



HAL
open science

La fibromyalgie

Hanae Driouchi

► **To cite this version:**

| Hanae Driouchi. La fibromyalgie . Sciences pharmaceutiques. 2017. dumas-01557365

HAL Id: dumas-01557365

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01557365v1>

Submitted on 6 Jul 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.

THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 28 JUIN 2017

par

Mademoiselle DRIOUCHI Hanae

Née le 6 avril 1991 à Ain Taoujdate

EN VUE D'OBTENIR
LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

LA FIBROMYALGIE

JURY :

Président : Professeur /Docteur Benjamin GUILLET

Membres : Docteur Sylviane LORTET

Docteur Laurence RICHAUD

ADMINISTRATION :

Doyen : Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Vice-Doyens : M. Jean-Paul BORG, M. Philippe CHARPIOT, M. Pascal RATHELOT

Chargés de Mission : M. David BERGE-LEFRANC, M. François DEVRED, Mme Caroline DUCROS, Mme Pascale BARBIER

Conseiller du Doyen : M. Patrice VANELLE

Doyens honoraires : M. Jacques REYNAUD, M. Pierre TIMON-DAVID, M. Patrice VANELLE

Professeurs émérites : M. José SAMPOL, M. Jean-Pierre REYNIER

Professeurs honoraires : M. Guy BALANSARD, M. Jacques BARBE, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Bernard CRISTAU, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI

Chef des Services Administratifs : Mme Florence GAUREL

Chef de Cabinet : Mme Sandrine NOURIAN

Responsable de la Scolarité : Mme Myriam TORRE

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE :

M. Vincent PEYROT

M. Hervé KOVACIC

GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE : M. Christophe DUBOIS

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETIQUE : M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE :

M. Robert GILLI

Mme Odile RIMET-GASPARINI

Mme Pascale BARBIER

M. François DEVRED

Mme Manon CARRE

M. Gilles BREUZARD

Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE :

M. Eric SEREE-PACHA

Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE :

M. Pascal PRINDERRE

M. Emmanuel CAUTURE

Mme Véronique ANDRIEU

Mme Marie-Pierre SAVELLI

NUTRITION ET DIETETIQUE : M. Léopold TCHIAKPE

A.H.U

CULTURE ET THERAPIE CELLULAIRE : M. Jérémy MAGALON

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS : Mme Caroline MONTET

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Philippe CHARPIOT

PROFESSEURS

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE : M. Philippe CHARPIOT

BIOLOGIE CELLULAIRE : M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE :

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE

Mme Laurence CAMOIN

Mme Florence SABATIER-MALATERRE

MICROBIOLOGIE :

M. Jean-Marc ROLAIN

M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE :

Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE :

Mme Dominique JOURDHEUIL-RAHMANI

M. Thierry AUGIER

M. Edouard LAMY

Mme Alexandrine BERTAUD

Mme Claire CERINI

Mme Edwige TELLIER

M. Stéphane POITEVIN

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE :

Mme Nathalie BARDIN

Mme Dominique ARNOUX

Mme Aurélie LEROYER

M. Romaric LACROIX

MICROBIOLOGIE

Mme Michèle LAGET

M. Michel DE MEO

Mme Anne DAVIN-REGLI

Mme Véronique ROUX

M. Fadi BITTAR

Mme Isabelle PAGNIER

Mme Sophie EDOUARD

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE :

Mme Carole DI GIORGIO

M. Aurélien DUMETRE

Mme Magali CASANOVA

Mme Anita COHEN

BIOLOGIE CELLULAIRE : Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

A.H.U

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE : Mme Sylvie COINTE

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION :

M. Henri PORTUGAL

Mme Catherine BADENS

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES :

M. Philippe GALLICE

CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE –CHIMIE THERAPEUTIQUE :

M. Pascal RATHELOT

M. Maxime CROZET

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE :

M. Patrice VANELLE

M. Thierry TERME

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE :

Mme Evelyne OLLIVIER

PROFESSEURS ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (P.A.S.T.)

GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE : M. Jean-Pierre CALISSI

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE :

Mme Anne FAVEL

Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION :

Mme Elisabeth SCHREIBER-DETURMENY

Mme Catherine DEFOORT

M. Alain NICOLAY

Mme Estelle WOLFF

Mme Elise LOMBARD

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES :

M. David BERGE-LEFRANC

M. Pierre REBOUILLON

CHIMIE THERAPEUTIQUE

Mme Catherine DIANA

Mme Sandrine FRANCO-ALIBERT

Mme Caroline DUCROS

M. Marc MONTANA

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE ET HYDROLOGIE :

M. Armand GELLIS

M. Christophe CURTI

Mme Julie BROGGI

M. Nicolas PRIMAS

M. Cédric SPITZ

M. Sébastien REDON

PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE, HOMEOPATHIE :

M. Riad ELIAS

Mme Valérie MAHIOU-LEDDET

Mme Sok Siya BUN

Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION :

Mme Anne-Marie PENET-LOREC

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES :

M. Thierry ATHUYT

DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE : M. Marc LAMBERT

DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC : M. Philippe BESSON

A.H.U

CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE : Mme Manon ROCHE

ATER

CHIMIE ANALYTIQUE : Mme Camille DESGROUAS

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS

PHARMACIE CLINIQUE : Mme Diane BRAGUER

PHARMACODYNAMIE : M. Benjamin GUILLET

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE : M. Athanassios ILIADIS

TOXICOLOGIE GENERALE : M. Bruno LACARELLE

TOXICOLOGIE DE L'ENVIRONNEMENT : Mme Frédérique GRIMALDI

MAITRES DE CONFERENCES

PHARMACODYNAMIE : Mme Suzanne MOUTERDE-MONJANEL

PHYSIOLOGIE :

Mme Sylviane LORTET

Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL

TOXICOCINETIQUE ET PHARMACOCINETIQUE :

M. Hot BUN

M. Joseph CICCOLINI

Mme Raphaëlle FANCIULLINO

TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE :

M. Pierre-Henri VILLARD

M. Stéphane HONORÉ

Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U

PHARMACODYNAMIE : M. Philippe GARRIGUE

ATER

PHARMACODYNAMIE :

M. Guillaume HACHE

Mme Ahlel BOUHLEL

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Nathalie AUSIAS, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Gérard CARLES, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Nicole FRANCOIS, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier
Mme Christine PENOT-RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire
M. Alain RAGON, Pharmacien-Praticien hospitalier
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

« L'UNIVERSITE N'ENTEND DONNER AUCUNE APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES DANS LES THESES. CES OPINIONS DOIVENT ETRE CONSIDEREES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS. »

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	15
PARTIE I : QU'EST-CE QUE LA FIBROMYALGIE ?.....	17
1. Epidémiologie	17
2. Reconnaissance de la fibromyalgie par la communauté scientifique	17
3. Les symptômes de la fibromyalgie	18
a. La douleur.....	19
b. Le sommeil non réparateur	20
4. Les comorbidités	21
a. La dysautonomie	22
b. Le syndrome du côlon irritable.....	22
c. Un état anxio-dépressif.....	23
5. L'élément déclencheur de la fibromyalgie.....	24
6. Les conséquences de la fibromyalgie sur la vie socio-professionnelle des patients.....	24
PARTIE II : LE DIAGNOSTIC DE LA FIBROMYALGIE	26
1. Les critères de classification de l'ACR 1990.....	27
2. Les critères de classification de l'ACR 2010.....	29
3. Le questionnaire de mesure d'impact de la fibromyalgie	30
PARTIE III - LA PERCEPTION DE LA DOULEUR	31
1. La somesthésie	31
2. La sensibilité algique	31
3. Les récepteurs de la douleur.....	32
4. La genèse des messages nociceptifs.....	34
5. La transmission douloureuse.....	35
6. L'hyperalgésie périphérique et la sensibilisation centrale	36
a. L'hyperalgésie périphérique.....	36
b. La sommation spatiale	37
c. Le wind-up :	38
d. La sensibilisation centrale :	39
7. Les mécanismes de contrôle de la douleur.....	41
a. Les contrôles segmentaires.....	41
b. Les contrôles d'origine supraspinale	43
c. Les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive.....	43
8. Douleur aiguë et douleur chronique.....	43
9. Les différents types de douleurs.....	44

PARTIE IV : LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA FIBROMYALGIE	45
1. L'absence d'anomalie musculaire.....	46
2. Un déconditionnement à l'effort	46
3. Le rôle des hormones sexuelles	47
4. L'hypothèse d'un syndrome de stress post-traumatique (l'hypothèse psychologique)	48
5. Une mauvaise réaction physiologique au stress (l'hypothèse neuroendocrine)	50
6. Un dysfonctionnement du sommeil	52
7. Le rôle de l'hormone de croissance dans la fibromyalgie	53
8. Une perturbation de la sécrétion des médiateurs de la douleur.....	54
a. La substance P	54
b. La sérotonine	55
9. Un désordre de la modulation centrale	56
a. Un état d'hyperalgésie et d'allodynie généralisé	56
b. La sensibilisation de la corne dorsale et le dysfonctionnement des mécanismes inhibiteurs.....	57
c. La vascularisation cérébrale chez le fibromyalgique	59
PARTIE V - UNE PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE	61
1. Les traitements médicamenteux.....	62
a. Les antalgiques	63
b. Les antidépresseurs	64
c. Les antiépileptiques.....	66
d. Les agonistes dopaminergiques	67
e. Les antagonistes du récepteur NMDA	67
f. Les anti-inflammatoires.....	69
g. Les anxiolytiques	69
h. Les hypnotiques	70
i. Une alimentation équilibrée et une supplémentation en vitamines et minéraux.....	71
2. Les traitements non médicamenteux.....	73
a. La reprise d'une activité physique régulière	73
b. Les massages	77
c. La thérapie.....	77
d. Les cures thermales.....	78
e. La cryothérapie corps entier	79
f. La neurostimulation électrique transcutanée.....	81
g. L'acupuncture	83
h. L'ostéopathie	84
i. La relaxation.....	85
j. La musicothérapie	89

k. Les thérapies comportementales et cognitives	89
CONCLUSION.....	90
BIBLIOGRAPHIE.....	91

INTRODUCTION

La fibromyalgie est une affection chronique caractérisée par des douleurs chroniques diffuses et rebelles accompagnées d'une fatigue chronique et de troubles du sommeil (1).

La fibromyalgie a longtemps été considérée comme un trouble mystérieux, à visages multiples. Elle a soulevé tout au long de l'histoire des problèmes de classification qui se sont traduits par la multiplication des noms qui lui ont été attribués.

Le terme de fibrosite, né en 1904 sur une proposition de Sir William Gowers, a longtemps été utilisé dans les pays anglo-saxons jusqu'aux années 80, bien qu'il ne s'agisse ni d'une anomalie du tissu conjonctif ni d'une affection inflammatoire.

D'autres propositions ont vu le jour comme rhumatisme musculaire chronique (1901), fibromyosite nodulaire (1911), myogelose (1919), induration musculaire (1921), myofasciite (1929), neurofibrosite (1929), rhumatisme psychogène (1960). Certaines dénominations se sont inspirées des mécanismes supposés. Sur la base d'une réaction allergique, la fibromyalgie avait donc été appelée toxémie allergique par Rowe en 1930, puis myalgie allergique par Randolph en 1951 et syndrome allergique tension fatigue en 1951 (2).

En 1976, Hench propose de remplacer la dénomination de fibrosite par fibromyalgie qui lui semblait plus appropriée étant donné l'absence de support inflammatoire à cette maladie. Etymologiquement, le terme fibromyalgie est constitué de « fibro », du latin fibra qui signifie fibre, du grec « myo » pour muscle et « algie » pour douleur. Ce nouveau terme a l'avantage de souligner le caractère prédominant de la douleur musculaire. L'année suivante, en 1977, deux canadiens, Smythe et Moldofsky ont adopté cette dénomination qui est encore mondialement utilisée (3). La fibromyalgie est un terme désormais reconnu internationalement. Des centaines de travaux et de publications, des réunions scientifiques, des livres et des chapitres de traités lui sont consacrés.

En 1986, Kahn propose l'appellation de syndrome polyalgique idiopathique diffus qui a le mérite de mettre la lumière sur l'absence d'étiologie précise et de souligner le caractère douloureux de l'affection. Cette appellation n'a malheureusement pas bénéficié d'un consensus international (4).

Certains auteurs distinguent entre fibromyalgie primaire et fibromyalgie secondaire (quand elle est associée à d'autres maladies), cette distinction a longtemps été prônée aux États-Unis mais était loin

d'être admise par tous. En France le terme de fibromyalgie fait référence de manière implicite à son caractère primaire. Dans les autres situations, il s'agit de diagnostics différentiels, plutôt que de fibromyalgie dite secondaire.

L'objectif de ce manuscrit est de faire le point sur les mécanismes physiopathologiques de la fibromyalgie ainsi que sur sa prise en charge thérapeutique. Ainsi, dans la première partie, nous présenterons la fibromyalgie. Puis, dans la deuxième partie, nous décrirons les critères de diagnostic de la fibromyalgie. Dans la troisième partie, nous aborderons les mécanismes neurologiques de la perception de la douleur. Dans la quatrième partie, nous tenterons d'expliquer les mécanismes physiopathologiques de la fibromyalgie. Enfin, dans la cinquième partie, nous passerons en revue les modalités de prise en charge thérapeutique.

PARTIE I : QU'EST-CE QUE LA FIBROMYALGIE ?

1. Epidémiologie

La fibromyalgie touche 1,6% de la population française (5), majoritairement des femmes (6) dans la proportion de 4 femmes pour un homme. La moyenne d'âge de l'apparition de la maladie se situe aux alentours de 40 à 60 ans, mais les jeunes adultes, les adolescents, voire les enfants peuvent en être atteints (7).

Jusqu'à ce jour, l'ensemble des études mettent en évidence la très forte prédominance féminine (plus de 90 % des cas) (5, 6, 7, 8). La population masculine n'est pas épargnée. Cependant, la symptomatologie semble moins sévère avec moins de fatigue matinale et moins de points spécifiques atteints (8).

La prévalence de la fibromyalgie est plus ou moins importante selon les régions du monde. Elle est fréquente au Moyen-Orient et au Maghreb à tel point que les médecins lui attribuent la dénomination franco-arabe « la coulchite ». En revanche, elle semble moins fréquente en Asie et en Afrique subsaharienne (2).

2. Reconnaissance de la fibromyalgie par la communauté scientifique

La fibromyalgie est certainement l'entité dont l'existence même est la plus controversée dans la communauté scientifique rhumatologique. Elle fait encore l'objet de nombreuses polémiques et rencontre un scepticisme parfois agressif. L'absence d'organicité évoquée et le manque d'éléments objectifs explique une grande partie de cette attitude. Toutefois, la fibromyalgie ne peut en aucun cas être considérée comme une simple « construction artificielle », car les malades existent et on ne peut nier la réalité des symptômes ni la souffrance qu'ils entraînent.

Un consensus s'est établi autour des critères fixés en 1990 par l'American College of Rheumatology (ACR). En 1992, la définition officielle fait l'objet de la déclaration consensuelle de Copenhague (9). À cette occasion, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) l'incorpore à la classification internationale des maladies (international classification of diseases) où elle est reconnue et identifiée au chapitre du groupe des maladies non articulaires rhumatismales de cause inconnue sous le code M79.7. (10). En 2005, l'European League Against Rheumatism (EULAR) reconnaît la fibromyalgie

comme une entité douloureuse bien réelle (11).

En France, l'Académie de médecine émet des doutes quant à la légitimité de la considérer comme une maladie en raison du caractère subjectif des troubles invoqués qui ne sont que statistiquement et non individuellement associés, du caractère artificiel et abusif des critères de classification quand on les utilise à tort comme critères de diagnostic, et surtout l'absence de toute anomalie biologique ou anatomo-pathologique susceptible de rendre compte des symptômes déclarés ou d'en garantir l'objectivité (4).

Ainsi, selon le ministère de la santé, la fibromyalgie, dont la présentation, la gravité et l'évolution sont très variables d'un patient à l'autre, ne peut être inscrite sur la liste des affections de longue durée (ALD 30) nécessitant un traitement prolongé, une thérapeutique particulièrement coûteuse et qui permet de prendre en charge les patients à 100 %. En revanche, pour tout cas de fibromyalgie reconnue comme sévère et très invalidante par le service médical et nécessitant des soins coûteux, le patient bénéficie d'une exonération du ticket modérateur (ALD 31). Cette admission est appréciée par le médecin-conseil sur la base des critères de gravité, d'évolutivité ou de caractère invalidant de la maladie, d'une part, et, d'autre part, de la durée prévisible du traitement et de son caractère particulièrement coûteux. Les personnes souffrant de fibromyalgie bénéficient donc d'une prise en charge difficile, laissée au seul jugement des médecins conseils (12). En règle générale, le remboursement n'est pas intégral. L'assuré garde à sa charge le ticket modérateur dont le taux dépend de la nature des soins.

3. Les symptômes de la fibromyalgie

La symptomatologie de la fibromyalgie est assez univoque, dominée par une triade de symptômes chroniques : des douleurs musculaires diffuses accompagnées d'une fatigue souvent intense et de troubles du sommeil (1).

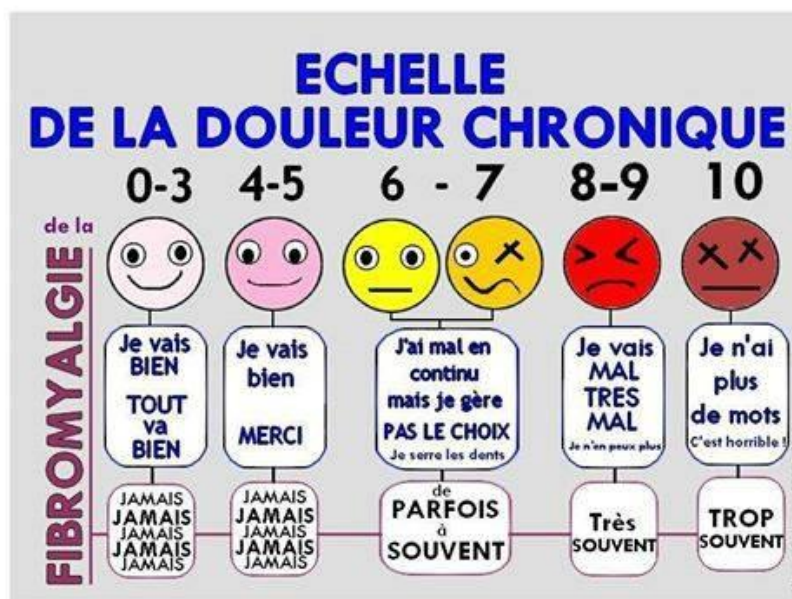


D'autre part, certaines zones de son corps sont plus sensibles au toucher que d'autres, ce qui empêche le patient fibromyalgique d'accomplir les tâches inhérentes au quotidien, aggravant ainsi son état psychologique. Ces symptômes sont accompagnés d'autres troubles, des comorbidités.

Des périodes de remissions sont signalées par 58% des répondants. Elles touchent moins les personnes en obésité sévère (50%) et encore moins les personnes en obésité majeure (47%). Pour ces personnes, la proportion de rémissions fréquentes est environ deux fois plus faible que pour les autres (7).

a. La douleur

La douleur, toujours étendue et diffuse, est le symptôme majeur. Elle débute brutalement ou progressivement et évolue sur un mode chronique.



La douleur est décrite différemment selon les personnes (raideurs, brûlures, piqûres, décharges électriques, crampes, fourmillements ou engourdissements). Elle est surtout à prédominance axiale (région lombaire, fessière, cervicale et dorsale haute), mais peut aussi intéresser les muscles, les articulations et les insertions tendineuses périphériques (hanches, genoux, coudes). Le siège des douleurs est variable d'un individu à un autre, mais reste en revanche identique chez le même patient. Près de 4 personnes fibromyalgiques sur 5 se plaignent de douleurs au cou, dans le bas et/ou le haut du dos (7).

La distinction entre douleur articulaire et musculaire est d'autant plus difficile que les patients ont l'impression d'un gonflement des zones douloureuses et de paresthésies des extrémités en l'absence de tout signe objectif d'atteinte articulaire ou neurologique. La douleur et le manque d'énergie qui affectent les patients atteints de fibromyalgie rendent les gestes les plus simples de la vie insurmontable.

L'intensité des douleurs est variable dans le temps, et peut être aggravée par les efforts, le froid, l'humidité, le surmenage, le stress, les soucis, les changements climatiques, les positions longtemps maintenues dans la vie professionnelle ou les activités ménagères, le repos prolongé ou l'inactivité le manque de sommeil, et s'accompagne de raideur matinale. Le repos apporte habituellement un soulagement, bien que l'on note parfois des paroxysmes nocturnes (1).

Les facteurs améliorants cités les plus souvent par les patients sont le repos allongé dans le calme (mais pas trop prolongé, une occupation physique, mentale, professionnelle, une activité sportive modérée (marche, natation) et une activité associative ou artistique gratifiante (13).

b. Le sommeil non réparateur

Les troubles du sommeil sont présents chez la quasi-totalité des patients souffrant de fibromyalgie. Le sommeil est de mauvaise qualité, léger, fragmenté, entrecoupé par de nombreux réveils nocturnes pouvant expliquer la survenue de certains symptômes, tels que la fatigue générale et les douleurs diffuses. Le réveil est souvent précoce, le patient se lève fatigué avec une impression de sommeil non réparateur (13, 14).

Il est quelquefois possible de rencontrer, en plus du syndrome fibromyalgique, un syndrome des jambes sans repos et un syndrome d'apnée du sommeil, susceptible de s'accompagner d'assoupissement, de demi-sommeil durant la journée (7, 16, 17).

Les examens polysomnographiques ont mis en évidence une diminution du sommeil lent profond chez les patients fibromyalgiques, et plus précisément de la phase IV (18). Cette phase est une face de relaxation au cours de laquelle normalement, les muscles doivent se détendre. Des études expérimentales obtenues chez l'homme et chez l'animal montrent qu'il existe des relations entre les troubles de la physiologie du cycle veille-sommeil et les douleurs musculosquelettiques diffuses, la fatigue chronique et la souffrance psychologique chez les patients qui sont atteints de maladies

comportant des douleurs ou une fatigue inexplicables, en l'occurrence la fibromyalgie et le syndrome de fatigue chronique (19).

Les troubles du sommeil sont constants mais l'insomnie, en soi, n'apparaît que très rarement parmi les motifs de consultation, au point qu'on a parlé d'un « insomniateur qui s'endormirait sans problème ». On constate souvent, dans un premier temps, une hypersomnie réactionnelle volontaire. Tout se passe comme si la fatigue induisait, chez le malade, une « volonté de dormir plus » qui risque d'aboutir secondairement au cercle vicieux de l'insomnie. La somnolence diurne compensatrice qui s'en suit peut perturber la vie sociale et professionnelle (17).

a. La fatigue

La fatigue est difficile à mesurer. Le terme de fatigue désigne à la fois un sentiment vécu, n'apparaissant qu'à travers le récit personnel de celui qui l'a ressenti, et un ensemble de signes notés et enregistrés par un observateur impartial. Cette dualité permet d'opposer la fatigue subjective et la fatigue objective. Seule cette dernière peut être réellement définie avec précision par l'examineur.

La fatigue générale est également un des symptômes majeurs signalée par plus de 90 % des patients fibromyalgiques (20). En effet, les patients, au cours de cette affection, se plaignent souvent d'une sensation de fatigue intense, fatigue concernant les muscles dans la majorité des cas. Le patient se sent handicapé pour effectuer ses activités quotidiennes. La fatigue est ressentie le matin, puis s'améliore dans la journée et réapparaît le soir. Elle se traduit par la difficulté de poursuivre un effort ou de garder une même position plusieurs minutes d'affilé. Elle est peu sensible au repos (21).

4. Les comorbidités

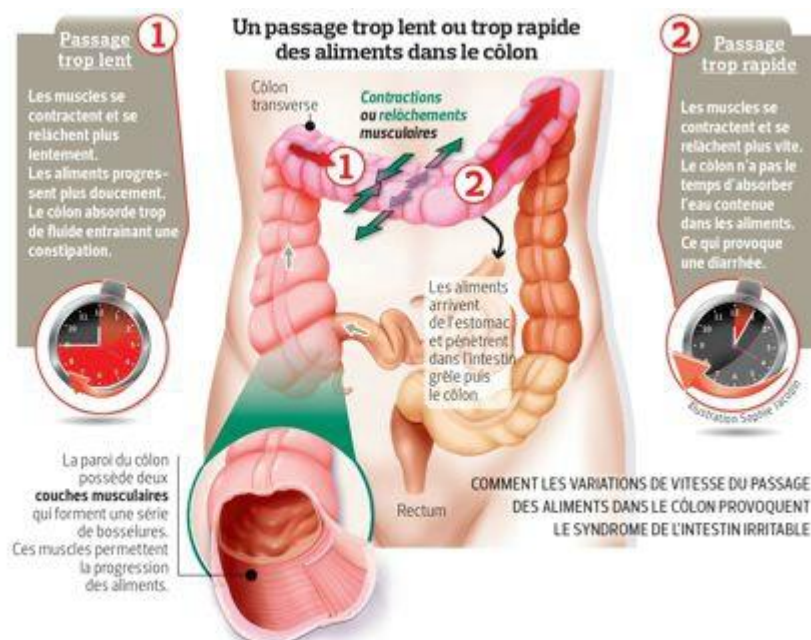
La fibromyalgie s'accompagne de diverses manifestations comme des troubles digestifs, notamment le syndrome du côlon irritable, des douleurs pelviennes, des troubles génito-urinaires, troubles de la mémoire et de la concentration, des céphalées à type de migraine ou de céphalée de tension, hypersensibilité au bruit, à la lumière, aux changements thermiques, une dystonie temporo-mandibulaire et une dysautonomie avec hypotension orthostatique, un état anxio-dépressif plus souvent consécutif à la maladie (3, 7).

a. La dysautonomie

Le terme dysautonomie signifie qu'il existe un fonctionnement anormal du système nerveux autonome. En pratique, c'est-à-dire au cours de la consultation médicale et plus précisément de l'examen physique du patient fibromyalgique, on constate la présence d'anomalies de la circulation cutanée, plus précisément de la microcirculation. Ces perturbations se caractérisent par une vasoconstriction. Ce phénomène est susceptible d'expliquer la sensibilité accrue des points caractéristiques (points de Yunus) de la fibromyalgie. L'hypotension orthostatique, c'est-à-dire le fait que le patient présente une chute de sa pression artérielle de la position allongée à la position debout par exemple, est également significatif de la perturbation du fonctionnement de son système nerveux autonome.

b. Le syndrome du côlon irritable

On retrouve très fréquemment des troubles digestifs dans la fibromyalgie. D'après une étude de Veale D et al, les patients fibromyalgiques présentent un tableau d'intestin irritable dans 70 % des cas, et 65 % des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable ont aussi une fibromyalgie (22).

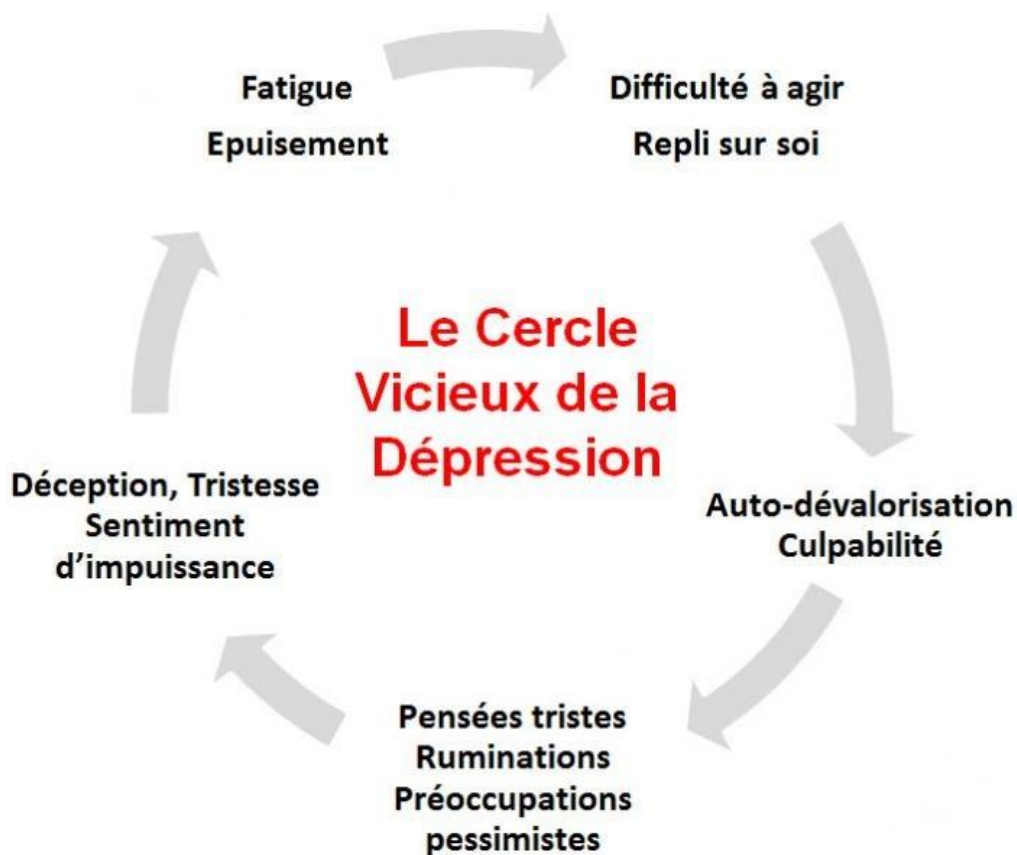


En 2004, Pimentel et al a étudié la prolifération bactérienne dans l'intestin grêle de patients fibromyalgiques, de patients colopathes et de témoins sains à l'aide d'un test respiratoire au lactulose. La totalité des patients souffrant de fibromyalgie ont obtenu un résultat anormal au test respiratoire

au lactose, la majorité (84 %) des patients atteints du syndrome de l'intestin irritable, mais seulement 20 % des patients du groupe témoin. Chose intéressante, la quantité d'hydrogène produite au cours du test respiratoire au lactulose semblait être en corrélation directe avec l'intensité des douleurs chez les patients souffrant de fibromyalgie, en ce sens que plus la quantité d'hydrogène était élevée, plus intense était la douleur somatique (23).

c. Un état anxio-dépressif

Dans une étude réalisée par Aguglia et al en 2011, la plupart des patients fibromyalgiques, soit 83,3% souffrent également d'un syndrome dépressif associé à diminution du seuil de la perception de la douleur et à une diminution de la qualité de vie. Ce constat est relativement ambigu dans la mesure où il est quasiment impossible de pouvoir déterminer si le syndrome anxio-dépressif est directement un effet somato-psychique de la maladie ou s'il en est le facteur déclenchant (24).



5. L'élément déclencheur de la fibromyalgie

Selon une enquête française réalisée en 2014, il y a eu un élément déclencheur de la fibromyalgie chez 72,6 % des patients fibromyalgiques. Pour la moitié d'entre eux, cet élément est arrivé de façon progressive, pour l'autre moitié de façon brutale. La modalité de déclenchement est liée à l'âge d'apparition des premiers symptômes. La façon brutale est plus fréquente pour les personnes qui ont ressenti les premiers signes de la fibromyalgie avant 30 ans ou après 60 ans (7).

Près de 32,4 % des patients signalent que l'élément déclencheur est à la fois psychologique et physique, ce qui signifie que pour eux l'origine de la fibromyalgie est multiple (7).

Parmi les répondants n'ayant signalé qu'un type d'élément déclencheur, on constate en croisant la nature de l'élément déclencheur avec son mode de survenue que l'élément déclencheur physique opère de manière brutale dans 59,4 % des cas et l'élément de nature psychologique de manière progressive dans 52,5% des cas (7).

Un niveau socioéconomique défavorable, une charge de travail physique élevée, un faible niveau d'instruction ou encore un statut de divorcé représentent quelques facteurs liés positivement à l'existence d'une fibromyalgie.

6. Les conséquences de la fibromyalgie sur la vie socio-professionnelle des patients

La fibromyalgie plonge les patients qui en souffrent dans une détresse physique et psychologique qui laisse plus d'un médecin perplexe. La fibromyalgie est actuellement en France au centre d'une polémique concernant globalement les patients et de plus en plus le corps médical. Ce dernier possède une formation insuffisante concernant cette affection inclassable pour l'instant. Les spécialistes semblent souvent se renvoyer la balle et le patient se sent ainsi abandonné, ce qui n'arrange pas son état de santé. Les patients se heurtent souvent à beaucoup de scepticisme. Bon nombre d'entre eux se plaignent de ne pas être compris par les médecins conseil de l'assurance maladie qui semblent ne pas prendre en considération leurs dossiers cliniques, malgré le décret concernant cette maladie (7). Les difficultés de reconnaissance du statut de malade sont nettement plus fréquentes chez les personnes avec un faible niveau de revenus, ce qui constitue un témoignage supplémentaire des inégalités sociales de santé. Pour les personnes atteintes de fibromyalgie, le plus importantes est d'être cru et reconnu comme malade (12).

La souffrance du patient atteint de fibromyalgie, nul ne la voit, ni la perçoit, en dehors des dires du malade. Près de 80% des patients fibromyalgiques sont déprimés, ce qui alimente le cercle vicieux de la croyance en la nature psychosomatique de la fibromyalgie. De plus, la douleur et la fatigue ne répondent pas toujours bien aux différents traitements (3, 24).

La quasi-totalité des arrêts de travail accordés aux personnes souffrant de fibromyalgie ne sont d'ailleurs donnés qu'avec le diagnostic de syndrome dépressif ou dépression nerveuse sévère. En effet, une des conséquences de cette maladie est qu'elle peut mener à une perte d'autonomie et à l'impossibilité partielle ou totale d'exercer une activité professionnelle parce que la condition des patients est changeante et que certaines journées, il leur est carrément impossible de penser à travailler (7, 12, 13).

Le retentissement sur la vie professionnelle peut varier selon le type de travail, intellectuel ou manuel, demandant une attention soutenue (comme l'enseignement, la comptabilité, l'informatique, etc...), incluant ou non un déplacement dans le local, exigeant certains gestes ou postures pénibles (notamment pour les coiffeurs et les dentistes, etc...). Les patients ressentent dans leur travail une grande fatigabilité, un ralentissement des gestes, une grande maladresse, des troubles de mémoire et des difficultés de concentration (13).



Le retentissement sur la vie sportive est également drastique. Dans 44 % des cas, elle est devenue inexistante, ou bien aménagée dans 31 % des cas avec des activités modérées (marche, natation,

etc...). On parle de déconditionnement à l'effort (13). L'activité physique la plus répandue est de loin la marche, suivie par le jardinage, la balnéothérapie, la natation et le vélo d'appartement (7).

Le retentissement sur la vie familiale et sociale est très important. 63 % des malades éprouvent des difficultés sévères pour la tenue de la maison, les soins aux enfants, les travaux de jardin ou de bricolage. Dans 54 % des cas, les relations familiales avec les proches sont gravement perturbées. Quant à la vie sociale, une grande part des malades (73 %) y renoncent, délaissant ainsi sorties, réceptions, voyages ou vie associative. Ils s'éloignent peu à peu de leurs amis, et sont en proie à des difficultés financières parfois dramatiques. Cela étant, le réconfort trouvé auprès de l'entourage et d'autres personnes confrontées à la maladie est d'une grande aide pour ne pas se décourager et essayer les différentes options thérapeutiques proposées par le médecin. Lutter contre l'isolement reste un atout fondamental dans cette maladie (13).

Le ministère de la santé, conscient des délais importants de diagnostic, des inégalités de sa reconnaissance au niveau régional et de la prise en charge variée de ce syndrome, s'est saisi de ce sujet en 2015 en sollicitant l'institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM) pour une expertise collective. Il convient en effet de disposer d'informations actualisées sur ce problème de santé. Cette expertise collective donnera notamment des pistes pour permettre une prise en charge adaptée et une meilleure prise en compte du retentissement du syndrome fibromyalgique sur la vie sociale et professionnelle des patients. La procédure devrait être finalisée par un rapport public début 2018 (25).

PARTIE II : LE DIAGNOSTIC DE LA FIBROMYALGIE

Une personne ne peut avoir un diagnostic de fibromyalgie à moins d'avoir pris l'effort de voir un clinicien qui est prêt à faire ce diagnostic. Une douleur intense et durable peut rendre difficile la relation avec le patient. Il faudra savoir être disponible pour écouter et créer le climat de confiance indispensable à une relation de qualité (mise en confiance, réassurance, croyances dans l'efficacité des propositions thérapeutiques...). La relation est toujours facilitée lorsque le thérapeute montre clairement au patient qu'il croit à sa douleur et qu'il fait preuve d'empathie.

Le diagnostic est posé en moyenne 6 ans après l'apparition des premiers symptômes. L'âge moyen au moment du diagnostic est de 43 ans. Le diagnostic est le plus souvent établi par un rhumatologue dans 54 % des cas, par un médecin généraliste dans 37 % des cas et par un centre antidouleur dans

22 % des cas (7).

Actuellement, il n'existe pas d'examen fiable et reconnu à 100 % pour diagnostiquer la fibromyalgie. La principale difficulté réside dans l'absence de toute anomalie biologique, radiologique ou histologique détectable. Entre autres, on n'observe aucune inflammation (protéine C réactive et vitesse de sédimentation normales), aucun signe immunologique (pas d'anticorps anti-noyaux, sérologie rhumatoïde négative). Les enzymes musculaires (créatine-phosphokinase et transaminases) ont des taux normaux, de même que la calcémie, la phosphorémie, la TSH et la T4 (3). De plus, la médecine ne dispose pas de moyens objectifs afin de quantifier la douleur.

Le diagnostic de fibromyalgie sera toujours posé après l'exclusion d'autres affections objectives (une pathologie rhumatismale, une maladie systémique, un trouble endocrinien, une anomalie du métabolisme calcique, une néoplasie sous-jacente). Les investigations devront, notamment, écarter diverses myalgies métaboliques, toxiques ou inflammatoires.

1. Les critères de classification de l'ACR 1990

Des critères de classification ont été établis par l'American College of Rheumatology en 1990 (26). Ces critères proposés à titre diagnostique sont utilisés dans la plupart des consensus professionnels et des recommandations de bonnes pratiques. L'existence d'un syndrome fibromyalgique doit être reconnu quand existent conjointement deux critères :

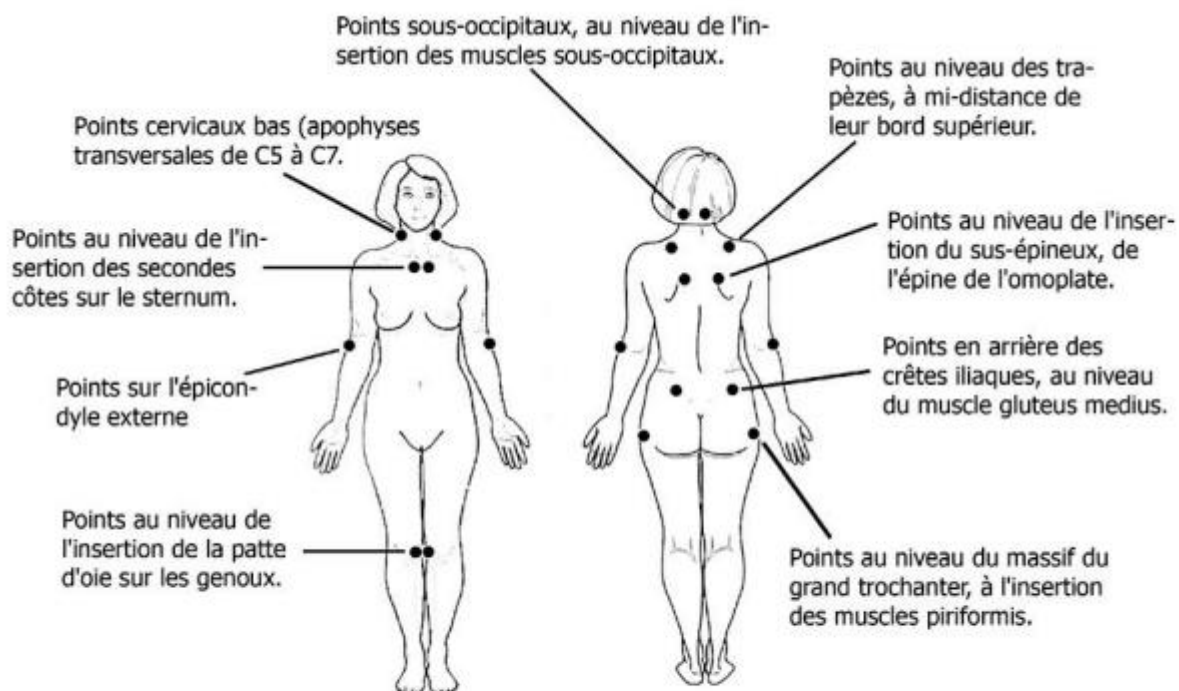
- 1) Une douleur diffuse d'une durée d'évolution d'au moins trois mois. La douleur est considérée comme diffuse lorsque toutes les caractéristiques suivantes sont présentes :
 - Une douleur des deux côtés du corps,
 - Une douleur au-dessous et au-dessus de la taille,
 - Une douleur du squelette axial (rachis cervical ou partie antérieure du thorax ou rachis thoracique ou rachis lombaire) ;

- 2) Des points douloureux à la pression (points de Yunus), localisés très précisément dans cette classification :

Au moins 11 des 18 points préalablement définis doivent être douloureux sous une pression digitale d'environ 4 kg par cm², ce qui en pratique correspond à une palpation qui permet de blanchir l'ongle.

Les 18 sites répertoriés sont les suivants :

- Occipital : à l'insertion occipitale des muscles sous-occipitaux (à droite et à gauche) ;
- Cervical bas : à la partie antérieure des espaces intertransversaires à C5-C7 (à droite et à gauche) ;
- Trapézien : à la partie moyenne du bord supérieur du muscle (à droite et à gauche) ;
- Sus-épineux : à l'insertion au-dessus de l'épine de l'omoplate, près du bord interne (à droite et à gauche) ;
- Deuxième côte : à la partie supérieure, à côté de la jonction chondrocostale (à droite et à gauche) ;
- Epicondylien : à 2 cm au-dessous des épicondyles (à droite et à gauche) ;
- Fessier : au quadrant supéro-externe de la fesse (à droite et à gauche) ;
- Trochantérien : en arrière de la saillie du grand trochanter (à droite et à gauche) ;
- Genou : en regard du coussinet graisseux interne, près de l'interligne articulaire (à droite et à gauche).



Points douloureux spécifiques dans la fibromyalgie (« J'ai mal partout » Dr Ph.G.Besson, Jouvence Editions)

Cette méthode de diagnostic présente des limites puisqu'elle prend en compte seulement la douleur et néglige les autres symptômes qui accompagnent la douleur. Le nombre de points douloureux est très variable, notamment d'un jour à l'autre et selon le degré d'anxiété. Il exclue les patients

possiblement fibromyalgiques qui ont un score inférieur à 11. En effet, il est possible d'avoir une fibromyalgie sans répondre parfaitement aux critères ACR 1990. De plus, l'appréciation des points douloureux nécessite un médecin expérimenté. Les 11 points douloureux peuvent être trouvés chez des sujets qui n'expriment pas de plainte douloureuse. Le choix des points douloureux comme critère principal a donc comme inconvénient de limiter le diagnostic aux formes les plus sévères quant au critère douleur, et de ne pas prendre en compte le retentissement de la douleur et des autres symptômes sur le fonctionnement de la personne. De plus, ces critères ne permettent pas de mettre en évidence une amélioration des symptômes et une diminution de la douleur au niveau des sites retenus par l'American College of Rheumatology.

2. Les critères de classification de l'ACR 2010

En 2010, l'American College of Rheumatology a mis au point une méthode alternative de diagnostic fondée sur la prise en compte d'un ensemble de symptômes décrits par les patients ainsi que leur sévérité (27). Cette méthode ne recourant pas à l'identification de points douloureux par l'examen clinique est destinée en particulier aux médecins généralistes et permet un suivi longitudinal des patients. Elle aboutit à suspecter un syndrome fibromyalgique, puis à le confirmer, une fois réalisées les investigations utiles à l'élimination d'autres maladies. Ces critères ne se substituent pas, à ce jour, aux critères de diagnostics de 1990.

Cette nouvelle méthode de diagnostic comprend deux auto-évaluations par le patient durant une semaine :

- Une auto-évaluation de la présence ou l'absence de douleur au niveau de 19 sites corporels. Cette auto-évaluation nommée **Widespread Pain Index** est quantifiée de 0 à 19.
- Une auto-évaluation de la sévérité des symptômes nommée **Symptom Severity Scale Score** comportant les trois symptômes les plus fréquents : la fatigue, la sensation de non-repos au réveil et l'existence de symptômes cognitifs ainsi qu'une longue liste de symptômes somatiques divers. Chaque symptôme est quantifié de 0 à 3. Le score de sévérité des symptômes correspond à la somme de chacun de ces 4 scores (score final allant de 0 à 12).

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

- Un Widespread Pain Index supérieur ou égal à 7 et un Symptom Severity Scale Score supérieur ou égal à 5 ou bien un Widespread Pain Index entre 3 et 6 et un Symptom Severity

Scale Score supérieur ou égal à 9 ;

- La présence des symptômes à la même intensité depuis au moins 3 mois ;
- L'absence d'une autre maladie qui pourrait expliquer la douleur.

Le score de sévérité des trois symptômes fatigue, sensation de non-repos au réveil et symptômes cognitifs serait particulièrement adaptée au suivi des symptômes des patients dans le temps. Etant donné qu'ils n'exigent pas un examen médical, ces critères d'auto-évaluation modifiés de 2010 peuvent être utilisés pour déterminer la prévalence de la fibromyalgie dans une population donnée.

3. Le questionnaire de mesure d'impact de la fibromyalgie

En 1991, un questionnaire a été mis au point afin de mesurer le retentissement du syndrome fibromyalgique sur les capacités fonctionnelles du patient : le Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ). Ce questionnaire mesure l'activité physique, le retentissement de la maladie sur la capacité de travail, la dépression, l'anxiété, le sommeil, la douleur, la raideur matinale, la fatigue et la sensation de bien-être. Il permet d'adapter le traitement au degré de dépendance de la personne et d'en évaluer les effets dans le temps. Il permet également de mesurer l'évolution de l'état des patients dans le temps. Il comporte 10 items auxquels répondent les patients en trois à cinq minutes. Le score maximal possible est de 100. Le score moyen chez les fibromyalgiques est de 50 et les patients qui ont une atteinte sévère ont un score supérieur ou égal à 70 (28, 29).

Une version modifiée du Fibromyalgia Impact Questionnaire prenant en compte les problèmes de cognition et les facteurs d'environnement est proposée en 2009. Le Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR) comporte des questions sur les mêmes domaines que le FIQ original avec en plus des questions portant sur la mémoire, l'équilibre et la sensibilité à certains facteurs de l'environnement (bruits, lumière forte, odeurs, froid). Tous les items sont notés sur une échelle numérique de 0 à 10 (30).

L'annonce de la maladie a provoqué le plus souvent un soulagement chez les patients fibromyalgiques. Ce taux est encore plus fort chez les plus jeunes (56,7%). Cela est sans doute dû au fait de pouvoir mettre un nom sur sa maladie et d'être enfin reconnu comme malade. Cependant, dans deux cas sur cinq, le soulagement était accompagné d'un sentiment d'inquiétude.

PARTIE III - LA PERCEPTION DE LA DOULEUR

1. La somesthésie

Un organisme vivant est en perpétuel échange avec son environnement dont il reçoit de nombreuses informations sensorielles. La somesthésie (du grec « *soma* » qui signifie le corps et « *aisthesis* » qui signifie la sensation) concerne différentes stimulations d'origine cutanée et somatique donnant lieu à des perceptions conscientes (31). Elle comprend quatre modalités principales :

- Le tact qui repose sur la détection de stimuli mécaniques par des mécanorécepteurs cutanés et sous-cutanés répartis à la surface du corps ;
- La température qui repose sur la détection de stimuli thermiques par des thermorécepteurs répartis à la surface du corps ;
- La douleur qui repose sur la détection de stimuli mécaniques, électriques, chimiques ou thermiques par des nocicepteurs répartis à la surface du corps ;
- La proprioception qui repose sur la détection de stimuli mécaniques comme l'étirement et la tension par des mécanorécepteurs localisés dans les muscles et les articulations.

2. La sensibilité algique

Selon l'International Association For the Study of Pain (IASP), la douleur est définie comme « une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes évoquant une telle lésion ». Cette définition met explicitement l'accent sur la variabilité de la relation entre lésion et douleur et intègre les dimensions sensorielle, affective et cognitive de l'expérience douloureuse. C'est un phénomène perceptif, neuropsychologique. La composante sensorielle désigne la tonalité affective désagréable, pénible, difficilement supportable, voire l'état d'anxiété qui accompagne la douleur. Cette composante de la douleur ne doit pas être oubliée car c'est elle qui a des effets rapidement déstabilisants chez le patient et qui impose un traitement symptomatique, une fois l'alarme donnée (32).

Le terme nociception (du latin « *nocere* » qui signifie nuire) a été introduit par Sherrington pour désigner le système physiologique qui permet de détecter les stimulations susceptibles de menacer l'intégrité de l'organisme. La fonction biologique de la nociception est celle d'un signal d'alarme, utile à la protection de l'organisme, qui détermine un ensemble de réflexes et de comportements protecteurs (réflexe de retrait, immobilisation de la région lésée, comportement d'évitement) (32).

La même agression, provoquant la même lésion anatomique apparente, peut entraîner des sensations et des conséquences fonctionnelles tout à fait différentes voire opposées chez deux patients distincts. Par ailleurs, un même individu ne réagit pas toujours de manière univoque à la douleur. Son seuil de tolérance à la douleur peut varier en fonction des circonstances de sa vie. Ainsi, il peut par exemple développer une résistance exceptionnelle dans des conditions extrêmes (blessure de guerre, blessure lors d'un match de rugby...) (32).

3. Les récepteurs de la douleur

Les récepteurs de la douleur appelés *nocicepteurs* sont des terminaisons faiblement myélinisées ou amyéliniques de fibres présentes dans les tissus cutanés, musculaires, articulaires et dans la paroi des viscères (33).

Au niveau cutané, on distingue deux catégories de nocicepteurs qui répondent à différents stimuli nociceptifs :

- Les mécanorécepteurs correspondants aux terminaisons des fibres fines (diamètre 1 à 5 μm) peu myélinisées $A\delta$ qui ne répondent qu'à des stimuli mécaniques intenses comme une piqûre, un pincement ou un étirement de la peau. Ils ne répondent pas aux stimuli thermiques ou chimiques. Ils transmettent une douleur rapide (conduction de 5-30 m/s), bien localisée à type de piqûre (33).
- Les nocicepteurs polymodaux correspondent aux terminaisons des fibres fines (0,2-1,5 μm) non myélinisées C qui répondent aux stimuli mécaniques, thermiques ($T > 42^\circ\text{C}$) et chimiques (substances algogènes), donc à toutes les modalités des stimulations nociceptives. Ils transmettent une douleur tardive (conduction lente de 0,5-2 m/s), diffuse, à type de brûlure. La plupart de ces nocicepteurs sont silencieux à l'état normal et sont fortement activés dans les processus inflammatoires. Leur seuil d'activation est abaissé. La réponse est amplifiée par un processus appelé sensibilisation, par exemple lorsqu'un stimulus nociceptif est répété au cours de l'inflammation (33).

L'existence de ces deux catégories de fibres $A\delta$ et C, permet d'expliquer chez l'homme le phénomène de **double douleur** déclenché par l'application d'un stimulus nociceptif bref mais intense. La première douleur, à type de piqûre, est bien localisée. Elle apparaît rapidement après le stimulus et correspond à l'activation des nocicepteurs $A\delta$. La seconde, souvent à type de brûlure, survient plus

tardivement, environ 0,7 à 1,2 secondes après le stimulus. Elle est diffuse, mal localisée, et correspond à l'activation des nocicepteurs C (33).

La densité de l'innervation cutanée compte en moyenne un minimum de 6000 terminaisons libres par cm². Bien que variable d'un territoire à un autre, la répartition des nocicepteurs est relativement homogène au niveau cutané, ce qui permet de localiser sans difficulté aussi bien la douleur que les autres sensations somesthésiques (33).

Au niveau musculaire, les nocicepteurs répondent à la pression exercée sur les muscles et à différentes substances libérées localement lors de l'ischémie ou de lésions tissulaires. Ce sont les terminaisons des fibres fines myélinisées du groupe III ou non myélinisées du groupe IV, qui sont l'équivalent pour les muscles, des fibres nerveuses A δ et C (33).

Au niveau des articulations, les nocicepteurs sont silencieux à l'état normal. Leur rôle devient important en cas d'inflammation de l'articulation. Ils sont surtout localisés dans la capsule de l'articulation. Ce sont des terminaisons de fibres de petit calibre des groupes III et IV (33).

Au niveau des viscères, ce sont des mécano-nocicepteurs sensibles à la distension mécanique pour les organes creux et des nocicepteurs polymodaux qui répondent aussi aux stimuli chimiques et/ou thermiques. Les viscères pleins (foie, pancréas) sont insensibles, sauf lorsqu'il y a distension de la capsule. Ce sont là encore des terminaisons de fibres fines A δ et C(33).

Ainsi, l'influx douloureux est véhiculé par deux grandes voies :

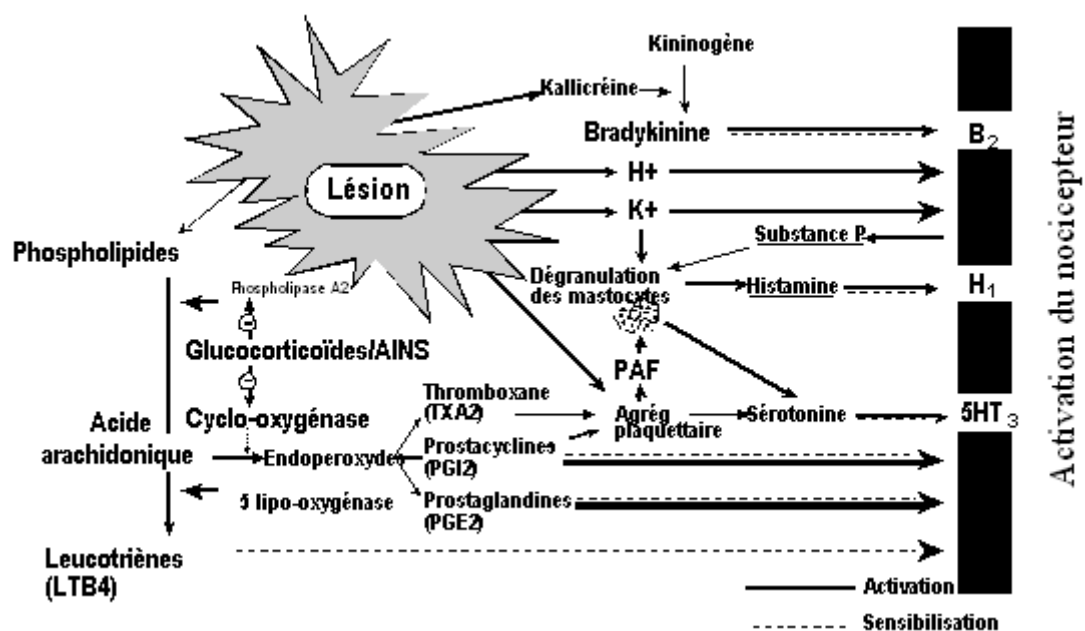
- L'une correspond à la douleur rapide véhiculée par les fibres A δ responsable de la douleur localisée et précise capable de discriminer la topographie, la qualité. Elle rejoint le thalamus latéral par le faisceau néo-spino-thalamique puis le cortex sensitif avec les aires S1 et S2 (voie de la sensation).
- L'autre est celle de la douleur tardive diffuse véhiculée par les fibres C amyéliniques, responsables de la douleur diffuse lente. Après un relais au niveau des structures du tronc cérébral, l'information douloureuse rejoint le thalamus médian, puis les structures limbiques et le cortex frontal (voie de l'émotion et du comportement).

Cette dichotomie entre un système qualitatif d'analyse rapide spatio-temporelle de la douleur et un système lent véhiculant la douleur diffuse se retrouve à tous les étages de la transmission sensitive nociceptive.

4. La genèse des messages nociceptifs

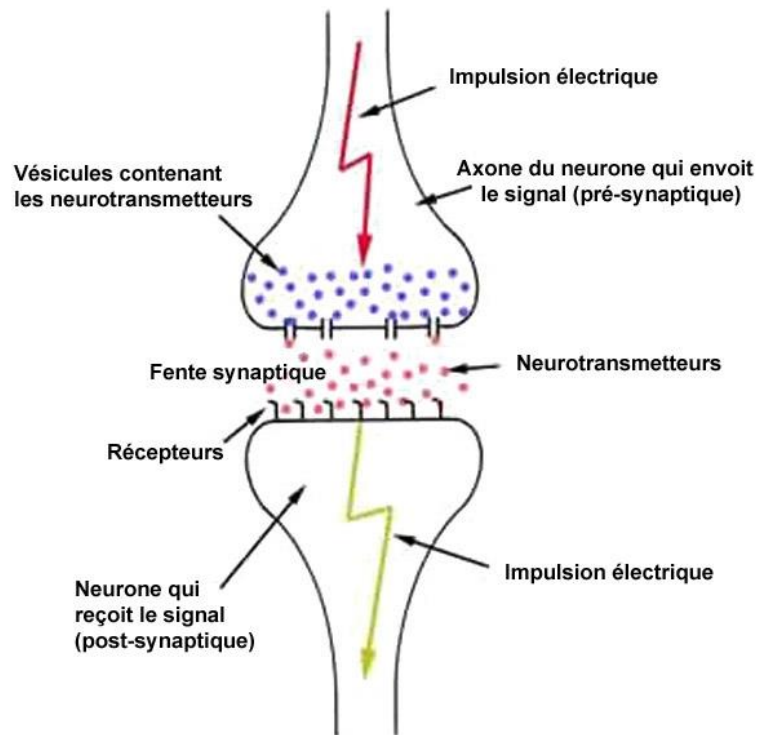
Les mécanismes de la genèse des messages nociceptifs ne sont pas élucidés entièrement. Le message nociceptif peut être généré par des stimuli mécaniques, thermiques, électriques ou chimiques. De nombreuses substances chimiques algogènes sont sécrétées. Elles proviennent des tissus lésés ou des cellules impliquées dans les processus inflammatoires souvent associés (32, 33). Elles forment ce qu'on appelle la « soupe inflammatoire » avec :

- Les ions potassium K^+ et hydrogène H^+ , libérés par les cellules lésées elles-mêmes, qui ont un effet dépolarisant (à l'origine de la douleur musculaire générée par la fermeture rythmique du poing en présence d'un brassard qui comprime le bras) ;
- La bradykinine et différentes kinines, libérées à partir des kininogènes par les kininogénases activées par la nécrose tissulaire. Ces kinines sont ensuite dégradées par des kininases tissulaires. La bradykinine est l'une des plus puissantes substances algogènes ;
- La sérotonine et l'histamine issues de la dégranulation des mastocytes ;
- Les leucotriènes et surtout les prostaglandines qui sensibilisent les nocicepteurs à l'action d'autres substances et sont synthétisées par les cyclo-oxygénases (COX), surtout au cours de l'inflammation ;
- L'adrénaline, différentes cytokines, des neurokinines (dont la substance P) et différents peptides (VIP, CGRP, etc.) libérées lors de l'inflammation ou lors d'une lésion qui augmentent l'excitabilité des nocicepteurs.



5. La transmission douloureuse

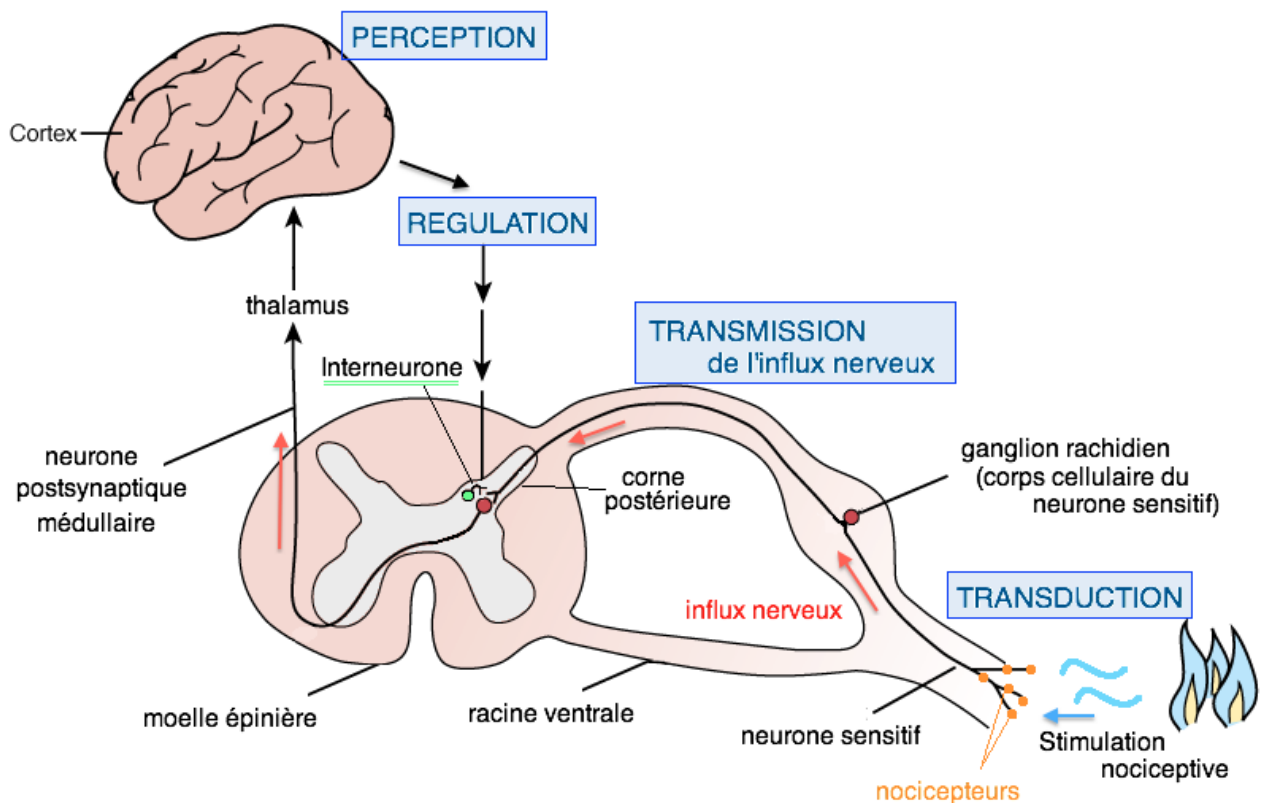
Les neurones possèdent une activité électrique complexe, et sont capables de donner naissance à des potentiels d'action qui se propagent. Cette activité électrique se transmet de neurone en neurone grâce à des zones de communications, appelées synapses. L'influx qui parcourt le premier neurone en vue d'informer le second va permettre la libération de substances chimiques, les neurotransmetteurs, dans la fente synaptique (34).



La transmission douloureuse est un phénomène complexe impliquant des mécanismes électrophysiologiques et neurochimiques, où trois étapes vont se succéder (34) :

- L'élaboration de l'influx au niveau du nocicepteur et sa transmission dans la fibre nerveuse périphérique ;
- Le relais et la modulation au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière. Toutes les fibres périphériques afférentes (dendrites du premier neurone) possèdent un corps cellulaire situé dans le ganglion rachidien. Elles rejoignent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures. Le message douloureux arrive dans la corne dorsale de la moelle épinière et fait le relais avec le neurone de deuxième ordre qui gagne le thalamus.
- C'est au niveau du thalamus et du cortex cérébral qu'a lieu la sensation ou conscience de la douleur. L'intégration au niveau du cerveau transforme l'influx nerveux en message conscient : sensation douloureuse avec une composante sensori-discriminative (intensité, localisation,

durée du stimuli nociceptif), et une composante émotionnelle et affective désagréable.



6. L'hyperalgésie périphérique et la sensibilisation centrale

a. L'hyperalgésie périphérique

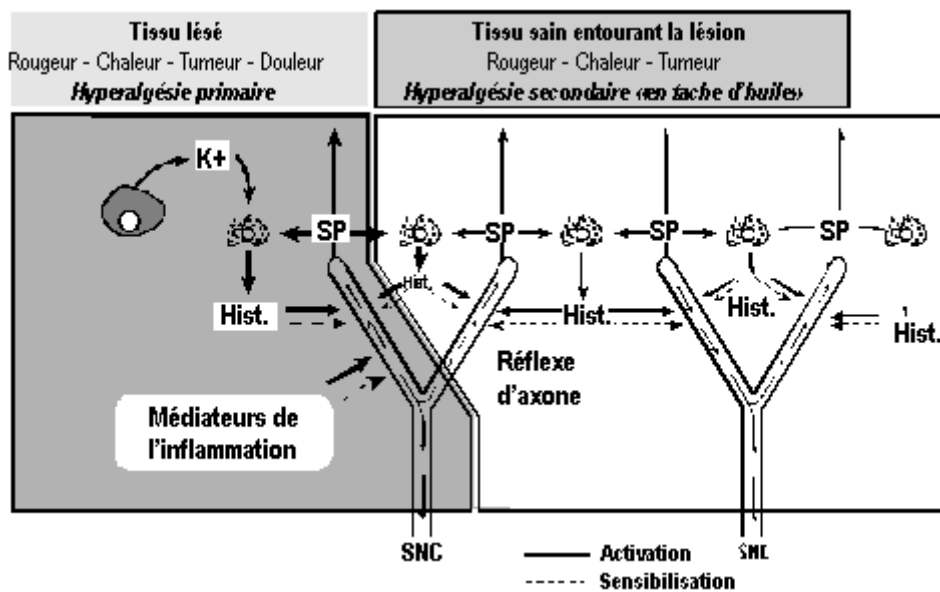
Une seconde stimulation de même intensité donne une réponse plus importante que la première stimulation, ce qui correspond à un abaissement du seuil d'activation des neurones par un processus de sensibilisation qui augmente la réponse aux stimuli nociceptifs et rend la zone hypersensible (34).

On observe une amplification du message par le réflexe d'axone qui correspond à une propagation antidromique de l'influx dans les collatérales de l'axone vers les terminaisons des fibres afférentes C. Celles-ci vont libérer des peptides dont la substance P (P pour pain, « douleur ») qui se fixe sur des récepteurs spécifiques NK1 (récepteurs de la neurokine 1) situés sur l'endothélium veineux post-capillaire, ce qui induit la libération, à partir des cellules endothéliales, de monoxyde d'azote, un vasodilatateur puissant responsable de la rougeur (vasodilatation) et de l'œdème (augmentation de la perméabilité capillaire). La substance P se fixe également sur les récepteurs NK1 situés sur les plaquettes et les mastocytes locaux, ce qui entraîne une libération d'histamine, de sérotonine et de

médiateurs de l'inflammation (34).

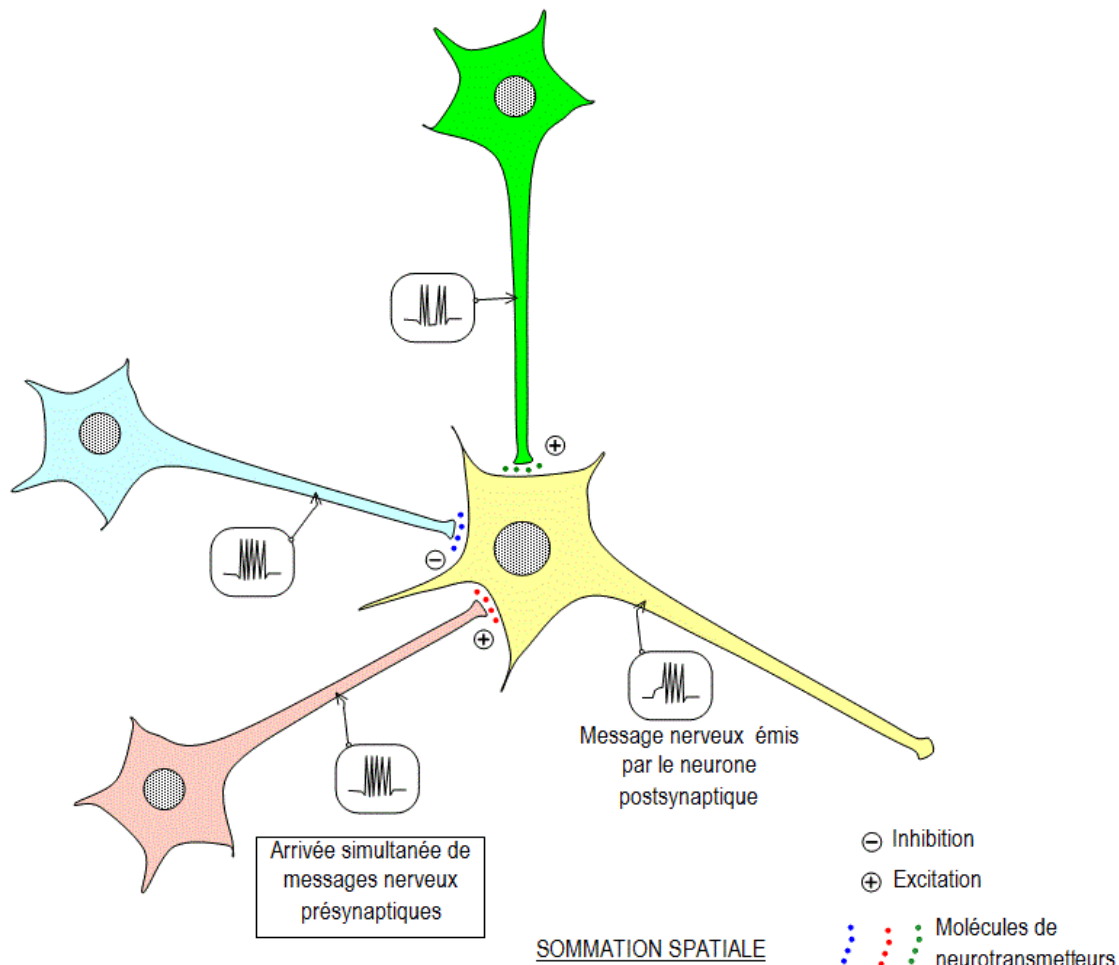
Lorsque la lésion persiste, les cellules inflammatoires libèrent des agents inflammatoires de type interleukines, interféron et TNF (facteur de nécrose tumorale : tumor necrosis factor), qui activent la COX2 (cyclo-oxygénase 2) inductible et stimulent la synthèse des prostaglandines. On pourra alors voir apparaître une activité spontanée dans les syndromes douloureux chroniques (34).

Ainsi, l'inflammation locale fait que la réponse va en s'amplifiant à chaque stimulation et que la localisation de l'origine de la douleur est de plus en plus difficile à cause des divergences. Cette cascade d'évènements, appelée inflammation neurogène concerne non seulement les territoires lésés mais aussi les territoires adjacents à l'origine d'une hyperalgésie dite secondaire ou en « tâche d'huile » (32, 34).



b. La sommation spatiale

La stimulation de grandes surfaces cutanées se traduit par un recrutement d'un plus grand nombre de nocicepteurs, ce qui aura pour effet de multiplier les afférences nociceptives vers le système nerveux central. Une stimulation de même intensité sera perçue comme plus intense sur une plus grande surface comparée à une petite surface. C'est le phénomène de sommation spatiale (35).



c. Le wind-up :

Une stimulation nociceptive qui est répétée à haute fréquence produira une sommation temporelle des afférences nociceptives en provenance des fibres C à cause de leur conduction relativement lente. Ceci a pour effet d'augmenter la perception de la seconde douleur sans affecter la sensation de première douleur véhiculée par les fibres A δ à conduction rapide. Cette accumulation d'activité nociceptive sur les neurones secondaires de la moelle épinière est connue sous le nom de « wind-up » et participerait aux mécanismes de la sensibilisation centrale (33, 34, 35).

Au niveau de la corne dorsale de la moelle épinière, une population de neurones secondaires ou deutoneurone dédiée à la nociception, est qualifiée de neurones de projections nociceptifs spécifiques (NS). Une seconde population neuronale est qualifiée de neurones non spécifiques ou à large gamme dynamique (en anglais WDR pour widedynamic-range) car ils répondent à la fois à des stimuli tactiles douloureux provenant des fibres A δ et C mais également à des stimuli tactiles non douloureux

provenant des fibres A β . Ces deux populations de neurones sont probablement les cellules les plus importantes dans un phénomène de facilitation de la douleur au niveau de la moelle épinière qualifié de « wind-up » (système d'amplification).

Le « wind-up » est le résultat d'une augmentation de la fréquence de décharges rapides et continues provenant des fibres C. Cette salve de potentiels d'actions de haute fréquence stimule la libération, au niveau du système nerveux central, d'une grande quantité de glutamate et est aussi associée à la libération de substance P. Les neurones WDR et NS deviennent alors sensibles aux informations provenant des fibres A β de seuil de sensibilité bas aux stimuli mécaniques. Le « wind-up » est un phénomène biochimique passager et réversible qui peut produire un état de sensibilisation centrale et devenir permanent (phénomène de sprouting) (36).

d. La sensibilisation centrale :

La sensibilisation centrale affecterait particulièrement les neurones nociceptifs de la corne dorsale de la moelle épinière et impliquerait l'activité des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) qui ont un rôle important dans le développement et le maintien des douleurs chroniques (34, 35, 37).

Les récepteurs NMDA possèdent un canal ionique régulant l'entrée de calcium dans la cellule neuronale qui, dans les conditions normales, est bloqué par les ions magnésium. Dans des conditions pathologiques, l'activation prolongée des fibres C due à leur sensibilisation dépolariserait suffisamment les neurones pour déplacer les ions magnésium, débloquent ainsi les récepteurs NMDA et provoquant finalement une entrée massive de calcium (34, 35, 37).

Cette dernière provoque des modifications à long terme de l'excitabilité des neurones, notamment via l'activation de protéines kinases C (PKC) calcium-dépendantes qui vont modifier les propriétés des protéines membranaires ou de la NO synthase à l'origine de la synthèse de monoxyde d'azote NO (34, 35, 37).

La forte augmentation de calcium intracellulaire active la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) à l'origine d'une synthèse de prostaglandines. Le monoxyde d'azote et les prostaglandines peuvent alors diffuser dans les éléments pré synaptiques ou dans les cellules gliales et par ce mécanisme être à l'origine d'une augmentation de la libération présynaptique de glutamate, à l'origine d'une boucle de rétrocontrôle positif qui contribue au développement de l'hyperexcitabilité centrale (34, 35, 37).

Les prostaglandines agissent également en post-synaptique sur les protéines kinases C (PKC) qui augmentent la probabilité d'ouverture des canaux et en réduisant la voltage-dépendance du blocage du canal NMDA. Par ailleurs, les prostaglandines créent une dépolarisation des membranes cellulaires postsynaptiques, rendant ainsi les neurones post-synaptiques plus facilement excitable en réduisant les influences inhibitrices sur ces neurones comme celles exercées par les interneurons (GABA et glycine) (34, 35, 37).

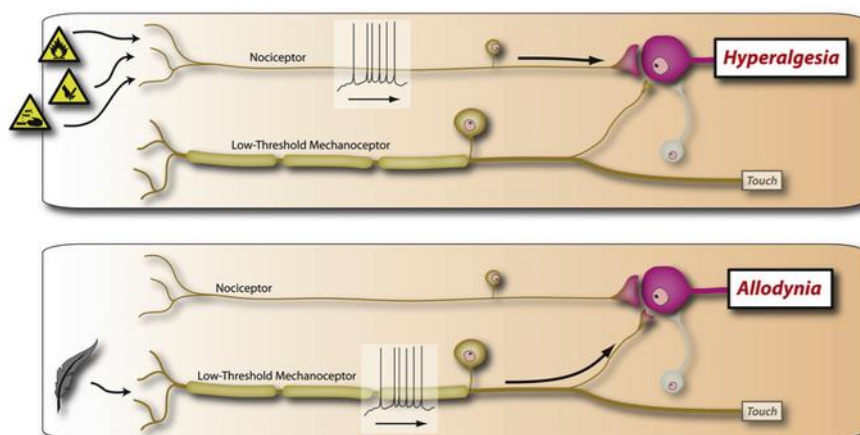
Le monoxyde d'azote et les prostaglandines vont par rétrodiffusion favoriser la synthèse d'acides aminés excitateurs (glutamate, aspartate) et également une libération de substance P qui va se fixer sur les récepteurs NK1 entraînant une activation supplémentaire des récepteurs NMDA (34, 35, 37).

Le NO et le calcium agissent aussi au niveau transcriptionnel en modifiant l'expression de certains gènes, dont les gènes dits à expression immédiate (c-FOS, c-JUN, COX2) et à réponse tardive comme les gènes codant notamment pour la dynorphine, laquelle présente, à faible dose, des effets pronociceptifs, et le récepteur de la substance P (récepteur NK1). Ces protéines ainsi synthétisées sont responsables d'activation cellulaires à long terme à l'origine d'une neuroplasticité centrale (34, 35, 37).

Ces neurotransmetteurs créent une dépolarisation post-synaptique lente et de durée prolongée qui permet une sommation temporelle des influx nociceptifs. La cellule devient hyperexcitable, les canaux ioniques restent ouverts et la synapse est totalement perméable. On assiste donc à une hyperexcitabilité auto-entretenu voire amplifiée des neurones nociceptifs spinaux pouvant aboutir au maximum à un dysfonctionnement neuronal global avec destruction neuronale, perte des mécanismes inhibiteurs et accroissement de la douleur en intensité et dans le temps (34, 35, 37).

Ceci augmente la sensibilité des neurones de la corne dorsale médullaire à toutes les informations qu'ils reçoivent non seulement par les nocicepteurs endommagés ou sensibilisés mais également par les mécanorécepteurs (ne transmettant normalement pas d'informations douloureuses). Ce phénomène conduit à l'apparition d'hyperalgésie et d'allodynie. L'allodynie est un abaissement du seuil de perception douloureuse c'est-à-dire l'apparition d'une douleur à la suite d'une stimulation mécanique (un toucher léger par exemple), thermique, chimique ou électrique normalement indolore. Le terme hyperalgésie est une réponse exagérée à une stimulation normalement douloureuse (34, 35, 37).

Sensibilisation Centrale (Woolf 2011)



Dès lors, une douleur qui persiste pourrait être responsable de modifications neurochimiques durables expliquant la pérennisation et la mémorisation des phénomènes douloureux.

7. Les mécanismes de contrôle de la douleur

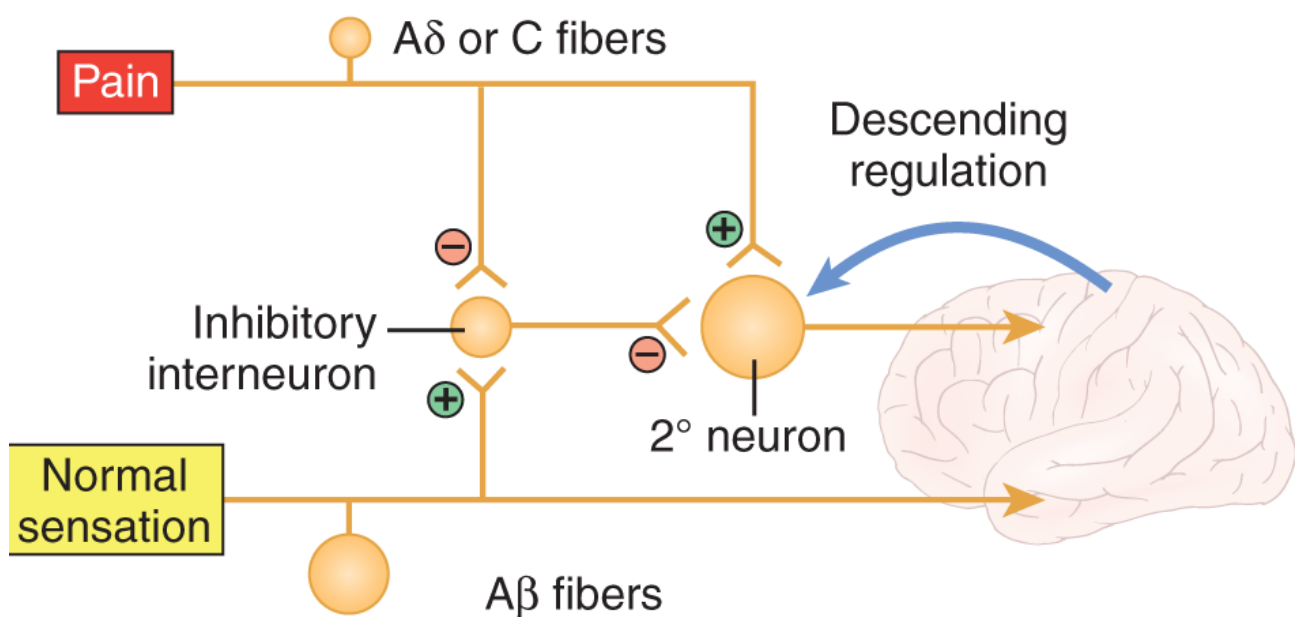
De nombreuses observations, en particulier clinique, indiquent que la corrélation entre l'importance d'une lésion ou d'une stimulation nociceptive et la perception de la douleur est loin d'être parfaite. La transmission spinale des messages nociceptifs est soumise à divers contrôles. Cette notion se conçoit plus facilement lorsqu'on sait que la transmission de l'information n'est pas rigide mais soumise à divers systèmes de contrôle, excitateurs et inhibiteurs qui modulent son intégration dans le système nerveux central.

a. Les contrôles segmentaires

Le premier relais synaptique des voies de la douleur au niveau des cornes postérieures de la moelle épinière n'est pas un simple contact entre deux neurones mais un véritable centre de modulation et d'intégration du message nociceptif. La stimulation des grosses fibres myélinisées $A\beta$ à conduction rapide qui transmet des messages tactiles bloque les réponses des neurones médullaires nociceptifs de la corne postérieure induites par la stimulation des petites fibres $A\delta$ et C à conduction lente. Cette inhibition s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur enképhalinergique situé dans la substance gélatineuse de Rolando. L'inhibition des fibres

nociceptives par l'interneurone dépend de la libération d'enképhaline, qui va se fixer sur un récepteur spécifique situé à l'extrémité de la fibre nociceptive en position pré-synaptique, inhibant ainsi la libération, par cette fibre de ses propres neurotransmetteurs (33, 34, 37, 38).

Il s'agit de la théorie proposée en 1965 par Melzack et Wall, connue comme la théorie du « gate control » (contrôle dit de la « porte » ou du « portillon »). Selon cette théorie, les influx en provenance des grosses fibres entretiendraient un tonus inhibiteur, lequel serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante entraînant l'ouverture de la porte (33, 34, 37, 38).



Ces effets résultent des propriétés de la corne postérieure dont une partie est excitatrice et une autre est inhibitrice. Ainsi, des stimulations naturelles non nociceptives mais répétitives appliquées sur la partie inhibitrice de la corne dorsale inhibent les réponses déclenchées par stimulation de la partie excitatrice. Chacun sait mettre en route ces mécanismes lorsque par exemple il se frotte la peau avec énergie pour soulager la douleur déclenchée par une piqûre (33, 34, 37, 38).

L'existence de ces mécanismes permet d'expliquer les effets hypoalgésiques obtenus chez l'homme lors de stimulations électriques à haute fréquence et faible intensité de nerfs périphériques (transcutaneous electrical nerve stimulation TENS) et probablement des cordons postérieurs de la moelle épinière (spinal cord stimulation SCS) (33, 34, 37, 38).

b. Les contrôles d'origine supraspinale

Les contrôles sont principalement exercés depuis le tronc cérébral. Plusieurs zones du tronc cérébral sont identifiées comme ayant une fonction analgésique : la substance grise périaqueducale, le noyau raphé magnus, le noyau giganto-cellulaire et le noyau réticulé latéral du tractus solitaire. La stimulation électrique de ces zones provoque l'activation de voies inhibitrices descendantes qui bloquent par des mécanismes adrénérgiques, sérotoninergiques ou opioïdériques les neurones de la corne dorsale impliqués dans la transmission des messages nociceptifs vers les centres supérieurs (33, 34, 37, 38).

L'inhibition de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline et donc l'augmentation de leur concentration au niveau de la corne postérieure de la moelle est considérée comme le mécanisme prioritaire à l'origine de l'activité analgésique des traitements antidépresseurs (33, 34, 37, 38).

c. Les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive

Les neurones convergents de la corne postérieure de la moelle épinière ont une activité somesthésique de base quasi permanente. En cas de stimulation douloureuse provenant d'une population de neurones convergents donnés, on assiste à une réduction d'activité des neurones convergents non concernés par cette douleur. Le contraste augmente entre le champ du neurone activé et la mise sous silence des neurones non concernés afin de mieux identifier la localisation précise de cette douleur. Ce phénomène s'appelle les contrôles inhibiteurs diffus induits par stimulation nociceptive (CIDN). Il est exploité par les techniques de contre-irritation comme l'acupuncture (33, 34, 37, 38).

8. Douleur aiguë et douleur chronique

La distinction entre douleur aiguë et douleur chronique est capitale car les approches sont très différentes (33). La douleur aiguë est un signal d'alarme qui protège l'organisme. C'est un symptôme souvent utile dont il faudra rapidement déterminer l'origine et la nature afin de mettre en œuvre le traitement adapté à la suppression de la cause (si possible) et à la disparition complète de la douleur. La douleur est chronique si sa durée est supérieure à trois ou six mois. Ce n'est plus un symptôme mais un syndrome, plurifactoriel et complexe, associant des manifestations physiques mais également psychiques, comportementales et sociales. La douleur a perdu sa valeur protectrice pour devenir

destructrice.

Il est actuellement parfaitement admis qu'une douleur chronique a une double dimension : sensorielle et psychologique. La dimension sensorielle représente la composante neurologique à l'origine de la sensation douloureuse. Le cerveau possède ainsi une fonction discriminative lui permettant de distinguer avec la plus grande précision l'intensité de la douleur, la nature de l'agression, sa durée et sa localisation. La dimension psychologique est quant à elle une véritable variante individuelle. Elle représente la réponse affective-émotionnelle, cognitive ou comportementale à une agression douloureuse (33).

Cette évolution s'explique par des modifications structurelles du système nerveux central induites par une stimulation douloureuse prolongée. Le seuil de déclenchement des influx nociceptifs peut être abaissé, responsable d'une perception anormalement forte de la douleur (hyperalgésie), d'une perception douloureuse de stimuli non douloureux (allodynie, au tact, ou thermique), voire de douleurs spontanées. La douleur n'est pas contrôlée et d'ailleurs souvent pas contrôlable par les seuls médicaments, envahissant progressivement tout l'univers psychologique, affectif, social du patient, se traduisant par une altération souvent sévère de la qualité de vie du patient, avec une désinsertion socioprofessionnelle fréquente, souvent prolongée (33).

9. Les différents types de douleurs

On distingue classiquement plusieurs types de douleur selon le mécanisme physiopathologique (31, 32, 33, 34) :

- *Les douleurs par excès de nociception* sont souvent associées à des maladies chroniques évolutives, au cours des traumatismes et en postopératoire. Elles signalent la lésion d'un organe et cette lésion a pour message nerveux des stimulations somatiques (cutanées, osseuses, articulaires, musculaires) ou viscérales (pleurales, hépatiques, pancréatiques, digestives). C'est le mécanisme le plus couramment rencontré dans la majorité des douleurs aiguës (traumatique, infectieuse, dégénérative...). Au stade chronique, on le retrouve dans des pathologies lésionnelles persistantes (pathologies rhumatismales, cancer). La douleur est mécanique, diurne, maximale en fin de journée, calmée par le repos ou souvent encore, sourde, diffuse, associée à une réaction inflammatoire (chaleur, rougeur, œdème). L'examen neurologique est normal.

- *Les douleurs neuropathiques (ou de désafférentation)* sont secondaires à une lésion du système nerveux central ou périphérique ; cette lésion induit un message douloureux en l'absence de tout stimulus. Deux types de mécanismes de lésion nerveuse peuvent être responsables de douleurs neuropathiques. Certaines douleurs résultent de la compression d'un tronc, d'une racine ou d'un plexus (sciatique par hernie discale, syndrome canalaire, tumeur...). D'autres sont liés à la défaillance des systèmes de contrôle. Ces douleurs peuvent être la conséquence d'une inflammation (tumorale, post-chirurgicale, post-chimiothérapie, post-radiothérapie) ou consécutive à un traumatisme direct (membre amputé, zona, la section d'un nerf, la paraplégie). La douleur est permanente à type de brûlure ou paroxystique à type de décharge électrique, souvent associée à des paresthésies. L'examen neurologique est anormal.
- *Les douleurs idiopathiques, sine materia*, dont le mécanisme est mal connu ne répondent pas à une systématisation physiologique ou anatomique même si une cause organique sert de point de départ à la douleur. C'est le cas, par exemple, des céphalées de tension, de la fibromyalgie et des douleurs myofasciales. Même si la nature idiopathique peut être évoquée précocement, c'est souvent au stade chronique, après avoir tout éliminé, que l'origine fonctionnelle d'une douleur finit par être évoquée. Le diagnostic de douleur non lésionnelle est conforté par un bilan minutieux clinique et paraclinique négatif.
- *Les douleurs psychogènes* résultent d'un désordre émotionnel sévère modifiant l'intégration du message douloureux conscient. L'origine psychogène ne se limite pas à un diagnostic de non-organicité. Elle doit reposer sur une séméiologie psychopathologique positive : conversion hystérique, somatisation d'un désordre émotionnel (anxiété, dépression), hypocondrie.

PARTIE IV : LES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA FIBROMYALGIE

Lorsque la douleur persiste, il est important de reconnaître qu'elle peut devenir un syndrome ou une maladie à part entière du fait d'un ensemble de répercussions, plus ou moins marquées, sur l'humeur, les activités (physiques, professionnelles, psychosociales et familiales), le sommeil et le comportement du malade. Du fait même de sa persistance, une douleur rebelle doit faire suspecter l'évolution vers un syndrome douloureux chronique et faire évaluer systématiquement les facteurs psychologiques ou sociaux associés ainsi que l'impact de la douleur sur le comportement du malade

et sa qualité de vie. La douleur chronique est inutilement agressive pour l'individu et impose une prise en charge efficace.

Les notions de douleur et de nociception ne sont pas totalement superposables. Il existe de nombreuses lésions tissulaires sans perception de douleur et à l'inverse certaines douleurs peuvent survenir en l'absence de cause nociceptive identifiée. Même lorsque le désordre physique ne peut être documenté (douleur dite « fonctionnelle »), il s'agit malgré tout d'une authentique douleur. Cette notion a d'importantes conséquences dans la pratique clinique car ces douleurs dites fonctionnelles ne doivent pas être pour autant assimilées à des douleurs imaginaires, inauthentiques, simulées ; jugements qui conduisent souvent au nomadisme et au rejet du patient. La notion de douleur fonctionnelle, qui est utilisée avec une connotation négative pour les malades, doit être comprise au sens de dysfonctionnement.

1. L'absence d'anomalie musculaire

Initialement décrit comme « fibrosite », la fibromyalgie a longtemps été considérée comme un trouble musculaire. Bien que les études initiales aient suggéré une possible base pathologique dans le muscle, la plupart présentaient de sérieuses limites méthodologiques. Des études plus récentes ont évité les pièges méthodologiques et indiquent que les muscles des patients atteints de fibromyalgie sont normaux.

En 1989, Yunus et son équipe ont réalisé une étude en microscopie électronique de biopsies de 21 sujets atteints de fibromyalgie et de 11 sujets en bonne santé. Ils n'ont pas démontré d'anomalie musculaire inflammatoire ni d'atteinte spécifique (39). Cette étude a été suivie par une autre étude réalisée en 1993 par Drewes qui a confirmé l'absence d'inflammation dans les muscles des patients souffrant de fibromyalgie (40). Le résultat de ces études a conduit à envisager un mécanisme neurologique central à l'origine de la fibromyalgie.

2. Un déconditionnement à l'effort

L'étude de Bennet, en 1989, sur 25 femmes atteintes de fibromyalgie soumises à un exercice musculaire a mis en évidence une diminution de la force musculaire et de l'endurance à l'effort chez plus de 80% de ces femmes (41). Ceci a été retrouvé dans l'étude de Jacobsen et Holm en 1992 (42).

(2) La non-utilisation du muscle squelettique constitue pourrait être une des pierres de touche de l'étiologie de la douleur dans la fibromyalgie. Les patients atteints de fibromyalgie présentent une captation anormale d'oxygène et une activité physique quotidienne moindre que des sujets sains, ce qui peut expliquer la mauvaise condition physique aérobie.

Il n'existe cependant aucune preuve d'atrophie du muscle du patient fibromyalgique, ni de diminution des fibres. La distribution des fibres de type I et de type II est normale et les niveaux de pyruvate et de glycogène sont identiques à ceux d'un muscle sain (43, 44). Le déconditionnement à l'effort est une donnée essentielle dans la prise en charge de ces patients.

3. Le rôle des hormones sexuelles

Les données vont à l'encontre de la croyance populaire selon laquelle les hommes seraient moins résistants que les femmes à la douleur. En effet, les femmes auraient des seuils de douleur inférieurs à ceux des hommes et moins de tolérance pour les stimuli intenses. Ainsi, elles évalueraient un stimulus équivalent comme étant plus douloureux (45, 46). Elles prennent aussi plus d'analgésiques que les hommes (47).

Les stratégies d'adaptation mises en place face à la douleur ne sont pas non plus les mêmes chez les femmes et les hommes. Les femmes semblent plus enclines à exprimer leur douleur et considèrent celle-ci davantage comme le symptôme d'une maladie qu'un inconfort à supprimer. Elles vont plus facilement demander de l'aide et consulter un médecin. Elles présentent davantage de réactions de catastrophisme, interprétant la situation douloureuse pire qu'elle ne l'est en réalité, et ont un comportement douloureux plus démonstratif, ce qui peut expliquer qu'elles se sentent généralement en moins bonne santé. L'homme aura tendance à minimiser sa douleur (48).

De plus, les femmes sont beaucoup plus susceptibles de vivre une douleur récurrente, des niveaux de douleur plus sévères et de la douleur de plus longue durée (48). Elles sont d'ailleurs plus souvent atteintes de douleur chronique que les hommes (45,46). Depuis longtemps, les spécialistes de la douleur ont remarqué que plusieurs syndromes douloureux se retrouvent principalement chez la femme. La fibromyalgie, la migraine, l'arthrite rhumatoïde ainsi que plusieurs autres entités médicales sont de ce nombre.

Ces informations témoignent d'une contribution importante des hormones sexuelles. Des sites de

liaison pour les hormones sexuelles gonadiques sont distribués partout à travers les régions du système nerveux central impliquées dans la transmission et l'inhibition de la douleur (substance grise périaqueducule, corne dorsale de la moelle épinière) (49, 50).

Une étude fait ressortir que les seuils de douleur varient selon le cycle menstruel chez la femme. Les seuils de douleur les plus élevés se retrouveraient lors de la phase folliculaire dans la majorité des douleurs expérimentalement provoquées (par le chaud, le froid et l'ischémie par garrot) (51). Les symptômes et l'occurrence de certaines maladies et douleur chronique varient selon le cycle menstruel. La douleur ressentie dans ces différentes pathologies est variable et elle suit le cycle menstruel, atteignant des sommets vers la période péri-menstruelle (52, 53).

Les différences entre les sexes dans l'incidence de certaines conditions douloureuses, comme le trouble temporo-mandibulaire, qui affecte les articulations de la mâchoire, et la migraine, sont plus prononcées pendant les années précédant la ménopause (54).

La fibromyalgie touche moins fréquemment les hommes. En comparaison avec les femmes, dans l'étude de Yunus réalisée en 2000, les hommes présentaient un nombre moins important de symptômes et de points douloureux. Ils souffraient moins souvent de douleurs diffuses, de fatigue, en particulier au lever, et de colopathie fonctionnelle (55).

4. L'hypothèse d'un syndrome de stress post-traumatique (l'hypothèse psychologique)

Il y aurait un lien entre le psychique et le physique car il semble qu'on retrouve souvent un historique de vie difficile chez les patients atteints de fibromyalgie. La grande majorité des patients ont vécu une histoire traumatique : des conflits familiaux, la perte d'un parent, voire même des cas d'abus.

Bien que cela n'ait pas non plus été prouvé de façon formelle, il semble de plus en plus plausible qu'il existerait un lien entre l'apparition du syndrome fibromyalgique et l'existence d'un événement déclencheur. Il ne sera d'ailleurs pas facile de prouver s'il existe un lien de cause à effet. Des études prospectives chez des traumatisés de sources diverses devraient être faites pour vérifier cette hypothèse. Si l'hypothèse était confirmée, cela suggérerait qu'une douleur aiguë d'origine traumatique mal contrôlée pourrait être responsable de la sensibilisation centrale de plusieurs fibromyalgiques.

Le syndrome de stress post-traumatique (SSPT) désigne une réaction psychologique à un événement traumatique. La personne a été exposée ou confrontée à un ou à des événements qui ont impliqués une menace de mort, voire la mort elle-même, engendré des blessures graves, ou porté atteinte à son intégrité physique ou morale ou à celle d'autrui. La réaction de la personne impliquait une peur intense, de la détresse et de l'horreur.

Dans la majorité des cas, les symptômes s'estompent ou disparaissent au bout de quelques mois, surtout lorsque le sujet bénéficie du soutien de son entourage familiale et d'amis bienveillants. Dans les autres cas comme celui de la fibromyalgie, les symptômes persistent avec des répercussions indésirables.

En 2002, Cohen et son équipe ont évalué la prévalence de stress post-traumatique chez les patients fibromyalgiques par rapport à la population générale américaine. La prévalence du syndrome de stress post-traumatique chez les patients fibromyalgiques (57%) dans cette étude était significativement plus élevée que dans la population générale (6 à 9%) (56).

En 1997, Buskila et al s'est penché sur le lien existant entre des antécédents de traumatismes mineurs du rachis cervical précédent la survenue de la fibromyalgie. Pour cela, il a interrogé et ausculté 102 patients qui ont eu, au cours de leur vie, un traumatisme du rachis cervical et 59 patients qui ont eu, au cours de leur vie, une fracture de la jambe. Les résultats ont montré que des traumatismes du rachis cervical précédent la survenue de fibromyalgie treize fois plus fréquemment que des fractures de jambe. De plus, parmi les 102 patients qui ont souffert d'un traumatisme cervical, les patients fibromyalgiques (22 patients) rapportent une baisse de la qualité de vie, des symptômes plus sévères et un fonctionnement physique plus affaibli que ceux qui n'ont pas de fibromyalgie (80 patients) (57).

En 1994, l'équipe de Walonys s'est penché sur 67 personnes chez qui un diagnostic de fibromyalgie post-traumatique a été réalisé entre 1980 et 1990. Ces personnes ont rempli un long questionnaire et ont subi un examen médical en utilisant les critères de l'American College of Rheumatology pour confirmer la présence de fibromyalgie. Un total de 60,7% ont noté l'apparition de symptômes après un accident de la route, 12,5% après un accident du travail, 7,1% après la chirurgie, 5,4% après une blessure liée au sport et 14,3% après d'autres événements traumatiques (58).

En 1999, Mc Beth et al a recherché des points douloureux tendineux chez 289 sujets. Il les a également soumis à une évaluation psychologique approfondie. Ils ont été interrogés sur un certain nombre d'expériences négatives vécues durant leur enfance. Les résultats ont rapporté que les personnes ayant

un nombre élevé de points douloureux tendineux étaient beaucoup plus susceptibles de déclarer des expériences défavorables chez l'enfant, y compris la perte de parents et l'abus. Ainsi, il a été établi l'existence d'une association entre les points douloureux tendineux et des antécédents de maltraitance durant l'enfance (59).

D'après une étude de Theodore B et al réalisée en 2015, les patients atteints de syndrome de stress post-traumatique ont 1,9 fois plus de chances de signaler des taux de douleur sévères par rapport aux témoins sains (60).

Le « catastrophisme » ou « dramatisation » est une réponse cognitive et affective à la douleur avec ruminations, désespoir et impuissance. Il induit une amplification de l'intensité de la douleur, des comportements douloureux, de la détresse émotionnelle, des évitements, du handicap et des prises médicamenteuses.

5. Une mauvaise réaction physiologique au stress (l'hypothèse neuroendocrine)

En 1990, une étude réalisée par Dailey et son équipe chez 28 patients atteints de fibromyalgie (25 femmes et 3 hommes), 20 souffrant de polyarthrite rhumatoïde (17 femmes et 3 hommes) et personnes saines (25 femmes et 3 hommes) a cherché à évaluer l'importance du stress dans la fibromyalgie. Ainsi, cette étude a montré que les patients souffrant de fibromyalgie ont des scores plus élevés sur la mesure du stress au quotidien comparés aux patients atteints d'arthrite rhumatoïde et aux patients sains. Les patients fibromyalgiques sont également plus affectés par les événements irritants de la vie quotidienne et ont plus de difficulté à gérer les tensions liées au stress. Ils ont plus du mal à vivre avec le stress chronique (61).

Le stress est un phénomène d'adaptation du corps qui permet à chaque individu de réagir à son environnement. La réponse face au stress provient du cerveau, plus précisément de la zone corticolimbique. La réponse face au stress emprunte deux axes principaux :

- L'axe catécholaminergique est déclenché par le système nerveux sympathique, ainsi que par l'hypothalamus, qui produit de l'acétylcholine qui va activer l'aire médullaire des glandes surrénales. Les hormones produites par celles-ci sont des catécholamines telles que l'adrénaline et la noradrénaline. L'axe catécholaminergique, empruntant des chemins nerveux, est plus rapide, elle agit donc en premier, lors de la phase d'alarme.

- L'axe corticotrope : L'hypothalamus qui produit de l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH Corticotropin-releasing hormone) déclenche l'hypophyse qui sécrète à son tour de l'hormone adrénocorticotrophique hypophysaire (ACTH Adrenocorticotrophic hormone) pour enfin activer l'aire corticale des glandes surrénales. Les hormones produites par celles-ci sont des glucocorticoïdes tel que le cortisol. Cet axe met plus de temps avant de se mettre en œuvre, il permet l'adaptation lors de la phase de résistance.

Le rôle physiologique de l'augmentation des glucocorticoïdes lors du processus de stress est de protéger contre toutes les réactions de défenses activées par le stress en les contrecarrant et les empêchant d'aller au-delà des mécanismes homéostatiques.

La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien peut être obtenue par l'administration de l'hormone de libération de la corticotrophine (CRH), qui mesure l'activation de l'axe induite par le stress et par le test d'hypoglycémie avec l'insuline, cette dernière évaluant l'intégrité de l'augmentation de la CRH associée au stress. La stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien avec la CRH et l'hypoglycémie a provoqué dans les deux cas une réponse sécrétoire d'ACTH sensiblement plus élevée chez les patients fibromyalgiques que chez les sujets sédentaires sains. Malgré cette libération exagérée d'ACTH faisant suite à ces stimulations, la réponse surrénale (production de cortisol) est modérée en cas de fibromyalgie (62, 63).

En 2005, l'équipe d'Adler a apporté une compréhension importante dans la fibromyalgie en mettant en évidence une perte du cycle du cortisol, une diminution de la sécrétion globale des 24 heures et un nombre quotidien de pics de cortisol chez les fibromyalgiques moins importants que les personnes indemnes (64).

En effet, lors d'une situation de stress chez les patients souffrant de fibromyalgie, on ne retrouve pas les augmentations importantes de cortisol qui sont observées chez les sujets sains, et ce malgré des niveaux de base légèrement plus élevé. Il semble que la glande surrénale n'arrive pas à répondre aussi efficacement à une stimulation par l'ACTH. Ainsi, les patients souffrant de fibromyalgie présentent un syndrome de dérégulation du stress.

6. Un dysfonctionnement du sommeil

Le sommeil non réparateur constitue l'une des caractéristiques prédominantes de la fibromyalgie. Ce problème rapporté par près de 100% de patients fibromyalgiques se traduit par un sommeil superficiel et au réveil par une sensation de manque de fraîcheur, de raideur, de douleurs diffuses et de fatigue.

Comparativement à la polyarthrite rhumatoïde, les patients atteints de fibromyalgie font état davantage de problèmes liés au sommeil. Ceux-ci semblent être dus à des niveaux de stress psychologique plus importants (65). En cas de fibromyalgie, il est notamment plus difficile de trouver le sommeil. Les réveils sont plus fréquents et précoces. Le sommeil n'est pas réparateur. La fatigue diurne est plus régulière. Les consommations d'hypnotiques sont, tout comme les plaintes neurologiques et cognitives, plus courantes (66).

Le sommeil est constitué de cycles d'une durée d'environ 90 minutes qui incluent deux types d'états : le sommeil paradoxal (ou sommeil REM de l'anglais « Rapid Eye Movement » qui signifie « mouvement oculaire rapide ») et le sommeil non paradoxal (ou sommeil NREM de l'anglais « No Rapid Eye Movement » qui signifie « sans mouvement oculaire rapide »). En 1975, l'équipe de Moldofsky a réalisé des enregistrements polysomnographiques chez 10 patients fibromyalgiques (7 femmes et 3 hommes) (18). Elle a mis en évidence une diminution du sommeil lent profond (stade IV du sommeil NREM) qui joue un rôle important dans les processus de récupération. Elle a surtout mis en évidence l'intrusion inappropriée d'ondes lentes alpha dans le sommeil où dominent les ondes delta. C'est la raison pour laquelle ce modèle a été appelé « sommeil alpha-delta » ou « alpha-delta sleep ».

Même si le sommeil alpha est un indicateur sensible pour la fibromyalgie, il ne constitue en aucune manière une caractéristique spécifique de ce syndrome. Ce modèle peut être observé chez les patients sains et les patients atteints d'autres affections comme l'arthrose, la polyarthrite rhumatoïde.

Les patients fibromyalgiques se différencient des sujets sains, insomniaques chroniques ou dysthymiques par le sommeil alpha. Alors que chez les fibromyalgiques l'anomalie alpha occupe près de 60% du sommeil NREM, elle ne dépasse pas 25% de la durée totale de ce type de sommeil dans les autres pathologies (67).

Une deuxième étude réalisée en 1976 par la même équipe a consisté à provoquer une privation de sommeil lent profond par des stimuli sonores itératifs chez 6 participants (tous des hommes) en bonne

santé afin d'en évaluer les conséquences sur la douleur (68). Durant les périodes de privation de sommeil, les sujets sains ont rapporté des symptômes pratiquement similaires à ceux rapportés par les personnes souffrant de fibromyalgie (douleurs musculosquelettiques, fatigue et troubles de l'humeur).

Le travail de l'équipe de Moldofsky a permis de souligner l'importance de la perturbation de la qualité du sommeil chez les personnes fibromyalgiques. Mais surtout, cette équipe a établi que les symptômes douloureux rapportés par les personnes fibromyalgiques n'étaient pas la cause, mais parfois la conséquence de cette fragmentation du sommeil.

En 1996, Affleck et son équipe ont étudié la relation entre la qualité du sommeil et l'intensité des douleurs sur 50 sujets souffrant de fibromyalgie. Ces derniers ont répondu à un questionnaire électronique pendant 30 jours. Cette étude a démontré qu'une nuit de mauvaise qualité était souvent suivie d'une augmentation de l'intensité de la douleur le lendemain. Inversement, une journée particulièrement douloureuse était souvent suivie d'une mauvaise nuit (69).

Une étude de Mork et al a été réalisée en 2011 sur l'impact des problèmes d'insomnie chez les femmes norvégiennes. Les femmes qui déclarent souffrir régulièrement d'insomnie développent plus souvent une fibromyalgie que celles qui n'ont jamais eu de problèmes d'insomnie. D'après ces études, 327 femmes sur 12 350 cas étudiés ont développé une fibromyalgie (70).

7. Le rôle de l'hormone de croissance dans la fibromyalgie

La somatomédine C ou insulin-like growth factor (IGF-1) constitue le principal régulateur de l'action anabolique de l'hormone de croissance. Sa concentration sérique reflète la sécrétion intégrée d'hormone de croissance. Dans un cycle de 24 heures, l'hormone de croissance GH (growth hormone) est sécrétée à 80% lors des stades III et IV du sommeil.

En 1992, Bennet et son équipe ont montré que les taux d'hormone de croissance et de somatomédine C dans le sérum de 77 patients fibromyalgiques étaient plus bas que ceux du groupe contrôle (55 sujets sains). Les auteurs ont suggéré qu'un faible taux d'hormone de croissance chez les personnes fibromyalgiques pouvait être un facteur de prédisposition aux microtraumatismes musculaires et affecter la guérison de ces microtraumatismes en réduisant le renouvellement musculaire (71).

Par la suite, en 2001, l'étude de Landis a confirmé les taux significativement bas de l'hormone de croissance chez les patients fibromyalgiques. En effet, cette étude a comparé le taux d'hormone de croissance dans le sérum chez 25 femmes souffrant de fibromyalgie et 21 femmes indemnes. Cette étude a montré que le taux d'hormone de croissance chez les femmes souffrant de fibromyalgie est significativement plus bas que le groupe contrôle. Cette diminution est la conséquence des troubles du sommeil que rencontrent les personnes fibromyalgiques (72).

Lors d'un exercice physique, on observe normalement une augmentation du taux d'hormone de croissance. En 2002, Paiva et son équipe ont comparé le taux d'hormone de croissance, après un exercice physique, chez 10 patients fibromyalgiques à celui de 10 patients sains. Ils ont observé une faible sécrétion d'hormone de croissance chez les personnes souffrant de fibromyalgie comparée aux sujets sains (73).

Ainsi, il existe un trouble du métabolisme de l'hormone de croissance chez les personnes fibromyalgiques en lien avec une perturbation du sommeil lent profond et avec une réponse inadaptée au stress et à l'activité physique.

8. Une perturbation de la sécrétion des médiateurs de la douleur

a. La substance P

La substance P est l'un des médiateurs de la douleur qui est libérée par les terminaisons nerveuses et qui est impliquée dans la transmission de la douleur dans le système nerveux central. En présence d'un niveau normal ou élevé de sérotonine, la substance P exerce un effet atténuant sur les décharges des nerfs sensitifs, mais cet effet disparaît en cas de déficit en sérotonine. Dans ce cas, d'un point de vue clinique, il en résulterait un état d'hyperalgésie qui pourrait faire penser que la substance P est impliquée dans la fibromyalgie.

Une étude menée par Vaeroy et al en 1988 compare les niveaux de substance P dans le liquide céphalorachidien de 30 patients atteints de fibromyalgie et de sujets sains. Les patients fibromyalgiques présentaient des valeurs de substance P supérieures à la normale (74).

Ces résultats ont été confirmés en 1994 par Russel et son équipe qui ont comparé le taux de substance P dans le liquide céphalo-rachidien de 32 personnes atteintes de fibromyalgie à celui de 30 personnes

en bonne santé. Ils ont relevé que le taux de substance P chez les patient fibromyalgiques est trois fois supérieur à celui du groupe témoin (75).

b. La sérotonine

La sérotonine est un neuromédiateur produit par la conversion du tryptophane durant son passage par la barrière hématoencéphalique. Elle joue un rôle dans la modulation de la douleur par son action sur la corne dorsale de la moelle épinière. Elle a également un rôle dans la régulation du sommeil à ondes lentes, dans la colopathie fonctionnelle ainsi que dans certains désordres psychiatriques comme l'anxiété et la dépression. L'hypothèse d'un rôle de la sérotonine dans la fibromyalgie a été envisagée après la mise en évidence de la fréquente association de la dépression au cours de la fibromyalgie.

En 1987, Russel et al montre que les patients atteints de fibromyalgie avaient des taux sériques de sérotonine significativement plus bas que les personnes en bonne santé (76).

En 1992, une étude menée par Russel sur 17 femmes souffrant de fibromyalgie et 12 sujets sains (11 femmes et un homme) a rapporté que les taux de métabolites de la sérotonine (l'acide 5-hydroxyindole acétique), de la noradrénaline (le 3-méthoxy-4-hydroxyphénylglycol) et de la dopamine (l'acide homovanilique) dans le liquide céphalo-rachidien étaient significativement plus bas chez les personnes atteintes de fibromyalgie que chez le groupe contrôle (77).

Parallèlement, la même année, l'équipe de Yunus compare les taux sanguins de tryptophane qui est un acide aminé précurseur de la synthèse de sérotonine chez 29 patients fibromyalgiques à celui de 30 sujets non malades. Cette étude a montré que le taux sanguin de tryptophane est significativement plus bas chez les personnes fibromyalgiques que chez les personnes saines (78). Ces anomalies seraient dues à un trouble du mécanisme de la sérotonine. Ainsi, il a été émis une hypothèse selon laquelle les patients fibromyalgies présenteraient des anomalies génétiques du promoteur du gène du transporteur de la sérotonine.

Le transporteur de la sérotonine est codé par un seul gène qui présente un polymorphisme dans la région transcriptionnelle : un allèle long L et un allèle court S. Des études in vitro des effets fonctionnels de ce polymorphisme ont montré que l'allèle long L est associé à une augmentation de de l'activité transcriptionnelle. En 1999, Offenbaecher et son équipe analysent l'ADN génomique de 62 patients fibromyalgiques (59 femmes et 3 hommes) et de 110 témoins sains (56 femmes et 54

hommes). De plus, l'état psychologique de 52 patients fibromyalgiques a été évalué (79).

Chez le groupe témoin, la fréquence de l'allèle court S était considérablement plus faible que celle de l'allèle long L, et seulement 16% des témoins étaient des homozygotes S/S. En revanche, chez les patients fibromyalgiques, on a observé un pourcentage statistiquement (31%) et significativement élevé d'homozygotes S/S. Le sous-groupe S/S affichait des niveaux plus élevés de dépression et de détresse psychologique. Ces résultats confirment la notion de métabolisme modifié de la sérotonine chez le sous-groupe ayant le génotype S/S.

Le fait que certains composés tricycliques (imipramine, amitriptyline, cyclobenzaprine) se soient révélés efficaces dans le contrôle des symptômes de la fibromyalgie et que leurs effets bénéfiques sur la douleur et le sommeil soient peut-être dus au blocage synaptique de la recapture de la sérotonine soutient l'hypothèse sérotoninergique.

9. Un désordre de la modulation centrale

Un stimulus déterminé peut parfois être ressenti au niveau cortical comme une douleur, cette éventualité dépendant, entre autres, de facteurs physiques et psychologiques. Les stimuli nociceptifs qui génèrent une perception douloureuse sont généralement associés à une lésion tissulaire. Cependant, cette lésion n'est pas indispensable pour qu'un stimulus provoque une douleur. Cet élément est particulièrement important en cas de fibromyalgie, lorsqu'il n'existe aucune preuve de lésion anatomique dans les tissus douloureux. En effet, le fait qu'on observe aucune inflammation ni aucune lésion des muscles a poussé les chercheurs à s'intéresser au traitement de la douleur centrale chez les personnes fibromyalgiques.

a. Un état d'hyperalgésie et d'allodynie généralisé

La diminution du seuil de perception de la douleur est un phénomène généralisé dans la fibromyalgie. Les données cliniques et les critères de la classification de Yunus permettent de la définir comme un état d'allodynie généralisée n'affectant pas seulement les zones douloureuses à la pression. Les douleurs expérimentalement provoquées, que ce soit par la pression (80, 81), le chaud ou le froid (80), l'ischémie par garrot (80), l'injection intramusculaire d'algogènes (82) sont toujours plus intensément ressenties que chez les témoins, et cela est vérifié par l'imagerie (83). On observe donc

une réaction exagérée, quantitativement anormale à des stimuli douloureux. Ces résultats démontrent que les patients fibromyalgiques souffrent également d'hyperalgésie.

C'est la raison pour laquelle les chercheurs estiment qu'il existe une perturbation de l'interprétation de la douleur par le système nerveux central. On parle pour cette raison de mauvaise intégration des stimuli nociceptifs. Ce phénomène serait le résultat d'un dysfonctionnement de certaines zones du cerveau.

b. La sensibilisation de la corne dorsale et le dysfonctionnement des mécanismes inhibiteurs

Des recherches récentes ont montré que la corne dorsale de la moelle épinière des fibromyalgiques est sensibilisée. Même en l'absence d'un stimulus nociceptif périphérique, elle informe constamment les centres supérieurs d'afférences nociceptives (84). En effet, les travaux de Staud ont montré que, chez les patients fibromyalgiques, il y avait une sensibilisation de la moelle épinière (corne dorsale) même en l'absence d'un stimulus nociceptif périphérique. Cette région émet des informations de manière constante aux centres supérieurs. La conception initiale faisait de la fibromyalgie une entité clinique associée à ces douleurs de la périphérie, notamment des muscles. Depuis les travaux de Staud, il est établi que la douleur dans la fibromyalgie est causée par un dysfonctionnement du système nerveux central.

La fibromyalgie apparaît comme un trouble du traitement de la douleur. Plusieurs troubles de la modulation douloureuse peuvent contribuer à la genèse de la fibromyalgie. Il existe des mécanismes inhibiteurs situés tout le long du parcours nerveux.

L'efficacité du portillon de Melzack et Wall chez les fibromyalgiques a été confirmée dans l'étude de Lautenbacher et al (85). Il est en effet possible de soulager des douleurs localisées, notamment au moyen de stimulations nerveuses électriques transcutanées (TENS).

Un second mécanisme de modulation de la douleur est connu sous le nom de contrôles inhibiteurs diffus par stimulation nociceptive (CIDN). Les CIDN présentent certaines particularités : l'inhibition descendante ne se limite pas à la région stimulée et la stimulation peut être située à distance du champ du neurone à inhiber. Grâce à des études psychophysiques de sommation spatiale, l'équipe de Julien et al (86) a montré que les CIDN sont dysfonctionnels chez les fibromyalgiques. Il semble d'ailleurs

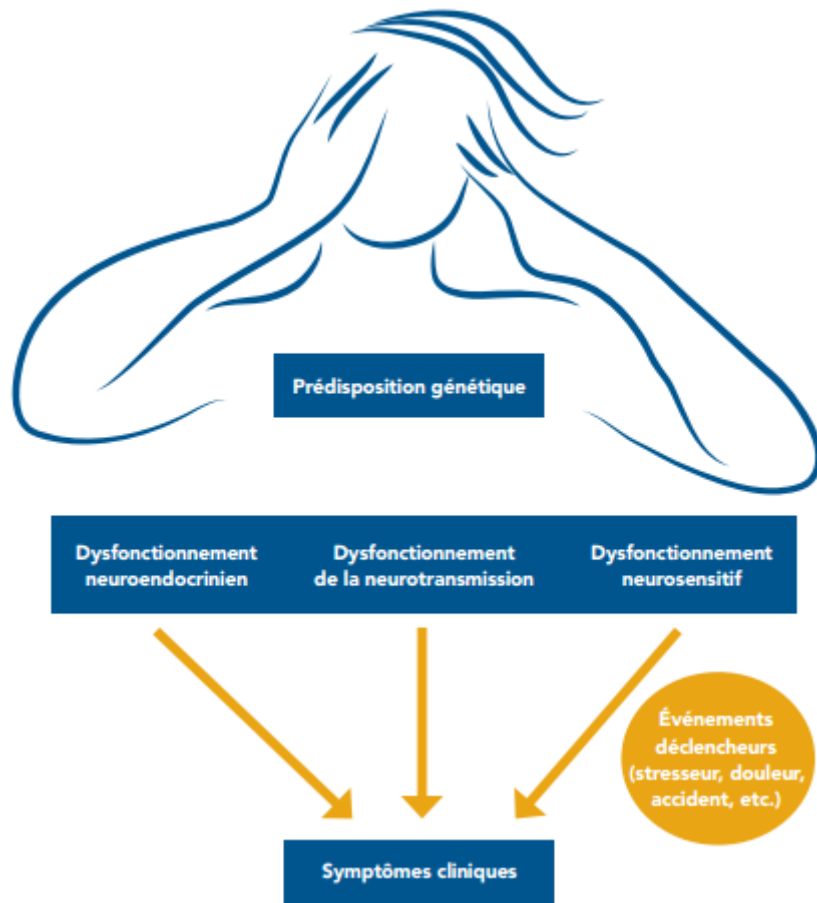
que cette dysfonction est propre aux fibromyalgiques puisque, jusqu'à maintenant, ces patients sont les seuls atteints de douleur chez qui ce phénomène a été identifié.

Le phénomène dit de sommation temporelle qui est la première étape obligée du wind-up aboutissant à la sensibilisation des voies nociceptives est plus prononcé chez les patients atteints de fibromyalgie. Cette sommation temporelle, atténuable par les contrôles inhibiteurs diffus d'origine nociceptive chez les hommes, ne l'est que peu chez les femmes, et encore moins chez les fibromyalgiques (84, 86).

L'effet favorable sur la douleur des fibromyalgiques de la kétamine, qui est un antagoniste des récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), apporte un argument en faveur du phénomène de sensibilisation centrale chez le patient fibromyalgique (87).

Le dernier mécanisme de modulation de la douleur est celui que l'on retrouve au niveau des centres supérieurs. La capacité de moduler la douleur de ces centres, notamment par hypnose, serait préservée chez les fibromyalgiques (88).

Sans preuve convaincante d'anomalies tissulaires périphériques chez les patients atteints de fibromyalgie, il semble probable qu'un processus physiopathologique central soit en partie responsable du syndrome fibromyalgique. La recherche biomédicale montre qu'il existe chez les fibromyalgiques des troubles neurologiques centraux, en particulier au niveau des mécanismes endogènes de modulation de la douleur. Ces découvertes sont importantes, car elles démystifient cette affection et permettent une meilleure approche thérapeutique. Ces travaux démontrent que le message douloureux est traité différemment par le cerveau des patients atteints de fibromyalgie.



c. La vascularisation cérébrale chez le fibromyalgique

Une des raisons de ce dysfonctionnement serait une mauvaise vascularisation de ces zones. Mountz et son équipe ont comparé la vascularisation cérébrale de 10 femmes souffrant de fibromyalgie et de 7 témoins sains au moyen d'une technique de tomographie par émission simple de photon (SPECT : single photon emission computed tomography). Cette équipe a mis en évidence que la vascularisation cérébrale des régions impliquées dans l'intégration des signaux douloureux (thalamus, noyau caudé et bulbe) était significativement plus faible chez les femmes fibromyalgiques que chez les témoins sains (89).

Ceci a été retrouvé par Kwiatek et al. au niveau des thalamus et des noyaux pontins du tronc cérébral impliqués dans le contrôle sérotoninergique de la douleur. Cette réduction d'activité du flux dans certaines zones du cerveau (qui témoigne d'une diminution de l'activité) est en faveur de l'anomalie de la perception de la douleur. Il a également été rapporté après stimulation périphérique, une répartition différente des flux sanguins cérébraux dans la fibromyalgie et dans la dépression qui confirme bien que la fibromyalgie et la dépression ne sont pas une même maladie (83).

L'une des études les plus citées actuellement dans la fibromyalgie est l'étude de Gracely qui a montré pour la première fois des anomalies de l'activité cérébrale chez les patients fibromyalgiques après stimulation du lit de l'ongle du pouce de 16 patients comparés à 16 témoins (90). La stimulation par une pression telle qu'elle provoque une douleur identique chez les malades et les témoins entraînait, chez les uns et les autres, une répartition similaire des régions activées, alors qu'une pression identique entraînait l'activation de régions plus nombreuses chez les patients. D'où les auteurs concluent que la fibromyalgie est caractérisée par une augmentation du traitement cortical et sous-cortical de la douleur. Il a également pu montrer dans une autre étude une relation entre le catastrophisme et les réponses à des stimuli douloureux (91). L'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle a montré une stimulation des zones du traitement de la douleur, mais aussi des zones d'attention et des aspects émotionnels de la douleur, corrélée au niveau du catastrophisme. Il y a une activation des zones intervenant dans l'anticipation de la douleur.

Pour les patients, qui cherchaient depuis des années une anomalie visible confirmant la réalité de la fibromyalgie, cette étude a été une étape importante. Cette étude montre qu'il existe un dysfonctionnement de certaines aires du cerveau au cours de la fibromyalgie en rapport avec la douleur et les troubles de l'humeur.

En 2007, Kuchinad et al a analysé le volume cérébral de 10 femmes souffrant de fibromyalgie et de 10 femmes en bonne santé par une technique automatisée (Voxel-based morphometry). Il a observé une diminution de volume de plus de 3 à 9 fois des régions d'intégration de la douleur chez les patientes fibromyalgiques comparées aux patientes saines (92).

La fibromyalgie est toujours accompagnée d'une dysfonction cognitive. L'hippocampe, localisé dans le cerveau, est reconnu pour être le centre de l'émotion, la mémoire, et de la régularisation du système nerveux autonome. Il joue un rôle crucial dans la maintenance des fonctions cognitives, de la régularisation du sommeil, et de la perception de la douleur. La dysfonction métabolique de l'hippocampe a été constaté avec la fibromyalgie (93, 94).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) chez les patients fibromyalgiques a permis de détecter des anomalies cérébrales structurelles (95) et fonctionnelles (96, 97). L'activation accrue du cerveau dans le système de la douleur en réponse aux stimuli nocifs est bien documentée (90). Cependant, l'étude de la douleur chronique est plus difficile que l'exploration de la douleur aiguë expérimentale puisque la douleur chronique est difficile à moduler dans l'environnement du scanner.

Ces anomalies de l'imagerie cérébrale sont les acquisitions les plus importantes des dernières années

sur la fibromyalgie. Outre qu'elles confortent le syndrome clinique d'un complément objectif qui lui faisait défaut jusqu'à présent, elles permettent de concevoir, sans plus de précision dans l'immédiat, le système nerveux central comme origine commune de tous ces éléments : anomalies de la perception douloureuse, troubles du sommeil, fatigue, troubles cognitifs, anxiété, dépression.

PARTIE V - UNE PRISE EN CHARGE PLURIDISCIPLINAIRE

Il n'existe pas à ce jour de traitement spécifique de la fibromyalgie. Le manque de compréhension des mécanismes de la fibromyalgie a mené à l'utilisation de traitements symptomatiques ne traitant pas les causes. La prise en charge vise à diminuer les symptômes et à améliorer la qualité de vie du patient. Pour cela, il est important d'expliquer au patient sa maladie afin qu'il adhère au traitement. L'abord de la fibromyalgie nécessite une évaluation globale de la douleur et du contexte psychosocial. La fibromyalgie doit être considérée comme un état complexe et hétérogène où un processus douloureux anormal s'associe à d'autres présentations cliniques.

L'European League against Rheumatism (EULAR) a émis de nouvelles recommandations en juillet 2016 quant à la prise en charge de la fibromyalgie. Le traitement optimal nécessite une approche personnalisée, pluridisciplinaire associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux, adaptée aux symptômes et aux besoins de chaque patient (98). Nous allons aborder une à une ses recommandations. Nous envisagerons successivement les traitements médicamenteux et non médicamenteux, sachant qu'en pratique, ils doivent être associés.

Parmi les praticiens de santé hors médecins généralistes et rhumatologues, les plus consultés sont le kinésithérapeute (près de 70%), l'ostéopathe (près de 50%), un praticien de santé mentale (psychiatre ou psychologue, près de 50%) et un acupuncteur (20%) (7).



1. Les traitements médicamenteux

En France et en Europe, aucun des médicaments proposés aux patients n'a d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication fibromyalgie. Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration (FDA) a autorisé la prégabaline en juin 2007, la duloxétine en juin 2008 et le milnacipran en janvier 2009 pour l'indication fibromyalgie (3).

Selon une enquête de la Haute Autorité de Santé (HAS), les classes thérapeutiques les plus prescrites par les médecins généralistes et autres spécialistes (notamment les rhumatologues libéraux) sont par ordre de fréquence : d'abord les antalgiques (plus de 30 % des prescriptions) et les antidépresseurs (dans 20 % des prescriptions), puis les antiépileptiques et les anxiolytiques-hypnotiques (3).

Les médicaments les plus employés dans le traitement de la fibromyalgie

Médicament	Mécanisme d'action	Intervalle thérapeutique (mg/jr)	Symptômes soulagés	Effets secondaires	Dose de départ	Ajustement posologique	Délai recommandé avant de juger de l'efficacité
Amitriptyline	ISRN, Bloqueur des canaux Ca/Na, Antagoniste alpha-adrénergique	10-50	Douleur Fatigue Trouble du sommeil	Somnolence Bouche sèche Constipation Gain de poids	10 mg	Augmenter de 10 mg à 30 mg tous les 3 à 7 jours, changer pour des comprimés de 25 mg et augmenter de 25 mg par semaine ou plus lentement	3 à 8 semaines
Duloxétine	ISRN	60-120	Douleur Trouble du sommeil Dépression	Nausée Bouche sèche Hyperhidrose Étourdissements	30 mg	Augmenter de 30 mg toutes les 1 à 2 semaines	4 semaines
Prégabaline	Ligand $\alpha 2 \delta$	300-600 en 2 ou 3 prises	Douleur Trouble du sommeil	Étourdissements Somnolence Gain de poids Œdème Ataxie	25 à 50 mg au coucher	Augmentation de 25 à 50 mg par semaine, parfois plus lentement	3 à 4 semaines
Gabapentine	Ligand $\alpha 2 \delta$	1200-2400 en 3 à 4 prises	Douleur Trouble du sommeil	Étourdissements Gain de poids Ataxie	100 à 300 mg au coucher	Augmentation de 100 à 300 mg par semaine, parfois plus lentement	3 à 8 semaines
Fluoxétine	ISRS	20-60	Douleur Fatigue Sommeil Dépression	Nausée Somnolence Étourdissements	10 mg	Augmenter de 10 mg toutes les 1 à 4 semaines	4 à 6 semaines
Paroxétine	ISRS	20	Douleur Fatigue Sommeil Dépression	Nausée Gain de poids Somnolence	10 mg	Augmenter de 10 mg toutes les 1 à 4 semaines	4 à 6 semaines
Tramadol	ISRN et opiacés	50-300	Douleur	Constipation Somnolence Nausée Étourdissements	Débuter avec le tramadol 50 mg ou l'association acétaminophène/tramadol 325/37,5. Instaurer avec 1 co die	Ajuster la dose sur 10 jours jusqu'à ce que le patient prenne 4 co par jour; ensuite, passer à une formulation à longue durée d'action La dose à longue durée d'action peut être augmentée jusqu'à 400 mg.	2 à 4 semaines

ISRN : inhibiteur sélectif du recaptage de la noradrénaline

ISRS : inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine

a. Les antalgiques

L'usage des antalgiques est logique dans la fibromyalgie dont la douleur est un symptôme capital. Cependant, le paracétamol est habituellement inactif sur la fibromyalgie. Quant aux morphiniques ou opioïdes forts, ils ont un effet inconstant dans la fibromyalgie ainsi que des effets indésirables considérables, et sont de ce fait, déconseillés par l'EULAR dans une telle indication (99). Leur inefficacité peut être due à leur incapacité à cibler les processus physiopathologiques impliqués dans ce syndrome de sensibilisation centrale.

Seul le tramadol qui est un antalgique de palier II a montré son efficacité dans l'étude de Bennet et al (100, 101). Les résultats montrent une supériorité du tramadol, seul ou en association au paracétamol par rapport au placebo, sur la douleur mais aussi sur les indices fonctionnels et la qualité de vie. Le tramadol a une double action synergique : une action centrale opioïdergique due à la fixation sur les

récepteurs opioïdes de type μ , et d'une action monoaminergique centrale due à une inhibition du recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, mécanisme impliqué dans le contrôle de la transmission nociceptive centrale (102).

L'affinité du tramadol pour les récepteurs μ est 6000 fois plus faible que celle de la morphine pour cette catégorie de récepteurs. On trouvera cependant deux intérêts non négligeables, en pratique clinique, à cette faible affinité pour les récepteurs à savoir une quasi-absence d'effet dépressur respiratoire (103) et un risque d'accoutumance très faible (104). Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés concernent la sphère digestive, à savoir nausées, vomissements, sécheresse buccale et constipation.

En inhibant au niveau central la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine, le tramadol augmente leur concentration au sein du système nerveux central. Ces deux neurotransmetteurs jouent un rôle dans le contrôle des informations au niveau des voies inhibitrices descendantes, expliquant en partie l'effet antalgique de cette molécule et son intérêt dans certains modèles de douleurs chroniques répondant habituellement mal aux opiacés comme la fibromyalgie (102).

b. Les antidépresseurs

La dépression serait la conséquence d'un déficit fonctionnel de neurotransmetteurs comme la noradrénaline et la sérotonine. Le site précis de ce déficit n'est pas clairement défini. Lors d'épisodes dépressifs, la neurotransmission aminergique est diminuée, offrant ainsi aux thérapeutes une corrélation anatomo-clinique de la dépression. Cependant, d'autres grands systèmes de neurotransmission sont impliqués de façon plus ou moins partielle dans la dépression : le système cholinergique, le système GABA-ergique, le système dopaminergique et les récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA). La biologie de la dépression n'est pas simple et tous les mécanismes d'action des antidépresseurs ne sont pas encore élucidés. Toutefois, ces hypothèses ont permis de proposer différentes possibilités d'augmenter les taux de neurotransmetteurs, par une intervention pharmacologique comme une inhibition de la dégradation des neurotransmetteurs et une inhibition de la recapture des neurotransmetteurs (105).

La noradrénaline, et la dopamine et la sérotonine sont des neuromédiateurs synthétisés en présynaptique à partir de la phénylalanine, de la tyrosine et du tryptophane. Ces amines sont ensuite acheminées vers l'extrémité axonale où elles sont stockées dans des vésicules. Elles sont libérées sous l'effet

de l'influx nerveux (exocytose calcium-dépendante) dans l'espace synaptique. Des mécanismes d'élimination surviennent immédiatement après cette libération : la recapture et le catabolisme enzymatique. C'est à ce niveau qu'interviennent les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa). En empêchant cette recapture, ils facilitent la transmission monoaminergique.

Il est indispensable de repérer une dépression associée au syndrome fibromyalgique qui nécessitera un traitement prescrit à une posologie et aux délais d'action efficaces recommandés dans les états dépressifs caractérisés. Il est rappelé que les troubles dépressifs sont un des symptômes associés à un syndrome fibromyalgique les plus fréquemment retrouvés dans les bases de données analysées.

Les antidépresseurs sont très utilisés dans le traitement de la fibromyalgie, sans doute plus pour leurs effets favorables sur certains symptômes, notamment sur la douleur et le sommeil que pour leur action sur les troubles dépressifs. En effet, les antidépresseurs ont un double effet sur la dépression et la douleur (11, 106).

- **Les antidépresseurs tricycliques**

L'amitriptyline est un antidépresseur imipraminique ou tricyclique. Son mécanisme d'action consiste en une inhibition non sélective de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine. Toutefois d'autres effets ont été décrits : inhibition de la recapture de la dopamine, effet sur les récepteurs histaminergique et muscarinique. En post-synaptique, l'action antidépressive des tricycliques peut s'expliquer par la down régulation (diminution du nombre mais non de la sensibilité) des récepteurs bêta-adrénergiques et des récepteurs sérotoninergiques 5HT2 qui s'observe au bout de deux à trois semaines, temps nécessaire à l'efficacité thérapeutique.

L'amitriptyline, à des doses inférieures à celles requises pour le traitement de la dépression (25-50 mg/jour) a montré son efficacité dans la douleur, les troubles du sommeil, la fatigue et les troubles dépressifs chez les patients fibromyalgiques. Elle améliore également le sommeil et la qualité de vie (107, 108). L'effet antalgique des antidépresseurs ne serait pas lié à la propre action antidépressive, aucune différence d'efficacité n'étant relevée entre patients déprimés ou non (106).

L'efficacité de l'amitriptyline est obtenue rapidement mais un épuisement à trois mois a été observé. Cette molécule serait efficace chez environ 40% des individus (109). L'amitriptyline peut offrir un bénéfice à long terme pour améliorer le sommeil mais ne peut pas avoir un bénéfice continu au-delà d'un mois pour réduire la douleur (17). Les effets bénéfiques de cette molécule s'estompent au fil des mois, réduisant singulièrement son intérêt, d'autant plus que ce médicament entraîne des manifestations secondaires en relation, notamment avec son action anticholinergique.

- **Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**

Dans le traitement de la fibromyalgie, les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) (fluoxétine, citalopram) ont une action modeste, non prolongée, nécessitant d'augmenter les posologies, souvent quatre fois supérieures à celles utilisées dans la dépression. Ils sont mieux tolérés que les antidépresseurs tricycliques (110, 111, 112). Ces antidépresseurs sérotoninergiques se sont beaucoup développés, en raison d'une efficacité semblable à celle des tricycliques mais avec des effets anticholinergiques faibles (voire nuls) et une absence de toxicité cardiaque.

- **Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline**

Les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) (milnacipran (113, 114), duloxétine (114, 115) et venlafaxine (116)) ont montré leur efficacité, au cours d'études de bonne qualité méthodologique, sur un nombre important de patients. Le milnacipran à 100 et 200 mg par jour a été évalué chez 1196 patients souffrant de fibromyalgie pendant trois mois avec des études d'extension à un an. La duloxétine à la posologie de 60 et 120 mg par jour a été testée parmi 520 patients pendant six mois. La venlafaxine a montré le même type de résultats dans une étude courte, plus ancienne (116). Les doses sont plus proches de celles utilisées dans la dépression. La réponse est observée chez environ 60% des patients. Ces antidépresseurs à action mixte ont un effet antalgique indépendant de l'effet thymique et leur effet est plus prolongé que les autres molécules.

c. **Les antiépileptiques**

La prégabaline (117, 118) et la gabapentine (119) ont une large place dans le traitement des douleurs chroniques. En effet, ces molécules ont l'AMM en France dans les douleurs neuropathiques. Ces

antiépileptiques ont une structure chimique dérivée d'un neurotransmetteur, l'acide gammaaminobutyrique (GABA), mais n'agissent pas sur les récepteurs GABA et ne paraissent pas mimer l'action du GABA ni stimuler son activité pharmacologique (120). Leur mécanisme d'action consiste à inhiber les canaux calciques voltage-dépendants ayant pour effets une moindre libération des neurotransmetteurs dont notamment le glutamate, la substance P et le CGRP, la noradrénaline et la sérotonine ainsi qu'une atténuation des phénomènes de sensibilisation des voies nociceptives.

La prégabaline et la gabapentine ont été évaluées dans la fibromyalgie, aux posologies respectives de 150 à 450 mg par jour et 1200 à 2400 mg par jour. Elles sont efficaces sur la plupart des critères cliniques (douleur, qualité du sommeil, fatigue).

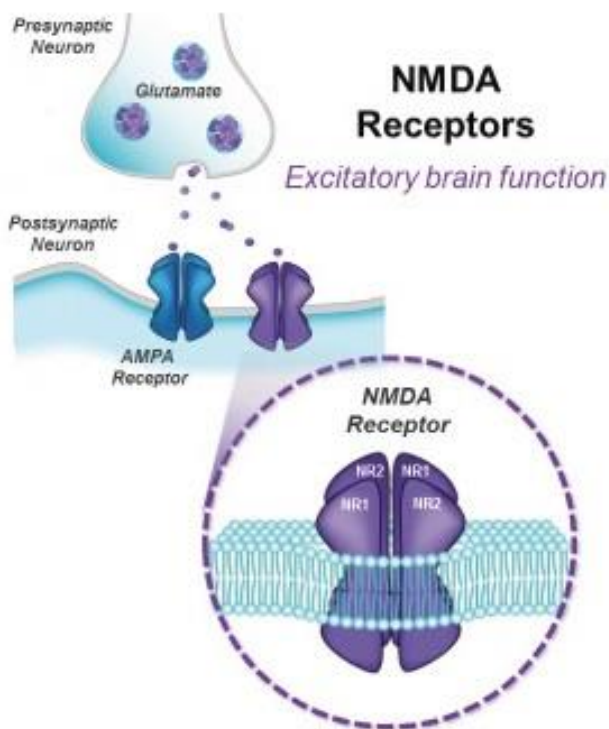
d. Les agonistes dopaminergiques

Dans une étude réalisée par Holman et al en 2005, le pramipexole, un agoniste dopaminergique D3 semble diminuer la douleur et la fatigue dans la fibromyalgie. Cependant, ces résultats méritent d'être confirmés par une étude monothérapeutique (11, 121).

e. Les antagonistes du récepteur NMDA

De nombreuses études rapportent une efficacité des antagonistes du récepteur NMDA comme la kétamine, la mémantine, le dextrométhorphan et la méthadone utilisés hors AMM dans les douleurs neuropathiques (post-zostérienne, post-amputation, diabétique, membre fantôme, etc.) résistantes aux traitements habituels (122). Dans le cadre du traitement du syndrome douloureux des fibromyalgiques, l'usage de la kétamine, un anesthésique général d'action rapide, dans les structures hospitalières paraît prometteur en raison de ses propriétés anti-hyperalgiques (123).

L'analgésie provoquée par la kétamine relève de plusieurs mécanismes : inhibition des canaux sodium, inhibition de canaux potassiques activateurs de canaux calciques ; inhibition de la recapture neuronale de sérotonine et de noradrénaline ; facilitation de l'action du GABA ; blocage non compétitif des récepteurs NMDA au glutamate ; probable interférence avec d'autres récepteurs au glutamate.



Dans une étude réalisée en 2000 par Graven-Nielsen et al, l'administration intraveineuse de brève durée permet de constater qu'il y a des patients répondeurs (environ 60 % d'entre eux) chez lesquels la kétamine atténue les douleurs spontanées ainsi que les douleurs provoquées par l'injection intramusculaire de NaCl à 9 % (124). C'est principalement le phénomène de sommation spatiale qui est atténué. Cependant, cette étude n'évalue pas l'efficacité à long terme de la kétamine (contrairement à l'effet ponctuel de la kétamine dans l'anesthésie) chez ces patients fibromyalgiques alors qu'en pratique, à l'hôpital, les patients fibromyalgiques vont pour la plupart d'entre eux avoir des cures répétées de kétamine pendant des mois et souvent des années.

Les essais publiés sur l'efficacité de la kétamine à long terme dans la fibromyalgie sont très peu nombreux et donnent des résultats contradictoires. C'est le cas des deux études suivantes :

Une étude randomisée en cross-over réalisée en 2005 par Muller et al sur 20 patientes fibromyalgiques montre que la kétamine à faibles doses (1 mg/kg/jour pendant 3 jours) en intraveineux a des effets anti-hyperalgésiants chez 45% de ces patientes. Cet effet antalgique dure 8 à 12 semaines (125).

Noppers et al réalise en 2011 une étude en double aveugle qui consiste à administrer 0.5 mg/kg de kétamine pendant 30 minutes à des patients fibromyalgiques et d'en évaluer l'efficacité pendant les 8 semaines qui suivent (126). Les résultats rapportent l'absence d'effet antalgique à long terme de la kétamine dans la fibromyalgie.

En l'absence d'essais cliniques de bon niveau de preuve, les praticiens ne disposent d'aucun

consensus ou recommandation sur lesquels appuyer leur pratique. En clinique, les données sont davantage controversées et l'inconvénient majeur (la sécurité d'emploi) de la kétamine, est que cette molécule peut générer de nombreux effets indésirables de type psychodysléptique et psychomimétique, une altération de la mémoire de travail et sémantique, des difficultés dans l'encodage des informations touchant la mémoire épisodique, limitant ainsi son utilisation (127). Des troubles hépatiques ont été rapportés avec la kétamine avec une élévation transitoire des enzymes hépatiques. Par ailleurs, la kétamine pourrait être aussi à l'origine de troubles cardiovasculaires, avec diminution de la contractibilité myocardique (effet direct inotrope négatif) et augmentation du débit cardiaque. Ainsi, la balance des bénéfices et des risques de la kétamine prescrite pour la douleur chronique dans la vie réelle est mal définie.

f. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les cyclo-oxygénases. Le site d'action des AINS est principalement périphérique, sur des phénomènes inflammatoires. Néanmoins, on sait que les prostaglandines participent à la sensibilisation spinale et supraspinale des voies nociceptives au titre de messagers rétrogrades synthétisés aussi bien par les neurones que par les cellules gliales. Les AINS devraient donc logiquement avoir un effet antalgique dans l'hypothèse de la sensibilisation des voies nociceptives. Cependant, les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas démontré de réelle efficacité et ne sont pas recommandés par l'EULAR (98).

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la fibromyalgie. Les corticoïdes par voie générale ne sont pas efficaces, voire délétères dans la fibromyalgie et doivent être évités compte tenu des effets secondaires non négligeables dans une utilisation au long cours (128). Les injections locales de corticoïdes peuvent par contre être utiles pour traiter des points douloureux précis de façon ponctuelle (129).

g. Les anxiolytiques

Compte tenu des niveaux d'anxiété importants relevés chez les patients fibromyalgiques, les anxiolytiques, en particulier les benzodiazépines, sont largement utilisés dans la fibromyalgie, par 43% des patients dans l'étude de Wolfe et coll (130). Les benzodiazépines se fixent sur la sous-unité α des récepteurs GABA-A. Ce récepteur comprend un canal transmembranaire perméable aux ions

chlores dont l'ouverture est contrôlée par l'acide gammaaminobutyrique (GABA) et modulée par différentes substances dont les benzodiazépines. En se fixant sur leur site, les benzodiazépines facilitent l'action du GABA responsable d'un potentiel post synaptique inhibiteur par une augmentation de la perméabilité de la membrane aux ions chlores (hyperpolarisation cellulaire).

L'alprazolam associé à l'ibuprofène réduisent le nombre des points douloureux et la perception par les patients de la sévérité de leur maladie, comparativement au placebo (131). Le clonazépam est par ailleurs largement utilisé, sans preuve de son efficacité, mais facilement maniable avec des faibles doses, sous forme de gouttes (132).

Il faut malgré tout se méfier d'une augmentation immodérée des doses, assez fréquente, des risques de sédation et d'accoutumance, avec une véritable dépendance physique se révélant par un syndrome de sevrage à l'arrêt. C'est pourquoi, leur prescription doit être limitée dans le temps. Il est préférable de privilégier les anxiolytiques non benzodiazépines comme l'hydroxyzine ou la buspirone qui ont moins d'effet sur la mémoire, la concentration et la force musculaire que les benzodiazépines. Par ailleurs, ils n'entraînent pas de dépendance (133). L'hydroxyzine est un anxiolytique dérivé de la pipérazine et un antihistaminique antagoniste des récepteurs H1 centraux et périphériques présentant une activité sur les symptômes mineurs d'anxiété et une effet sédatif. La buspirone est un agoniste des récepteurs 5 HT1A présynaptiques et un agoniste partiel des récepteurs 5 HT1A post-synaptiques présentant une activité anxiolytique dénuée d'effet sédatif.

h. Les hypnotiques

Pour de nombreux auteurs, les liens entre la douleur et le sommeil sont importants, en particulier dans la fibromyalgie où le trouble initial pourrait être une anomalie du sommeil, confirmé par des données cliniques et des enregistrements des phases de sommeil (134).

Deux hypnotiques apparentés aux benzodiazépines ont été testés dans la fibromyalgie : le zolpidem et le zopiclone. Leur activité hypnotique est comparable à celle des benzodiazépines de référence mais ils ne modifient pas l'architecture du sommeil, en particulier le sommeil paradoxal et le sommeil profond. Par ailleurs, les risques d'échappement thérapeutique, l'altération des performances diurnes, l'importance des troubles mnésiques semblent moins marqués qu'avec les benzodiazépines (135). Une étude réalisée sur des patients fibromyalgiques a montré que le zolpidem, à des doses allant de 5 à 15 mg par jour, apporte une amélioration sur l'endormissement, les réveils nocturnes et

l'impression d'énergie pendant la journée (134). La zopiclone a fait l'objet de deux études (136, 137) sans démontrer d'effet significativement intéressant.

Ainsi, ces hypnotiques peuvent être utilisés en cas d'insomnie aiguë en respectant leur AMM. Cependant, ils ne fournissent pas de sommeil réparateur (17). Les médicaments tricycliques, tels que l'amitriptyline, peuvent offrir un bénéfice à long terme pour améliorer le sommeil.

i. Une alimentation équilibrée et une supplémentation en vitamines et minéraux

Il est primordial de corriger le profond déficit en magnésium parfois retrouvé chez les patients souffrant de fibromyalgie (138, 139). En effet, ce minéral est indispensable à chaque stade de la production d'énergie. Il contrôle l'intensité des contractions musculaires et module l'anxiété. La vitamine B6 a des effets antalgiques connus qui peuvent amener le praticien à la prescrire seule ou en association avec le magnésium. Ce traitement est apprécié des patients qui le trouvent défatigant. Il faudra manger des aliments riches en magnésium comme le chocolat noir, les légumes secs (haricots blancs, lentilles, petits pois), les fruits secs (amandes, noix de cajou), les céréales complètes, les légumes verts, les fruits de mer et certaines eaux minérales riches en magnésium (138).

Sources de Magnésium



On recommandera également de consommer les poissons gras notamment le saumon, le maquereau, le hareng, la sardine, le thon ainsi que l'huile de colza ou de noix riches en oméga 3. Ces acides gras essentiels aident à réduire le stress et les états dépressifs.



Chez les fibromyalgiques, le taux de vitamine D est souvent très bas, ce qui peut amplifier la douleur chronique (140). Les recommandations actuelles sont de normaliser le taux de vitamine D dans le sang à plus de 30 ng/ml. Le déficit en vitamine D peut être responsable de douleurs musculaires diffuses, une fatigue, une baisse de performances et une fragilité osseuse. Il est dû à un défaut d'exposition au soleil et à un apport alimentaire insuffisant.

Pour corriger une insuffisance en vitamine D, il est recommandé de s'exposer au soleil, sans excès et en dehors des heures les plus chaudes pour limiter le vieillissement cutané et éviter le risque de cancer de la peau, notamment de mélanome. Il est primordial d'adopter une alimentation riche en vitamine D (poissons gras) et si nécessaire, on utilisera une supplémentation régulière surtout pendant les périodes hivernales avec des apports journaliers (800 à 1000 UI de vitamine D) ou bien des doses espacées (une ampoule de 100 000 UI de vitamine D3 tous les 3 mois) en fonction de l'exposition solaire. Le choix dépendra de la préférence des patients, le but étant de privilégier l'observance (138).

La source principale de vitamine D est la synthèse cutanée par exposition solaire sous l'effet des rayons ultra-violet B. La vitamine D est active après transformation dans le foie puis dans le rein. Elle se comporte comme une hormone et augmente l'absorption intestinale de calcium alimentaire. Elle favorise ainsi la minéralisation osseuse, c'est-à-dire la fixation du calcium sur les os (141).

2. Les traitements non médicamenteux

En l'absence de traitement médicamenteux apportant aux fibromyalgiques des bénéfices évidents, la thérapeutique non médicamenteuse sera largement privilégiée.

a. La reprise d'une activité physique régulière

La diminution ou l'arrêt d'une pratique physique engendre une baisse des aptitudes physiques telles que l'endurance, la force et la souplesse. Les conséquences ne sont pas seulement physiques, elles peuvent être d'ordre psychologique en impactant la confiance en soi et le bien-être.

La peur de la douleur et/ou du mouvement entraîne une diminution progressive des activités physiques, favorisant un déconditionnement musculaire à l'effort, qui entretient un cercle vicieux (142). Il s'agit d'un processus psychophysiologique conduisant insidieusement à l'inactivité physique. Il agit comme un amplificateur de la vulnérabilité, entraînant le malade chronique vers la dépendance, l'inadaptation, la dégradation de la qualité de vie et la multiplication des situations de handicap. Cette sédentarité rendra les muscles les plus fragiles du corps plus sensible au stress excessif et aux agressions. Comparativement à une personne active, une personne déconditionnée à l'effort aura d'autant plus de difficultés pour réaliser des actes de la vie quotidienne dans de bonnes conditions.



En première intention dans le traitement de la fibromyalgie, l'EULAR recommande fortement la reprise et le maintien d'une activité physique régulière et adaptée (98). Certes, l'activité physique ne guérira pas de la fibromyalgie, mais pourra contribuer à avoir une meilleure qualité de vie par une

atténuation des symptômes. En effet, un article (143) a mis en lumière l'intérêt de l'activité physique pour lutter contre divers symptômes de la fibromyalgie à travers l'amélioration de la qualité du sommeil, l'augmentation du seuil de sensibilité douloureuse, une meilleure tolérance à l'effort et une amélioration du bien-être et de la confiance en soi (143). Il s'agit d'une thérapie non médicamenteuse peu coûteuse et avec une absence d'effets indésirables, s'il est bien pratiqué.

Plusieurs activités physiques et sportives sont conseillées : la marche, le vélo, la natation, l'aquagym, le kayak, le ski de fond, la gym douce, la danse, le stretching, le golf, le tai-chi. Les activités engendrant des impacts au sol répétés devront être évitées, pour ne pas augmenter les sensations de douleurs quotidiennes. Les mouvements qui tendent à accentuer ou à inverser la courbure du bas du dos sont à déconseiller (138).

Les notions importantes à retenir lors d'une adhésion à un programme d'activités physiques sont la progressivité et la régularité, primordiales pour pratiquer de façon adaptée, efficace et sécurisée. Les pratiques réalisées, l'intensité et la durée des exercices doivent être adaptées au patient. Le programme d'exercice sera organisé, selon l'avis médical, par un kinésithérapeute ou un éducateur sportif (enseignant en activité physique adaptée) qui saura évaluer les capacités et besoins des patients. Dans un traitement de kinésithérapie, il n'y a pas de prescription standard, mais un programme rééducatif basé sur le mouvement, le but étant de réactiver le patient et de lutter contre la sédentarité. Les exercices doivent être enseignés progressivement par la kinésithérapeute afin d'éviter une aggravation des douleurs source de découragement. Le patient aura à les assimiler et à les effectuer par la suite chez lui, si possible quotidiennement.

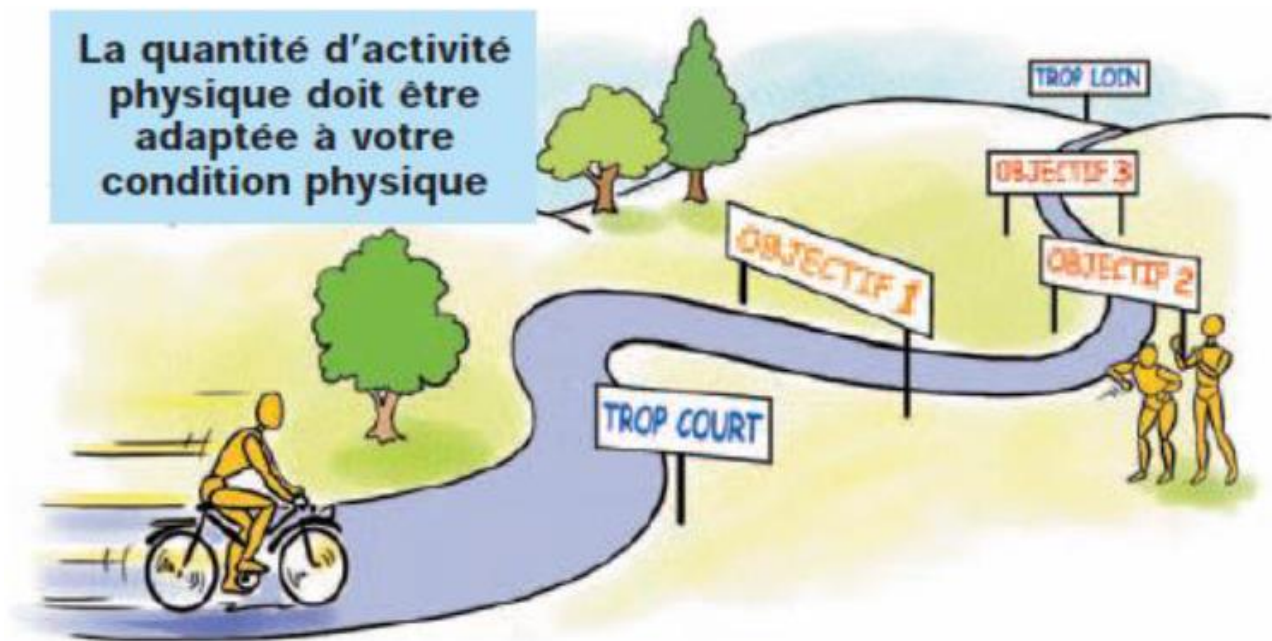
Les Activités Physiques Adaptées « regroupent l'ensemble des activités physiques et sportives à des fins de prévention secondaire ou tertiaire, de réhabilitation, de post-réhabilitation, de rééducation, d'éducation ou d'insertion sociale auprès de personnes en situation de handicap et/ou vieillissantes » (144). Ces professionnels sont issus de la filière Activité Physique Adaptée au sein d'une formation universitaire Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS).

Le programme de rééducation se déroule en plusieurs étapes (145) :

- **Etape 1** : Dans un premier temps, il faut privilégier la marche douce et les exercices d'étirements. La marche dont l'intensité peut être facilement modulée, est tout à fait recommandable pour les fibromyalgiques. Elle améliore les douleurs, la qualité de vie, la fonction pendant des périodes variables, parfois d'un an. Pour qu'elle soit profitable, la marche doit être rapide, d'une durée d'au moins 30 minutes par jour. Il est important de varier

ses parcours et de choisir un sol souple. L'idéal est de marcher dans les bois, dans les chemins de terre ou sur l'herbe et d'éviter un sol dur ou accidenté. Les chaussures choisies pour la marche doivent avoir un talon à coussin d'air pour amortir le poids du corps sur le sol et ne transmettre qu'un minimum de vibrations aux membres inférieurs et à la colonne vertébrale. La marche sera combinée à des exercices d'étirement de la nuque, du dos et des membres qui doivent être exécutés lentement et progressivement. Ces étirements permettent une augmentation de l'amplitude des mouvements, tout en améliorant la souplesse.

- **Etape 2** : Petit à petit, une fois que les personnes se sentent davantage en confiance lors de l'effort, il est possible de commencer à pratiquer des activités sportives. Il sera d'abord intéressant de réaliser des activités où le poids du corps est porté telles que la natation (146), l'aquagym ou le vélo d'appartement. La nage sur le dos est idéale pour les patients qui souffrent du dos. Elle étire, décontracte et développe la musculature dorsale sans les contraintes de la pesanteur. Les mouvements de jambes renforcent les muscles des membres inférieurs et abdominaux. Le cyclisme a l'avantage de développer les muscles des membres inférieurs. Le guidon doit être suffisamment relevé pour ne pas obliger le cycliste à trop arrondir son dos ou à lever la tête pour voir la route.
- **Etape 3** : Passé ce stade de reprise, les exercices à dominante aérobie doivent être la pierre angulaire de la pratique (147, 148). Ces activités améliorent les capacités cardiovasculaires, les capacités respiratoires et l'endurance. Combinées à cette pratique nécessaire, des activités physiques à dominante de renforcement musculaire ainsi que de souplesse/relaxation apporteront des bénéfices complémentaires. Les activités à dominante renforcement musculaire augmentent la force musculaire, diminuent les douleurs articulaires et permettent un bon maintien postural. Les activités à dominante souplesse et relaxation améliorent la souplesse, la connaissance du corps, le relâchement musculaire et le travail sur la respiration.



La danse qui est une pratique ludique et conviviale permet de prévenir la perte d'équilibre, défaut de coordination et faiblesse musculaire, facteurs souvent à l'origine de chutes, à condition que celle-ci soit exécutée sur un rythme lent avec de gestes non saccadés et des pauses. Elle améliore également les capacités de mémorisation et la confiance en soi (138).

Afin d'optimiser la pratique d'une activité physique, il est nécessaire de privilégier les moments de la journée où les sensations de douleurs et de fatigue sont le moins ressenties. Les exercices recommandés doivent être effectués en dehors des crises aiguës, sans jamais forcer et être exécutés avec une extrême concentration, en rythmant particulièrement bien sa respiration. Il faut garder en tête que les activités pratiquées doivent procurer du plaisir.

Lors d'une séance d'activité physique, des règles de bases sont à respecter. Une séance, peu importe l'activité pratiquée, doit toujours débiter par un échauffement à faible intensité d'une durée de 5 à 10 minutes, afin de préparer l'organisme à l'effort. Par la suite, le corps de séance devra durer au moins 10 minutes d'affilées jusqu'à 45 minutes dans une optique à long terme. Pour faciliter l'atteinte des 45 minutes visées, il est possible de fractionner l'activité dans la journée en réalisant plusieurs temps d'exercices de 10 minutes ou plus dans la journée. Le patient doit éviter de mener les activités physiques trop longtemps, jusqu'au seuil de reprise de la douleur en dépassant ses limites. En fin de séance, une récupération doit être réalisée impérativement selon les mêmes règles que l'échauffement afin de revenir à l'état de repos de façon progressive (145).

b. Les massages

Le rôle du masseur-kinésithérapeute est, sur prescription médicale, de masser pour détendre et décontracter les muscles, de faire prendre conscience des positions, de la mobilité du dos et du bassin, de renforcer une musculature insuffisante et d'améliorer la statique par des exercices d'auto-étirement. Le massage n'est pas anodin car il implique une gestuelle précise, une interaction physiologique avec le patient. Cet acte est soumis à une réglementation particulière. En France, le terme de massage est défini strictement par une loi de 1996 : "On entend par massage toute manœuvre externe, réalisée sur les tissus, dans un but thérapeutique ou non, de façon manuelle ou par l'intermédiaire d'appareils (...) qui comporte une mobilisation ou une stimulation méthodique, mécanique ou réflexe de ces tissus". Ces massages sont du ressort unique des masseurs-kinésithérapeutes.

Les massages pratiqués par un masseur kinésithérapeute sont utilisés à visée antalgique, décontractante et relaxante. Des séances de massage d'une durée supérieure ou égale à cinq semaines ont des effets immédiats bénéfiques sur la douleur, l'anxiété et la dépression chez les patients atteints de fibromyalgie (149). Le massage doit être doux et non douloureux. Ce professionnel intervient en principe une fois la crise aiguë passée, tout en sachant que la rééducation ne doit jamais être douloureuse, ni pendant, ni après la séance. Les techniques de rééducation sont utiles à condition de progresser lentement et de s'adapter à l'état douloureux et psychologique du patient.

Une étude de Crane et al publiée dans Science Translational Medicine démontre que le massage réduit l'action des cytokines, de protéines impliquées dans la communication intercellulaire lors du phénomène inflammatoire (150).

c. La thermothérapie

La thermothérapie fait référence aux soins par la chaleur. Toutes les sources de chaleur soulagent réellement par effet décontractant musculaire. Certaines ont, de plus, l'avantage de pouvoir être utilisées à domicile : l'air chaud d'un sèche-cheveux, les bains ou douches chaudes, les patches chauffants, la pose d'une simple bouillote d'eau chaude, etc. L'application de chaleur associée à des massages doux donne d'excellents résultats et sont utiles pour préparer le patient à une rééducation active (138).

d. Les cures thermales

La rééducation en douceur d'un corps trop douloureux dans l'eau chaude peut participer à une remise en mouvement. L'hydrothérapie en eau chaude a plusieurs avantages : effet antalgique et décontractant de l'eau chaude, diminution des contraintes articulaires grâce au principe d'Archimède. Elle permet au patient de faire des exercices qui seraient impossibles à sec. Evcik et al a obtenu de bons résultats grâce à des eaux thermales chaudes avec amélioration de la douleur et de la qualité de vie (151).



Elle est très appréciée car elle permet aux patients, grâce à l'effet porteur et décontractant de l'eau chaude, d'effectuer des exercices d'entretien articulaire ou de renforcement musculaire qui seraient de réalisation impossible à sec. Gusi et al a réalisé une étude randomisée sur 17 patients fibromyalgiques, traités pendant des sessions de renforcement musculaire ne piscine et 17 témoins. Les résultats ont montré un gain sur la force musculaire et une diminution de la douleur (152). La balnéothérapie permet ainsi d'apaiser la douleur et de stimuler la circulation sanguine dans les muscles tendus (153). Le retentissement psychologique positif est alors important, en début de prise en charge, permettant une progression ultérieure (152). En pratique, la balnéothérapie est très utile pour débiter une kinésithérapie active dans la fibromyalgie, en particulier pour les exercices aérobies.

La cure thermale d'une durée de dix-huit jours doit être prescrite par un médecin. Après accord de la demande d'entente préalable, l'Assurance Maladie prend en charge une partie des frais médicaux et, sous conditions de ressources les frais de transport et d'hébergement. Le solde, à la charge du patient, peut être remboursé par la mutuelle (154).

Trois stations de la Chaîne thermale du soleil, Barbotan-le-Thermes, Lamalou-les-Bains et Saint-Laurent-les-Bains, ainsi que la station pyrénéenne de Balaruc-les-Bains, proposent aux patients fibromyalgiques une cure. Le forfait classique, comprenant dix-huit jours de soins. L'objectif d'une première cure est d'accueillir et d'accompagner le patient récemment diagnostiqué fibromyalgique. Quand la cure se répète sur trois ou quatre ans, elle semble assurer un soulagement et un bénéfice qui perdureraient sur plusieurs mois. La formule comprend une visite médicale avec le médecin thermal, cinq soins thermaux quotidiens, des séances spécifiques de gymnastique douce en piscine, des séances de groupes de paroles animés par un psychologue, des cours de sophrologie et des ateliers sur le renforcement musculaire, l'économie articulaire et les bonnes postures (12).

e. La cryothérapie corps entier

La cryothérapie corps entier est une méthode de soin basée sur l'utilisation du froid à très basse température allant jusqu'à -160°C . Le corps humain peut supporter pendant quelques minutes des températures froides extrêmes, si l'air est froid et sec et sans mouvement (absence de vent), si la peau est sèche et les parties sensibles du corps protégées, si aucune partie métallique n'est en contact avec la peau et si le patient ne présente pas de contre-indications médicales. L'objectif de la cryothérapie corps entier est de créer un choc thermique qui génère une vasoconstriction et une stimulation des récepteurs thermiques du derme. Ce choc thermique a principalement un effet analgésique en ralentissant la conduction nerveuse et anti-inflammatoire par l'abaissement de la température tissulaire (155, 156).

Les principaux effets de la cryothérapie sont un effet antalgique, un effet anti-inflammatoire, une réduction de l'hypertonie musculaire, une amélioration de la fonction articulaire, la stimulation des performances psychiques, une amélioration de la sensation de bien-être et une amélioration du sommeil (155, 156).

La cryothérapie s'avère efficace pour soulager la fibromyalgie. Le froid produit une action analgésique à la suite du choc thermique dans l'organisme. Il en résulte une diminution de l'intensité

de la douleur et la disparition des raideurs matinales. Le soin par le froid produit également un effet anti-inflammatoire et diminue l'étendue des muscles atteints. Il favorise la cicatrisation des cellules et augmente la force musculaire. C'est la raison pour laquelle les kinésithérapeutes conseillent la cryothérapie en complément des traitements habituels. Elle est recommandée pour atténuer les douleurs diffuses et étendues de la fibromyalgie. Elle permet de diminuer la prise d'anti-inflammatoires après plusieurs séances (155, 156).



Bien que la cryothérapie offre des vertus bienfaisantes, elle présente des contre-indications. Elle est à proscrire en cas de prise récente de drogue ou d'alcool. Elle est contre-indiquée chez les femmes enceintes, les personnes atteintes d'une hypertension artérielle non traitée, les personnes présentant une anémie sévère, les personnes ayant un antécédent ou des signes d'allergie au froid ou de cryoglobulines (immunoglobulines se solidifiant à froid), les personnes présentant un antécédent de thrombose veineuse profonde, les personnes souffrant d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, les personnes souffrant d'insuffisance respiratoire (asthme, bronchopneumopathie chronique obstructive, mucoviscidose, etc.) et les patients présentant des plaies chroniques. Il en est de même pour les pathologies rénales et urinaires dont la colique néphrétique et la crise de goutte. Il

est recommandé de ne pas faire de séance de cryothérapie en cas d'altération sévère de l'état général et en cas d'infection bactérienne ou virale. La cryothérapie est également contre-indiquée chez les patients cardiaques qui présentent une insuffisance cardiaque, une angine de poitrine, un pacemaker ou un antécédent d'infarctus du myocarde (155, 156).

Il est primordial de prendre certaines précautions avant une séance de cryothérapie. Il faut éviter d'effectuer une activité sportive ou de prendre une douche une demi-heure avant la séance de cryothérapie, changer tout vêtement humide, enlever les lentilles de contact, enlever tout élément métallique (bijoux, piercing, etc.), détecter toute plaie cutanée récente, protéger les cicatrices et les zones sensibles au froid. L'équipement nécessaire pour effectuer une séance de cryothérapie sont une paire de gants (laine ou polaire), une paire de chaussettes épaisses (longue si possible) et un maillot (155, 156).

f. La neurostimulation électrique transcutanée

La neurostimulation électrique transcutanée, couramment appelée TENS, de l'anglais Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation est une méthode non pharmacologique utilisée dans les douleurs chroniques d'étiologies diverses, en alternative ou en complément à un traitement médicamenteux (157). La neurostimulation électrique transcutanée réduit la douleur, la fatigue et l'hyperalgésie, la raideur, l'anxiété et la dépression chez les personnes atteintes de fibromyalgie en rétablissant les voies d'inhibition centrale (158, 159).



Les appareils de neurostimulation électrique transcutanée sont des dispositifs médicaux conçus pour délivrer une stimulation électrique par l'intermédiaire d'électrodes adhésives appliquées sur la peau. Son action analgésique serait due au fait que les courants transcutanés interféreraient avec la conduction nerveuse. Différents territoires cutanés et nerveux peuvent être stimulés. Les électrodes peuvent être placées sur le territoire douloureux, autour du territoire douloureux ou sur le trajet du nerf afférent au territoire douloureux.

Le plus souvent, les appareils disposent de programmes prédéfinis, offrant une grande variété de paramètres de stimulation (157). Les modes de stimulation les plus courants sont :

- Le mode haute fréquence ou TENS conventionnelle (C-TENS), également appelé « effet Gate control », associe une stimulation continue en haute fréquence (80 à 100 Hz), des largeurs d'onde de 50 à 200 μ s et des basses intensités. Ce mode permet de réaliser des paresthésies non douloureuses dans le territoire concerné. L'effet analgésique ne persiste pas après la stimulation ;
- Le mode de stimulation discontinue « burst », également appelé « acupuncture like » (AL-TENS) ou « endorphinique », associe des basses fréquences (1 à 4 Hz), des largeurs d'onde comprises entre 100 et 400 μ S et des hautes intensités. Ce mode provoque de faibles secousses musculaires. Il procure une analgésie rapide qui augmente durant la stimulation et persiste après l'arrêt de celle-ci.

Cette technique d'électrostimulation se développe de plus en plus en France, où elle est remboursée par la sécurité sociale pour les patients motivés, répondant à la neurostimulation (essai préalable), ayant une bonne capacité d'observance du traitement et présentant un terrain poly-pathologique, une intolérance ou un refus des traitements médicamenteux (157).

La prise en charge de l'appareil et de ses consommables est subordonnée à la réalisation d'un test d'efficacité de la technique selon une échelle d'évaluation de la douleur dans une structure de lutte contre les douleurs chroniques rebelles. Plusieurs essais sont parfois nécessaires pour trouver la bonne combinaison entre positionnement des électrodes et type de programme, pour une efficacité maximum, et constater si l'appareil TENS a un effet bénéfique ou non sur la douleur. C'est pourquoi, il est conseillé de consulter un centre anti-douleur et d'y suivre une éducation thérapeutique, pour définir, en coordination avec l'équipe soignante, les réglages qui conviennent le mieux au patient (157).

L'appareil doit être prescrit d'abord à la location pendant six mois par un médecin exerçant dans une structure de traitement de la douleur ou un médecin ayant validé un Diplôme Universitaire de prise

en charge de la douleur ou une Capacité d'évaluation et de traitement de la douleur. Ces appareils sont disponibles en pharmacie ou chez les revendeurs de matériel médical. Le patient est suivi à un, deux, trois et six mois après la prescription initiale. Puis, en cas de succès thérapeutique, le médecin prescrit l'appareil à l'achat et effectue un suivi tous les six mois. L'Assurance maladie prévoit également la prise en charge d'électrodes de neurostimulation souples autocollantes ou en silicone graphite (s'utilisant avec un gel) (157).

Cependant, il existe des contre-indications à la neurostimulation transcutanée. Elle ne doit pas être appliquée sur une région cutanée lésée ou insensibilisée, sur les régions cervicales antérieures et thoraciques, sur les sinus carotidiens, sur l'abdomen chez la femme enceinte. Elle ne doit pas être utilisée avec un dispositif médical implantable actif, durant un électrocardiogramme ou un électroencéphalogramme. Elle est à proscrire chez les patients présentant une thrombose veineuse, une thrombose artérielle ou une thrombophlébite (157).

g. L'acupuncture

L'acupuncture est une forme de médecine chinoise qui utilise de fines aiguilles pour stimuler certaines zones du corps, appelées points d'acupuncture. L'acupuncture est couramment utilisée pour réduire diverses formes de douleur. L'action de l'acupuncture repose sur l'activation de différents mécanismes d'inhibition de la douleur qui agissent sur les domaines segmentaires et sursegmentaires, parfois sur les neurotransmetteurs opioïdes, parfois sur les non-opioïdes (160). L'acupuncture améliore la douleur et la raideur chez les personnes atteintes de fibromyalgie.



L'électro-acupuncture est probablement meilleure que l'acupuncture manuelle pour la réduction de la douleur et de la rigidité, ainsi que pour l'amélioration du bien-être global, du sommeil et de la fatigue (161). L'électro-acupuncture est une variante de l'acupuncture traditionnelle. L'action des aiguilles d'acupuncture est renforcée par du courant électrique.

h. L'ostéopathie

L'ostéopathie est une forme de thérapie centrée davantage sur le patient que sur la maladie. Les praticiens ostéopathes utilisent leur connaissance des relations entre la structure et la fonction pour optimiser les capacités d'autorégulation et d'auto-guérison du corps. Cette approche holistique des soins et de la guérison des patients se fonde sur le concept que l'être humain est une unité fonctionnelle dynamique, au sein de laquelle toutes les parties sont intimement liées et qui possède ses propres mécanismes d'autorégulation et d'auto-guérison. Un des éléments essentiels des soins ostéopathiques est constitué par la thérapie manuelle ostéopathique, qu'on appelle généralement traitement manipulatif ostéopathique. Il se rapporte à un ensemble de techniques manipulatives qu'il est possible d'associer à d'autres traitements ou conseils, un régime par exemple, une activité physique une posture ou une prise en charge psychologique (162).



L'ostéopathe commence par questionner le patient sur ses antécédents médicaux pour repérer d'éventuelles contre-indications. La séance débute par une palpation du corps pour déceler les déséquilibres et tensions. Devant la richesse symptomatique des patients fibromyalgiques, plusieurs

techniques d'ostéopathie peuvent être proposées. Le corps du patient guide le thérapeute par ses réactions et la verbalisation donne autant d'informations qui vont aider le praticien à faire le bon choix technique. Ce dernier doit tenir compte de l'environnement du patient, dans sa dimension morphologique, fonctionnelle, émotionnelle. Ainsi, la fibromyalgie nécessite l'emploi de techniques douces, dites de « tissus mous » pour ne pas aggraver davantage le corps en souffrance.

Toute technique de type manipulation directe forcée est fortement déconseillée par l'EULAR pour des raisons de sécurité (98). Environ 50 % des patients fibromyalgiques présentent des effets indésirables légers à modérés après une manipulation vertébrale, précisent les experts de l'EULAR après avoir analysé treize études.

Le tout récent statut de l'ostéopathie en France n'a pas encore permis la prise en charge par l'Assurance maladie de cette discipline, seules quelques mutuelles l'incluent dans leurs prestations. Avoir recours à un ostéopathe demeure une alternative complémentaire positive. Le patient fibromyalgique va, par cette approche mécaniste, consolider son schéma corporel et permettre une meilleure prévention des troubles de la posture.

i. La relaxation

Plusieurs arguments militent pour l'utilisation de la relaxation et des thérapies cognitivo-comportementales dans la fibromyalgie. Elles agissent d'abord sur les contractures musculaires puis sur la douleur et son retentissement fonctionnel. La peur de la douleur et de l'activité physique est très habituelle dans la fibromyalgie (163). D'après une étude de Hassett et al. réalisée en 2000, le catastrophisme, différent de la dépression, est plus important dans la fibromyalgie que dans la polyarthrite rhumatoïde (164). Le catastrophisme implique une faible estime de soi, du pessimisme, une dépendance, une passivité, le sentiment d'être sans aide et le déni des difficultés de la vie, les symptômes étant uniquement rattachés à la maladie. A lui seul, le catastrophisme explique à 47% de la variance dans la chronicisation d'une douleur aiguë (165). Il aggrave la peur de la douleur et provoque une hyperréactivité au stress. Il est associé dans la fibromyalgie à une diminution du seuil de la douleur (166).

La relaxation est une composante essentielle de la prise en charge pour lutter contre les contractures musculaires, la douleur et l'hyperréactivité au stress. Il s'agit d'apprendre au patient à baisser son tonus musculaire et, par-là, agir sur son tonus psychique, avec une réponse physiologique de détente

et un mieux-être psychologique. Le patient peut facilement percevoir les modifications recherchées (rythme cardiaque, vasodilatation périphérique). Les techniques de relaxation sont diverses : sophrologie, yoga, tai-chi, qi-gong, etc. Les thérapies alternatives de type mouvement méditatif (yoga, tai chi, qi gong) semblent avoir un effet positif sur le sommeil, la fatigue et la qualité de vie, alors que les pratiques de relaxation purement méditatives ont, elles, un faible effet positif sur la qualité de vie et la douleur (98).



- **Le yoga**

Le mot « Yoga » vient d'une très ancienne racine sanskrite, « jug » qui signifie relier, joindre, unir. Par sa pratique, un adepte peut commencer à équilibrer et à relier tous les aspects de son être (physique, énergétique, émotionnel, mental et spirituel) c'est-à-dire tous les éléments nécessaires pour avoir une vie pleine et harmonieuse., mettre ensemble, notamment le corps, le cœur et l'esprit. Tout le travail tend à unifier l'être humain en le mettant en relation avec son intériorité. Le yoga favorise la souplesse et est efficace, à condition d'exclure les positions acrobatiques, comme les cambrures excessives et les flexions répétitives vers l'avant, chez les non-initiés. Elle doit être surveillée par un professeur qui peut, à tout moment de la séance, intervenir pour corriger un mouvement, une position ou le rythme respiratoire (167).

- **Le tai-chi**

Le tai-chi est une forme d'art martial chinois constitué par un enchaînement lent de mouvements,

selon des schémas précis. Des séances d'une heure deux fois par semaine, pendant six semaines, a donné des résultats intéressants sur les symptômes de la fibromyalgie et la qualité de vie (168).

- **Le qi-gong**

Le qi-gong est une méthode traditionnelle chinoise, fondée sur la connaissance et la maîtrise de l'énergie vitale, et associant mouvements lents, exercices respiratoires et concentration. La méditation et la relaxation associées au qi-gong ont donné des résultats positifs sur la fibromyalgie (169). En effet, dans une étude de Creamer et al réalisée en 2000, vingt sur vingt-huit des sujets ont terminé le traitement avec une amélioration des symptômes.

- **La sophrologie**

Étymologiquement, la sophrologie vient du grec sôs (l'harmonie) et phren (l'esprit). La sophrologie nous propose d'atteindre un état modifié de conscience, entre veille et sommeil, dans lequel la personne va pouvoir stimuler différentes capacités et ressources qu'elle ne soupçonne pas ou qu'elle exploite peu. Cette pratique psychocorporelle s'appuie essentiellement sur la détente physique, obtenue grâce à des exercices de respiration, et la visualisation d'images apaisantes. Elle se base également sur le concept de « tridimensionnalité », c'est-à-dire travailler à travers le temps : le passé en sélectionnant son positif, le présent pour apprendre à le vivre pleinement, et le futur pour le construire de façon agréable et positive. Le corps est très important dans une séance de sophrologie. Lorsque celui-ci est relâché et ressenti de façon positive, l'esprit à son tour devient serein et plus tranquille. La sophrologie vise à harmoniser le corps et l'esprit et à dégager le positif que chacun a en soi (12).

La séance débute par une phase préparatoire durant laquelle le patient passe de l'état éveillé à l'état de travail sophrologique qui se situe entre la veille et le sommeil. A tout instant, le patient reste pleinement conscient. Trois techniques sont utilisées pendant cette phase préparatoire : la détente corporelle, l'évacuation des tensions physiques et mentales et l'activation de l'énergie que chacun a en soi. Un travail plus approfondi peut alors commencer. La seconde phase est choisie par le sophrologue en fonction de la personne et de ses besoins. Dans tous les cas, elle comprend une pause, durant laquelle chacun ressent ce qu'il se passe en soi. C'est le moment où le cerveau intègre le vécu de la séance, l'agréable et le positif (12).

Les capacités d'adaptation du praticien sont importantes : il doit pouvoir proposer des exercices que le patient fibromyalgique peut réaliser, c'est-à-dire éviter les contractions trop fréquentes, les mouvements trop rapides ou parfois certaines postures.

Cette discipline, qui fait partie des thérapies brèves, peut également se travailler sur le long terme. La sophrologie s'appuie sur un entraînement personnel initié par le sophrologue en fonction des besoins de la personne. Cette pratique s'installe peu à peu dans le quotidien afin de gérer au mieux les événements stressants. L'apprentissage méthodique de la relaxation permet de diminuer l'excès de tension musculaire et de tension psychique chez des personnes qui sont stressées de façon fréquente ou chronique. Cet apprentissage permet d'adopter un style de vie plus cool, moins fatigant. Il permet de récupérer rapidement de l'énergie grâce à des séances de relaxation plus ou moins longues réparties à travers la journée.

- **La relaxation par la respiration**

La respiration est une fonction autonome. Elle s'adapte automatiquement aux besoins en oxygène de l'organisme, liés à l'activité musculaire. Une augmentation du tonus musculaire entraîne automatiquement une augmentation du débit respiratoire. Le tonus musculaire est une contraction permanente de certains muscles afin de s'opposer à l'action de la gravité sur le corps humain. Ceci permet le maintien de la posture (170).

Des techniques respiratoires permettent de se relaxer en suivant plusieurs étapes successives :

- 1) Prendre conscience de son mode de respiration ;
- 2) Ralentir progressivement son rythme respiratoire ;
- 3) Prendre une inspiration pendant 5 secondes ;
 - Commencer par une inspiration abdominale ;
 - Continuer par le bas du thorax ;
 - Finir par le haut du thorax ;
- 4) Marquer une pause de cinq secondes ;
- 5) Expirer par la bouche en allongeant le temps de l'expiration pour qu'il atteigne dix secondes.

Des techniques respiratoires permettent également de se relaxer lors d'une sensation de blocage :

- 1) Expirer longuement par la bouche ;
- 2) Prendre une petite inspiration abdominale lentement ;

- 3) Marquer une pause pendant au moins cinq secondes ;
- 4) Expirer par la bouche en allongeant le temps de l'expiration ;
- 5) Respirer profondément comme dans l'exercice précédent.

Ces techniques de respiration agissent sur les contractions musculaires, le retentissement de la douleur, et améliorent la fatigue et le sommeil.

j. La musicothérapie

De nombreuses études montrent que la musicothérapie améliore la douleur, l'anxiété et la dépression, et s'intègre parfaitement dans un programme de prise en charge globale de la fibromyalgie (171, 172). Cette action bénéfique sur la douleur s'explique par les émotions positives que procure la musique chez les patients (173). Une étude réalisée par Picard et al en 2014 soutient que la musique améliore également les troubles du sommeil liés à la fibromyalgie. Le traitement semble être sûr et bien toléré (174). Dans le traitement de la douleur, la technique de musicothérapie la plus utilisée est celle de la musicothérapie réceptive de type détente psychomusicale (175). La séquence musicale dure environ 20 à 45 minutes. Elle débute par une phase de détente par une réduction du rythme musical, de la formation orchestrale, des fréquences et du volume. On enchaîne ensuite avec une phase re-dynamisante. Les œuvres de musique instrumentale sélectionnées concernent un nombre varié de styles adapté à la demande du patient. Les montages musicaux sont diffusés individuellement au casque en position allongée.

k. Les thérapies comportementales et cognitives

Les thérapies comportementales et cognitives sont des psychothérapies semi-directives de courte durée où le patient a un rôle actif de collaborateur thérapeutique. Elles sont largement utilisées en tant que traitements psychologiques pour un large éventail de problèmes de santé, y compris la douleur chronique. Elles sont efficaces pour convaincre les patients de leurs propres capacités à développer des stratégies pour faire face à leurs problèmes de santé. Les principaux objectifs sont de changer les pensées et les sentiments négatifs que les personnes peuvent ressentir suite à leurs problèmes de santé mentale et physique et de modifier en conséquence leur comportement. Il s'agit d'aider les patients à comprendre les effets de leurs comportements sur leurs symptômes, à mettre en relief leur rôle essentiel dans le contrôle de leurs symptômes et d'enseigner systématiquement les connaissances et

comportement adéquats. La lutte contre le catastrophisme fait partie de la thérapie. Les résultats de ces thérapies sur les patients fibromyalgiques sont positives avec notamment un abaissement du seuil de la douleur, une augmentation du contrôle de la douleur, une augmentation de l'activité physique, une réduction des pensées négatives et de l'invalidité (176, 177).

CONCLUSION

La fibromyalgie représente actuellement un véritable problème de santé publique, en raison d'un recours accru aux services des soins de santé et de la proportion élevée de fibromyalgiques bénéficiant d'une incapacité temporaire de travail, parfois supérieure à un an. La fibromyalgie est un syndrome de douleur généralisée qui s'explique par des troubles neurophysiologiques, un mauvais fonctionnement du système nerveux central. La fibromyalgie est une maladie très complexe et les chercheurs continuent leurs études pour en savoir plus sur cette maladie. Les patients fibromyalgiques mettent en difficulté les médecins par leurs plaintes persistantes et l'échec des soins proposés car leur prise en charge nécessite une approche pluridisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Fibromyalgie-FRfrPub10465.pdf>
2. Dr Bruno Halioua, Pr Serge Perrot, Carole Robert. La fibromyalgie, une si longue route: Histoire de la maladie et réponses aux questions des patients. Editions in press.
3. Syndrome fibromyalgique de l'adulte. Rapport d'orientation de la Haute Autorité de Santé. Juillet 2010.
4. Charles Joël Menkès et Pierre Godeau. La fibromyalgie : Rapport de l'académie nationale de médecine. Janvier 2007.
5. Perrot et al. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). BMC Musculoskeletal Disorders. 2011 ; 12:224.
6. Branco, Bannwarth, Failde, Abello Carbonell, Blotman et al. Prevalence of Fibromyalgia: A Survey in Five European Countries. 2009
7. Fibromyalgie : épidémiologie, diagnostic et symptômes. Enquête réalisée et coordonnée par Perrot, Roques, Vergne-Salle, Dubois, Laroche, Perocheau, Sichère, Bouvier, Azoulay, Dachicourt, Randon, Baron. Association FibromyalgieSOS. 2014.
8. Yunus MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. J Gend Specif Med. 2002 Mar-Apr;5(2):42-7.
9. <http://www.fibromyalgie.ca/file/Declaration%20de%20Copenhague.pdf>
10. Site de l'OMS : international classification of diseases (ICD-10 version 2016) <http://apps.who.int/classifications/icd10/browse/2016/en#/M70-M79>
11. Carville SF, Arendt-Nielsen L, Bliddal H, Blotman F, Branco JC et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. Ann Rheum Dis. 2008 Apr;67(4):536-41.
12. Lutter contre la fibromyalgie, douleurs musculaires et fatigue chronique : reconnaître et traiter une maladie invisible, Dr Marc Schwob, éditions Robert Laffont.
13. Enquête épidémiologique réalisée par le docteur Marie-Claire JASSON auprès de 1993 cas de patients fibromyalgiques entre 2001 et 2005
14. Osorio CD, Gallinaro AL, Lorenzi-Filho G, Lage LV. Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index. Journal of Rheumatology, 2006. 33(9): p. 1863-5.
15. Hamilton NA, Affleck G, Tennen H, Karlson C, Luxton D et al. Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery. Health Psychol. 2008 Jul;27(4):490-7.

16. Yildirim T, Alp R. The role of oxidative stress in the relation between fibromyalgia and obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017 Jan;21(1):20-29.
17. Moldofsky H. Management of sleep disorders in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002 May;28(2):353-65.
18. Moldofsky H, Scarisblich P et al. Musculoskeletal symptoms and non REM sleep disturbance in patients with fibrositis syndrome and healthy subjects. *Psychosom Med*. 1975 ;37 :341-351.
19. Moldofsky. The significance of the sleepingawaking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes. *Joint Bone Spine*. 2008 Jul;75(4):397-402.
20. Mease, P., et al., Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct. *Journal of Rheumatology*, 2009. 36(10): p. 2318-29.
21. Friedberg F, Jason LA. Chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. Clinical assessment and treatment. *J Clin Psychol*. 2001 Apr;57(4):433-55.
22. Veale D, Kavanagh G, Fielding JF, Fitzgerald O. Primary fibromyalgia and the irritable bowel syndrome: different expressions of a common pathogenetic process. *Br J Rheumatol*. 1991 Jun;30(3):220-2.
23. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, Lin HC. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. 2004 Apr;63(4):450-2.
24. Aguglia A, Salvi V, Maina G, Rossetto I, Aguglia E. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J Affect Disord*. 2011 Feb;128(3):262-6.
25. Association fibroactions <http://fibroactions.fr/communique-de-presse-fibromyalgie-inserm-ministere-de-la-sante-12-mai-2016/>
26. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the multicenter criteria committee. *Arthritis Rheum* 1990;33(2):160-72.
27. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010 May;62(5):600-10.
28. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol* 1991;18(5):728-33.
29. Perrot S, Dumont D, et al. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the french version of the Fibromyalgia Impact Questionnaire. *J Rheumatol* 2003;30(5):1054-9.

30. Bennett RM, Friend R, Jones KD, Ward R, Han BK, Ross RL. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res Ther* 2009;11(4):R120.
31. Physiologie humaine, Hervé Guénard, éditions Pradel, 2009
32. Douleurs aiguës, douleurs chroniques, soins palliatifs, F. Boureau, éditions Med-line, 2004
33. Physiologie humaine, Bernard Lacour et Jean-Paul Belon, éditions Elsevier Masson, 2016
34. Neurophysiologie, de la physiologie à l'exploration fonctionnelle, Jean-François Vibert, éditions Elsevier Masson, 2011
35. Cours de neurologie. Faculté de médecine de Toulouse. http://www.medecine.ups-tlse.fr/DCEM2/module6/arielle/chapitre_02.pdf
36. Li J, Simone DA, Larson AA. Wind-up leads to characteristics of central sensitization. *Pain* 1999 ; 79 : 75-82.
37. Cours de neurologie. Faculté de médecine de Grenoble. <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/leconimprim.pdf>
38. Bases neurophysiologiques, mécanismes physiopathologiques d'une douleur aiguë et d'une douleur chronique – Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses, Collège des enseignants en neurologie, janvier 2017 <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/bases-neurophysiologiques-mecanismes-physiopathologiques-dune-douleur-aigue-dune>
39. Yunus MB, Kalyan-Raman UP, Masi AT, Aldag JC. Electron microscopic studies of muscle biopsy in primary fibromyalgia syndrome : a controlled and blinded study. *J Rheumatol.* 1989 Jan ;16(1) :97-101.
40. Drewes AM, Andreasen A, Schroder HD, Jenum. Pathology of skeletal muscle in fibromyalgia : a histo-immuno-chemical and ultrastructural study. *Br J Rheumatol.* 1993 ;32(6) :479-83.
41. Bennett RM, Clark SR, Goldberg et al. Aerobic fitness in patients with fibrositis : a controlled study of respiratory gas exchange and 133Xenon clearance from exercising muscle. *Arthritis Rheum* 1989, 32 :454-46.
42. Jacobsen S, Holm B. Muscle strength and endurance compared to anaerobic capacity in primary fibromyalgia syndrome (letter). *Clin Exp Rheumatol* 1992 ;10 :419-420.
43. Bengtsson A, Henriksson KG, Jorfeldt L, Kågedal B, Lennmarken C et al. Primary fibromyalgia. A clinical and laboratory study of 55 patients. *Scand J Rheumatol* 1986 ;15 :40-347.
44. Bengtsson A, Henriksson KG, Larsson J. Muscle biopsy in primary fibromyalgia. Light-microscopical and histochemical findings. *Scand J Rheumatol.* 1986;15(1):1-6.

45. Berkley KJ. Sex differences in pain. *Behav brain Sci* 1997 ;20 :371-80
46. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL 3rd. The Sex, Gender, and Pain : A Review of Recent Clinical and Experimental Findings. *Journal of Pain*, 2009 ; 10(5):447-485.
47. Paulose-Ram R, Hirsch R, Dillon C et al. Prescription and non-prescription analgesic use among the US adult population : results from the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2003 Jun ;12(4):315-26.
48. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain* 1996 ; 65 :123-67.
49. Papka RE, Storey-Workey M. Estrogen receptor-alpha and -beta coexist in a subpopulation of sensory neurons of female rat dorsal root ganglia. *Neurosci Lett* 2002 ;319 :71-4.
50. Vanderhorst VG, Terasawa E, Ralson HJ 3rd. Estrogen receptor-alpha immunoreactive neurons in the ventrolateral periaqueductal gray receive monosynaptic input from the lombasacral cord in the rhesus monkey. *J Comp Neurol* 2002 ;443 :27-42.
51. Riley JL 3rd, Robinson ME, Wise EA, Price DD. A meta-analytic review of pain perception across the menstrual cycle. *Pain.* 1999 Jun;81(3):225-35.
52. Anderberg UM. Comment on : Johns and Littlejohn, The role of ex hormones in pain response. *Pain* 2000 ;87 :109-11.
53. Anderberg UM, Marteinsdottir I, Theorell T, von Knorring L. The impact of life events in female patients with fibromyalgia and in female healthy controls. *Eur Psychiatry* 2000 ; 15 :295-301.
54. Von Korff M, Dworkin SF, Le Resche L, Kruger A. An epidemiologic comparison of pain complaints. *Pain.* 1988 ; 32(2):173-83.
55. Yunus MB, Inanici F, Adag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men : comparison of clinical features with women. *J Rheumatol* 2000 ;27 :485-90.
56. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Disorder in fibromyalgia patients : overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome. *Semin Arthritis Rheum* 2002 Aug ;32(1) :38-50.
57. Buskila D, Neuman L, Vaisberg G et al. Increased rates of fibromyalgia following cervical spine injury : a controlled study of 161 cases of traumatic injury. *Arthritis Rheum* 1997, 40 :446-452.
58. Walonys GW, Perkins RH. Post-traumatic fibromyalgia, A long term follow-up. *Am J Phys Med Rehabil* 1994 ;73 :403-12.
59. McBeth J, Mac Farlane GJ, Benjamin S, Morris S, Silman AJ. The association between tender points, psychological distress and adverse childhood experiences. *Arthritis Rheum* 1999 ;42 :1397-404.

60. Theodore B, Balsiger D, Tran C, McReynolds J, Lober W et al. Prevalence of post-traumatic stress disorder and its association with outcome measures in a general chronic pain population. *J Pain*. 2016 Apr;17(4S):S6.
61. Dailey PA, Bishop GD, Russell IJ, Fletcher EM. Psychological stress and the fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1990 Oct ;17(10) :1380-5.
62. Griep EN, Boersma JW, de Kloet ER. Altered reactivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*. 1993 Mar;20(3):469-74.
63. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 1994 Nov;37(11):1583-92.
64. Adler GK, Greenen R. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2005 ;31 :187-202.
65. Uveges JM, Parker JC, Smarr KL et al. Psychological symptoms in primary fibromyalgia syndrome : relationship to pain, life stress and sleep disturbance. *Arthritis Rheum* 1990 ;33 :1279-1283.
66. Drewes AM, Svendsen L, Nielsen KD, Taagholt SJ, Bjerregard K. Quantification of alpha-EEG activity during sleep in fibromyalgia : a study based on ambulatory sleep monitoring. *J Musculoskel Pain*. 1994 ;2(4) :33-53.
67. Moldofsky H. Sleep and fibrositis syndrome. *Rheum Dis Clin North Am*. 1989 ;15 :91-103.
68. Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective deep sleep stage deprivation. *Psychosom Med*. 1976 ;38 :35-44.
69. Affleck G, Urrows S, Tennen H, Higgins P, Abeless M. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain*. 1996 Dec ;68(2-3) :363-8.
70. Mork PJ, Nilsen TI. Sleep problems and risk of fibromyalgia: longitudinal data on an adult female population in Norway. *Arthritis Rheum*. 2012 Jan;64(1):281-4.
71. Bennett RM, Clark SR, Campbell SNI, Burckhardt CS. Low levels of somatostatin C in patients with the fibromyalgia syndrome : a possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum*. 1992 ;35 :1113-1116.
72. Landis CA, Lentz MJ, Rothermel J et al. Decreased nocturnal levels of prolactin and growth hormone in women with fibromyalgia. *The journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001 ;86,1672-1178.
73. Paiva EC, Deodhar A, Jones KD, Bennett R. Impaired growth hormone secretion on fibromyalgia patients. *Arthritis & Rheumatism*, 2002 ;46,1344-1350.
74. Vaeroy H, Helle R, Forre O et al. Elevated CSF levels of substance P and high incidence of

- Raynaud phenomenon in patients with fibromyalgia : new features for diagnostic. *Pain* 1988 ;32 :21-26.
75. Russell IJ, Orr MD, Littman B et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 1994 ;37(11) :1593-601.
 76. Russell IJ, Bowden CL, Michalek J, Fletcher E, Hester GA. Imipramine receptor density on platelets of patients with fibrositis syndrome : Correlation with disease severity and response to therapy. *Arthritis and Rheumatism.* 1987 ;30 :S63-5631
 77. Russel IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthristis and Rheumatism.* 1992 ;35 :550-556.
 78. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other aminoacids in primary fibromyalgia : A controlled study. *Journal of Rheumatology.* 1992 ;19 :90-94.
 79. Offenbaecher M, Bondy B, De Jonge S et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism serotonin transporter gene R region. *Arthritis Rheum.* 1999 ;42 :2482-8.
 80. Carli G, Suman AL, Biasi G, Marcolongo R. Reactivity to superficial and deep stimuli in patients with chronic musculoskeletal pain. *Pain* 2002 ; 100 : 259-69.
 81. Bendtsen, Norregard, Jensen et al. Evidence of qualitatively altered nociception in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1997;98-102.
 82. Ernberg M, Lundeberg T, Kopp S. Pain and allodynia/hyperalgesia induced by intramuscular injection of serotonin in patients with fibromyalgia and healthy individuals. *Pain* 2000 ; 85 :31-9.
 83. Kwiatek R, Barnden L, Tedman R et al. Regional cerebral blood flow in fibromyalgia: single photon emission computed tomography evidence of reduction in the pontine tegmentum and thalami. *Arthritis Rheum* 2000 43(12) 2823-33.
 84. Staud R, Robinson ME, Vierck CJ, Price DD. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) attenuate temporal summation of second pain in normal males but not in normal females or fibromyalgia patients. *Pain* 2003 ; 101 : 167-74.
 85. Lautenbacher, S. et Rollman, G.B., Possible Deficiencies of Pain Modulation in Fibromyalgia, *Clin. Journal Pain* 1997; 13 : 189-196.
 86. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain.* 2005 Mar;114(1-2):295-302.
 87. Guedj E, Cammilleri S, Colavolpe C, de Laforte C et al. Follow-up of pain processing recovery after ketamine in hyperalgesic fibromyalgia patients using brain perfusion ECD-SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007 Dec;34(12):2115-9.
 88. Haanen HC, Hoenderdos HT, van Romunde LK, Hop WC, Mallee C, et al. Controlled Trial

- of Hypnotherapy in the Treatment of Refractory Fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991; 18 (1) : 72-75.
89. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum* 1995 ;38 :926-38.
 90. Gracely R, Petzke F, Wolf JM, Clauw D. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 2002 ;46 :1333-43.
 91. Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T et al. Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain*. 2004;835-843.
 92. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain ? *J Neurosci*. 2007 Apr 11;27(15):4004-7.
 93. Emad Y, Ragab Y, Zeinhom F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol*. 2008 Jul;35(7):1371-7. Epub 2008 May 15.
 94. Ichesco E, Puiu T, Hampson JP, Kairys AE, Clauw DJ, Harte SE, Peltier SJ, Harris RE, Schmidt-Wilcke T. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. *Eur J Pain*. 2016 Aug;20(7):1079-89. doi: 10.1002/ejp.832. Epub 2016 Jan 15.
 95. Schmidt-Wilcke T, Luerding R, Weigand T, Jurgens T, Schuierer G, et al. (2007). Striatal grey matter increase in patients suffering from fibromyalgia—a voxel-based morphometry study. *Pain* 132(Suppl 1), S109–116.
 96. Cifre, I., Sitges, C., Fraiman, D., Munoz, M.A., Balenzuela, P., Gonzalez-Roldan, A., Martinez-Jauand, M., Birbaumer, N., Chialvo, D.R., Montoya, P. (2012). Disrupted functional connectivity of the pain network in fibromyalgia. *Psychosom Med* 74, 55–62.
 97. Jensen, K.B., Loitole, R., Kosek, E., Petzke, F., Carville, S., Fransson, P., Marcus, H., Williams, S.C., Choy, E., Mainguy, Y., Vitton, O., Gracely, R.H., Gollub, R., Ingvar, M., Kong, J. (2012). Patients with fibromyalgia display less functional connectivity in the brain's pain inhibitory network. *Mol Pain* 8, 32
 98. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis*. 2017 Feb;76(2):318-328.
 99. Ngian GS, Guymer EK, Littlejohn GO. The use of opioids in fibromyalgia. *Int J Rheum Dis*. 2011 Feb;14(1):6-11.

100. Bennett RM, Kamin M, Karim R, et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114:537–45.
101. Russell IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 250-7.
102. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Cod EE, Vaught JL, Jacoby HI, Selve N. Opioid and non opioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol ,an «atypical» opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 260:275-285
103. Vickers MD, O’Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia* 1992;47:291-296
104. Preston KL, Jasinski DR, Testa M. Abuse potential and pharmacological comparison of tramadol and morphine. *Drug and Alcohol Dependence* 1991;27:7-17
105. Cours de pharmacologie. Faculté de médecine de Strasbourg. http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmacology/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmacology_Chap5-Antidepressants_2008.pdf
106. Onghena P. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 1992;49:209–19.
107. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1279-98.
108. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *Central Nervous System Drugs* 2012;26:297–307.
109. Littlejohn GO, Guymer EK. Fibromyalgia syndrome: which antidepressant drug should we choose ? *Curr Pharm Des* 2006;12: 3–9.
110. Uçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 2008 Sep 15;59(9):1279-98.
111. Ozerbil O, Okudan N, Gökbel H, Levendoğlu F. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* 2006 Jul;25(4):495-7.
112. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *Central Nervous System Drugs* 2012; 26:297–307.
113. Vitton O, Gendreau M, Gendreau J, et al. A double blind placebo-controlled trial of minalcipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(Suppl 1): S27–35.
114. Häuser W, Wolfe F, Tölle T, et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome. *Central Nervous System Drugs* 2012; 26:297–307.

115. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004; 50:2974–84.
116. Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, et al. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998;39:14–7.
117. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREDOM): at 6 months, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain* 2008; 136:31.
118. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome : results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264–73.
119. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2007;56:1336–44.
120. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy Res.* 2007 Feb;73(2):137-50.
121. Holman AJ, Myers RR. A randomized, double blind, placebo controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52:2495–505.
122. Collins S, Sigtermans MJ, Dahan A, Zuurmond WW, Perez RS. NMDA receptor antagonists for the treatment of neuropathic pain. *Pain Med.* (2010) 11(11) :1726-42.
123. Marchetti F, Coutaux A, Bellanger A, Magneux C, Bourgeois P, Mion G. Efficacy and safety of oral ketamine for the relief of intractable chronic pain: A retrospective 5-year study of 51 patients. *Eur J Pain.* 2015 Aug;19(7):984-93.
124. Graven-Nielsen T, Aspegren Kendall S, Henriksson G, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain* 2000 ; 85 : 483-91.
125. Muller A, Rempff C, Kopferschmitt J, et al. Effets de la kétamine administrée par voie veineuse pendant trois jours sur les douleurs de fibromyalgie. Étude en double-aveugle, crossover, versus placebo. *Douleurs* 2005 ; 6(3) : 151-9.
126. Noppers I, Niesters M, Swartjes M, Bauer M, Aarts L, Geleijnse N, Mooren R, Dahan A, Sarton E. 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.* 2011 Oct ;15(9):942-9.
127. Cvrcek, P. Side effects of ketamine in the long-term treatment of neuropathic pain. *Pain Med.*

- 2008;9(2), 253-257.
128. Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double-blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985;12:980-3.
 129. Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. Short-term effect of glucocorticoid injection into the superficial masseter muscle of patients with chronic myalgia: A comparison between fibromyalgia and localized myalgia. *J Orofac Pain* 1997;11:249-57.
 130. Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1560-70.
 131. Russel IJ, Fletcher EM, Michalek JE, et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34: 552-60.
 132. Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 May 16;(5):CD009486.
 133. Dr Julien Nizard. Prise en Charge Pluridisciplinaire de la Fibromyalgie. Centre de Traitement de la Douleur CHU Nantes A.M.D.C.F.44.
 134. Moldofsky H, Franklin AL, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of Zolpidem in patients with fibromyalgia : A dose ranging, double blind, placebo controlled modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23:529-33.
 135. Le guide du sommeil par Marie-Françoise Vecchierini. Editions John Libbey Eurotext.
 136. Drewes AM, Andreasen A, Jennum P, Nielsen KD. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1991;20:288-93.
 137. Grönblad M, Nykänen J, Kontinen Y, Järvinen E, Helve T. Author information Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. *Clin Rheumatol*. 1993 Jun;12(2):186-91.
 138. Dr Charley Cohen. La fibromyalgie : un état douloureux enfin reconnu et pris au sérieux. Editions J.Lyon. 2011.
 139. Le rôle du magnésium dans la fibromyalgie <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2014/07/TOURNESAC-MAGNESIUM-12-MAI-2012>
 140. Matthana MH. The relation between vitamin D deficiency and fibromyalgia syndrome in women. *Saudi Med J*. 2011 Sep;32(9):925-9.
 141. Karras S, Rapti E, Matsoukas S, Kotsa K. Vitamin D in Fibromyalgia: A Causative or Confounding Biological Interplay? *Nutrients*. 2016 Jun 4;8(6).
 142. La réhabilitation du malade respiratoire chronique. Christian Préfaut, Grégory Ninot. 2009. Editions Masson.

143. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, Peloso PM, Schachter CL. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Oct 17;(4):CD003786.
144. Ninot, G., & Partyka, M. 50 bonnes pratiques pour enseigner les APA. Editions Revue EPS. 2007.
145. Institut de recherche du bien-être, de la médecine et du sport. Fibromyalgie et activité physique adaptée <https://www.irbms.com/fibromyalgie-et-activite-physique-adaptee>
146. Bidonde J, Busch AJ, Webber SC, Schachter CL, Danyliw A et al. Aquatic exercise training for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Oct 28;(10):CD011336.
147. Espí-López GV, Inglés M, Ruescas-Nicolau MA, Moreno-Segura N. Effect of low-impact aerobic exercise combined with music therapy on patients with fibromyalgia. A pilot study. *Complement Ther Med.* 2016 Oct;28:1-7.
148. García-Hermoso A, Saavedra JM, Escalante Y. Effects of exercise on functional aerobic capacity in adults with fibromyalgia syndrome : A systematic review of randomized controlled trials. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2015;28(4):609-19.
149. Li YH, Wang FY, Feng CQ, Yang XF, Sun YH. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2014 Feb 20;9(2):e89304.
150. Crane JD et al. Massage therapy attenuates inflammatory signaling after exercise-induced muscle damage. *Sci Transl Med.* 2012 Feb 1;4(119):119ra13.
151. Evcik D, Kizilay B, Gokcen E. the effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int* 2002 ; 22 :56-59.
152. Gusi N, Carus P, et al. Exercise in waist-high warm water decreases pain and improves health-related quality of life and strength in the lower extremities in women with fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* 2006 15; 55 (1): 66-73.
153. Maquet D, Croisier JL, Crielaard JM. Le point sur la fibromyalgie. *Annales de réadaptation et de médecine physique* 2001 ; 44 : 316-325.
154. Site Ameli 2017 http://www.ameli.fr/assures/soins-et-remboursements/combien-serez-vous-rembourse/effectuer-une-cure-thermale/la-prise-en-charge-de-votre-cure-thermale_ain.php
155. Association fibromyalgie SOS <https://fibromyalgiesos.fr/rdv/wp-content/uploads/2013/12/TRAITEMENTS-NON-MEDICAMENTEUX-CRYOTHERAPIE-BROUILLARD-NOVEMBRE-2013.pdf>
156. <http://fibromyalgie-magazine.fr/la-cryotherapie-pour-soulager-les-douleurs-liees-a-la-fibromyalgie/>
157. Michel Vaneau et al. Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée pour le traitement des douleurs rebelles. Haute autorité de santé 2009.

158. Dailey DL, Rakel BA, Vance CG, Liebano RE, Amrit AS et al. Transcutaneous electrical nerve stimulation reduces pain, fatigue and hyperalgesia while restoring central inhibition in primary fibromyalgia. *Pain*. 2013 Nov;154(11):2554-62.
159. Carbonario F, Matsutani LA, Yuan SL, Marques AP. Effectiveness of high-frequency transcutaneous electrical nerve stimulation at tender points as adjuvant therapy for patients with fibromyalgia. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2013 Apr;49(2):197-204.
160. Velling P, Peuker ET, Steveling A, Hecker HU. *Acupuncture : checklist*. Editions Maloine 2014.
161. Deare JC, Zheng Z, Xue CCL, Liu JP, Shang J, Scott SW, Littlejohn G. Acupuncture for treating fibromyalgia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 5. Art. No.: CD007070.
162. *Benchmarks for training in traditional /complementary and alternative Medicine : benchmarks for training in osteopathy*. World Health Organization 2010.
163. Turk DC, Robinon JP, Burwinkle T. Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome. *J Pain*. 2004 ; 5 : 483-490.
164. Hassett AL et al. The role of catastrophizing in the pain and depression of women with fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2493-2500.
165. Burton AK, Tillotson MK, Main CJ et al. Psycho-social predictors of outcome in acute and sub-chronic low back trouble. *Spine* 1995 ; 20 : 722-728.
166. Geisser ME, Casey KL et al. Perception of noxious and innocuous heat stimulation among healthy women and women with fibromyalgia : association with mood, somatic focus and catastrophizing. *Pain* 2003 ; 102 : 243-250.
167. Cohen Ceharley. *La fibromyalgie : un état douloureux enfin reconnu et pris au sérieux*. Editions J.Lyon 2012.
168. Taggart HM, Arslanian CL, et al. Effects of Tai Chi exercise on fibromyalgia symptoms and health-related quality of life. *Orthopedic Nursing* 2003; 22(5): 353-60.
169. Creamer P, Singh BB, Hochberg MC, Berman BM. Sustained improvement produced by nonpharmacologic intervention in fibromyalgia: results of a pilot study. *Arthritis Care Res*. 2000 Aug;13(4):198-204.
170. Centre anti douleur du centre hospitalo-universitaire de la Timone. *Les techniques de relaxation*. 2007.
171. Onieva-Zafra MD, Castro-Sánchez AM, Matarán-Peñarrocha GA, Moreno-Lorenzo C. Effect of music as nursing intervention for people diagnosed with fibromyalgia. *Pain Manag Nurs*. 2013 Jun;14(2):e39-46.
172. Alparslan GB , Babadağ B, Özkaraman A, Yıldız P, Musmul A, Korkmaz C. Effects of music

- on pain in patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*. 2016 May;35(5):1317-21.
- 173.Roy M, Peretz I, Rainville P. Emotional valence contributes to music-induced analgesia. *Pain*. 2008 Jan;134(1-2):140-7.
- 174.Picard LM, Bartel LR, Gordon AS, Cepo D, Wu Q, Pink LR. Music as a sleep aid in fibromyalgia. *Pain Res Manag*. 2014 Mar-Apr;19(2):97-101.
- 175.Guétin, S., Ginies, P., Blayac, J.P. et al. Une nouvelle technique contrôlée de musicothérapie dans la prise en charge des douleurs viscérales aiguës et chroniques. *Douleur et Analgésie* 2005;18:19-25.
- 176.Nielson WR, Jensen MP. Relationship between changes in coping and treatment outcome in patients with Fibromyalgia Syndrome. *Pain*. 2004 Jun;109(3):233-41.
- 177.Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Sep 10;(9):CD009796.

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

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

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