schwenk, C., & Rief, W. (2007). Memory bias for health-related information in somatoform disorders. *J Psychosom Res*, *63*, 663-71.
307. Martínez, M., Sánchez, A., Miró, E., Lami, M., Prados, G., & Morales, A. (2015). Relationships between physical symptoms, emotional distress, and pain appraisal in fibromyalgia: the moderator effect of alexithymia. *J Psychol*, *149*, 115-40.
308. Martínez-Jauand, M., Sitges, C., Rodríguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D., et al. (2013). Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain*, *17*, 16-27.
309. Martlew, J., Pulman, J., & Marson, A. (2014). Psychological and behavioural treatments for adults with non-epileptic attack disorder. *Cochrane Database Syst Rev*, *2*.
310. Mathieu, N. (2009). Comorbidités somatiques dans le Syndrome de l'Intestin Irritable. *Gastroentérologie clinique et biologique*, *33*, S17-S25.
311. Maurer, C. W., LaFaver, K., Ameli, R., Toledo, R., & Hallett, M. (2015). A biological measure of stress levels in patients with functional movement disorders. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*, 1072-1075.
312. McCormack, R., Moriarty, J., Mellers, J., Shotbolt, P., Pastena, R., Landes, N., et al. (2014). Specialist inpatient treatment for severe motor conversion disorder: a retrospective comparative study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *85* (8), 895-900.
313. McIntyre, A., Paisley, D., Kouassi, E., & Gendron, A. (2014). Quetiapine fumarate extended-release for the treatment of major depression with comorbid fibromyalgia syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Arthritis Rheumatol*, *66*, 451-61.
314. McKeon, A., Ahlskog, J., & Matsumoto, J. (2008). Psychogenic tremor occurring after deep brain stimulation surgery for essential tremor. *Neurology*, *70* (16 Pt 2), 1498-9.
315. McNally, K., Scheffert, B., Szaflarski, J., Howe, S., Yeh, H., & Privitera, M. (2009). Application of signal detection theory to verbal memory testing to distinguish patients with psychogenic nonepileptic seizures from patients with epileptic seizures. *Epilepsy Behav*, *14* (4), 597-603.
316. Medical Disability Advisor (s.d.). [www.http://www.mdguidelines.com/](http://www.mdguidelines.com/)
317. Mease, P. J. (2009). Further Strategies for Treating Fibromyalgia: The Role of Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitors. *The American Journal of Medicine*, *122*, S44–S55.
318. Meeus, M., Nijs, J., Huybrechts, S., & Truijten, S. (2010). Evidence for generalized hyperalgesia in chronic fatigue syndrome: a case control study. *Clin Rheumatol*, *29*, 393-8.
319. Meeus, M., Nijs, J., Van de Wauwer, N., Toeback, L., & Truijten, S. (2008). Diffuse noxious inhibitory control is delayed in chronic fatigue syndrome: an experimental study. *Pain*, *139*, 439–48.
320. Meeus, M., Nijs, J., Vanderheiden, T., Baert, I., Descheemaeker, F., & Struyf, F. (2015). The effect of

- relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rehabil* , 29, 221-33.
321. Melchior, C., Gourcerol, G., Chastan, N., Verin, E., Menard, J., Ducrotte, P., et al. (2014). Effect of transcranial magnetic stimulation on rectal sensitivity in irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled pilot study. *Colorectal Dis* , 16, 104-11.
 322. Mendonca, M., Simis, M., Grecco, L., Battistella, L., Baptista, A., & Fregni, F. (2016). Transcranial Direct Current Stimulation Combined with Aerobic Exercise to Optimize Analgesic Responses in Fibromyalgia: A Randomized Placebo-Controlled Clinical Trial. *Front Hum Neurosci* , 10, 68.
 323. Menees, S., Maneerattannaporn, M., Kim, H., & Chey, W. (2012). The efficacy and safety of rifaximin for the irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* , 107, 28-35.
 324. Menkès, C. J., & Godeau, P. (2007). *La Fibromyalgie*. Académie Nationale de Médecine. Paris: Fondation Pour La Recherche Médicale.
 325. Mertz, H., Morgan, V., Tanner, G., Pickens, D., Price, R., Shyr, Y., et al. (2000). Regional cerebral activation in irritable bowel syndrome and control subjects with painful and nonpainful rectal distention. *Gastroenterology* , 118, 842-8.
 326. Metternich, B., Schmidtke, K., & Hüll, M. (2009). How are memory complaints in functional memory disorder related to measures of affect, metamemory and cognition? *J Psychosom Res* , 66 (5), 435-44.
 327. Metternich, B., Schmidtke, K., Dykierek, P., & Hüll, M. (2008). A pilot group therapy for functional memory disorder. *Psychother Psychosom* , 77 (4), 259-60.
 328. Moayyedi, P., Quigley, E., Lacy, B., Lembo, A., Saito, Y., Schiller, L., et al. (2014). The effect of fiber supplementation on irritable bowel syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* , 109, 1367-1374.
 329. Moene, F., Spinhoven, P., Hoogduin, K., & van Dyck, R. (2002). A randomised controlled clinical trial on the additional effect of hypnosis in a comprehensive treatment programme for inpatients with conversion disorder of the motor type. *Psychother Psychosom* , 71, 66-76.
 330. Moene, F., Spinhoven, P., Hoogduin, K., & van Dyck, R. (2003). A randomized controlled clinical trial of a hypnosis-based treatment for patients with conversion disorder, motor type. *Int J Clin Exp Hypn* , 51, 29-50.
 331. Monsbakken, K., Vandvik, P., & Farup, P. (2006). Perceived food intolerance in subjects with irritable bowel syndrome-- etiology, prevalence and consequences. *Eur J Clin Nutr* , 60, 667-72.
 332. Montoya, J., Kogelnik, A., Bhangoo, M., Lunn, M., Flamand, L., Merrihew, L., et al. (2013). Randomized clinical trial to evaluate the efficacy and safety of valganciclovir in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Med Virol* , 85, 2101-9 .
 333. Moore, P., & Baker, G. (1997). Non-epileptic attack disorder: a psychological perspective. *Seizure* , 6, 429-434.
 334. Morgante, F., Edwards, M., & Espay, A. (2013). Psychogenic movement disorders. *Continuum (Minneapolis)* , 19, 1383-96.
 335. Morriss, R., Wearden, A., & Mullis, R. (1998). Exploring the validity of the Chalder Fatigue scale in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* , 45 (5), 411-7.
 336. Morris-Yates, A., Talley, N. J., Boyce, P. M., Nandurkar, S., & Andrews, G. (1998). Evidence of a Genetic Contribution to Functional Bowel Disorder . *The American Journal Of Gastroenterology* , 1311-1317.
 337. Muller, A., Rempp, C., Kopferschmitt, J., Haeringer, M.-T., Brandt, C., Meyer, P., et al. (2005). Effets de la kétamine administrée par voie veineuse pendant trois jours sur les douleurs de fibromyalgie: Étude en double-aveugle, « cross-over », versus placebo. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* , 6 (3), 151-159.
 338. Myers, L., Zeng, R., Perrine, K., Lancman, M., & Lancman, M. (2014). Cognitive differences between patients who have psychogenic nonepileptic seizures (PNESs) and posttraumatic stress disorder (PTSD) and patients who have PNESs without PTSD. *Epilepsy Behav* , 37, 82-6.
 339. Naess, H., Nyland, M., Hausken, T., Follestad, I., & Nyland, H. (2012, Feb 8). Chronic fatigue syndrome after Giardia enteritis: clinical characteristics, disability and long-term sickness absence. *BMC Gastroenterol* , 12-13.
 340. Naliboff, B., Derbyshire, S., Munakata, J., Berman, S., Mandelkern, M., Chang, L., et al. (2001). Cerebral activation in patients with irritable bowel syndrome and control subjects during rectosigmoid stimulation. *Psychosom Med* , 63, 365-75.
 341. Nampiaparampil, D., & Shmerling, R. (2004). A review of fibromyalgia. *Am J Manag Care* , 10, 794-800.
 342. Napadow, V., Kim, J., Clauw, D., & Harris, R. (2012). Decreased intrinsic brain connectivity is associated with reduced clinical pain in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* , 64, 2398-403.

343. Napadow, V., LaCount, L., Park, K., As-Sanie, S., Clauw, D., & Harris, R. (2010). Intrinsic brain connectivity in fibromyalgia is associated with chronic pain intensity. *Arthritis Rheum* , 62, 2545-55.
344. Narita, M., Nishigami, N., Narita, N., Yamaguti, K., Okado, N., Wanatabe, Y., et al. (2003). Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* , 311, 264-6.
345. Nas, K., Cevik, R., Batum, S., Sarac, A., Acar, S., & Kalkanli, S. (2011). Immunologic and psychosocial status in Chronic Fatigue Syndrome. *Bratislava Med J* , 112, 208-212.
346. National Institute for Health and Clinical Excellence. (2007, August). Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. *NICE guideline*.
347. Nicholson, T., Aybek, S., Kempton, M., Daly, E., Murphy, D., David, A., et al. (2014). A structural MRI study of motor conversion disorder: evidence of reduction in thalamic volume. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* , 85 (2), 227-9.
348. Niedermeyer, E., Blumer, D., Holscher, E., & Walker, B. (1970). Classical hysterical seizures facilitated by anticonvulsant toxicity. *Psychiatr Clin* , 3, 71-84.
349. Nijs, J., Meeus, M., Van Oosterwijck, J., Ickmans, K., Moorkens, G., Hans, G., et al. (2012). In the mind or in the brain? Scientific evidence for central sensitisation in chronic fatigue syndrome. *Eur J Clin Invest* , 42, 203-12.
350. Noppers, I., Niesters, M., Swartjes, M., Bauer, M., Aarts, L., Geleijnse, N., et al. (2011). Absence of long-term analgesic effect from a short-term S-ketamine infusion on fibromyalgia pain: a randomized, prospective, double blind, active placebo-controlled trial. *Eur J Pain* . , 15 (9), 942-9.
351. O'Brien, F., Fortune, G., Dicker, P., O'Hanlon, E., Cassidy, E., Delanty, N., et al. (2015). Psychiatric and neuropsychological profiles of people with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav* , 43, 39-45.
352. Offenbaecher, M., Bondy, B., de Jonge, S., Glatzeder, K., Kruger, M., Schoeps, P., et al. (1999). Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum* , 42, 2482-8.
353. Oka, T., Tanahashi, T., Chijiwa, T., Lkhagvasuren, B., Sudo, N., & Oka, K. (2014). Isometric yoga improves the fatigue and pain of patients with chronic fatigue syndrome who are resistant to conventional therapy: a randomized, controlled trial. *Biopsychosoc Med* , 8, 27.
354. Okada, T., Tanaka, M., Kuratsune, H., Watanabe, Y., & Sadato, N. (2004). Mechanisms underlying fatigue: a voxel-based morphometric study of chronic fatigue syndrome. *BMC Neurol* , 4, 14.
355. Okuji, Y., Matsuura, M., Kawasaki, N., Kometani, S., Shimoyama, T., Sato, M., et al. (2002). Prevalence of insomnia in various psychiatric diagnostic categories. *Psychiatry Clin Neurosci* , 56, 239-40.
356. Olama, S. M., & El-Arman, M. (2013). Helicobacter pylori in Egyptian patients with fibromyalgia syndrome. *The Egyptian Rheumatologist* , 35, 167-173.
357. Olesen, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Wittchen, H., Jönsson, B., group, C. s., et al. (2012). The economic cost of brain disorders in Europe. *Eur J Neurol* , 19, 155-62.
358. Onofrij, M., Bonanni, L., Manzoli, L., & Thomas, A. (2010). Cohort study on somatoform disorders in Parkinson disease and dementia with Lewy bodies. *Neurology* , 74, 1598-606.
359. Organisation Mondiale de la Santé (1993). Classification internationale des maladies. 10ème éd. (Cim-10) . Paris, Masson.
360. Oulis, P., Kokras, N., Papadimitriou, G., & Masdrakis, V. (2009). Adjunctive low-dose amisulpride in motor conversion disorder. *Clin Neuropharmacol* , 32 (6), 342-3.
361. Owens, D., Nelson, D., & Talley, N. (1995). The irritable bowel syndrome: long-term prognosis and the physician-patient interaction. *Ann Intern Med* , 122, 107-12.
362. Paola, L., Marchetti, R., Teive, H., & LaFrance, W. J. (2014). Psychogenic nonepileptic seizures and psychogenic movement disorders: two sides of the same coin? *Arq Neuropsiquiatr* , 72, 793-802.
363. Paquette, D., Laporte, L., Bigras, M., & Zoccolillo, M. (2004). Validation de la version française du CTQ et prévalence de l'histoire de maltraitance. *Santé mentale au Québec* , 29 (1), 201-220.
364. Parain, D., & Chastan, N. (2014). Large-field repetitive transcranial magnetic stimulation with circular coil in the treatment of functional neurological symptoms. *Neurophysiol Clin* . , 44 (4), 425-31.
365. Paras, M., Murad, M., Chen, L., Goranson, E., Sattler, A., Colbenson, K., et al. (2009). Sexual Abuse and Lifetime Diagnosis of Somatic Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* , 302, 550-61.
366. Pareés, I., Kojovic, M., Pires, C., Rubio-Agusti, I., Saifee, T., Sadnicka, A., et al. (2014). Physical precipitating factors in functional movement disorders. *J Neurol Sci* , 338, 174-7.
367. Park, C., Joo, Y., Choi, S., Rew, J., Kim, S., & Lee, M. (2003). Activated mast cells infiltrate in close proximity to enteric nerves in diarrhea-predominant irritable bowel syndrome. *J Korean Med Sci* , 18, 204-210.

368. Pavlova, M., Allen, R., & Dworetzky, B. (2015). Sleep in psychogenic nonepileptic seizures and related disorders. *Clin EEG Neurosci*, 46 (1), 34-41.
369. Pedrosa Gil, F., Nickel, M., Ridout, N., Schwarz, M., Schoechlin, C., & Schmidmaier, R. (2007). Alexithymia and interleukin variations in somatoform disorder. *Neuroimmunomodulation*, 14 (5), 235-42.
370. Pedrosa, G. F., Bidlingmaier, M., Ridout, N., Scheidt, C., Caton, S., Schoechlin, C., et al. (2008). The relationship between alexithymia and salivary cortisol levels in somatoform disorders. *Nord J Psychiatry*, 62, 366-73.
371. Peila, E., Mortara, P., Cicerale, A., & Pinessi, L. (2015, Mar 20). Paroxysmal non-kinesigenic dyskinesia, post-streptococcal syndromes and psychogenic movement disorders: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*.
372. Pellegrino, M., Waylonis, G., & Sommer, A. (1989). Familial occurrence of primary fibromyalgia. *Arch Phys Med Rehabil*, 70, 61-3.
373. Pennington, C., Hayre, A., Newson, M., & Coulthard, E. (2015). Functional Cognitive Disorder: A Common Cause of Subjective Cognitive Symptoms. *J Alzheimers Dis*, 48 (Suppl 1), 19-24.
374. Pennington, C., Newson, M., Hayre, A., & Coulthard, E. (2015). Functional cognitive disorder: what is it and what to do about it? *Pract Neurol*, 15 (6), 436-44.
375. Pernambuco, A., Schetino, L., Alvim, C., Murad, C., Viana, R., Carvalho, L., et al. (2013). Increased levels of IL-17A in patients with fibromyalgia. *Clin Exp Rheuma*, 31, 60-3.
376. Perrin, R., Embleton, K., Pentreath, V., & Jackson, A. (2010). Longitudinal MRI shows no cerebral abnormality in chronic fatigue syndrome. *Br J Radiol*, 83, 419-23.
377. Piche, T., Barbara, G., Aubert, P., Bruley des Varannes, S., Dainese, R., Nano, J., et al. (2009). Impaired intestinal barrier integrity in the colon of patients with irritable bowel syndrome: involvement of soluble mediators. *Gut*, 58, 196-201.
378. Plioplys, S., Doss, J., Siddarth, P., Bursch, B., Falcone, T., Forgey, M., et al. (2014). A multisite controlled study of risk factors in pediatric psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsia*, 55, 1739-1747.
379. Poeschla, B., Strachan, E., Dansie, E., Buchwald, D., & Afari, N. (2013). Chronic fatigue and personality: a twin study of causal pathways and shared liabilities. *Ann Behav Med*, 45, 289-98.
380. Pollatos, O., Diétel, A., Herbert, B., Wankner, S., Wachsmuth, C., Henningsen, P., et al. (2011). Blunted autonomic reactivity and increased pain tolerance in somatoform patients. *Pain*, 152, 2157-64.
381. Porcelli, P., De Carne, M., & Leandro, G. (2014). Alexithymia and gastrointestinal-specific anxiety in moderate to severe irritable bowel syndrome. *Comprehensive Psychiatry*, 55, 1647-1653.
382. Price, D. (2000). Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*, 288, 1769-1772.
383. Price, J., Mitchell, E., Tidy, E., & Hunot, V. (2008, Jul 16). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*.
384. Prins, J. B., van der Meer, J. W., & Bleijenberg, G. (2006). Chronic fatigue syndrome. *Lancet*, 367, 346-55.
385. Prins, J., Bleijenberg, G., Bazelmans, E., Elving, L., de Boo, T., Severens, J., et al. (2001). Cognitive behaviour therapy for chronic fatigue syndrome: a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 357, 841-7.
386. Puccioni-Sohler, M., Ramos, J., Rosadas, C., & Vasconcellos, L. (2016). Psychogenic movement disorder in human T-lymphotropic virus type 1 associated myelopathy. *Int J Infect Dis*, 42, 47-9.
387. Puetz, J., Grohmann, S., Metternich, B., Kloepfer, C., Feige, B., Nissen, C., et al. (2011). Impaired memory consolidation during sleep in patients with functional memory disorder. *Biol Psychol*, 86 (1), 31-8.
388. Puri, B., Jakeman, P., Agour, M., Gunatilake, K., Fernando, K., Gurusinge, A., et al. (2012). Regional grey and white matter volumetric changes in myalgic encephalomyelitis (chronic fatigue syndrome): a voxel-based morphometry 3 T MRI study. *Br.J.Radiol*, 85, E270- E273.
389. Quigg, M., Armstrong, R., Farace, E., & Fountain, N. (2002). Quality of life outcome is associated with cessation rather than reduction of psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, 3, 455-459.
390. Randall, D., Cafferty, F., Shneerson, J., Smith, I., Llewelyn, M., & File, S. (2005). Chronic treatment with modafinil may not be beneficial in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychopharmacol*, 19, 647-60.
391. Rask, M., Rosendal, M., Fenger-Grøn, M., Bro, F., Ørnboel, E., & Fink, P. F. (2015). Sick leave and work disability in primary care patients with recent-onset multiple medically unexplained symptoms and persistent somatoform disorders: a 10-year follow-up of the FIP study. *General Hospital Psychiatry*, 37, 53-59.
392. Rawat, V., Dhiman, V., Sinha, S., Vijay Sagar, K., Thippeswamy, H., Chaturvedi, S., et al. (2015). Co-

- morbidity and outcome of childhood psychogenic non-epileptic seizures--an observational study. *Seizure* , 25, 95-8.
393. Reeves, W., Heim, C., Maloney, E., Youngblood, L., Unger, E., Decker, M., et al. (2006). Sleep characteristics of persons with chronic fatigue syndrome and non-fatigued controls: results from a population-based study. *BMC Neurol* , 6, 41.
394. Reid, S., Chalder, T., Cleare, A., Hotopf, M., & Wessely, S. (2000). Chronic fatigue syndrome. *BMJ* , 320, 292-296.
395. Reid, S., Wessely, S., Crayford, T., & Hotopf, M. (2002). Frequent attenders with medically unexplained symptoms: service use and costs in secondary care. *Br J Psychiatry* , 180, 248-53.
396. Reilly, C., Menlove, L., Fenton, V., & Das, K. (2013). Psychogenic nonepileptic seizures in children: a review. *Epilepsia* , 54 (10), 1715-24.
397. Reuber, M., Howlett, S., Khan, A., & Grünewald, R. (2007). Non-epileptic seizures and other functional neurological symptoms: predisposing, precipitating, and perpetuating factors. *Psychosomatics* , 48 (3), 230-8.
398. Reuber, M., Pukrop, R., Bauer, J., Helmstaedter, C., Tessendorf, N., & Elger, C. (2003). Outcome in psychogenic nonepileptic seizures: 1 to 10-year follow-up in 164 patients. *Ann Neurol* (53), 305-311.
399. Reuber, M., Qurishi, A., Bauer, J., Helmstaedter, C., Fernandez, G., Widman, G., et al. (2003). Are there physical risk factors for psychogenic non-epileptic seizures in patients with epilepsy? *Seizure* , 12 (8), 561-7.
400. Reynolds, G., Lewis, D., Richardson, A., & Lidbury, B. (2014). Comorbidity of postural orthostatic tachycardia syndrome and chronic fatigue syndrome in an Australian cohort. *J Intern Med* , 275, 409-17.
401. Ricciardi, L., & Edwards, M. J. (2014). Treatment of Functional (Psychogenic) Movement Disorders. *Neurotherapeutics* , 11, 201-207.
402. Ricciardi, L., Demartini, B., Crucianelli, L., Krahé, C., Edwards, M., & Fotopoulou, A. (2015). Interoceptive awareness in patients with functional neurological symptoms. *Biol Psychol* , 113, 68-74.
403. Riedel, W., Layka, H., & Neeck, G. (1998). Secretory pattern of GH, TSH, thyroid hormones, ACTH, cortisol, FSH, and LH in patients with fibromyalgia syndrome following systemic injection of the relevant hypothalamic-releasing hormones. *Z Rheumatol* , 57, 81-7.
404. Rief, W., & Auer, C. (2000). Cortisol and somatization. *Biol Psychol* , 53, 13-23.
405. Rief, W., & Barsky, A. J. (2005). Psychobiological perspectives on somatoform disorders. *Psychoneuroendocrinology* , 30, 996-1002.
406. Rief, W., & Martin, A. (2014). How to Use the New DSM-5 Somatic Symptom Disorder Diagnosis in Research and Practice: A Critical Evaluation and a Proposal for Modifications. *Annu Rev Clin Psychol* , 10, 339-67.
407. Rief, W., Hennings, A., Riemer, S., & Euteneuer, F. (2010). Psychobiological differences between depression and somatization. *J Psychosom Res* , 68, 495-502.
408. Rief, W., Mewes, R., Martin, A., Glaesmer, H., & Braehler, E. (2010). Are psychological features useful in classifying patients with somatic symptoms? *Psychosom Med* , 72, 648-55.
409. Rief, W., Nanke, A., Emmerich, J., Bender, A., & Zech, T. (2004). Causal illness attributions in somatoform disorders: associations with comorbidity and illness behavior. *J Psychosom Res* , 57, 367-71.
410. Rief, W., Pilger, F., Ihle, D., Bosmans, E., Egyed, B., & Maes, M. (2001). Immunological differences between patients with major depression and somatization syndrome. *Psychiatry Res* , 105 (3), 165-74.
411. Rimes, K., & Chalder, T. (2005). Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)* , 55 (1), 32-9.
412. Rimes, K., & Wingrove, J. (2013). Mindfulness-based cognitive therapy for people with chronic fatigue syndrome still experiencing excessive fatigue after cognitive behaviour therapy: a pilot randomized study. *Clin Psychol Psychother* , 20, 107-17.
413. Ring, A., Dowrick, CF., Humphris GM., Davies, J., & Salmon, P (2005). The somatising effects of the medical consultation: what patients and doctors say and do not say when patients present medically unexplained symptoms. *Social Science & Medicine* , 1505-1515.
414. Rivera, J., de Diego, A., Trinchet, M., & García Monforte, A. (1997). Fibromyalgia-associated hepatitis C virus infection. *Br J Rheumatol* , 36, 981-985.
415. Robinson, L., Durham, J., & Newton, J. (2015, Nov). A systematic review of the comorbidity between Temporomandibular Disorders and Chronic Fatigue Syndrome. *J Oral Rehabil* .
416. Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., & Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett* , 161, 200-3.
417. Roelofs, K., Keijsers, G., Hoogduin, K., Näring, G., & Moene, F. (2002). Childhood abuse in patients with conversion disorder. *Am J Psychiatry* , 159 (11), 1908-13.

418. Rose, S., Cottencin, O., Chouraki, V., Wattier, J.-M., Houvenagel, E., Vallet, B., et al. (2009). Importance des troubles de la personnalité et des comorbidités psychiatriques chez 30 patients atteints de fibromyalgie. *Presse Med*, *38*, 695–700.
419. Rost, K., Akins, R., Brown, F., & Smith, G. (1992). The comorbidity of DSM-III-R personality disorders in somatization disorder. *Gen Hosp Psychiatry*, *14* (5), 322-6.
420. Ruepert, L., Quartero, A., de Wit, N., van der Heijden, G., Rubin, G., & Muris, J. (2011). Bulking agents, antispasmodics and antidepressants for the treatment of irritable bowel syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*.
421. Russell, I., Kamin, M., Bennett, R., Schnitzer, T., & Green, J. (2000). Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol*, *6* (5), 250-7.
422. Russell, I., Michalek, J., Vipraio, G., Fletcher, E., Javors, M., & Bowden, C. (1992). Platelet 3H-imipramine uptake receptor density and serum serotonin levels in patients with fibromyalgia/fibrositis syndrome. *J Rheumatol*, *19*, 104-109.
423. Russell, I., Vaerøy, H., Javors, M., & Nyberg, F. (1992). Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, *35*, 550-556.
424. Sáez-Francàs, N., Alegre, J., Calvo, N., Antonio Ramos-Quiroga, J., Ruiz, E., Hernández-Vara, J., et al. (2012). Attention-deficit hyperactivity disorder in chronic fatigue syndrome patients. *Psychiatry Res*, *200*, 748-53.
425. Sáez-Francàs, N., Calvo, N., Alegre, J., Castro-Marrero, J., Ramírez, N., Hernández-Vara, J., et al. (2015). Childhood trauma in Chronic Fatigue Syndrome: focus on personality disorders and psychopathology. *Compr Psychiatry*, *62*, 13-9.
426. Sáez-Francàs, N., Valero, S., Calvo, N., Gomà-I-Freixanet, M., Alegre, J., de Sevilla, T., et al. (2014). Chronic fatigue syndrome and personality: a case-control study using the Alternative Five Factor Model. *Psychiatry Res*, *216*, 373-8.
427. Saiki, T., Kawai, T., Morita, K., Ohta, M., Saito, T., Rokutan, K., et al. (2008). Identification of marker genes for differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Mol Med*, *14*, 599–607.
428. Saito, Y. A., Petersen, G. M., Locke III, R., & Talley, N. J. (2005). The Genetics of Irritable Bowel Syndrome. *Clinical Gastroenterology And Hepatology*, *3*, 1057–1065.
429. Samii, A., Wassermann, E., Ikoma, K., Mercuri, B., George, M., O'Fallon, A., et al. (1996). Decreased postexercise facilitation of motor evoked potentials in patients with chronic fatigue syndrome or depression. *Neurology*, *47* (6), 1410-4.
430. Sayar, K., Gulec, H., & Topbas, M. (2004). Alexithymia and anger in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, *23*, 441–448.
431. Sayuk, G. S., & Gyawali, C. P. (2015). Irritable Bowel Syndrome: Modern Concepts and Management Options. *The American Journal of Medicine*, *128*, 817-827.
432. Schönenberg, M., Jusyte, A., Höhnle, N., Mayer, S., Weber, Y., Hautzinger, M., et al. (2015). Theory of mind abilities in patients with psychogenic nonepileptic seizures. *Epilepsy Behav*, *53*, 20-4.
433. Schönfeldt-Lecuona, C., Lefaucheur, J., Lepping, P., Liepert, J., Connemann, B., Sartorius, A., et al. (2016). Non-Invasive Brain Stimulation in Conversion (Functional) Weakness and Paralysis: A Systematic Review and Future Perspectives. *Front Neurosci*, *10*, 140.
434. Schaefer, R., Hausteiner-Wiehle, C., Häuser, W., Ronel, J., Herrmann, M., & Henningsen, P. (2012). Non-specific, functional, and somatoform bodily complaints. *Dtsch Arztebl Int*, *109* (47), 803-13.
435. Schaller, J., & Behar, D. (2001). Modafinil in fibromyalgia treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, *13* (4), 530-1.
436. Scharf, M., Baumann, M., & Berkowitz, D. (2003). The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, *30*, 1070–1074.
437. Schmaling, K. B., & Betterton, K. L. (2015, Oct). Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Qual Life Res*.
438. Schmidtke, K., Pohlmann, S., & Metternich, B. (2008). The syndrome of functional memory disorder: definition, etiology, and natural course. *Am J Geriatr Psychiatry*, *16*, 981–8.
439. Schönfeldt-Lecuona, C., Connemann, B., Viviani, R., Spitzer, M., & Herwig, U. (2006). Transcranial magnetic stimulation in motor conversion disorder: a short case series. *J. Clin. Neurophysiol.*, *23*, 472–475.
440. Schröder, A. (2010). Syndromes of bodily distress. Assessment and treatment [PhD dissertation]. *Denmark: Faculty of Health Sciences, Aarhus University*.
441. Schröder, A., & Fink, P. (2011). Functional somatic syndromes and somatoform disorders in special psychosomatic units: organizational aspects and evidence-based treatment. *Psychiatr Clin North Am*, *34*, 673-87.
442. Scott, L., Svec, F., & Dinan, T. (2000). A preliminary study of dehydroepiandrosterone response to low-dose ACTH in chronic fatigue syndrome and in healthy subjects. *Psychiatry Res*, *97*, 21-8.

443. Seidenberg, M., Haltiner, A., Taylor, M., Hermann, B., & Wyler, A. (1994). Development and validation of a Multiple Ability Self-Report Questionnaire. *J Clin Exp Neuropsychol*, *16* (1), 93-104.
444. Shah, B., Chen, R., Zurowski, M., Kalia, L., Gunraj, C., & Lang, A. (2015). Repetitive transcranial magnetic stimulation plus standardized suggestion of benefit for functional movement disorders: An open label case series. *Parkinsonism and Related Disorders*, *21*, 407-412.
445. Shapiro, A., & Teasell, R. (2004). Behavioural interventions in the rehabilitation of acute v. chronic non-organic (conversion/factitious) motor disorders. *Br J Psychiatry*, *185*, 140-6.
446. Sharpe, M., Stone, J., Hibberd, C., Warlow, C., Duncan, R., Coleman, R., et al. (2010). Neurology out-patients with symptoms unexplained by disease: illness beliefs and financial benefits predict 1-year outcome. *Psychol Med*, *40* (4), 689-98.
447. Sharpe, M., Walker, J., Williams, C., Stone, J., Cavanagh, J., Murray, G., et al. (2011). Guided self-help for functional (psychogenic) symptoms: a randomized controlled efficacy trial. *Neurology*, *77*, 564-572.
448. Shattock, L., Williamson, H., Caldwell, K., Anderson, K., & Peters, S. (2013). 'They've just got symptoms without science': Medical trainees' acquisition of negative attitudes towards patients with medically unexplained symptoms. *Patient Educ Couns*, *91*, 249-54.
449. Shill, H., & Gerber, P. (2006). Evaluation of clinical diagnostic criteria for psychogenic movement disorders. *Mov Disord*, *21*, 1163-1168.
450. Smith, G., Monson, R., & Ray, D. (1986). Psychiatric consultation in somatization disorder. *New Eng J Med*, *22*, 1407-1413.
451. Smith, M., Haney, E., McDonagh, M., Pappas, M., Daeges, M., Wasson, N., et al. (2015). Treatment of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A Systematic Review for a National Institutes of Health Pathways to Prevention Workshop. *Ann Intern Med*, *162*, 841-50.
452. SNFGE, Sabaté, J.-M., & Jouet, P. (2013, juillet). Prise en charge du Syndrome de l'Intestin Irritable.
453. Sommerfeldt, L., Portilla, H., Jacobsen, L., Gjerstad, J., & Wyller, V. (2011). Polymorphisms of adrenergic cardiovascular control genes are associated with adolescent chronic fatigue syndrome. *Acta paediatrica: Nurturing the child*, *100*, 293-298.
454. Song, G., Venkatraman, V., Ho, K., Chee, M., Yeoh, K., & Wilder-Smith, C. (2006). Cortical effects of anticipation and endogenous modulation of visceral pain assessed by functional brain MRI in irritable bowel syndrome patients and healthy controls. *Pain*, *126*, 79-90.
455. Sepede, G., Racciatti, D., Gorgoretti, V., Nacci, M., Pizzigallo, E., Onofri, M., et al. (2011). Psychophysical distress and alexithymic traits in chronic fatigue syndrome with and without comorbid depression. *Int J Immunopathol Pharmacol*, *24* (4), 1017-25.
456. Spence, S., Crimlisk, H., Cope, H., Ron, M., & Grasby, P. (2000). Discrete neurophysiological correlates in prefrontal cortex during hysterical and feigned disorder of movement. *Lancet*, *355*, 1243-4.
457. Spiller, R., & Garsed, K. (2009). Postinfectious Irritable Bowel Syndrome. *GASTROENTEROLOGY*, *136*, 1979-1988.
458. Spitzer, C., Barnow, S., Gau, K., Freyberger, H., & Grabe, H. (2008). Childhood maltreatment in patients with somatization disorder. *Aust N Z J Psychiatry*, *42* (4), 335-41.
459. SS, L., Yoon, H., Chang, H., & Park, K. (2005). Fibromyalgia in Behçet's disease is associated with anxiety and depression, and not with disease activity. *Clin Exp Rheumatol*, *23* (4 Suppl 38), S15-9.
460. Stamelou, M., Cossu, G., Edwards, M., Murgia, D., Pareés, I., Melis, M., et al. (2013). Familial Psychogenic Movement Disorders. *Movement Disorders*, *28*, 1295-8.
461. Stefánsson, J., Messina, J., & Meyerowitz, S. (1976). Hysterical neurosis, conversion type: clinical and epidemiological considerations. *Acta Psychiatr Scand*, *53* (2), 119-38.
462. Stern, J., Murphy, M., & Bass, C. (1993). Personality disorders in patients with somatisation disorder. A controlled study. *Br J Psychiatry*, *163*, 785-9.
463. Stevens, A., Batra, A., Kötter, I., Bartels, M., & Schwarz, J. (2000). Both pain and EEG response to cold pressor stimulation occurs faster in fibromyalgia patients than in control subjects. *Psychiatry Res*, *97*, 237-47.
464. Stone, J. (2014). Functional neurological disorders: The neurological assessment as treatment. *Neurophysiol Clin*, *44* (4), 363-73.
465. Stone, J., Carson, A., Duncan, R., Roberts, R., Coleman, R., Warlow, C., et al. (2012). Which neurological diseases are most likely to be associated with "symptoms unexplained by organic disease". *J Neurol*, *259*, 33-8.
466. Stone, J., Pal, S., Blackburn, D., Reuber, M., Thekkumpurath, P., & Carson, A. (2015). Functional (Psychogenic) Cognitive Disorders: A Perspective from the Neurology Clinic. *J Alzheimers Dis*, *48* (Suppl 1), S5-S17.
467. Stone, J., Warlow, C., & Sharpe, M. (2010). The symptom of functional weakness: a controlled study of

- 107 patients. *Brain* , 133, 1537-51.
468. Stone, L. (2014). Managing the consultation with patients with medically unexplained symptoms: a grounded theory study of supervisors and registrars in general practice. *BMC Fam Pract* , 15, 192.
469. Straus, S., Dale, J., Tobi, M., Lawley, T., Preble, O., Blaese, R., et al. (1988). Acyclovir treatment of the chronic fatigue syndrome. Lack of efficacy in a placebo-controlled trial. *N Engl J Med* , 319, 1692-8.
470. Strayer, D., Carter, W., Brodsky, I., Cheney, P., Peterson, D., Salvato, P., et al. (1994). A controlled clinical trial with a specifically configured RNA drug, poly(I).poly(C12U), in chronic fatigue syndrome. *Clin Infect Dis* , 18 Suppl 1, S88-95.
471. Strayer, D., Carter, W., Stouch, B., Stevens, S., Bateman, L., Cimoch, P., et al. (2012). A double-blind, placebo-controlled, randomized, clinical trial of the TLR-3 agonist rintatolimod in severe cases of chronic fatigue syndrome. *PLoS One* , 7, e31334.
472. Sundararajan, T., Tesar, G., & Jimenez, X. (2015). Biomarkers in the diagnosis and study of psychogenic nonepileptic seizures: A systematic review. *Seizure* , 35, 11-22.
473. Taillefer, S., Kirmayer, L., Robbins, J., & Lasry, J. (2003). Correlates of illness worry in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research* , 54, 331-337.
474. Talley, N., Dennis, E., Schettler-Duncan, V., & al, e. (2003). Overlapping upper and lower gastrointestinal symptoms in irritable bowel syndrome patients with constipation or diarrhea. *Am J Gastroenterol* , 98, 2454-9.
475. Talley, N., Howell, S., & Poulton, R. (2001). The irritable bowel syndrome and psychiatric disorders in the community: is there a link? *Am J Gastroenterol* , 96, 1072-9.
476. Tanriverdi, F., Karaca, Z., Unluhizarci, K., & Kelestimur, F. (2007). The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress* , 10, 13-25.
477. Taycan, O., Sar, V., Celik, C., & Erdogan-Taycan, S. (2014). Trauma-related psychiatric comorbidity of somatization disorder among women in eastern Turkey. *Compr Psychiatry* , 55, 1837-46.
478. Taylor, G. (1994). The alexithymia construct: conceptualization, validation, and relationship with basic dimensions of personality. *New Trends in Experimental & Clinical Psychiatry* , 10, 61-74.
479. Taylor, M., Trotter, D., & Csuka, M. (1994). The prevalence of sexual abuse in women with fibromyalgia. *Arthritis Rheum* , 38, 229-234.
480. Tesio, V., Torta, D., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., et al. (2015). Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res* , 67, 143-50.
481. Thabane, M., Kottachchi, D., & Marshall, J. (2007). Systematic review and meta-analysis: the incidence and prognosis of post-infectious irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* , 26, 535-544.
482. Thacker, K., Devinsky, O., Perrine, K., Alper, K., & Luciano, D. (1993). Nonepileptic seizures during apparent sleep. *Ann Neurol* , 33 (4), 414-8.
483. Thomas, M., Vuong, K., & Jankovic, J. (2006). Long-term prognosis of patients with psychogenic movement disorders. *Parkinsonism Relat Disord* , 12, 382-7.
484. Thomson, K., Randall, E., Ibeziako, P., & Bujoreanu, I. (2014). Somatoform disorders and trauma in medically-admitted children, adolescents, and young adults: prevalence rates and psychosocial characteristics. *Psychosomatics* , 55, 630-9.
485. Tiyekli, U., Caltiyurt, O., & Tiyekli, N. (2013). Proinflammatory cytokine levels in patients with conversion disorder. *Acta Neuropsychiatr* , 25 (3), 137-43.
486. Toone, B. (1990). Disorders of hysterical conversion. Dans C. Bass, *Somatization: physical symptoms and psychological illness*/ (pp. 207-34). Oxford: Blackwell.
487. Toussaint, A., Murray, A., Voigt, K., Herzog, A., Gierk, B., Kroenke, K., et al. (2016). Development and Validation of the Somatic Symptom Disorder-B Criteria Scale (SSD-12). *Psychosom Med* , 78, 5-12.
488. Turk, D., Okifuji, A., Sinclair, J., & Starz, T. (1996). Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* , 23, 1255-62.
489. Tzabazis, A., Aparici, C. M., Rowbotham, M. C., Schneider, M. B., Etkin, A., & Yeomans, D. C. (2013). Shaped magnetic field pulses by multi-coil repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) differentially modulate anterior cingulate cortex responses and pain in volunteers and fibromyalgia patients. *Mol Pain* , 9, 33.
490. Uceyler, N., Valenza, R., Stock, M., Schedel, R., Sprotte, G., & Sommer, C. (2006). Reduced levels of antiinflammatory cytokines in patients with chronic widespread pain. *Arthritis Rheum* , 54, 2656-64.
491. Usui, C., Doi, N., Nishioka, M., Komatsu, H., Yamamoto, R., Ohkubo, T., et al. (2006). Electroconvulsive therapy improves severe pain associated with fibromyalgia. *Pain* , 121 (3), 276-80.
492. Van Cauwenbergh, D., Nijs, J., Kos, D., Van Weijnen, L., Struyf, F., & Meeus, M. (2014). Malfunctioning of the autonomic nervous system in patients with chronic fatigue syndrome: a

- systematic literature review. *Eur J Clin Invest* , 44, 516-26.
493. van de Putte, E., Engelbert, R., Kuis, W., Kimpfen, J., & Uiterwaal, C. (2007). Alexithymia in adolescents with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* , 63, 377-80.
494. van der Hoeven, R., Broersma, M., Pijnenborg, G., Koops, E., van Laar, T., Stone, J., et al. (2015). Functional (psychogenic) movement disorders associated with normal scores in psychological questionnaires: A case control study. *J Psychosom Res* , 79 (3), 190-4.
495. van der Kruijs, S., Jagannathan, S., Bodde, N., Besseling, R., Lazeron, R., Vonck, K., et al. (2014). Resting-state networks and dissociation in psychogenic non-epileptic seizures . *Journal of Psychiatric Research* , 54, 126-133 .
496. van Dessel, N., den Boeft, M., van der Wouden, J., Kleinstäuber, M., Leone, S., Terluin, B., et al. (2014). Non-pharmacological interventions for somatoform disorders and medically unexplained physical symptoms (MUPS) in adults . *Cochrane Database Syst Rev* , 11, CD011142.
497. van Geelen, S., Rydelius, P., & Hagquist, C. (2015). Somatic symptoms and psychological concerns in a general adolescent population: Exploring the relevance of DSM-5 somatic symptom disorder . *J Psychosom Res* , 79, 251-8.
498. Van Houdenhove, B. (2003). Fibromyalgia: a challenge for modern medicine . *Clin Rheumatol* , 22, 1–5.
499. Van Houdenhove, B., Neerinx, E., Onghena, P., Lysens, R., & Vertommen, H. (2001). Premorbid “overactive” lifestyle in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: an etiological factor or proof of good citizenship? *J Psychosom Res* , 51, 571-6.
500. Van Houdenhove, B., Pae, C., & Luyten, P. (2010). Chronic fatigue syndrome: Is there a role for non-antidepressant pharmacotherapy? . *Expert Opinion* , 11, 215–23. .
501. VanderWeide, L., Smith, S., & Trinkley, K. (2015). A systematic review of the efficacy of venlafaxine for the treatment of fibromyalgia . *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* , 40, 1–6.
502. Vandvik, P., Lydersen, S., & Farup, P. (2006). Prevalence, comorbidity and impact of irritable bowel syndrome in Norway. *Scand J Gastroenterol* , 650–656.
503. Vecchiet, L., Montanari, G., Pizzigallo, E., Iezzi, S., de Bigontina, P., Dragani, L., et al. (1996). Sensory characterization of somatic parietal tissues in humans with chronic fatigue syndrome. *Neurosci Lett* , 208, 117-20.
504. Verne, G., Robinson, M., & Price, D. (2001). Hypersensitivity to visceral and cutaneous pain in the irritable bowel syndrome. *Pain* , 93, 7–14.
505. Vincentis, S., Valente, K., Thomé-Souza, S., Kuczinsky, E., Fiore, L., & Negrão, N. (2006). Risk factors for psychogenic nonepileptic seizures in children and adolescents with epilepsy. *Epilepsy Behav* , 8 (1), 294-8.
506. Voon, V., & Lang, A. (2005). Antidepressant treatment outcomes of psychogenic movement disorder. *J Clin Psychiatry* , 66, 1529-1534.
507. Voon, V., Brezing, C., Gallea, C., & Hallett, M. (2011). Aberrant supplementary motor complex and limbic activity during motor preparation in motor conversion disorder. . *Mov Disord* , 26, 2396-403.
508. Voon, V., Brezing, C., Gallea, C., Ameli, R., Roelofs, K., LaFrance, W. J., et al. (2010). Emotional stimuli and motor conversion disorder. . *Brain* , 133, 1526-36.
509. Vural, M., Berkol, T., Erdogdu, Z., Kucukserat, B., & Aksoy, C. (2014). Evaluation of personality profile in patients with fibromyalgia syndrome and healthy controls. *Mod Rheumatol* , 24, 823-8.
510. Wallace, D., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., & Weisman, M. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology (Oxford)* , 40, 743–9.
511. Wang, C., Schmid, C. H., Rones, R., Kalish, R., Yinh, J., Goldenberg, D. L., et al. (2010). A Randomized Trial of Tai Chi for Fibromyalgia. *N Engl J Med* , 363, 743–754.
512. Wang, L., Fang, X., & Pan, G. (2004). Bacillary dysentery as a causative factor of irritable bowel syndrome and its pathogenesis. . *Gut* , 53, 1096–1101.
513. Warren, J., & Clauw, D. (2012). Functional somatic syndromes: sensitivities and specificities of self-reports of physician diagnosis. . *Psychosom Med* , 74, 891-5.
514. Wedlake, L., A'Hern, R., Russell, D., Thomas, K., Walters, J., & Andreyev, H. (2009). Systematic review: the prevalence of idiopathic bile acid malabsorption as diagnosed by SeHCAT scanning in patients with diarrhoea-predominant irritable bowel syndrome. *Aliment Pharmacol Ther* , 30, 707-717.
515. Werner, A., Isaksen, L., & Malterud, K. (2004). ‘I am not the kind of woman who complains of everything’: illness stories on self and shame in women with chronic pain. *Soc Sci Med* , 59, 1035–1045.
516. Whitehead, W., Crowell, M., Robinson, J., & al, e. (1992). Effects of stressful life events on bowel symptoms—subjects with irritable-bowel-syndrome compared with subjects without bowel dysfunction. *Gut* , 33, 825–30.

517. Whitehead, W., Palsson, O., & Jones, K. (2002). Systematic review of the comorbidity of irritable bowel syndrome with other disorders: what are the causes and implications? *Gastroenterology* , 122, 1140-56.
518. Whitehead, W., Palsson, O., Levy, R., Feld, A., Turner, M., & Von Korff, M. (2007). Comorbidity in irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol* , 102 (12), 2767-76.
519. Williams, D., Clauw, D., & Glass, J. (2011). Perceived cognitive dysfunction in fibromyalgia syndrome. *Journal of Musculoskeletal Pain* , 19, 66–75.
520. Willment, K., Hill, M., Baslet, G., & Loring, D. (2015). Cognitive impairment and evaluation in psychogenic nonepileptic seizures: an integrated cognitive-emotional approach. *Clin EEG Neurosci* , 46, 42-53.
521. Wingenfeld, K., Wagner, D., Schmidt, I., Meinschmidt, G., Hellhammer, D., & Heim, C. (2007). The low-dose dexamethasone suppression test in fibromyalgia. *J Psychosom Res* , 62, 85-91.
522. Winger, A., Kvarstein, G., Wyller, V., Sulheim, D., Fagermoen, E., Småstuen, M., et al. (2014). Pain and pressure pain thresholds in adolescents with chronic fatigue syndrome and healthy controls: a cross-sectional study. *BMJ Open* , 4.
523. Wolf, L., Hentz, J., Ziemba, K., Kirilin, K., Noe, K., Hoerth, M., et al. (2015). Quality of life in psychogenic nonepileptic seizures and epilepsy: the role of somatization and alexithymia. *Epilepsy Behav* , 43, 81-8.
524. Wolfe, F., Clauw, D., Fitzcharles, M., Goldenberg, D., Katz, R., Mease, P., et al. (2010). The American College of Rheumatology Preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. . *Arthritis Care and Research* , 62, 600-10 .
525. Wood, B., & Wessely, S. (1999). Personality and social attitudes in chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* , 47, 385-97.
526. World Gastroenterology Organisation Global Guidelines. (2009, Juin). Syndrome de l'intestin irritable: Une approche globale.
527. Wyller, V. (2007). The chronic fatigue syndrome—an update. *Acta Neurol Scand* , 115, 7–14.
528. Yon, K., Nettleton, S., Walters, K., Lamahewa, K., & Buszewicz, M. (2015). Junior doctors' experiences of managing patients with medically unexplained symptoms: a qualitative study . *BMJ Open* , 5, e009593.
529. Yoshino, A., Okamoto, Y., Kunisato, Y., Yoshimura, S., Jinnin, R., Hayashi, Y., et al. (2014). Distinctive spontaneous regional neural activity in patients with somatoform pain disorder: a preliminary resting-state fMRI study. *Psychiatry Res* , 221, 246-8.
530. Young, E., Stoneham, M., Petruckevitch, A., Barton, J., & Rona, R. (1994). A population study of food intolerance. . *Lancet* , 343, 1127–1130.
531. Young, J. (2013). Use of lisdexamfetamine dimesylate in treatment of executive functioning deficits and chronic fatigue syndrome: a double blind, placebo-controlled study. *Psychiatry Res* , 207, 127-33.
532. Zhou, Q., Zhang, B., & Verne, G. (2009). Intestinal membrane permeability and hypersensitivity in the irritable bowel syndrome. *Pain* , 146, 41-6.
533. Zhu, L., Ni, B., & Guo, Q. (2012). Hysterical paralysis after spinal surgery. *Rheumatol Int* , 32 (12), 4077-8.
534. Zijdenbos, I., de Wit, N., van der Heijden, G., Rubin, G., & Quartero, A. (2009). Psychological treatments for the management of irritable bowel syndrome . *Cochrane Database Syst Rev* .

Annexes

Echelle de fatigue (Chalder Fatigue Scale)

Nous aimerions en savoir plus sur les problèmes que vous avez eus concernant une sensation de fatigue, de faiblesse ou un manque d'énergie dans le dernier mois. Répondez à toutes les questions en cochant la réponse qui vous correspond le plus. Si vous vous sentez fatigué depuis un long moment, comparez votre état actuel à la dernière fois où vous vous êtes senti bien. S'il vous plaît cocher une seule case par ligne.

	<i>Moins que d'habitude</i>	<i>Pas plus que d'habitude</i>	<i>Plus que d'habitude</i>	<i>Bien plus que d'habitude</i>
Avez-vous des problèmes avec la fatigue?				
Avez-vous besoin de plus de repos?				
Vous sentez-vous endormi ou somnolent?				
Avez-vous des problèmes pour démarrer les choses?				
Manquez-vous d'énergie?				
Avez-vous moins de force dans les muscles?				
Vous sentez- vous faible?				
Avez-vous des difficultés à vous concentrer?				
Faites-vous des lapsus en parlant ?				
Ne trouvez-vous qu'il est plus difficile de trouver le mot juste?				
	<i>Mieux que d'habitude</i>	<i>Pas pire que d'habitude</i>	<i>Pire que d'habitude</i>	<i>Bien pire que d'habitude</i>
Comment est votre mémoire ?				

Echelle de symptômes digestifs

1.	<p>a) Souffrez-vous actuellement de douleurs abdominales (douleurs au ventre) ?</p>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	Partie réservée
		entourez la case appropriée		
	<p>b) Si oui, quelle est la sévérité de ces douleurs abdominales (douleurs au ventre) ?</p>			SCORE
	<p>0% ----- 100%</p> <p>Aucune Douleur Douleurs peu intenses Douleurs assez intenses Douleurs intenses Douleurs très intenses</p>			<input type="text"/>
	<p>c) Veuillez indiquer le nombre de jours au cours desquels vous souffrez sur chaque période de 10 jours. Ex : si votre réponse est 4, cela signifie que vous souffrez 4 jours sur 10. Si vous souffrez tous les jours, inscrivez le chiffre 10. Nombre de jours au cours desquels vous souffrez : <input type="text"/> x 10</p>			<input type="text"/>
2.	<p>a) Souffrez-vous actuellement de problèmes de distension* abdominale ? (ballonnements, ventre gonflé, tendu) (*Si vous êtes une femme : ne tenez pas compte des problèmes de distension dus à vos règles)</p>	<input type="checkbox"/> OUI	<input type="checkbox"/> NON	
		entourez la case appropriée		
	<p>b) Si oui, quelle est l'importance de ces problèmes de distension abdominale ?</p>			<input type="text"/>
	<p>0% ----- 100%</p> <p>Aucune distension Distension peu importante Distension assez importante Distension importante Distension très importante</p>			<input type="text"/>
3.	<p>Dans quelle mesure êtes-vous satisfait(e) de la fréquence à laquelle vous allez habituellement à la selle ?</p>			<input type="text"/>
	<p>0% ----- 100%</p> <p>Très Satisfait(e) Assez Satisfait(e) Pas Satisfait(e) Pas du tout Satisfait(e)</p>			<input type="text"/>
4.	<p>Veuillez indiquer à l'aide d'une croix placée sur la ligne ci-dessous dans quelle mesure votre syndrome du côlon irritable affecte ou perturbe votre vie en général.</p>			<input type="text"/>
	<p>0% ----- 100%</p> <p>Pas du tout Pas beaucoup Assez Totalement</p>			<input type="text"/>

Echelle de difficultés cognitives (Multiple Ability Self-Report Questionnaire)

Cette échelle évalue vos difficultés sur le plan de l'attention, de la concentration et de la mémoire (cocher la case qui vous correspond le mieux)

	<i>Jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Parfois</i>	<i>Généralement</i>	<i>Toujours</i>
1. Quand je parle, j'ai des difficultés à transmettre précisément ce que je pense.					
2. Je peux suivre des conversations téléphoniques.					
3. Il m'arrive de chercher le bon mot pour exprimer mes pensées.					
4. Mon discours est lent ou hésitant.					
5. Il m'arrive d'appeler un objet familier par le mauvais nom.					
6. Je trouve facile de donner un sens à ce que les gens me disent.					
7. Les gens semblent parler trop vite.					
8. Il est facile pour moi de lire et de suivre un article de journal.					
9. Je peux facilement assembler les pièces d'un puzzle ensemble.					
10. Je suis en mesure de suivre les schémas visuels qui sont inclus dans les produits « faciles à assembler ».					
11. J'ai des difficultés à trouver un ami dans une foule de gens.					
12. J'ai des difficultés à estimer les distances (par exemple, de ma maison à la maison d'un parent).					
13. Je me perds lors de mes déplacements					
14. Il est difficile pour moi de lire une carte pour trouver un nouvel endroit.					
15. J'oublie de mentionner des questions importantes lors de conversations.					
16. J'oublie des choses importantes dont on m'a parlé quelques jours avant					
17. Je suis en mesure de me rappeler des détails d'un fait d'actualité vu/entendu au journal du soir plusieurs heures plus tard.					
18. J'oublie des événements importants qui ont eu lieu au cours du mois passé.					
19. J'oublie les parties importantes des rumeurs/commérages que j'ai entendu.					
20. J'oublie de transmettre des messages d'appels téléphoniques.					
21. Je dois entendre ou lire quelque chose à plusieurs reprises avant que je puisse m'en rappeler sans difficulté.					
22. Je peux me rappeler les noms des personnes qui étaient célèbres quand je grandissais.					
23. Après avoir mis quelque chose en lieu sûr, je suis en mesure de me rappeler de son emplacement.					

	<i>Jamais</i>	<i>Rarement</i>	<i>Parfois</i>	<i>Généralement</i>	<i>Toujours</i>
24. Quand je vais dans un restaurant pour la première fois, je peux facilement trouver mon chemin de retour à ma table quand je me lève.					
25. J'ai des difficultés à trouver des magasins dans un centre commercial, même si j'y ai déjà été avant.					
26. Je peux facilement localiser un objet dont je sais qu'il est dans mon placard.					
27. J'ai des difficultés à me rappeler des visages des gens que je ai rencontré récemment.					
28. Après une première visite dans un nouveau lieu, je peux trouver mon chemin avec peu de difficulté (par exemple restaurant, magasin)					
29. Je me souviens des images qui accompagnent magazines ou de journaux articles que je viens de lire.					
30. Je peux facilement retrouver mon manteau parmi d'autres sur un porte-manteau.					
31. Je peux faire des calculs simples dans ma tête rapidement.					
32. Je demande aux gens de se répéter parce que mon esprit vagabonde pendant les conversations.					
33. Je suis attentif aux choses qui se passent autour de moi.					
34. J'ai des difficultés pour rester assis à regarder mes émissions préférées.					
35. Je suis facilement distrait de mon travail par des choses qui se passent autour de moi.					
36. Je peux garder mon attention sur plus d'une chose à la fois.					
37. Je peux me concentrer sur une tâche sur une durée de plus de quelques minutes.					
38. Je trouve qu'il est difficile de garder la pensée en cours dans ma tête après une courte interruption.					

Echelle d'alexithymie (Toronto Alexithymia Scale-20)

Cette échelle évalue votre capacité à identifier et exprimer vos émotions (Cochez la case qui vous correspond le mieux)

	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'accord</i>	<i>Ni en accord ni en désaccord</i>	<i>D'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>
1. Il m'arrive de ne pas savoir quelle émotion j'éprouve exactement					
2. J'ai du mal à trouver les mots qui correspondent bien à mes sentiments					
3. J'éprouve des sensations physiques que les médecins n'arrivent pas à comprendre					
4. J'arrive facilement à décrire mes sentiments					
5. Je préfère analyser les problèmes plutôt que de me contenter de les décrire					
6. Quand je suis bouleversé, je ne sais pas si je suis triste, effrayé ou en colère					
7. Souvent, je n'arrive pas à expliquer certaines sensations au niveau de mon corps					
8. Je préfère laisser les choses arriver plutôt que de comprendre pourquoi elles se passent ainsi					
9. J'ai des sentiments que je n'arrive pas à identifier					
10. Etre à l'écoute des émotions est essentiel					
11. Cela m'est difficile de décrire mes sentiments vis à vis des gens					
12. On m'a déjà demandé de décrire davantage ce que je ressens					
13. Je ne sais pas très bien ce qui se passe à l'intérieur de moi					
14. Cela m'arrive de ne pas savoir pourquoi je suis en colère					
15. Je préfère parler aux gens de leurs activités plutôt que de leurs sentiments					
16. Je préfère regarder des émissions de variété plutôt que des films ou pièces psychologiques					
17. Cela m'est difficile de révéler mes sentiments intimes, même à mes proches					
18. Je peux me sentir proche de quelqu'un, même dans les moments de silence					

	<i>Pas du tout d'accord</i>	<i>Pas d'accord</i>	<i>Ni en accord ni en désaccord</i>	<i>D'accord</i>	<i>Tout à fait d'accord</i>
19. Je trouve utile d'analyser mes sentiments pour résoudre des problèmes personnels					
20. Rechercher le sens caché des films ou des pièces de théâtre gâche un peu le plaisir					

Questionnaire des traumatismes dans l'enfance

Ce questionnaire cherche à déterminer l'atmosphère générale de votre foyer quand vous étiez enfant ou adolescent et comment vous vous sentiez par rapport à la façon d'être traitée par vos parents ou les personnes prenant soin de vous. (Si vous n'avez pas été élevé par vos deux parents biologiques ou l'un de ceux-ci, répondez aux questions suivantes pour la personne ou les personnes qui a (ont) eu les principales responsabilités dans votre éducation quand vous étiez enfant). Quand la question traite du comportement de vos deux parents et que le comportement de l'un de vos parents est différent de celui de l'autre, répondez pour le parent qui était le plus sévère ou qui présentait le pire comportement.

	<i>jamais vrai</i>	<i>rarement vrai</i>	<i>quelquefois vrai</i>	<i>souvent vrai</i>	<i>très souvent vrai</i>
1. Il y avait quelqu'un dans ma famille à qui je pouvais confier mes problèmes					
2. J'étais critiqué(e) par les membres de ma famille.					
3. J'ai manqué de nourriture					
4. Les membres de ma famille avaient confiance en moi et m'encourageaient dans mes projets.					
5. J'ai été frappé(e) et/ou battu(e) par quelqu'un de ma famille					
6. J'ai dû subvenir à mes propres besoins car il n'y avait personne d'autre pour le faire.					
7. Il y avait beaucoup de disputes et de batailles entre les membres de ma famille					
8. J'ai vécu en foyer de groupe et/ou en famille d'accueil					
9. Il y avait quelqu'un pour prendre soin de moi et me protéger					
10. Il y avait une personne autre qu'un membre de ma famille (un professeur ou un voisin) qui était comme un parent pour moi.					
11. Un membre de ma famille hurlait ou criait après moi					
12. J'ai vu ma mère ou l'un de mes frères ou soeurs se faire frapper ou battre					
13. Il y avait quelqu'un qui voyait à mon départ pour l'école si je n'étais pas malade					
14. Les membres de ma famille me traitaient de « stupide », « paresseux (se) » ou « laid(e) ».					
15. J'ai traîné dans les rues dès l'adolescence ou même plus jeune					
16. Il y avait un membre de ma famille que j'admirais et à qui je voulais ressembler					
17. Mes parents étaient trop ivres ou drogués pour prendre soin des enfants.					
18. J'ai rarement eu l'amour et l'attention dont j'avais besoin.					
19. Les membres de ma famille ont eu des ennuis avec la police.					
20. Il y a eu un membre de ma famille qui m'a aidé à avoir une bonne estime de moi.					
21. J'ai dû me protéger contre un membre de ma famille en me battant, me cachant ou me sauvant.					

	<i>jamais vrai</i>	<i>rarement vrai</i>	<i>quelquefois vrai</i>	<i>souvent vrai</i>	<i>très souvent vrai</i>
22. Il y avait quelqu'un dans ma famille qui désirait me voir réussir.					
23. J'ai dû porter des vêtements sales					
24. J'ai vécu dans plusieurs familles (famille élargie ou famille d'accueil).					
25. Je croyais qu'un de mes frères ou qu'une de mes soeurs était maltraité(e).					
26. Je me sentais aimé(e).					
27. Les ami(e) s que je fréquentais étaient comme ma « vraie famille »					
28. Mon père (beau-père) était rarement présent à la maison.					
29. Mes parents nous traitaient tous également.					
30. J'ai eu le sentiment que mes parents n'avaient pas désiré ma naissance.					
31. J'ai été frappé(e) par un membre de ma famille à un point tel que j'ai dû consulter un médecin ou être hospitalisé(e)					
32. Il y avait un membre de ma famille qui veillait à ce que je sois hors de danger					
33. J'ai été battu(e) par les membres de ma famille au point d'en avoir des bleus ou des marques.					
34. J'ai fait partie d'un « gang ».					
35. Les punitions que j'ai reçues me semblaient justes.					
36. J'ai eu des relations sexuelles avec un adulte ou quelqu'un de beaucoup plus vieux que moi (au moins 5 ans de plus que moi)					
37. Il y avait quelqu'un de plus âgé que moi (un professeur ou un parent) qui m'a servi de modèle positif					
38. J'ai été battu(e) avec une ceinture, un bâton ou une corde (ou tout autre objet dur).					
39. Il n'y avait rien que j'aurais voulu changer dans ma famille					
40. Les membres de ma famille se soûlaient et/ou se droguaient					
41. Il y avait beaucoup d'entraide entre les membres de ma famille					
42. Mes parents se sont séparés et/ou divorcés.					
43. Mes parents me disaient des choses blessantes et/ou insultantes					
44. Je me croyais abusé(e) physiquement					
45. Mes parents essayaient de me tenir éloigné(e) des gens pouvant avoir une mauvaise influence					
46. Il y avait un adulte ou toute autre personne responsable à la maison lorsque j'y étais					
47. J'ai été battu(e) au point qu'un professeur, un voisin ou un médecin s'en soit aperçu					
48. Il y avait un membre de ma famille qui semblait perdre le contrôle de lui-même					
49. Les membres de ma famille m'encourageaient à poursuivre mes études.					

	<i>jamais vrai</i>	<i>rarement vrai</i>	<i>quelquefois vrai</i>	<i>souvent vrai</i>	<i>très souvent vrai</i>
50. Je passais du temps à l'extérieur de la maison sans que personne ne sache où j'étais					
51. Les punitions que j'ai reçues me semblaient cruelles.					
52. Je sentais qu'il y avait un membre de ma famille qui me haïssait					
53. Les membres de ma famille étaient proches les uns des autres					
54. Quelqu'un a tenté de me faire des attouchements sexuels ou tenté de m'amener à poser de tels gestes					
55. J'ai été bousculé(e) par les membres de ma famille					
56. Il y avait assez de nourriture pour chacun					
57. Les membres de ma famille avaient tous certaines tâches à accomplir à domicile					
58. Un membre de ma famille me menaçait de blessures ou de mentir sur mon compte afin que j'aie des contacts sexuels avec lui/elle					
59. J'ai grandi dans un entourage idéal					
60. J'avais peur d'être blessé(e) par un membre de ma famille					
61. Quelqu'un a essayé de me faire faire des gestes sexuels ou de me faire voir des choses sexuelles					
62. Il y avait quelqu'un de ma famille qui croyait en moi					
63. J'ai été maltraité(e)					
64. Je croyais être abusé(e) émotionnellement					
65. Les membres de ma famille ne semblaient pas savoir ou se foutaient de ce que je faisais					
66. Il y avait quelqu'un pour m'amener consulter un médecin lorsque nécessaire					
67. J'avais la meilleure famille au monde					
68. Les membres de ma famille avaient des secrets dont je ne pouvais parler à personne					
69. Je croyais être abusé(e) sexuellement					
70. Ma famille était source de force et de support					

SSD-12

Ce questionnaire concerne les inquiétudes et préoccupations autour de votre santé. Merci de cocher les cases correspondantes à votre état actuel.

	Jamais	Rarement	Parfois	Souvent	Très souvent
Je pense que mes symptômes physiques sont le signe d'une maladie grave					
Je suis très inquiet pour ma santé					
Mes problèmes de santé me gênent dans la vie quotidienne					
Je suis convaincu que mes symptômes sont graves					
Mes symptômes me font peur					
Mes symptômes physiques m'occupent la plupart de la journée					
Certains me disent que mes problèmes physiques ne sont pas sérieux					
Je suis inquiet du fait que mes symptômes physiques ne puissent jamais s'arrêter					
Mes inquiétudes quant à ma santé me prennent beaucoup d'énergie					
Je pense que les médecins ne prennent pas mes symptômes physiques au sérieux					
Je suis inquiet du fait que mes symptômes physiques continuent dans l'avenir					
A cause de mes problèmes physiques, j'ai du mal à me concentrer sur d'autres choses					

Titre en français : Approche clinique dimensionnelle dans les troubles fonctionnels et somatoformes

Résumé (français) :

Les troubles fonctionnels sont définis par des symptômes cliniques sans origine lésionnelle. Ils sont actuellement soit décrits par spécialité médicale, soit psychiatisés. Il n'existe pas à ce jour d'autres modèles de compréhension.

La revue de la littérature réalisée retrouve pourtant d'importants recouvrements entre les différentes dénominations des troubles du registre fonctionnel, qui partagent des caractéristiques cliniques, des facteurs de risque, une physiopathologie et des traitements communs.

L'évaluation d'une population de patients présentant des symptômes fonctionnels est ensuite proposée. Elle retrouve une comorbidité importante entre les différents syndromes fonctionnels et des facteurs de risque communs. Nous discutons un modèle dimensionnel vie entière qui permettrait de mieux décrire ces troubles, dans une volonté de dépasser la dualité physique/psychique. Cette approche permettrait également de personnaliser la prise en charge, alliant médecins généralistes, psychiatres et médecins spécialistes.

Mots clés (français) :

Somatisation ; Troubles somatoformes ; Trouble à symptômes somatiques ; Syndrome de Fatigue Chronique ; Fibromyalgie ; Syndrome de l'Intestin Irritable ; Trouble neurologique fonctionnel ; Physiopathologie

Titre en anglais: Dimensional approach in functional and somatoform disorders

Abstract (English):

Functional disorders are defined by clinical symptoms without lesional origin. They are described by medical specialty or psychiatry. It does not exist other models of understanding.

The literature review found significant overlap between the different denominations of the functional register disorders that share common clinical features, risk factors, pathophysiology and treatment.

The evaluation of patients with functional symptoms is then proposed. We found significant comorbidities between different functional syndromes and common risk factors. We discuss a lifetime dimensional model that would best describe these disorders, in a desire to go beyond the physical / psychological duality. This approach could allow to personalize the management of these patients, combining general practitioners, psychiatrists and specialists.

Keywords (English):

Somatization; Somatoform disorder; Somatic Symptom Disorder; Medically Unexplained Symptoms; Fibromyalgia; Chronic fatigue syndrome; Irritable bowel syndrome; Physiopathology

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**