

## Rapports et communiqués

Rapport adopté le 16 janvier 2007

### La fibromyalgie.

*Bull. Acad. Natle Méd.*, 2007, 191, no 1, 143-148, séance du 16 janvier 2007

#### RAPPORT

au nom d'un groupe de travail

#### LA FIBROMYALGIE

Charles Joël MENKÈS et Pierre GODEAU\*\*

Pour répondre à la demande de Monsieur le Ministre de la Santé et des Solidarités, l'Académie nationale de Médecine s'est penchée sur le problème de la **fibromyalgie** pour en faire *l'étude nosographique, la synthèse des données de la littérature scientifique dans ce domaine, et proposer des recommandations concernant la prise en charge de ce syndrome.*

Le rapport du groupe de travail constitué à cet effet a donc pris en compte les données historiques, épidémiologiques, cliniques, psychiatriques, nosologiques ainsi que l'étude des comorbidités, des hypothèses physiopathologiques et des perspectives thérapeutiques.

Les conclusions synthétiques de ce rapport ont donné lieu à l'énoncé de recommandations exposant la position de l'Académie nationale de Médecine.

### Introduction

L'existence d'états douloureux chroniques sans substratum organique et sans explication plausible est connue de longue date et signalée depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. Ces états étaient considérés, en France, à la suite des travaux de CHARCOT et de son école, comme relevant de « troubles fonctionnels » et, jusqu'à la fin des années 1970, étaient répertoriés comme troubles psychosomatiques, sans faire l'objet d'études ni de recherches notables.

Les auteurs de langue anglaise ne faisaient pas mieux en désignant ces états douloureux sous le terme de *fibrositis*, vocable créé en 1904 pour désigner des troubles en fait différents. Appliqué aux douleurs chroniques diffuses, ce terme supposait l'existence de lésions inflammatoires des muscles ou des septa intermusculaires ; bien que de telles lésions, un moment évoquées, n'aient jamais été retrouvées par la suite, le terme *fibrositis* est resté utilisé jusqu'aux environs de 1980.

C'est en 1977 que deux Canadiens, SMYTHE et MOLDOFSKY, ont créé le terme de *fibromyalgia* – fibromyalgie (FM) – qui est encore mondialement utilisé [1] et figure sous l'identifiant M 790 dans la classification internationale des maladies (CIM) de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). Le principal mérite de ces deux auteurs n'est pas d'avoir proposé cette nouvelle appellation, à peine plus satisfaisante que la précédente (le sigle descriptif SPID – syndrome polyalgique idiopathique diffus – proposé par KAHN [2] n'a malheureusement pas bénéficié d'un consensus international) ; ils attireraient surtout l'attention sur deux éléments appelés à fonder la singularité de l'entité : l'existence de points douloureux à la pression, et la coexistence de fatigue et de troubles du sommeil.

Dès lors un intérêt considérable s'est porté sur cette FM, qui a fait l'objet, au cours des 25 dernières années, d'innombrables travaux. Certains, parmi les plus importants, ont eu pour objet de définir, afin d'harmoniser les recherches, le commun dénominateur de l'entité, ce qui, s'agissant d'un syndrome uniquement fonctionnel, nécessitait la fixation de critères [3, 4, 5]. Cependant, si l'accord paraît aujourd'hui général sur la réalité de ce syndrome douloureux chronique et même sur sa fréquence, des doutes persistent à s'exprimer sur la légitimité d'en faire une maladie, avec les conséquences médico-sociales qui peuvent en résulter. La raison en est le caractère subjectif des troubles invoqués (douleur, fatigue, mal-être, troubles du sommeil), le fait qu'ils ne sont que statistiquement (et non individuellement) associés, le 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. Il est, à ce sujet, significatif que les troubles qui caractérisent la FM puissent être aussi bien classés dans la CIM dans les troubles de l'appareil locomoteur que dans les faits de somatisation (F 45) au chapitre des troubles somatoformes. La CIM a en effet adopté les termes de la classification DSM IV pour les affections psychiatriques ; il dépend donc dès lors de la décision du médecin responsable de l'affectation du syndrome à l'une ou l'autre des rubriques.

Le débat reste très animé à ce sujet, comme en témoigne un numéro de 2003 du *Journal of Rheumatology* où un auteur très impliqué a pu écrire que « la guerre de la FM fait encore rage à présent » [6]. Il devrait en être ainsi tant qu'un désordre identifiable par l'exploration biologique et/ou fonctionnelle n'aura pas été reconnu comme spécifique de ces troubles. À ce titre, les travaux récents dans le domaine de l'imagerie cérébrale sont intéressants, bien que de signification encore imprécise.

### Épidémiologie

Les faits rapportés sous la dénomination de FM sont d'une grande prévalence dans tous les pays où ils ont été recherchés. On a avancé les taux de 2% dans la population adulte américaine [7] et de 1,3% en Europe [8]. La grande prédominance féminine (plus de 80% des cas) fait que la prévalence chez la femme est nettement plus importante. Des taux moins ou plus élevés ont été signalés, fonctions des pays, des critères et des méthodes de recueil. Fondée sur l'application stricte des critères de classification, une enquête canadienne [9] évalue la prévalence à 1,1%. D'autres travaux donnent des prévalences plus élevées, jusqu'à 12% en Espagne [10], mais avec des méthodes moins rigoureuses pouvant aller jusqu'au recueil par téléphone des déclarations des sujets. On ne peut alors parler que de syndromes douloureux au sens large du terme, qu'il serait abusif de considérer comme des FM.

### Le syndrome fibromyalgie

La symptomatologie est assez univoque, dominée par des douleurs musculaires diffuses accompagnées d'une fatigue souvent intense et de troubles du sommeil, dans un contexte d'anxiété et de dépression. Elle concerne dans la majorité des cas les femmes entre 30 et 50 ans, mais l'homme, l'enfant et l'adolescent peuvent également être touchés.

La *douleur*, toujours étendue et diffuse, peut débuter au cou et aux épaules, pour s'étendre ensuite au reste du corps, notamment, au dos, au thorax, aux bras et aux jambes. Elle est permanente mais aggravée par les efforts, le froid, l'humidité,

les émotions et le manque de sommeil, et s'accompagne de raideur matinale. 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 [11].

*Une fatigue chronique* est signalée par plus de 9 patients sur 10, prédominant le matin, peu sensible au repos et en apparence inexplicable [12].

*Les troubles du sommeil* sont également quasi-constants : dans plus de 90% des cas le sommeil est perçu comme léger et non réparateur, quelle que soit sa durée. Il est rare que les patients passent une bonne nuit avec au réveil, moins de douleur et de fatigue. À ces difficultés peuvent s'ajouter un syndrome des jambes sans repos et des périodes d'apnée. La somnolence diurne compensatrice qui s'en suit peut perturber la vie sociale et professionnelle [13]. L'enregistrement électroencéphalographique (EEG) confirme l'anomalie du sommeil avec, dans la plupart des cas, l'apparition d'ondes pendant la période de sommeil avec mouvements oculaires lents.

*D'autres symptômes* peuvent compléter cette triade fondamentale douleurs diffuses – fatigue chronique – troubles du sommeil : colopathie fonctionnelle, céphalée à type de migraine ou de céphalée de tension, douleurs pelviennes, cystalgies à urines claires, dystonie temporo-mandibulaire, dysautonomie avec hypotension orthostatique, anxiété, dépression, troubles cognitifs (*infra*).

*L'examen physique*, contrastant avec cette riche symptomatologie fonctionnelle, est pauvre et ne met en évidence aucune anomalie articulaire, musculaire ni neurologique hormis une éventuelle pathologie associée. La seule anomalie, à laquelle on accorde une grande importance diagnostique, est la *douleur provoquée par la pression*, modérée, de certaines zones corporelles, principalement dans les régions proches de la colonne vertébrale et de la racine des membres. Il peut exister aussi une sensibilité au pincement cutané.

*Aucune anomalie biologique* d'intérêt diagnostique n'accompagne ces signes fonctionnels : il n'y a notamment aucun signe inflammatoire (vitesse de sédimentation et C-réactive protéine normales) ni immunologique (anticorps anti-noyaux, sérologie rhumatoïde, enzymes musculaires), la créatine-phospho-kinase et les transaminases sont à des taux normaux, de même que la calcémie, la phosphorémie, TSH et T4.

Cette maladie sans lésion anatomique, sans signe biologique caractéristique, sans explication physiopathologique avérée (*cf infra*), réduite à des signes fonctionnels dont aucun, hormis la douleur diffuse, ne peut être considéré comme constant et donc exigible, ne pouvait qu'avoir des limites incertaines et faire l'objet de diagnostics plus ou moins restrictifs suivant ses observateurs.

C'est pour remédier à cette difficulté que des critères de diagnostic avaient été proposés dès la fin des années 70 [1, 3] et que l'American College of Rheumatology a publié en 1990 [5] des critères de classification permettant l'étude de groupes de malades aussi homogènes que possible, en vue principalement des recherches physiopathologiques et thérapeutiques. Suivant ce travail, l'existence d'une FM doit être admise quand existent conjointement deux critères : *une douleur diffuse*, définie comme étant une douleur du côté gauche du corps, une douleur du côté droit du corps, une douleur au-dessus de la ceinture et une douleur au-dessous de la ceinture, avec en outre des douleurs squelettiques axiales (rachis cervical, ou partie antérieure, du thorax, ou rachis dorsal, ou rachis lombaire) ; dans cette définition, la lombalgie représente le segment inférieur, une douleur de l'épaule et de la fesse correspond à une douleur d'un côté du corps ~~des~~ *points douloureux à la pression* : la pression exercée doit être de  $4 \text{ kg/cm}^2$  ce qui, en l'absence d'un algésimètre, correspond au blanchiment de la pulpe de l'ongle de l'examineur ; 18 points sensibles ont été retenus (tableau 1), 11 au moins sont nécessaires pour que le diagnostic puisse être admis, chez un patient souffrant depuis plus de 3 mois.

Occipital : à l'insertion des muscles sous-occipitaux (D et G)

Cervical bas : à la partie antérieure des espaces intertransversaires (D et G)

Trapézien : à la partie moyenne du bord supérieur du muscle (D et G)

Sus-épineux : à l'insertion au dessus de l'épine de l'omoplate, près du bord interne (D et G)

2<sup>ème</sup> côte : juste à côté de la jonction chondrocostale, à la surface supérieure (D et G)

Épicondylien : à 2 cm au dessous des condyles (D et G)

Fessier : au quadrant supéro-externe de la fesse

Trochantérien : en arrière de la saillie du grand trochanter (D et G)

Genou : en regard du coussinet graisseux interne, près de l'interligne (D et G)

Tableau 1 – les 18 points douloureux (annexe 1)

L'association d'une douleur diffuse à au moins 11 points douloureux à la pression a permis de reconnaître la FM avec une sensibilité de 88,4 % et une spécificité de 81,1 %.

Depuis leur publication en 1990, ces critères ont connu un immense succès et ont servi de base au recrutement des malades pour la plupart des travaux relatifs à la FM.

Il faut souligner cependant qu'il s'agit de critères *de classification* (et non de diagnostic), qui ne fixent pas les limites de la maladie. Leur sensibilité imparfaite, encore qu'excellente, laisse place notamment à des patients considérés comme souffrant de la maladie et qui ne les remplissent pas parce qu'on leur trouve moins de 11 points douloureux. Il est de même possible que ces critères soient réunis chez des sujets qui n'expriment pas de plainte [14]. En outre l'appréciation des points douloureux demande des examinateurs entraînés [15, 16], et, même évalués par le même examinateur, ils sont variables d'un jour à l'autre, et sensibles notamment au degré d'anxiété [17].

Ces limites ont conduit WOLFE à critiquer *a posteriori* les critères qu'il avait proposés en 1990, estimant comme une possible erreur d'avoir choisi les points douloureux comme critère principal et limité ainsi le spectre de la maladie aux formes les plus sévères quant au critère douleur [6]. Il a par ailleurs [18] proposé un questionnaire permettant de mesurer la douleur corporelle, questionnaire auto-administré, sans recherche des points douloureux, Ce Regional Pain Scale (RPS) demande encore à être évalué dans différentes situations cliniques. Une comparaison entre les critères de l'ACR, une évaluation par questionnaire, et le diagnostic du clinicien, sans tenir compte du nombre de points douloureux, a montré que la concordance entre ces trois méthodes était limitée à 72 %-75 %. Elles peuvent être utilisées toutes les trois, mais le questionnaire a l'avantage de ne pas nécessiter d'examen physique [19].

## Comorbidités psychiatriques

Le syndrome fibromyalgique ne peut pas être assimilé à une maladie psychiatrique caractérisée. Il n'en présente pas moins des similitudes ou des rapports avec certaines affections psychiatriques, et il existe une surmorbidité psychiatrique chez les personnes souffrant de FM. La prévalence des troubles dépressifs et anxieux semble également accrue dans les familles de patients fibromyalgiques [20]. Les liens ou parentés avec ces entités psychiatriques sont cependant variés, polymorphes, de nature différente suivant les cas. On ne peut jamais préciser dans quel sens fonctionnent les rapports éventuels de causalité

entre FM et symptômes psychiatriques ; ces relations de causalité elles-mêmes sont au surplus difficiles à affirmer.

#### *Le syndrome dépressif*

Les troubles exprimés par les fibromyalgiques (fatigue, troubles du sommeil, céphalée, ralentissement cognitif) évoquent les symptômes d'un syndrome dépressif. Certaines FM répondraient même aux critères de dépression majeure caractérisée ou de syndrome dysthymique (dépression modérée mais persistante). Cependant on ne trouve pas la dévalorisation, l'auto-accusation, l'absence de tout désir et de toute motivation propres au syndrome dépressif, ni les propensions suicidaires. L'efficacité partielle des antidépresseurs sur le syndrome fibromyalgique ne peut pas être un argument pour l'assimilation puisque certains antidépresseurs, comme l'amitriptyline, agissent à des doses inférieures aux doses antidépresseuses. De plus leur influence sur le syndrome douloureux paraît indépendante de leur efficacité sur l'anxiété et les symptômes dépressifs. Par ailleurs l'exploration de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (*cf infra*) montre une différence franche entre FM et dépression : diminution de la concentration du cortisol libre, de l'excrétion urinaire du cortisol et freination accrue au test à la dexaméthazone dans la FM ; résultats inverses dans les états dépressifs.

Il importe de rappeler que les états douloureux intenses et/ou prolongés finissent toujours par entraîner des réactions dépressives et que les malades douloureux chroniques, lorsqu'ils sont évalués aux échelles de la dépression, cotent à un niveau pathologique.

Des auteurs ont cependant envisagé que certains syndromes fibromyalgiques puissent être des états dépressifs « masqués » à expression douloureuse ; mais la chronicité et la stabilité du syndrome fibromyalgique s'opposent aux variations spontanées des troubles de l'humeur. De plus, si les syndromes dépressifs abaissent le seuil de la douleur, il n'a pas été noté dans les dépressions la présence de points douloureux particuliers à la pression.

La douleur est-elle dépression ? La dépression est-elle douleur ? Ces deux entités sont souvent confondues du fait de leurs interactions et d'un renforcement mutuel [21].

#### *Troubles anxieux*

Le même raisonnement peut être tenu pour l'association FM/troubles anxieux. Les fibromyalgiques présentent des états d'anxiété marqués avec souvent une appréhension de l'avenir et des craintes concernant notamment les répercussions du syndrome douloureux. On a parlé de « catastrophisme » des fibromyalgiques [22].

L'anxiété est-elle le soubassement du syndrome douloureux ou en augmente-t-elle la résonance ? N'est-elle pas la conséquence de la douleur ? Force est de constater que les syndromes douloureux et asthéniques chroniques sont souvent associés à des troubles anxieux, à des troubles dépressifs et aussi à des tableaux évoquant un état de stress post-traumatique.

#### *Hypochondrie névrotique, troubles fonctionnels, troubles somatoformes, conversion*

Un troisième rapport peut être établi avec l'hypochondrie névrotique. La description de la FM correspond à la description ancienne des cénestopathies par Dupré. À présent on parle de « troubles fonctionnels », de « troubles somatoformes » ou de « troubles dissociatifs ». Leur mécanisme évoqué est celui d'une véritable conversion névrotique, au sens hystérique, où les problèmes inconscients du patient, ses traumatismes anciens sont exprimés à travers les douleurs corporelles. Regardée sous cet angle, la FM pourrait donc être de mécanisme névrotique, une forme de somatisation. Toutefois les dénominations de troubles somatoformes, troubles dissociatifs accompagnés de symptômes somatoformes, dissociation somatoforme ou conversion éclairent peu le mécanisme psychopathologique, regroupent probablement des dimension psychologiques différentes, et leur complète similitude avec la FM n'est pas établie. Notons que certains fibromyalgiques sont très réticents à l'investigation psychologique, estimant et affirmant que leur maladie est physique et non psychique.

#### *États de stress post-traumatique (SPT)*

On retrouve chez les fibromyalgiques, plus fréquemment que dans la population générale, un certain nombre d'évènements traumatiques précoces marqués, qui ne diffèrent pas de ceux repérés dans les états dépressifs et anxieux ; on a en particulier insisté sur les violences et sur les abus sexuels dans les antécédents (22).

Les troubles post-traumatiques comportent habituellement des symptômes anxieux, dépressifs et somatiques, et le rapport semble établi entre état de SPT, troubles somatoformes et de conversion. C'est en ce sens que des liens pourraient exister entre FM et syndrome de SPT, des arguments cliniques venant en outre à l'appui de leur rapprochement : plus de 50% des patients fibromyalgiques expriment des symptômes de SPT tels qu'anxiété, ruminations mentales, troubles du sommeil et conduites d'évitement, et les types de traumatismes rapportés sont les mêmes chez les fibromyalgiques et les patients souffrant de SPT.

Les personnes atteintes de FM seraient d'autre part plus aptes à souffrir des états de SPT. Une étude [23] évoque une comorbidité entre les deux syndromes ; faisant référence aux attentats du 11 septembre 2001 aux Etats-Unis, elle montre que la probabilité de développer un syndrome post-traumatique est plus élevée chez les fibromyalgiques.

Il y a donc des liens indiscutables entre les deux entités, mais ils ne concernent pas tous les cas de FM.

En résumé, il est probable qu'il existe plusieurs cadres psychopathologiques au sein du groupe des FM. Selon les cas, la FM peut être, avec prudence, apparentée ou rapprochée des syndromes dépressifs, des syndromes anxieux, des troubles somatoformes ou de la conversion, du syndrome de SPT. Selon les cas, la similitude est plus marquée avec l'une ou l'autre de ces entités, mais le sens de la relation reste obscur, et on ne peut dire, de la FM ou du trouble psychopathologique, lequel est la conséquence de l'autre. On ne peut donc assimiler la FM à une maladie psychiatrique ; ses liens avec les maladies psychiatriques n'en sont pas moins indéniables.

#### **Formes particulières et limites de la fibromyalgie**

La FM prédomine très nettement chez la femme adulte, mais elle peut s'observer chez l'homme et chez l'enfant.

*La FM de l'homme* est peu fréquente. Sur 536 cas [24], examinés de façon consécutive, il y avait 469 femmes et 67 hommes (12,5 %). Comparés aux femmes, les hommes montraient des symptômes moins nombreux, avec moins de points douloureux, moins de douleur diffuse à tout le corps, moins de fatigue, en particulier au lever, et moins de colopathie fonctionnelle. Par contre il n'y avait pas de différence entre les sexes pour l'évaluation globale de l'état de santé, de la gêne fonctionnelle et de l'intensité de la douleur.

*La FM de l'enfant* a fait l'objet d'une revue générale [25]. Elle nourrit une controverse entre les tenants d'une origine biologique et ceux qui privilégient l'aspect psychologique. Comme pour l'adulte, une approche biologique complexe et psychosociale combinée est actuellement en faveur. L'étude du sommeil de 61 enfants et de leurs 61 mères qui se plaignaient de douleurs diffuses a montré une corrélation entre les deux groupes, avec 44 % d'anomalies chez les enfants et 96 % d'anomalies chez les mères, ce qui évoque un déterminisme commun.

L'évolution à distance est moins favorable chez les enfants qui accusent de multiples symptômes et une dépression importante, dès le début. Dans les autres cas, l'évolution est plutôt plus favorable que celle des adultes.

## Fibromyalgie associée

Un tableau clinique entièrement compatible avec le diagnostic de FM se rencontre, avec une fréquence excluant la coïncidence, chez des patients souffrant d'une maladie identifiable.

Dans une récente étude épidémiologique de cohorte [26] portant sur un échantillon de la population générale de 62.000 sujets, 2595 patients atteints de FM ont été détectés (4,18%) ; les principales affections associées étaient – outre l'anxiété, les céphalées, les colopathies fonctionnelles, habituelles dans la FM dite primitive – *polyarthrite rhumatoïde* (PR) et le *lupus érythémateux systémique* (LES) avec un risque relatif respectivement de 7,05 et 2,14% par rapport à la population générale. Dans une autre étude [27] regroupant 11.866 polyarthritiques, la FM était présente chez 1731 (14,58%), et la PR était plus sévère, plus difficile à contrôler, et plus souvent associée à un diabète et un syndrome dépressif. Concernant le LES, on a signalé une prévalence de 17,3% de la FM [28], affectant la qualité de vie des patients. Dans une population mexicaine (où la FM est relativement peu fréquente), une prévalence de 9,5% a été signalée au cours du LES [29].

Le *syndrome de Sjögren* (SGS) est également une affection souvent associée. Une équipe italienne [30] a étudié la prévalence et les signes distinctifs de la FM dans une étude contrôlée appariant sujets sains, patients diabétiques, patients atteints de SGS et patients souffrant de FM primitive. Le diagnostic de FM a été porté dans 22% des cas de SGS, chez 12,2% des diabétiques et 3,3% des contrôles sains. Les patients atteints d'un SGS primitif associé à une FM avaient une maladie moins sévère que ceux n'ayant pas cette association.

Un tableau de FM a été également signalé, dans plusieurs publications, chez des porteurs chroniques du virus de l'hépatite C, encore que cette association ait été récemment contestée [31]. Il en est de même chez les porteurs d'anticorps anti-thyroïdiens [32] et au cours d'insuffisances thyroïdiennes [33].

Faut-il considérer ces formes associées comme distinctes de la FM « primitive » ? Dans l'état actuel des connaissances, la signification du lien entre ces maladies ou états pathologiques parfaitement définis et la FM qui les accompagne échappe. De ce fait, et parce que rien ne distinguait à l'analyse ces formes associées de la FM isolée, ou primitive, WOLFE *et al.*, lors de l'établissement des critères de classification de l'ACR, avaient pris le parti de les désigner « FM secondaires-concomitantes » et de ne pas en faire des critères d'exclusion. Rien n'est venu, lors des 15 dernières années, éclairer le débat. Tout au plus peut-on remarquer qu'aucun exemple n'a été publié de guérison du syndrome de FM par un traitement efficace de la maladie associée, ce qui plaide plutôt pour la classification de ces formes associées comme authentiques FM. Inversement, d'autres associations signalées [34], pathologies musculaires métaboliques, diabètes phosphorés, traitements par les hypocholestérolémiants, par les antiaromatases, états douloureux des diabétiques, paraissent avoir une signification différente puisque les symptômes de FM suivent après traitement le sort de la maladie concomitante, ou régressent après arrêt du médicament incriminé : plus que d'associations il s'agirait ici de diagnostics différentiels.

## Le syndrome de fatigue chronique

Le syndrome de fatigue chronique (SFC) est décrit comme un état d'asthénie datant d'au moins six mois, sans cause, non atténué par le repos et entraînant une baisse de plus de 50% de l'activité quotidienne. Symptôme dominant, la fatigue s'accompagne de douleurs articulaires et musculaires, de troubles du sommeil, de céphalée, de troubles cognitifs, de fébricule, de douleur pharyngée et d'adénopathies cervicales.

Le SFC a donc beaucoup de ressemblance avec la FM, dont il partage en outre la chronicité et la faible sensibilité aux traitements. La différence principale entre l'un et l'autre semble être le premier symptôme mis en avant : fatigue dans le SFC, douleur dans la FM. Il est intéressant de constater à ce sujet que les malades se réclamant de l'une ou l'autre maladie se sont groupés en France dans une commune association.

Toutefois, en l'absence d'indications sur la nature et de l'origine du SFC, cette proximité n'apporte pas d'éclairage nouveau sur la FM.

## Évolution, pronostic et conséquences sociales de la fibromyalgie

L'évolution de la FM est chronique, et peu sensible aux mesures mises en œuvre pour la combattre. La patiente consulte généralement alors que les troubles sont installés depuis des mois ou années, et son état n'est souvent guère modifié après plusieurs années d'observation. Les points douloureux restent notamment assez constants alors que les autres symptômes peuvent se modifier [11].

La douleur chronique, la raideur et la fatigue limitent les *capacités fonctionnelles* des patients qu'il s'agisse des activités quotidiennes ou professionnelles. Les tâches impliquant des efforts musculaires répétés ou en élévation des bras sont difficilement supportées. Le maintien au travail est souhaitable, surtout si l'on a pu adapter le poste aux capacités physiques de la patiente [35]. Une étude suédoise a montré que parmi 176 femmes souffrant de FM, 15 % travaillaient à temps complet et 35 % à mi-temps. Pour 99 % de celles qui travaillaient la capacité de travail était réduite mais maintenue grâce à la compréhension de l'employeur et l'aménagement du poste, en fonction de l'état individuel. S'agissant des patientes qui ne travaillaient pas, la FM était en cause selon les intéressées dans 23 % des cas.

Il importe de remarquer que les études sur le retentissement social et professionnel de la FM ont été généralement faites sur des formes sévères du syndrome, chez des patients qui consultent dans des centres de prise en charge de la douleur. Elles ne concernent pas toutes les personnes qui répondent aux critères de classification, lesquelles peuvent à l'extrême n'exprimer aucune plainte spontanée [14].

La présentation clinique et la capacité fonctionnelle sont en fait très variables d'un patient à l'autre et d'un jour à l'autre, en fonction des facteurs d'environnement, de l'état psychologique, des problèmes sociaux. On n'observe pas d'aggravation avec les années mais une stabilisation, voir même une légère amélioration à long terme [16, 25].

Pour évaluer l'aspect pluridimensionnel où s'associent, douleur, fatigue, perturbation du sommeil, et perturbations fonctionnelles, de nombreux instruments ont été proposés ayant chacun ses inconvénients. La recherche s'oriente vers la mise au point d'un *index composite*, prenant en compte les différents paramètres et permettant un diagnostic et le suivi [36]. Le « Fibromyalgia Impact Questionnaire » (FIQ) [37] est un instrument auto administré et qui mesure la fonction physique, les possibilités de travail, la dépression, l'anxiété, le sommeil, la douleur, la raideur, la fatigue et la sensation de bien-être. Ce questionnaire d'évaluation a le mérite d'avoir été traduit, validé et adapté en français sous le nom de « Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie » (QIF) [38] (annexe 2).

## Physiopathologie

La physiopathologie de la *douleur* fibromyalgique a fait – et fait toujours – l'objet de nombreux travaux d'où ne se dégage encore aucun schéma explicatif complet. Toutefois, après l'abandon de toute explication fondée sur des anomalies musculaires primitives, les recherches se concentrent principalement sur un désordre central de la modulation douloureuse, et accessoirement sur des anomalies fonctionnelles de l'axe diencéphalo-hypophysio-surrénalien.

## **Un désordre central de la modulation douloureuse**

La constatation clinique essentielle dans la FM, celle-là même qui justifie le choix en tant que critère de classification des points douloureux à la pression, est qu'il existe chez les patients qui en sont atteints un abaissement du seuil de perception douloureuse, avec induction de douleur par un stimulus qui n'en induit pas à l'état normal (allodynie). Cet abaissement du seuil douloureux a été abondamment démontré, non seulement pour la pression, mais aussi pour des stimuli thermiques et électriques, et on a même signalé une amplification sensorielle, comportant hyperacousie et hypersensibilité vestibulaire. Ces anomalies sont imputées à une exacerbation de phénomène de sensibilisation (*windup*) du deuxième neurone [39]. Les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate) sont impliqués à ce niveau, et l'effet favorable de leur antagoniste, la kétamine, sur la douleur des fibromyalgiques apporte un argument à ce mécanisme.

Les anomalies observées dans la FM du taux de certains neuromodulateurs, ou de leurs métabolites confortent et pourraient éclairer cette conception.

Plusieurs travaux ont montré chez les patients une diminution du taux sérique de sérotonine, de même que du taux de son métabolite, l'acide 5HIA, dans le LCR. Or la sérotonine intervient dans la modulation douloureuse en diminuant la nociception, par une action dans la corne postérieure de la moelle et à l'étage supraspinal. Elle intervient aussi dans la régulation du sommeil. Un trouble du métabolisme de la sérotonine peut également être invoqué pour expliquer la céphalée, la dépression et la colopathie fonctionnelle. Un grand intérêt s'attache donc aux travaux sur le polymorphisme des gènes du système sérotoninergique, en particulier aux anomalies, observées dans la FM, du promoteur du gène de transport de la sérotonine [40]. D'autres anomalies des neuromodulateurs ont été signalées : taux élevé dans le LCR de la substance P, qui pourrait avoir un rôle dans la sensibilisation médullaire ; élévation du taux de *nerve growth factor* (NGF), mais en l'absence de groupe témoin, la spécificité de ces constatations n'est pas appréciable.

Des désordres concernant le SNC supraspinal sont d'autre part observés. Les fibromyalgiques montrent, par rapport aux sujets normaux, un déficit des contrôles inhibiteurs de la douleur.

La débimétrie cérébrale, par tomographie par émission de positons (TEP), a montré chez les FM par rapport aux témoins, une réduction des flux sanguins cérébraux dans le thalamus et le noyau caudé [41], dans le thalamus, le tegmentum pontin et le noyau lenticulaire [42], constatations qui pourraient, précisément, rendre compte de la réduction des processus centraux d'inhibition de la transmission douloureuse.

L'IRM fonctionnelle a permis de comparer la forme d'activation cérébrale suite à une stimulation périphérique chez des patients atteints de FM et chez des témoins [43]. 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 FM est caractérisée par une augmentation du traitement cortical et sous-cortical de la douleur.

Ces anomalies de l'imagerie cérébrale sont les acquisitions les plus importantes des dernières années pour ce qui est de la FM. 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, les centres nerveux supraspinaux comme origine commune de tous ces éléments : anomalies de la perception douloureuse, troubles du sommeil, fatigue, troubles cognitifs, anxiété, dépression.

## **Des anomalies neuro-endocriniennes**

Face à cette piste physiopathologique privilégiée, les hypothèses neuroendocriniennes de la fibromyalgie, nombreuses et anciennes, paraissent aujourd'hui dépassées.

Le dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophysaire et du système nerveux autonome au cours de la fibromyalgie, serait expliqué par des traumatismes psychiques, intenses et/ou prolongés et expliquerait les douleurs chroniques, la fatigue, les troubles de l'humeur, du sommeil, les troubles digestifs et le déconditionnement physique. De nombreux travaux rapportent encore aujourd'hui des anomalies de la réponse au stress au cours de la FM. On a signalé une perte du cycle nyctéméral du cortisol, une diminution de la sécrétion globale des 24 heures, et nombre de pics de cortisol en 24 heures moindre que chez les sujets sains [44]. Ces résultats ne sont pas confirmés par une autre étude [54] qui montre en revanche une corrélation entre le taux de cortisol (au réveil et une heure après le réveil) avec la douleur ressentie à ces mêmes moments.

Ces travaux relatifs au système hypothalamo-hypophysé-surrénalien dans la FM sont contradictoires, ambigus, et ne peuvent fonder une hypothèse physiopathologique générale.

Plus intéressante est la diminution de l'*insulin-like growth factor* (IGF-1) qui traduit un déficit d'hormone de croissance (GH) [46]. GH est normalement synthétisée au cours des phases 3 et 4 du sommeil, lesquelles sont perturbées dans la FM, si bien que la diminution constatée apparaît plus comme une conséquence de la maladie que comme un événement causal.

## **L'offre thérapeutique**

### **Les médicaments**

Maladie mal comprise, la FM a fait l'objet d'un nombre considérable de tentatives thérapeutiques [47].

La plupart de ces tentatives ont donné lieu à des échecs, ou à des résultats incertains et non confirmés. Il en est ainsi des anti-inflammatoires non stéroïdiens, des corticostéroïdes, des anxiolytiques, des hypnotiques et des myorelaxants, mis à part la cyclobenzaprine (également antidépresseur) qu'une méta-analyse récente [48] a montré douée d'une activité significative, mais modeste et partielle (sur le sommeil).

En outre, pour les médicaments montrant une quelconque activité dans les essais, la portée clinique des résultats est difficile à prévoir dans cette maladie, de par l'effet que leur imprime le choix du critère principal. Ainsi, un médicament peu actif quand on l'évalue sur la douleur peut être apprécié des malades par son effet dissocié sur le sommeil, la fatigue, le bien être.

L'inverse peut aussi se voir.

### **Les Antalgiques**

L'usage des antalgiques est logique dans cette maladie dont la douleur est un symptôme capital, mais le paracétamol est habituellement inactif, et la morphine, qui a un effet inconstant, ne saurait être utilisée de façon prolongée dans une telle indication. Le tramadol, doué d'une activité opioïde et noradrénergique s'est par contre montré efficace dans un essai à court terme [49] et son intérêt vient d'être réaffirmé par une étude sur l'effet de l'association tramadol-paracétamol sur un index de qualité de vie chez les fibromyalgiques [50].

### **Les antidépresseurs**

Les antidépresseurs sont les médicaments qui ont donné le moins de déception dans le traitement de la FM, et restent

actuellement les plus utilisés.

L'amitriptyline, antidépresseur tricyclique, est employée depuis le début des années 80 [51, 52], non pour sa propriété d'antidépresseur, mais en raison de son effet possible sur les troubles du sommeil, la fatigue, les troubles de l'humeur que manifestent souvent les fibromyalgiques. La justification actuelle d'emploi de ce médicament et des produits de la même classe est leur action modulatrice de la douleur au niveau des centres nerveux et non leur effet antidépresseur. L'amitriptyline est d'ailleurs utilisée dans la FM à des doses très inférieures à celles requises dans le traitement des dépressions. Pour éviter les effets secondaires des tricycliques, des inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (IRS), fluoxétine [53], citalopram [54], ont été aussi proposés.

Une méta-analyse portant sur 13 essais contrôlés [55] atteste de l'effet bénéfique de ces médicaments. Cet effet, qui s'observe globalement 4 fois plus chez les malades recevant le produit actif que chez les témoins, est indépendant de l'existence d'une dépression. Il est cependant plus marqué sur la fatigue, le sommeil, le bien être, que sur la douleur qui est peu influencée.

Cette insuffisance de l'effet antalgique a conduit récemment à l'essai de molécules qui inhibent conjointement la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine (IRSNA). La duloxétine, dans un essai contrôlé multicentrique chez 207 patients pendant 12 semaines [56] s'est montrée efficace sur les symptômes de la FM et sur la sévérité de la douleur, chez environ 60% des patients et sans relation avec une éventuelle dépression. La venlafaxine a montré le même type de résultats dans une étude ouverte plus ancienne [57]

Le milnacipran, qui se signifierait par un effet préférentiel sur la recapture de la norépinéphrine et se lierait en outre aux récepteurs du NMDA, a été testé dans un essai contrôlé portant sur 125 patients, à doses progressives et suivant deux schémas posologiques différents [58]. Le milnacipran s'est montré significativement efficace sur la douleur, la fatigue, le bien être, mais non sur les troubles du sommeil. La prise biquotidienne était plus efficace sur la douleur que la prise unique. Fait remarquable l'amélioration était statistiquement plus importante chez les malades non déprimés que chez ceux qui souffraient d'une dépression concomitante.

#### *Autres médicaments*

Parmi les anti-épileptiques, aujourd'hui largement utilisés pour le traitement des états douloureux chroniques, la pregabaline a fait l'objet d'un essai contrôlé dans la FM [59]. Il en ressort que ce produit est efficace sur la douleur (29% des patients traités obtenant une diminution d'au moins 50% de l'intensité douloureuse) ainsi que sur la fatigue et la qualité du sommeil. Mais les effets secondaires les plus fréquents, somnolence et vertiges atteignent respectivement 1/3 et 2/3 des patients à la dose efficace. Des résultats comparables sont rapportés dans une étude d'un agoniste de la dopamine, le pramipexole [60]. Dans ce travail qui porte sur 60 patients pendant 14 semaines, la douleur est diminuée de plus de 50% dans 42% des cas, mais avec une bonne tolérance.

#### **Les traitements non médicamenteux**

S'il est difficile de faire la part des choses dans ce domaine, un consensus se dégage cependant de la littérature. Les approches multidisciplinaires sont largement recommandées mais représentent probablement des programmes très différents selon les pays et les types de prise en charge.

Actuellement, différents programmes sont évalués associant aux traitements médicamenteux des exercices physiques, de l'éducation et une thérapie cognitive et comportementale. L'analyse de la littérature est ardue compte tenu de la méthodologie des essais non médicamenteux (pas de double aveugle, groupes contrôles difficiles à accepter pour les « patients-listes d'attente », durée longue des études, programmes très variables, expérience des thérapeutes peu détaillée...) [61, 62]. Une analyse exhaustive en a été réalisée [63], qui inclut tous les essais cliniques portant sur les approches multidisciplinaires. Les 17 études analysées (dont 10 études contrôlées et 7 études non contrôlées) montrent une efficacité de ces programmes multidisciplinaires. Les résultats sont positifs en terme de douleur (mais pas dans tous les essais et de façon modérée), de sommeil, d'indices fonctionnels, de fatigue, de qualité de vie, d'auto-efficacité. Une autre méta-analyse de ces mêmes études [43] aboutit à des conclusions comparables. De plus en plus d'auteurs soulignent l'importance de programmes multidisciplinaires intégrant des stratégies individualisées. En effet, l'observance des traitements est corrélée à la faible discordance de point de vue, sur l'état de santé du patient, entre le médecin et son patient ainsi qu'à une faible détresse psychologique [65].

Les exercices ont fait la preuve de leur efficacité, particulièrement, de type aérobie et en milieu aquatique [66], ainsi que les étirements musculaires [64, 67]. Dix sept études, totalisant 724 patients, sont répertoriées dans l'analyse de la dernière revue Cochrane (actualisation 2006) [67]. L'amélioration est surtout observée sur la douleur, la pression des points douloureux et les performances aérobies. Lorsque les exercices sont associés à d'autres thérapeutiques (éducation, biofeedback), l'amélioration porte aussi sur le sommeil, la fatigue et le bien-être général des patients.

Les thérapies cognitives et comportementales ont montré leur efficacité en terme de douleur, de fonction, de fatigue, d'humeur dans des études randomisées et contrôlées. Il s'agit d'études d'une durée variant de 6 à 30 mois. Les groupes contrôles sont constitués en général des patients d'une liste d'attente, ou d'un groupe éducation [62, 63, 64].

Les techniques de relaxation avec imagerie mentale, biofeedback ou hypnose ont été évaluées au cours d'essais, moins nombreux [43].

L'acupuncture est très étudiée dans la FM. Cinq études publiées entre 2005 et 2006 montrent cependant des résultats contradictoires (3 positives et 2 négatives). Parmi ces 5 études, deux sont de bonne qualité méthodologique et montrent une efficacité de l'acupuncture avec un suivi à 6 mois [68, 69].

#### **Conclusions**

Les états douloureux chroniques ont été bien étudiés depuis le XIX<sup>ème</sup> siècle. En l'absence d'anomalies décelables on parlait de « troubles fonctionnels ». Depuis 1977, ces états sont pour la plupart regroupés sous le nom de fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique, seules dénominations retenues actuellement au plan international. La fibromyalgie figure à la classification internationale des maladies (CIM) de l'OMS, à la fois au titre des maladies de l'appareil locomoteur et au titre des affections psychiatriques (troubles somatoformes).

La mise au point de critères de classification par l'American College of Rheumatology (ACR) en 1990 a ouvert la voie à un très grand nombre de publications et permis d'identifier les patients à partir des données de l'interrogatoire et de la mise en évidence de points douloureux à la pression, la fibromyalgie étant reconnue si les douleurs diffuses, présentes depuis plus de 3 mois, sont associées à une douleur à la pression d'au moins 11 points sur 18.

L'absence de signes objectifs et d'examen complémentaires caractéristiques a fait penser que les troubles évoqués n'étaient que l'expression d'un mal-être psychologique et social, parfois déclenché par un état de stress post-traumatique, et que l'emploi même du terme médical *fibromyalgie* ne pouvait qu'aggraver les choses, en inquiétant les patients et en favorisant

des conduites revendicatrices.

Un large consensus existe cependant aujourd'hui pour considérer que (même sans le nombre précédemment exigé de points douloureux) le syndrome fibromyalgique est une réalité clinique qu'il faut admettre comme autonome, une fois éliminées les autres affections qui peuvent se révéler par un syndrome douloureux chronique (affections dont la recherche justifie : tests d'inflammation, recherche d'un diabète, dosage de la calcémie et de la phosphorémie, sérologie rhumatoïde, recherche d'anticorps antinucléaires, dosage des transaminases, des hormones thyroïdiennes, des enzymes musculaires). Les problèmes psychiatriques sont, certes, constants, avec des éléments dépressifs et anxieux, mais ils ne sauraient à eux seuls résumer ce syndrome, même s'ils doivent toujours être pris en charge.

Les comorbidités avec d'autres symptômes médicalement inexpliqués, comme la colopathie fonctionnelle, le syndrome de fatigue chronique, les cystalgies à urine claire doivent également être pris en considération.

La douleur de la fibromyalgie est habituellement attribuée à une diminution du seuil de sensibilité douloureuse, dont l'origine centrale a été évoquée, en raison notamment de la mise en évidence d'anomalies de l'imagerie fonctionnelle cérébrale.

Une prise en charge personnalisée et une explication du syndrome sont profitables aux patients souvent persuadés d'avoir une maladie inquiétante, et ne les aggrave pas comme certains ont pu le craindre.

En l'absence de lésions objectives de l'appareil locomoteur, le simple diagnostic de fibromyalgie ne peut donner lieu, *automatiquement* à la reconnaissance d'une invalidité ni aux avantages des affections de longue durée. À titre individuel un handicap peut cependant être reconnu dans certaines formes sévères du syndrome, nécessitant une prise en charge prolongée m&e