

LA FIBROMYALGIE: QUOI DE NEUF EN 2013 ?

Khadija Baccouche, Zeineb Alaya, H  la Zeglaoui, Elyes Bouajina

Service de Rhumatologie CHU F Hached Sousse

La fibromyalgie est la pathologie douloureuse chronique diffuse la plus fréquente. Elle touche de 2 à 4 % de la population adulte. Sa prévalence est plus fréquente chez les femmes (3,5 % versus 0,5 %). La fibromyalgie est considérée comme un continuum des troubles musculosquelettiques chroniques dans sa forme la plus sévère. Certains auteurs la classent dans les troubles somatoformes.

La définition, la description clinique et la physiopathologie de la fibromyalgie font actuellement l'objet de nombreuses discussions et controverses. L'hypothèse physiopathologique la plus consensuelle actuellement est celle d'un dysfonctionnement du système nerveux central.

Différentes recommandations internationales sont disponibles et un consensus se dégage concernant la prise en charge qui doit être multimodale et faire appel à des traitements médicamenteux d'action centrale, associés à des approches physiques et éducatives.

1. Diagnostic

1.1. Critères diagnostiques

La définition clinique de la fibromyalgie fait l'objet de nombreux débats actuellement. Les critères American College of Rheumatology (ACR) 1990, initialement considérés comme des critères de classification, sont en fait largement utilisés comme critères de diagnostic clinique [1] and [2]. La définition ACR est : « syndrome douloureux diffus depuis plus de trois mois, réparti sur l'ensemble du corps, touchant l'hémicorps gauche et droit, les parties supérieures et inférieures du corps avec une localisation axiale et perception d'une douleur à la palpation d'au moins 11 points douloureux sur les 18 [1] ». Ces points sont situés à la face antérieure des épaules, la région des trapèzes, des épicondyles, du grand trochanter, à la face interne du genou en regard de la patte d'oie [1], [2], [3], [4] and [5]. La douleur est constante et ressentie en général comme sévère. Cette douleur est à prédominance axiale, paravertébrale, répartie au rachis cervical, dorsal, à la région lombosacralaire. Les patients rapportent une asthénie dans 80 % des cas, des troubles du sommeil dans 75 % des cas, un dérouillage matinal dans 80 % des cas, des migraines ou céphalées de tension dans 50 % des cas, des troubles digestifs fonctionnels (30 %), plus rarement un syndrome de Raynaud, des dysménorrhées et/ou une instabilité vésicale.

1.2. Révision des critères diagnostiques

Les critères diagnostiques de l'ACR 1990 [1] sont utiles en recherche clinique et en épidémiologie ; leur intérêt en pratique quotidienne est controversé. Le diagnostic est souvent porté chez des patients qui n'ont pas les « 11 fameux points douloureux ». En outre, les patients rapportent une asthénie dans 80 % des cas, des troubles du sommeil (75 %), un dérouillage matinal (80 %), des migraines ou céphalées de tension (50 %), des troubles digestifs fonctionnels (30 %), plus rarement un syndrome de Raynaud, des dysménorrhées et/ou une instabilité vésicale. En 2010, Wolfe a affiné les critères ACR 1990, en incluant tous ces symptômes fonctionnels [7].

En effet, parmi 829 patients analysés par Wolfe, 25 % ne répondaient pas aux critères de 1990. Les nouveaux critères 2010 associent les zones douloureuses rapportées par les patients (pas les points de l'examen clinique) et un score de sévérité (incluant les symptômes physiques, le réveil difficile, les cognitions, la fatigue, les troubles du sommeil et de l'humeur). Un score global est proposé. Il

correspond aux points douloureux de l'interrogatoire : au moins 3-6 avec le score de sévérité ≥ 5 ou au moins 7 points douloureux et un score de sévérité ≥ 9 . Ceci permet de pondérer la trop grande importance accordée aux points de l'examen clinique dans les critères de 1990 et d'intégrer les nombreux autres symptômes. Cette révision permet donc d'examiner les patients de façon beaucoup plus globale et sous l'angle des symptômes somatiques, fonctionnels, cognitifs et affectifs [7].

1.3. Évaluation de la fibromyalgie

L'objectif principal des études en thérapeutique est la diminution des symptômes. Cette évaluation est indispensable : niveau de douleur, de fatigue, troubles du sommeil, bien-être et qualité de vie. La sensation douloureuse peut être analysée en trois items distincts. Il s'agit de l'intensité, de l'affect et de la localisation :

- l'intensité est évaluée par les échelles numériques ou l'Eva,
- l'évaluation des points myofasciaux, influencée par les facteurs psychologiques, serait meilleure grâce au dolorimètre de pression,
- les troubles du sommeil et la fatigue peuvent être évalués par des Eva.
- le questionnaire d'impact de la fibromyalgie (QIF) permet une évaluation plus globale des symptômes.

2. Physiopathologie

2.1. L'hypothèse centrale

On observe dans la plupart des syndromes douloureux chroniques, y compris la fibromyalgie, une sensibilisation centrale [3] and [4] avec hyperalgésie, allodynie, diminution du seuil de perception de la douleur, élévation des taux de substance P et de nerve growth factor (NGF) dans le LCR, diminution du taux de sérotonine, faible activité des contrôles inhibiteurs diffus lors de l'étude du réflexe nociceptif, inflammation neurogène, activation en IRM fonctionnelle (cortex somatosensoriel – S1 et S2, thalamus, cortex cingulaire antérieur, insula...) lors de la stimulation musculotendineuse et activation des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) [8]. Il semble s'ajouter à cette sensibilisation centrale, des mécanismes d'amplification périphérique, avec recrutement des nocicepteurs silencieux, altérations phénotypiques et hyper-innervation. Ces mécanismes centraux et périphériques s'associent pour favoriser la chronicisation de la douleur.

2.2. L'hypothèse neuroendocrine

Les hypothèses neuroendocrines de la fibromyalgie sont nombreuses. Il existe un dysfonctionnement neuroendocrinien de l'axe hypothalamohypophysaire et du système nerveux autonome au cours de la fibromyalgie. De nombreux travaux rapportent des anomalies de la réponse « aux stressors » au cours de la fibromyalgie qui seraient liées à un trouble du métabolisme du cortisol.

2.3. L'hypothèse génétique

Il existe une prévalence supérieure de la fibromyalgie dans certaines familles. La fibromyalgie est alors fréquemment associée à une dépression. Actuellement, on n'a pas individualisé de gène responsable. Les hypothèses génétiques actuelles reposent surtout sur le polymorphisme des gènes du système sérotoninergique et des catécholamines [9]. D'autres gènes candidats de prédisposition au syndrome fibromyalgique sont ceux codants pour les récepteurs des opioïdes (gène OPRM1 codant le récepteur μ , gène OPRD1 codant le récepteur δ , gène OPRK1 codant le récepteur κ). Des études génétiques d'association ont montré que ce génotype était associé à certains comportements addictifs (alcool, l'héroïne, tabac).

2.4. L'hypothèse psychologique

De nombreuses études soulignent l'importance du lien entre fibromyalgie et anxiété, fibromyalgie et dépression et fibromyalgie et somatisation. D'une façon plus globale, chez les patients douloureux

chroniques on observe de nombreuses co-morbidités, tels la dépression (37 %), l'anxiété (25 %) et l'abus de substances (12 %). L'anxiété est plus souvent associée à la sévérité et à l'ancienneté de la douleur. La dépression serait plutôt associée à l'ancienneté de la douleur. Les troubles anxieux seraient présents avant l'apparition des douleurs (77 % des patients) alors que la dépression ne serait antérieure à la douleur que dans 35 % des cas [10].

Certains facteurs de risque de douleur de la fibromyalgie ont été clairement identifiés. Il s'agit des :

- événements stressants survenus tôt dans la vie (violences, viol) ;
- syndromes douloureux périphériques (PR, arthrose...) ;
- traumatismes physiques (accidents) quel que soit l'âge ;
- certains événements catastrophiques (guerre) ;
- infections.

3. Les traitements médicamenteux de la fibromyalgie

3.1. Antalgiques classiques

Les antalgiques classiques sont en général peu efficaces. Seul le tramadol, à action centrale : opioïdergique et noradrénergique, a montré une certaine efficacité dans quatre études, la plus récente étant celle de Bennet et al. [11]. 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 de qualité de vie. Les AINS seuls n'ont pas montré d'efficacité dans la fibromyalgie. Les morphiniques ou opioïdes forts ne sont pas recommandés par l'EULAR 2006 ni les corticostéroïdes [12] (Tableau 1).

Tableau 1. Recommandations de l'Eular 2006 pour la prise en charge de la fibromyalgie [12]

Recommandation 1	L'abord de la fibromyalgie nécessite une évaluation globale de la douleur, de la fonction 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 (niveau de preuve IV – force D)
Recommandation 2	Le traitement optimal nécessite une approche multidisciplinaire associant des traitements médicamenteux et non médicamenteux, adaptés à l'intensité de la douleur, à la fonction et à d'autres présentations cliniques telles la dépression, la fatigue et les troubles du sommeil en collaboration avec le patient (niveau de preuve IV – force D)
Recommandation 3	Les bains en eau chaude avec ou sans exercices sont efficaces dans la fibromyalgie (niveau de preuve IIa – force B)
Recommandation 4	Des programmes d'exercices individualisés incluant des exercices aérobies et de renforcement peuvent être bénéfiques pour certains patients souffrant de fibromyalgie (niveau de preuve IIb – force C)
Recommandation 5	Les thérapies cognitives et comportementales peuvent être bénéfiques pour certains patients souffrant de fibromyalgie (niveau de preuve IV – force D)
Recommandation 6	D'autres thérapies telles la relaxation, la rééducation, la physiothérapie et le soutien psychologique peuvent être proposées selon les besoins individuels des patients (niveau de preuve IIb – force C)
Recommandation 7	Le tramadol est recommandé dans la prise en charge de la douleur de la fibromyalgie. Les antalgiques tels le paracétamol et les opioïdes faibles peuvent aussi être utilisés dans le traitement de la fibromyalgie. Les corticostéroïdes et les opioïdes forts ne sont pas recommandés (niveau de preuve Ib – force A)
Recommandation 8	Les antidépresseurs : amitriptyline, fluoxétine, duloxétine, milnacipran, moclobémide et pirlindole diminuent la douleur et améliorent souvent la fonction. Ils sont donc recommandés dans le traitement de la fibromyalgie (niveau de preuve Ib – force A)
Recommandation 9	Le tropisetron, le pramipexole et la pregabaline diminuent la douleur et sont recommandés dans le traitement de la fibromyalgie (niveau de preuve Ib – force A)
Conclusion	Nombreux essais randomisés contrôlés dans la fibromyalgie
	Traitements efficaces disponibles dans la fibromyalgie
	Traitements nécessitant une adaptation individuelle aux besoins du patient
	Mise à disposition de recommandations (Eular 2006)

3.2. Traitements d'action centrale

3.2.1. Antidépresseurs

Les recommandations de l'EULAR 2006 concluent à une efficacité antalgique des antidépresseurs dans 17 des 31 études contrôlées analysées [12]. Parmi les traitements à action centrale :

- l'amitriptyline a montré son efficacité sur la douleur, les troubles du sommeil et le bien-être des patients. Celle-ci est obtenue rapidement mais un épuisement à trois mois a été observé. Cette molécule serait efficace chez environ 40 % des individus [13],[14] and [15] ;
- les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS) (fluoxétine, citalopram, paroxétine) ont une action modeste, non prolongée, nécessitant d'augmenter les posologies. Ils sont mieux tolérés que les antidépresseurs tricycliques [12] and [15] ;
- les inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) – milnacipran [16] and [17], duloxétine [18] et venlafaxine [19] 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 [19]. 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.

3.2.2. Antiépileptiques

Les traitements antiépileptiques sont souvent proposés aux patients souffrant de douleur chronique. La prégabaline [20] et la gabapentine [21], ont été évaluées dans la fibromyalgie, aux posologies respectives de 150 à 450 mg et 1200 à 2400 mg par jour. Ces antiépileptiques sont efficaces sur la plupart des critères cliniques (douleur, sommeil, fatigue).

3.3. Autres molécules

Les agonistes dopaminergiques D3 (ropinirole et pramipexole) ont fait l'objet d'études dans la fibromyalgie, avec des résultats « trop beaux » qui méritent d'être confirmés [12] and [22]. Il n'y a pas de donnée d'efficacité récente dans la littérature concernant les benzodiazépines, notamment le clonazépam, les myorelaxants ou les traitements agissant sur le sommeil.

4. Traitements non médicamenteux de la fibromyalgie

D'une façon générale, l'analyse de la littérature des traitements non médicamenteux est ardue compte tenu de la méthodologie de ces essais cliniques [23].

4.1. Approches multidisciplinaires

Les approches multidisciplinaires ont montré leur efficacité dans la prise en charge de la fibromyalgie [12][15]. Les programmes associent aux traitements médicamenteux, des exercices physiques, de l'éducation et des thérapies cognitives et comportementales (TCC). Burckhardt et al. ont publié une analyse de 17 études qui montre une efficacité sur la douleur, le sommeil, la fonction, la fatigue et la qualité de vie [24].

4.2. Approches cognitivocomportementales

Les TCC ont montré leur efficacité en termes de douleur, de fonction, de fatigue, d'humeur dans des études randomisées et contrôlées, d'une durée variant de six à 30 mois [15], [23] and [24].

Les meilleures réponses ont été observées chez les patients à haut niveau de stress et de handicap et aussi chez ceux souffrant depuis moins longtemps. L'utilisation des stratégies individualisées adaptées aux caractéristiques des patients semble améliorer nettement les résultats de ces thérapies.

4.3. Relaxation et méditation

Les techniques de relaxation avec imagerie mentale, *biofeedback* et hypnose ont aussi été évaluées au cours d'essais, moins nombreux avec des résultats intéressants [15].

4.4. Exercices

Les exercices seuls ont fait la preuve de leur efficacité, particulièrement, ceux de type aérobie et en milieu aquatique [25], les étirements musculaires ont montré des résultats moins convaincants [15] and [26]. 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 exercices sont recommandés par les experts de l'EULAR qui concluent à un bon niveau de preuves pour les exercices physiques aérobies individualisés et les exercices en eau chaude [12].

4.5. Acupuncture

L'efficacité de l'acupuncture au cours de la fibromyalgie a été évaluée dans cinq études publiées entre 2005 et 2006. Les résultats sont cependant contradictoires (trois positives et deux négatives). Parmi ces cinq études, deux sont de bonne qualité méthodologique et montrent une efficacité de l'acupuncture avec un suivi à six mois [26].

4.6. Champs magnétiques transcrâniens

Une étude randomisée, contrôlée, en double insu, parmi 30 patientes fibromyalgiques versus 30 témoins a évalué l'efficacité de la stimulation magnétique transcrânienne répétée du cortex moteur (une séance par jour pendant 10 jours). Les résultats à 15 jours après la stimulation ont montré une diminution significative de la douleur et une amélioration de la qualité de vie [27].

5. Recommandations

L'EULAR [12] et l'APS [6] ont publié des recommandations thérapeutiques. Les recommandations de l'EULAR ont été basées sur une analyse exhaustive de la littérature avant 2006, à partir de 145 études considérées comme analysables (37 études pour les traitements médicamenteux et 57 études pour les traitements non médicamenteux). Elles donnent le niveau de preuves de différents traitements et insistent sur l'efficacité des traitements non médicamenteux (Tableau 1) [12]. En 2010, Hauser a comparé trois recommandations thérapeutiques publiées respectivement par l'EULAR (présentée en 2006 mais publiée en 2008) [28], l'APS et l'AWMF (Association Scientifique des Sociétés Médicales Allemandes) (2008) [29]. Globalement, les traitements les plus intéressants sont, pour les médicaments, les antidépresseurs tricycliques (niveau A) et, pour les approches non médicamenteuses, les exercices aérobies et les approches multidisciplinaires (niveau A).

6. Conclusion

La fibromyalgie entre dans le cadre des « symptômes médicalement inexpliqués » ou troubles somatoformes dont l'origine est multifactorielle. Le diagnostic fait l'objet d'évolutions qui nous permettent, à terme, de sortir des critères restreints de l'ACR 1990. Différentes recommandations thérapeutiques sont disponibles. Celles-ci conseillent l'association de médicaments à action centrale à des approches non médicamenteuses. Les programmes de « *self management* » associent des exercices physiques, de l'éducation, de la relaxation et des approches cognitives et comportementales. De nombreuses molécules sont évaluées actuellement avec des résultats prometteurs, notamment les antidépresseurs inhibiteurs mixtes de la sérotonine et de la noradrénaline. De nouvelles molécules sont aussi en cours de développement (molécules à actions multiples; recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et action sur les récepteurs opioïdes, molécules régulatrices du sommeil ou inhibiteurs sélectifs de la noradrénaline).

Références

- [1] F. Wolfe, H.A. Smythe, M.B. Yunus *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum*, 33 (1990), pp. 160–172.
- [2] R.S. Katz, F. Wolfe, K. Michaud et al. Pain extent and diagnosis: development and validation of the regional pain scale in 12,799 patients with rheumatic disease. *J Rheumatol*, 30 (2003), pp. 369–378.
- [3] P.J. Mease. Fibromyalgia syndrome: review of clinical presentation, pathogenesis, outcome measures and treatment. *J Rheumatol*, 75 (2005), pp. 6–21.
- [4] P.J. Mease, D.J. Clauw, L.M. Arnold et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol*, 32 (2005), pp. 2270–2277.
- [5] R.S. Katz, F. Wolfe, K. Michaud et al. Fibromyalgia diagnosis. A comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria. *Arthritis Rheum*, 54 (2006), pp. 169–176.
- [6] M.A. Fitzcharles, P. Boulos. Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals. *Rheumatology (Oxford)*, 42 (2003), pp. 263–267.
- [7] Arnold L, Clauw D, McCarberg B, and for the FibroCollaborative. Improving the recognition and diagnosis of fibromyalgia. *Mayo Clin Proc*, 86 (2011), pp. 457–64.
- [8] R.H. Gracely, F. Petzeke, J.M. Wolf et al. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*, 46 (2002), pp. 1333–1343.
- [9] M. Offenbaecher, B. Bondy, S. De Jonge et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in serotonin transporter gene regulatory R region. *Arthritis Rheum*, 50 (2004), pp. 944–952.
- [10] A. Berger, E. Dukes, S. Martins et al. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*, 61 (2007), pp. 1498–1508.
- [11] R.M. Bennett, M. Kamin, R. Karim et al. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med*, 114 (2003), pp. 537–545.
- [12] S.F. Carville, S. Arendt-Nielsen, H. Bliddal et al. Euler evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*, 67 (2008), pp. 536–541.
- [13] G.O. Littlejohn, E.K. Guymer. Fibromyalgia syndrome: which antidepressant drug should we choose? *Curr Pharm Des*, 12 (2006), pp. 3–9.
- [14] O. Ozerbil, N. Okudan, H. Gokbel et al. Comparison of the effects of two antidepressants on exercise performance of the female patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol*, 3 (2005), pp. 1–3.
- [15] D.L. Goldenberg, C. Burckhardt, L. Crofford et al. Management of fibromyalgia syndrome. *JAMA*, 292 (2004), pp. 2388–2395.
- [16] R.M. Gendreau, M.D. Thorn, J.F. Gendreau et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*, 32 (2005), pp. 1975–1985.
- [17] O. Vitton, M. Gendreau, J. Gendreau et al. A double blind placebo-controlled trial of minalcipran in the treatment of fibromyalgia. *Hum Psychopharmacol*, 19 (Suppl 1) (2004), pp. S27–S35.
- [18] L.M. Arnold, Y. Lu, L.J. Crofford 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*, 50 (2004), pp. 2974–2984.
- [19] M.M. Dwight, L.M. Arnold, H. O'Brien et al. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics*, 39 (1998), pp. 14–17.
- [20] L.J. Crofford, P.J. Mease, S.L. Simpson et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): at 6 months, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*, 136 (2008), p. 31.
- [21] L.M. Arnold, D.L. Goldenberg, S.B. Stanford et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 56 (2007), pp. 1336–1344.
- [22] A.J. Holman, R.R. Myers. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum*, 52 (2005), pp. 2495–2505.
- [23] S. Morley. RCTs of psychological treatments for chronic pain: progress and challenges. *Pain*, 121 (2006), pp. 171–172.
- [24] C.S. Burckhardt, S.R. Clark, R.M. Bennett et al. Multidisciplinary approaches for management of fibromyalgia. *Curr Pharm Des*, 12 (2006), pp. 59–66.
- [25] C. Cedraschi, J. Desmeules, E. Rapiti et al. Fibromyalgia: a randomised, controlled trial of a treatment programme based on self management. *Ann Rheum Dis*, 63 (2004), pp. 290–296.
- [26] A.J. Busch, K.A. Barber, T.J. Overend et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (2007), p. CD003786.
- [27] E. Mayhew, E. Ernst. Acupuncture for fibromyalgia. A systematic review of randomized clinical trial. *Rheumatology*, 46 (2007), pp. 801–804.
- [28] Eccleston C, Williams AC, Morley S (2009). Psychological therapies for the management of chronic pain (excluding headache) in adults (Review).
- [29] Häuser W, Thieme K, Turk D. Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome – a systematic review. *Eur J Pain* 14 (2010); pp. 5–10

