

Prise en charge médicamenteuse du syndrome fibromyalgique

La prise en charge du syndrome fibromyalgique (SFM) vise à en réduire les symptômes (douleur, troubles du sommeil, troubles cognitivo-émotionnels, fatigue), et à améliorer le handicap lié ainsi que la qualité de vie. Des recommandations, basées sur les preuves, pour la prise en charge du SFM sont régulièrement publiées et mises à jour pour donner aux soignants une orientation thérapeutique parmi le nombre croissant d'études sur la prise en charge médicamenteuse de ce syndrome. Des revues systématiques et des méta-analyses ont été publiées pour les médicaments utilisés dans le SFM : elles portent essentiellement sur des antiépileptiques (prégabaline, gabapentine) et des antidépresseurs (amitriptyline, inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [duloxétine, milnacipran] ; inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [fluoxétine, paroxétine, citalopram]). D'autres publications, moins nombreuses, ont porté sur des molécules utilisées dans les syndromes douloureux (anti-inflammatoires non stéroïdiens, psychotropes...). Devant la quantité importante de publications scientifiques sur la prise en charge médicamenteuse dans le SFM ces dix dernières années, nous avons fait le choix de restreindre notre analyse des travaux publiés sur l'évaluation de l'efficacité des thérapies pharmacologiques aux méta-analyses publiées depuis 2010 et aux essais cliniques et essais cliniques randomisés contrôlés (ERC ou RCT pour *Randomized Controlled Trial*) depuis 2014.

Considérations initiales

Méthodes d'évaluation de l'efficacité des médicaments dans le syndrome fibromyalgique

Un nombre conséquent d'outils peuvent être utilisés pour évaluer la douleur, le sommeil, la fatigue, les symptômes dépressifs, le sommeil et l'effet du traitement médicamenteux sur ces paramètres. Les essais peuvent être en groupes

croisés quand le patient reçoit les traitements à l'essai de manière croisée, ou en groupes parallèles. Le traitement peut être administré en double aveugle quand le patient et le médecin ignorent sa nature, en simple aveugle (seul le médecin connaît la nature du traitement) ou en ouvert. Les outils et leurs références sont développés dans la partie « méthodologie » des études et des méta-analyses évoquées dans ce chapitre. Le critère d'évaluation principal est généralement basé sur la douleur, voire la qualité de vie, et le calcul du nombre de personnes nécessaire pour obtenir une significativité statistique s'appuie sur l'évaluation de la douleur. L'évaluation de l'intensité de la douleur ressentie ou de son soulagement utilise le plus souvent des échelles subjectives (EVA, échelle verbale simple, échelle numérique de cotation [0 à 10]).

L'évaluation d'un bénéfice modéré ou substantiel pour le patient est réalisée en appliquant les recommandations du groupe IMMPACT (*Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials*), qui vise à assurer la qualité des essais cliniques (Dworkin et coll., 2009 ; Moore et coll., 2010). Les critères d'évaluation retenus sont l'amélioration supérieure ou égale à 50 % de la douleur et l'amélioration supérieure ou égale à 30 % de la douleur. Une impression d'amélioration de l'état général est également recommandée, estimée supérieure à 25 % par le *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) ou améliorée à très améliorée par le *Patient Global Impression of Change* (PGIC). Ces évaluations sont importantes, car il a été observé que de manière générale, les patients améliorés sur la douleur le sont également sur d'autres symptômes et sur leur qualité de vie (Derry et coll., 2016). Sont aussi évalués les effets indésirables (EI), les effets indésirables graves (EIG), et les arrêts pour EI.

Un essai clinique de bonne qualité doit suivre des règles méthodologiques précises pour être pris en compte. Il se fait en comparant un traitement et un placebo ou un médicament de référence (« contrôlé »). Selon IMMPACT, un tel essai est randomisé (soit RCT), de grande taille et ne doit pas regrouper différents types de douleurs chroniques. La durée de prise de médicament doit être d'au moins 12 semaines, afin de permettre d'optimiser l'efficacité du médicament. En effet, pour certains médicaments comme les antidépresseurs, 2 à 3 semaines sont nécessaires pour commencer à développer un effet pharmacologique. La mesure de l'efficacité d'un traitement est souvent évaluée par le *Number Needed to Treat* (NNT ou nombre de sujets à traiter), c'est-à-dire le nombre de patients qu'il faut traiter pour obtenir un répondeur, en tenant évidemment compte de l'effet placebo. Le NNT est calculé comme l'inverse de la réduction du risque absolu (McQuay et coll., 1998). Le *Number Needed to Harm* (NNH ou nombre nécessaire pour nuire)

évalue de la même manière les effets indésirables rapportés avec le traitement médicamenteux comparé au contrôle (Andrade, 2015). Un médicament avec une bonne balance bénéfice – risque aura un NNT bas et un NNH élevé. Les études anciennes ne remplissaient pas toujours ces critères de bonne qualité méthodologique et, pour cette raison, l'analyse de la littérature porte sur les dernières recommandations ou méta-analyses publiées à ce jour.

Les biais de la littérature et la qualité des études

De manière générale, des biais ont été relevés dans les études incluses dans les méta-analyses par les auteurs de ces dernières, en particulier dans les revues Cochrane (Uçeyler et coll., 2013 ; Moore et coll., 2015 ; Derry et coll., 2016 ; Walitt et coll., 2016a et b ; Cooper et coll., 2017 ; Derry et coll., 2017 ; Thorpe et coll., 2018 ; Welsch et coll., 2018b). Les études sont généralement coordonnées par des centres de recherche, les critères d'exclusion sont stricts et différents de la réalité clinique. En effet, dans les essais cliniques, la population incluse répond à des critères d'inclusion et d'exclusion précis afin d'être assez homogène et de permettre de conclure à l'efficacité d'un traitement dans une situation et une population bien définies. En réalité, les patients présentent souvent des comorbidités, prennent plusieurs médicaments, présentent une hétérogénéité de leur état cognitivo-émotionnel et de leur situation sociale. De plus, les effets nocebo et placebo ne sont pas toujours rapportés dans les essais cliniques.

Les participants des études publiées sont surtout des femmes adultes d'âge moyen, et les études n'incluent pas ou peu d'hommes. Il existe néanmoins des différences liées au genre et au sexe dans la perception, le vécu de la douleur et la réponse à certains médicaments qui mériteront d'être pris en considération dans le futur même si à ce jour des différences notoires dans la prise en charge du SFM n'ont pas été indiquées (Piller et coll., 2018). En général, les études ne rapportent pas d'analyse de sous-groupes, en particulier chez les personnes de plus de 65 ans, et très peu sont consacrées à l'enfant ou l'adolescent. La majorité des études consistent à comparer un médicament à un placebo. Il existe peu d'études comparatives entre médicaments et entre monothérapie et association de plusieurs médicaments comme souligné dans la seule publication qui en fait la revue (Thorpe et coll., 2018). Certaines études sont sponsorisées par des compagnies pharmaceutiques, et un biais majeur soulevé concerne le faible nombre voire l'absence d'études négatives publiées. Au niveau méthodologique, il existe fréquemment des données manquantes dans les essais cliniques, qui peuvent être remplacées selon une méthodologie précise définie pour chaque étude. Il existe ainsi plusieurs

méthodes de remplacement ou d'imputation des données manquantes, la plus fréquemment utilisée consistant à rapporter la dernière observation relevée sur la donnée manquante suivante. Cette méthode dite du LOCF pour *Last Observation Carried Forward*, peut néanmoins surestimer l'efficacité d'un médicament quand les patients se retirent d'une étude et lorsque les effets indésirables sont plus importants que ceux du placebo (Moore et coll., 2012, 2015).

Les recommandations actuelles de prise en charge du syndrome fibromyalgique adulte

Depuis une quinzaine d'années, plusieurs recommandations de pratique clinique ont été publiées pour la prise en charge médicamenteuse du SFM, incluant des recommandations américaines de l'*American Pain Society* (APS) (Buckhardt et coll., 2005), allemandes de l'*Association of the Scientific Medical Societies in Germany* (Sommer et coll., 2012), canadiennes de la *Canadian Pain Society* (Fitzcharles et coll., 2013) et européennes (*European League Against Rheumatism*, EULAR) (MacFarlane et coll., 2017). Les plus récentes sont les recommandations de l'EULAR (MacFarlane et coll., 2017) qui a analysé 107 revues systématiques pharmacologiques et non pharmacologiques. L'EULAR a utilisé la méthode GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation system*) pour l'évaluation des traitements, qui est une échelle de qualité en quatre points (recommandation forte, modérée, fortement contre et modérément contre) basée sur la balance des bénéfices et des effets indésirables (Guyatt et coll., 2011). La constatation de l'EULAR est que la taille d'effet de nombreux traitements reste relativement modeste. L'EULAR accorde une recommandation forte à l'exercice physique (*strong for*) et une recommandation modérée (*for*) pour la prégabaline, la duloxétine, le milnacipran et l'amitriptyline. Un algorithme a été proposé (figure 13.1), soulignant l'intérêt d'une thérapie non pharmacologique et d'une éducation thérapeutique en première ligne et plaçant les médicaments à recommandation modérée en seconde ligne. D'autres algorithmes de prise en charge ont été suggérés dans le parcours de soin du patient en insistant sur une prise en charge psychologique, voire psychiatrique, en fonction des résultats du questionnaire d'évaluation de dépression et d'anxiété (*Hospital Anxiety and Depression score* ou HADs, Mercieca et coll., 2017).

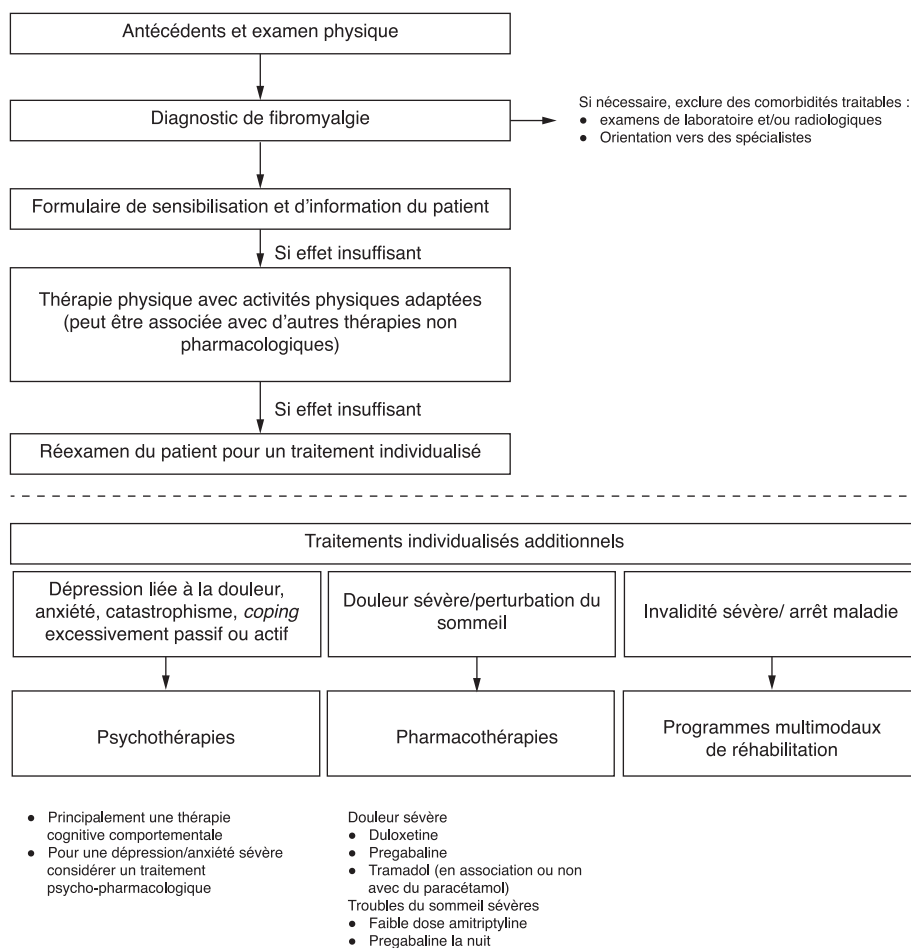


Figure 13.1 : Algorithme proposé par l'EULAR pour la prise en charge thérapeutique du syndrome fibromyalgique chez l'adulte (adapté de McFarlane et coll., 2017)

Une publication (Thieme et coll., 2017) a comparé les quatre dernières recommandations citées ci-dessus (tableau 13.I), et a noté des différences en ce qui concerne la composition du groupe d'experts, leur nombre, leurs spécialités, le sponsoring par l'industrie pharmaceutique, la méthodologie adoptée pour construire les recommandations (revues systématiques, essais cliniques, consensus d'experts...), le nombre de publications retenues, et enfin de définition du niveau d'évidence (I à IV) et de la force de recommandation. Néanmoins, le point commun à ces quatre recommandations est la place en première ligne de l'activité physique adaptée, suivie d'une prise en charge multidisciplinaire, de l'éducation thérapeutique et de thérapies

cognitivo-comportementales. L'amitriptyline est le médicament placé en premier choix dans cette comparaison des 4 recommandations internationales car il y reçoit 2 *strong for* et 2 *for*, suivi de la duloxétine avec 1 *strong for* et 3 *for* (tableau 13.I).

Tableau 13.I : Liste des prises en charge ayant reçu au moins une recommandation très forte dans l’une des quatre dernières recommandations internationales dans le syndrome fibromyalgique (américaines, allemandes, canadiennes et européennes) (adaptée de Thieme et coll., 2017)

	APS	AWMF	CPS	EULAR
Exercice	FR	FR	FR	FR
Thérapie multidisciplinaire	FR	FR	FR	R
Techniques cognitivo-comportementales	FR	FR	FR	R
Amitriptyline	FR	R	FR	R
IRSN (duloxétine)	R	R	FR	R
Anticonvulsants	R	possible	FR	R
Cyclobenzaprine	FR	NR	n/a	R
ISRS (fluoxétine)	R	possible	FR	NR

APS : American Pain Society ; AWMF : Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften ; CPS : Canadian Pain Society ; EULAR : The European League Against Rheumatism ; FR : fortement recommandé (*strong for*) ; R : recommandé (*for*) ; NR : non recommandé.

L'accès aux médicaments recommandés et les attentes des patients

Il existe des différences internationales pour l'accès aux médicaments utilisés dans le SFM. En Europe et en France, aucun médicament n'a reçu une autorisation de mise sur le marché (AMM) pour l'indication fibromyalgie (FM) bien que l'EULAR recommande six molécules à un niveau modéré (*for*) (tableau 13.I). Aux États-Unis, trois médicaments ont reçu une AMM par la Food and Drug Administration (FDA) pour l'indication FM. Il s'agit de la prégabaline (Lyrica®) depuis 2007, de la duloxétine (Cymbalta®) depuis 2008 et du milnacipran (Savella®) depuis 2009. Sur son site web, la FDA souligne que les industriels ont accepté d'étudier leurs médicaments chez l'enfant et chez la femme allaitante, deux populations où les essais cliniques et les données sont manquantes¹⁸⁵. Dans une tribune gérée par la FDA consacrée au SFM, les patients rapportent que les médicaments ne sont qu'une approche partielle de la prise en charge du SFM, soulignent les effets

185. U.S. Food and Drug Administration (FDA). *Living with Fibromyalgia, Drugs Approved to Manage Pain*. <https://www.fda.gov/forconsumers/consumerupdates/ucm107802.htm> (consultée le 11 septembre 2018).

indésirables des molécules, et la connaissance limitée des effets à long terme des médicaments utilisés¹⁸⁶.

La prévention du mésusage des antalgiques et co-antalgiques est bien soulignée par les autorités de santé en France et par les recommandations des sociétés savantes, dont la Société française d'évaluation et traitement de la douleur (SFETD)¹⁸⁷. À l'étranger, la surveillance de la prescription de prégabaline et gabapentine a été renforcée depuis avril 2019 afin de prévenir les décès liés à leur mésusage en Grande-Bretagne (Mayor, 2018).

Les traitements médicamenteux

Les antiépileptiques

La prégabaline et la gabapentine sont des antiépileptiques de seconde génération. Ces deux molécules sont des ligands alpha-2-delta qui se lient à et modulent les canaux calciques voltage-dépendants. En diminuant l'influx calcique au niveau des terminaisons nerveuses, ils diminuent le relargage de glutamate, de noradrénaline et de substance P, assurant ainsi possiblement leur action antalgique, antiépileptique et anxiolytique (Sils, 2016). Au niveau international, ils sont recommandés par de nombreuses agences réglementaires du médicament ainsi que par les sociétés savantes internationales comme l'association internationale pour l'étude de la douleur (*International Association for the Study of Pain* ou IASP) pour la prise en charge médicamenteuse de la douleur neuropathique (Finnerup et coll., 2015). En France, prégabaline et gabapentine sont indiquées pour le traitement des douleurs neuropathiques^{188,189}, et le service médical rendu (SMR) évalué par la Commission de transparence (3 mai 2017 et 20 janvier 2016 respectivement) a été jugé comme « important » dans ces indications. Les recommandations européennes de prise de charge du SFM recommandent ces molécules mais aucune n'a obtenu d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette indication en France (MacFarlane et coll., 2017). Elles sont donc prescrites à des patients atteints de SFM hors AMM.

186. Center for Drug Evaluation and Research (CDER). The Voice of the Patient. A series of reports from the U.S. Food & Drug Administration (FDA) Patient-Focused Drug Development Initiative. Fibromyalgia – Public Meeting: March 26, 2014. Report Date: October 2014. <https://www.fda.gov/downloads/forindustry/.../ucm422351.pdf> (consultée le 11 septembre 2018).

187. <http://www.sfetd-douleur.org>.

188. HAS. Avis sur les médicaments, Lyrica. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2771881/fr/lyrica (consultée le 11 septembre 2018).

189. HAS. Avis sur les médicaments, Neurontin. https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2607363/fr/neurontin (consultée le 11 septembre 2018).

Plusieurs méta-analyses (Häuser et coll., 2009b ; Tzellos et coll., 2010) et deux revues Cochrane (Uçeyler et coll., 2013 ; Derry et coll., 2016) ont été publiées ces dix dernières années, sur l'effet de la prégabaline dans le SFM. La plus récente a porté sur 3 283 participants avec des doses de 150, 300, 450 et 600 mg/jour de prégabaline (tableau 13.II ; Derry et coll., 2016). Les conclusions des auteurs sont que la prégabaline à la posologie de 300 mg et 600 mg par jour produit une réduction de l'intensité douloureuse de plus de 30 et 50 % sur 12 à 26 semaines (Derry et coll., 2016). Cependant, la taille d'effet de la prégabaline est considérée comme similaire à celle de la duloxétine, du milnacipran (Derry et coll., 2016) et de l'association des deux analgésiques tramadol et paracétamol (Straube et coll., 2010). Le PGIC est amélioré à très amélioré à ces mêmes doses. Les EI sont plus fréquents avec la prégabaline que le placebo (90 versus 75 %) et incluent des vertiges, somnolence, prise de poids, œdème périphérique, qui sont considérés comme tolérables (Derry et al., 2016). Il n'y a cependant pas de différence pour les EIG entre prégabaline et placebo (Derry et coll., 2016). Selon les méta-analyses, le NNT décrit va de 7 (Häuser et coll., 2009b ; Tzellos et coll., 2010 ; Derry et coll., 2016) à 14 (Häuser et coll., 2009b ; Derry et coll., 2016), ce qui suggère une grande différence d'efficacité selon les études. Le NNH décrit est de 6 à 14, avec un NNH de 3-4 pour les vertiges et 6-7 pour la somnolence (Häuser et coll., 2009b). Ces deux effets secondaires sont particulièrement dommageables car ils peuvent majorer le *fibrofog*, un trouble cognitif prévalent chez les patients souffrant de SFM (voir chapitre « Atteinte cognitive dans le syndrome fibromyalgique »), et peuvent interférer avec les activités de la vie quotidienne comme la conduite automobile (Katz et coll., 2004). Des NNH de 10-12 pour la prise de poids et de 15-23 pour l'œdème périphérique doivent aussi être pris en considération pour les patients obèses (Katz et coll., 2004).

Tableau 13.II : Comparaison prégabaline (450 mg/jour, 8-14 semaines de suivi) contre placebo : principaux résultats (Derry et coll., 2016)

Paramètre	Nombre de sujets (études)	RR IC 95 %	NNT IC 95 %	Qualité de l'évidence
Amélioration douleur ≥ 50 %	1 874 (5)	1,8 (1,4 à 2,1)	9,7 (7,2 à 15)	Haute
Amélioration douleur ≥ 30 %	1 874 (5)	1,5 (1,3 à 1,7)	1,5 (1,3 à 1,7)	Haute
Amélioration forte, évaluée par le PGIC	1 869 (5)	1,9 (1,5 à 2,4)	12 (9,0 à 20)	Haute
Amélioration modérée, évaluée par le PGIC	1 869 (5)	1,3 (1,2 à 1,5)	11 (7,8 à 22)	Haute
Abandon du traitement par manque d'efficacité	1 874 (5)	0,4 (0,2 à 0,5)	0,4 (0,2 à 0,5)	Haute
Abandon du traitement dû aux EI	1 874 (5)	2,0 (1,6 à 2,6)	11 (8,4 à 17)	Haute
EIG	1 238 (3)	1,9 (0,8 à 4,6)		Très faible

RR : risque relatif ; IC : intervalle de confiance ; NNT : *Number Needed to Treat* ; PGIC : *Patient Global Impression of Change* ; EI : effets indésirables ; EIG : effets indésirables graves.

La gabapentine, contrairement à la prégabaline, a été très peu étudiée dans les essais cliniques portant sur des patients atteints de SFM. Elle a fait l'objet d'une seule méta-analyse publiée en 2017 (Cooper et coll., 2017) ; seulement une étude de qualité moyenne menée chez 150 sujets sur 12 semaines avec titration sur 6 semaines et posologie médiane de 1 800 mg/jour, a été retenue dans cette méta-analyse avec une évidence insuffisante sur la douleur et le PGIC (Arnold et coll., 2007). Les auteurs de la méta-analyse concluent néanmoins, en dépit du manque de travaux, que la gabapentine (posologie maximale de 2 400 mg/j) peut bénéficier à quelques patients considérant son utilisation dans la douleur neuropathique (Cooper et coll., 2017). En effet, si SFM et douleur neuropathique sont des entités physiopathologiques différentes, elles partagent la chronicité de la douleur et ses impacts sur la vie quotidienne du patient. La douleur neuropathique est difficile à traiter, comme l'est aussi le SFM, et bénéficie de recommandations médicamenteuses qui sont en pratique extrapolées vers le SFM.

Les antidépresseurs

Trois groupes d'antidépresseurs sont discutés dans la FM : les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) que sont la duloxétine et le milnacipran, le tricyclique amitriptyline, et les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) qui sont le citalopram, la fluoxétine et la paroxétine.

Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline

Les IRSN (duloxétine et milnacipran) agiraient en augmentant les taux de sérotonine et de noradrénaline, qui sont des neurotransmetteurs impliqués dans de nombreuses fonctions physiologiques incluant la douleur, le sommeil et l'humeur, sécrétés dans le système nerveux central au niveau des synapses et assureraient ainsi, entre autres mécanismes d'action, leur action antalgique et antidépressive (Obata, 2017).

La dernière méta-analyse publiée sur les IRSN (Welsch et coll., 2018b) retrouve les résultats des études précédentes (Ormsteh et coll., 2010 ; Hauser et coll., 2013) utilisées pour établir les dernières recommandations EULAR (Macfarlane et coll., 2017). Cette méta-analyse inclut 6.910 participants avec milnacipran 100-200 mg ou duloxétine 60-120 mg (Welsch et coll., 2018b). Une amélioration supérieure ou égale à 50 % de la douleur n'a pas été démontrée (tableau 13.III). Une amélioration supérieure ou égale à 30 %

de la douleur a été montrée avec un NNT égal à 10 pour la duloxétine et le milnacipran, ainsi qu'un bénéfice clinique sur le PGIC chez 52 % des patients (comparé à 29 % dans le groupe placebo) (Welsch et coll., 2018b). La duloxétine 60 mg améliore les symptômes du SFM après une administration de 12 et 28 semaines. Le milnacipran 100-200 mg améliore seulement une minorité de patients atteints de SFM : 40 % des patients ont une amélioration de la douleur supérieure ou égale à 30 % avec le milnacipran contre 30 % avec le placebo dans une revue de 4 238 patients (Cording et coll., 2015 ; Welsch et coll., 2018b). Une surestimation de l'effet du milnacipran liée au recours à la méthode LOCF a cependant été notée (26 % d'efficacité pour le milnacipran *versus* 17 % pour le placebo ; Welsch et coll., 2018b).

Tableau 13.III : Comparaison inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRN, duloxétine et milnacipran) au placebo : principaux résultats (Welsch et coll., 2018b)

Paramètre	Nombre de sujets (études)	DR (ou #SMD) IC 95 %	NNTB IC 95 %	Qualité de l'évidence
Amélioration douleur ≥ 50 %	6 918 (15)	0,09 (0,07 à 0,11)	11 (9 à 14)	Faible
Amélioration forte évaluée par le PGIC	2 918 (6)	0,19 (0,12 à 0,26)	5 (4 à 8)	Faible
Fatigue (échelle 20-100)	6 168 (12)	-0,13 (-0,18 à -0,08) [#]	18 (12 à 29)	Faible
Troubles du sommeil (échelle 0-100)	4 547 (8)	-0,07 (-0,15 à 0,01) [#]	Nc	Faible
Qualité de vie (échelle 0-100)	6 861 (14)	-0,20 (-0,25 à -0,15)	11 (8 à 14)	Faible
Abandon du traitement dû aux EI	7 029 (15)	0,07 (0,04 à 0,10)	14 (10-25)	Faible
EIG	6 732 (13)	-0,0 (-0,01-0,00)	Nd	Très faible

DR : différence de risque ; IC : intervalle de confiance ; NNTB : Number Necessary to Treat for additional Beneficial outcome ; PGIC : Patient Global Impression of Change ; nd : non déterminé ; [#] SMD : Standardized Mean Differences.

Duloxétine et milnacipran partagent des points communs au niveau des résultats obtenus dans les études : même amélioration supérieure ou égale à 30 % de la douleur, même amélioration de l'intensité de douleur moyenne, même amélioration de la qualité de vie évaluée à l'aide de HRQoL et des troubles du sommeil (tableau 13.III). De plus ont été notées une même réduction de l'anxiété, une même fréquence d'EIG ou de sorties d'études pour manque d'efficacité. Dans les deux cas, aucune réduction de la fatigue n'a été rapportée. La duloxétine apparaît néanmoins un peu meilleure que le milnacipran pour l'amélioration du PGIC, la diminution des troubles du sommeil, la réduction des symptômes dépressifs et des troubles cognitifs, avec moins d'arrêts pour EI, qui sont plus importants pour le milnacipran (200 mg).

Une majorité de patients atteints de SFM n'aura pas de soulagement significatif par la prise d'un IRSN et risque d'arrêter le traitement pour EI ou manque d'efficacité. Une minorité peut néanmoins en bénéficier (Welsch et coll., 2018b), ce qui a mené l'EULAR à recommander ces 2 médicaments avec la mention *for* pour le SFM étant donné qu'aucun médicament spécifique n'est efficace chez la majorité de patients atteints de SFM (figure 13.1, adaptée de Macfarlane et coll., 2017). Il n'y a pas d'effet de classe des IRSN et aucune démonstration de dose-réponse comparable pour 60 mg duloxétine et 100 mg milnacipran n'a été faite. Ainsi, il faudra établir des critères stricts d'arrêt de milnacipran en particulier car ses EI sont plus importants, ou de changement de molécule si le traitement est inefficace (Welsch et coll., 2018b).

Les antidépresseurs tricycliques

L'amitriptyline est un inhibiteur non sélectif de la recapture des monoamines, et est le seul antidépresseur tricyclique étudié dans le SFM. Ses effets biochimiques, vraisemblablement à l'origine de l'effet thérapeutique, reposent sur une diminution du recaptage présynaptique de la noradrénaline et de la sérotonine dont la concentration synaptique est ainsi augmentée. Son effet sédatif est en rapport avec la composante histaminergique de la molécule. Par ailleurs, l'amitriptyline exerce un effet anticholinergique central et périphérique, à l'origine d'EI, ainsi que des propriétés adrénolytiques qui peuvent provoquer une hypotension orthostatique¹⁹⁰. L'amitriptyline est un médicament ancien, utilisé en première ligne pour la douleur neuropathique depuis les années 1980 et hors AMM pour le SFM.

Les études publiées sur son utilisation dans le SFM sont de petite taille, et de faible qualité méthodologique car souvent anciennes. Néanmoins, ce médicament apparaît comme apportant un soulagement de la douleur supérieur ou égal à 50 % chez 25 % de patients de plus que les patients sous placebo, avec un NNT égal à 3,3 (Moore et coll., 2015). Les EI bien connus de l'amitriptyline, qui sont généralement peu graves mais interfèrent avec la poursuite du traitement (sommolence, gain de poids, sécheresse de la bouche), affectent de 20 à 31 % de patients de plus que dans le groupe placebo (Häuser et coll., 2012). Les patients recevant de l'amitriptyline (25 à 50 mg) présentent une réduction de la douleur de 30 % et un effet modéré sur le sommeil et la fatigue (Häuser et coll., 2011b ; tableau 13.IV). Aucune étude de grande taille n'est actuellement prévue pour valider l'efficacité de l'amitriptyline

190. VIDAL, base de données en ligne des prescripteurs libéraux. Amitriptyline. <https://www.vidal.fr/substances/6678/amitriptyline> (consultée le 11 septembre 2018).

dans le SFM, et il n’y a pas d’évidence que les études publiées soient sans biais. Néanmoins, considérant que des dizaines de milliers de patients atteints de SFM ont été traités à ce jour avec cette molécule, qu’il n’y a pas d’évidence d’absence d’effet et bien qu’il puisse y avoir une surestimation de l’effet de l’amitriptyline dans les essais du fait de la qualité faible et non vérifiable des études, la méta-analyse a recommandé une possible utilisation dans le SFM à une dose de 25 à 50 mg par jour avec possible titration (Moore et coll., 2015). Ainsi, l’amitriptyline a reçu une recommandation *for* par l’EULAR (figure 13.1, adaptée de MacFarlane et coll., 2017).

Tableau 13.IV : Taille d’effet de l’amitriptyline sur différentes variables (Häuser et coll., 2011b)

Paramètre	Nombre de sujets (études)	SMD (IC 95 %)	P
Amélioration douleur ≥ 30 %	290 (9)	1,60 (1,15 à 2,24)	0,006
Fatigue	176 (7)	-0,44 (-0,71 à -0,16)	0,002
Troubles du sommeil	194 (7)	-0,56 (-0,78 à -0,34)	< 0,0001
Qualité de vie [#]	168 (4)	-0,54 (-1,24 à -0,17)	0,13
Abandon du traitement	290 (9)	0,73 (0,52 à 1,02)	0,07

[#] Mesurée à l’aide du HRQOL ; SMD : *Standardized Mean Differences*.

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine

Les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont des antidépresseurs qui augmentent la concentration de sérotonine dans le système nerveux central. Ils sont recommandés pour la dépression et les troubles anxieux et leurs EI sont bien connus (fatigue, sécheresse de la bouche, dysfonction sexuelle, etc.).

Huit études de qualité hétérogène, incluant 383 patients atteints de SFM, n’ont pas montré de bénéfice clinique supérieur ou égal à 30 % (NNTB = 11) pour le citalopram (20-40 mg/j), la fluoxétine (20-80 mg/j) et la paroxétine (20-60 mg/j) (Walitt et coll., 2015). Par contre, une amélioration globale statistiquement significative du PGIC a été montrée pour les ISRS comparés au placebo (29,8 % *vs* 16 %). En ce qui concerne les symptômes dépressifs, les ISRS ont une efficacité supérieure au placebo. L’EULAR ne recommande cependant pas l’utilisation des ISRS dans le SFM, car il n’existe pas de supériorité documentée des ISRS pour l’amélioration de la douleur, de la fatigue, ou du sommeil par rapport au placebo. Ces molécules peuvent être néanmoins intéressantes pour traiter une dépression caractérisée chez le patient atteint de SFM. Il faut toutefois faire attention à la tendance suicidaire des jeunes adultes lors de traitement d’une dépression avec les ISRS (Walitt et coll., 2015).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) sont des médicaments qui bloquent la formation des prostaglandines et de thromboxane, des substances responsables de l'inflammation. Ils ont ainsi des effets sur la douleur, l'inflammation et la fièvre. Certains sont obtenus sans prescription médicale comme l'ibuprofène et plusieurs comme le diclofénac ou le kétoprofène peuvent être utilisés par application locale d'un gel ou d'un patch. Parmi les six études de bonne qualité sélectionnées dans la dernière méta-analyse réalisée sur l'utilisation de ce groupe de molécules dans le SFM, aucun effet bénéfique n'a été montré, aucune amélioration de la douleur supérieure à 50 % ou à 30 % n'ayant été observée (Derry et coll., 2017). Bien qu'il n'y ait pas d'évidence que les AINS n'aient pas un effet antalgique dans le SFM, leurs EI nombreux font qu'ils ne sont pas conseillés dans ce syndrome.

Les opioïdes

Les opioïdes sont des molécules antalgiques qualifiées de faibles (tramadol, codéine et poudre d'opium) et de forts (morphine, oxycodone ou fentanyl). Les patients atteints de douleur chronique non cancéreuse, incluant le SFM, sont des consommateurs d'opioïdes (Häuser et coll., 2017 ; Davis et coll., 2018). Fitzcharles et coll. rapportent une consommation d'opioïdes par 32 % de patients atteints de SFM référés à une structure douleur chronique aux États-Unis dont deux tiers étaient des opioïdes forts (Fitzcharles et coll., 2011). Le suivi de cohortes de patients atteints de SFM n'a cependant pas montré de réel bénéfice de ces molécules sur les comorbidités même si la sévérité de la douleur a été atténuée sur un an (Peng et coll., 2015). De plus, les effets à long terme des opioïdes incluent une hyperalgésie induite par les opioïdes, des effets hormonaux et le risque d'abus et de mésusage (Fitzcharles et coll., 2011). L'hyperalgésie induite par les opioïdes, définie comme un état de sensibilisation, se traduit par une plus grande sensibilité aux stimuli douloureux après la prise d'opioïdes même à petites doses. Ces symptômes sont difficiles à distinguer des symptômes de douleur *per se* associés au SFM, et il a été suggéré que cette hypersensibilité pourrait conduire à une augmentation injustifiée des doses d'opioïdes utilisées (Fitzcharles et coll., 2011). Les essais cliniques des opioïdes comparés à un placebo ou à un autre médicament sont rares (Häuser et coll., 2017). Une seule étude multicentrique réalisée sur 315 personnes a montré une amélioration de la douleur supérieure ou égale à 30 % avec le tramadol (300 mg/j) sur 91 jours (Bennett et coll., 2003). Une revue Cochrane sur l'utilisation de l'oxycodone dans le SFM n'a pas

identifié d'essai clinique randomisé de suffisamment bonne qualité pour être inclus dans une méta-analyse (Gaskell et coll., 2016).

Une augmentation de la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique non cancéreuse a été observée au cours des dix dernières années dans la majorité des pays industrialisés, menant à une augmentation d'utilisation et de mésusage d'opioïdes, d'abus et de décès (60 % de mésusage chez des patients avec prescription médicale d'opioïdes) (Häuser et coll., 2017). En réponse à cette situation, le centre américain de contrôle des maladies (*US Center of Diseases Control* ou CDC) a diffusé en 2016 des recommandations pour la prescription d'opioïdes pour la douleur chronique non-cancéreuse qui souligne que les opioïdes ne sont pas des thérapies de première ligne dans ces pathologies (Häuser et coll., 2017). Les recommandations CDC n'utilisent pas le terme de contre-indication mais soulignent que dans certains contextes cliniques comme des maux de tête ou le SFM, les bénéfices attendus de l'initiation d'opioïdes ne sont pas susceptibles de l'emporter sur les risques encourus, indépendamment des traitements non pharmacologiques et non opioïdes utilisés. En France, les recommandations de la SFETD stipulent pour la même raison de ne pas utiliser d'opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse incluant le SFM (Moisset et coll., 2016).

Les autres molécules pharmaceutiques citées dans le syndrome fibromyalgique

Parmi les autres molécules en monothérapie qui ont fait l'objet de publications, les psychotropes (Walitt et coll., 2016b) n'ont pas montré d'efficacité. Les travaux sur les inhibiteurs de la monoamine oxydase ou IMAO (Tort et coll., 2012), le topiramate (Wiffen et coll., 2013a), la phénytoïne (Birse et coll., 2012), l'acide valproïque (Gill et coll., 2011), la carbamazépine (Wiffen et coll., 2014), les cannabinoïdes (Walitt et coll., 2016a), le clonazepam (Corrigan et coll., 2012), le mirtazapine (Welsch et coll., 2018a), le lamotrigine (Wiffen et coll., 2013b), le lacosamide (Hearn et coll., 2012), ne permettent pas de conclure sur une efficacité de ces molécules dans le SFM. D'autres molécules sont utilisées dans la douleur neuropathique lors de douleur chronique rebelle, en particulier des médicaments antihyperalgésiques comme les antagonistes du récepteur N-Méthyl-D Aspartate (NMDA), un récepteur fortement impliqué dans les mécanismes de sensibilisation centrale de la douleur. Ces molécules n'ont pas d'AMM dans la douleur ni dans le SFM et il existe un manque d'essais cliniques concernant leur utilisation dans le SFM. Parmi ces antagonistes du récepteur NMDA, la mémantine a montré dans un essai de 6 mois une efficacité sur la douleur et la qualité de

vie de patients atteints de SFM (Olivan-Blasquez et coll., 2014). La kétamine, autre antagoniste non compétitif du récepteur NMDA a montré un effet seulement sur 3 heures après perfusion et pas d'effet bénéfique sur les 8 semaines de suivi post-perfusion (Noppers et coll., 2011). Plusieurs études pilotes ont suggéré que la naltréxone à faible dose, un antagoniste des opiacés, pourrait avoir un intérêt, mais des essais randomisés contrôlés sont encore nécessaires (Metyas et coll., 2018 ; Patten et coll., 2018). Concernant les cannabinoïdes, il existe peu de travaux et d'évidence pour la nabilone (Walitt et coll., 2016a). Il en est de même pour le cannabis médical (van de Donk et coll., 2019). Des consensus d'experts ont été récemment publiés pour la douleur chronique et les maladies rhumatologiques, concernant les pays où l'usage du cannabis thérapeutique est autorisé (Häuser et coll., 2018 ; Fitzcharles et Coll., 2019).

Les associations de médicaments

Seize études rapportant des essais associant des médicaments dans le SFM comparés à un seul médicament et/ou un placebo ont été sélectionnées dans une méta-analyse (Thorpe et coll., 2018). Il s'agit d'associations d'AINS et de benzodiazépine (306 participants, 3 études), d'amitriptyline et de fluoxétine (89 participants, 2 études), d'amitriptyline et autre molécule (lidocaïne intraveineux ou AINS ; 92 participants, 3 études), de mélatonine et un antidépresseur (fluoxétine ou amitriptyline ; 164 participants, 2 études), de paracétamol avec caféine et carisoprodol (58 participants, 1 étude), de paracétamol et tramadol (315 participants, 1 étude), d'acide malique et de magnésium (24 participants, 1 étude), d'IMAO et tryptophane (200 participants, 1 étude), de prégabaline et duloxétine (41 participants, 1 étude), et d'AINS et femcyclovir (100 participants, 1 étude). La conclusion des auteurs est qu'il existe trop peu d'études de grande taille et de bonne qualité comparant ces associations à la monothérapie, limitant ainsi l'évidence pour appuyer ou rejeter l'intérêt des associations de ces médicaments dans le SFM.

Deux études peuvent toutefois être citées car elles ont montré que l'association de certaines molécules donnait de meilleurs résultats que la monothérapie ou le placebo, bien que le niveau de qualité des études soit critiqué (Thorpe et coll., 2018). L'association 4 fois par jour de tramadol (37,5 mg) et paracétamol (325 mg) sur 10 jours améliore la douleur d'au moins 30 % chez 42 % des 156 patients traités contre 24 % dans le groupe placebo, et améliore la douleur d'au moins 50 % chez 35 % contre 18 % dans le groupe placebo (Bennett et coll., 2003). Avec l'association de ces deux molécules, une amélioration de la qualité de vie (SF36, FIQ) a été observée mais les EI

liés spécifiquement au produit administré ont été observés chez 21 % de patients dans le groupe tramadol-paracétamol (nausée, vertiges, somnolence, constipation) *vs* 9 % dans le groupe placebo (nausée, somnolence). Une autre étude menée chez 41 participants a montré que l'association prégabaline (75 mg) et duloxétine (30 mg) deux fois par jour pendant 5 semaines induisait une diminution de 28 % de la douleur, comparé à prégabaline seule (1,7 %) et placebo seul (7,1 %) (Gilron et coll., 2016). La proportion de patients avec un soulagement d'au moins 30 % était de 68 % avec l'association, 42 % avec prégabaline seule et 29 % avec duloxétine seule. Avec l'association, une amélioration de la qualité de vie (SF36, FIQ) et du sommeil (MoSS) a été observée mais le nombre d'arrêts de traitement pour vertiges était plus important (26,5 % contre 5,3 % avec duloxétine seule et 5,3 % dans le groupe placebo). Globalement l'évidence est très limitée pour suggérer une meilleure balance bénéfice-risque en faveur des associations comparées aux monothérapies.

La comparaison de l'efficacité et des effets indésirables des traitements

Considérant que peu d'études ont comparé en face à face l'efficacité de deux traitements et qu'il est difficile de savoir si un médicament a un meilleur bénéfice-risque qu'un autre du fait des manques bibliographiques, une nouvelle approche statistique d'analyse est utilisée depuis quelques années : l'analyse en réseaux. Ce type d'analyse est une méthode de description et de modélisation de relation entre médicaments, sans hypothèse a priori (Lazega, 1994). Elle part de l'observation de la présence ou de l'absence de relations entre médicaments pour reconstituer un système de relations. Cette méthodologie initialement utilisée en sociologie, est d'apport récent dans le domaine de la santé. Une méta-analyse bayésienne en réseaux des essais cliniques randomisés portant sur la duloxétine, le milnacipran et la prégabaline a ainsi permis de comparer ces médicaments entre eux et avec le placebo (Lee et Song, 2016) tant pour leur efficacité que pour leur sécurité d'emploi. Cette analyse montre qu'il n'existe pas de différence d'efficacité entre la duloxétine 60 mg/jour, la prégabaline 300 mg/jour et le milnacipran 100 ou 200 mg/jour tant pour le soulagement supérieur ou égal à 30 % de la douleur que pour les sorties d'études à cause des EI, retrouvant ainsi les précédentes données de la littérature (Tzellos et coll., 2010 ; Lunn et coll., 2014 ; Cording et coll., 2015). Cette étude a inclus 9 essais cliniques randomisés et 5 140 patients avec les posologies médicamenteuses recommandées. Ses auteurs soulignent néanmoins les limites de leur étude, limites qui

s'appliquent d'ailleurs de manière plus large à la littérature déjà décrite sur l'approche médicamenteuse du SFM. Les durées de prise du traitement étaient hétérogènes (de 8 à 14 semaines), les critères d'évaluation limités à l'amélioration supérieure ou égale à 30 % de la douleur et aux sorties d'étude et non pas à tous les autres symptômes de la FM (douleur musculaire, fatigue, troubles du sommeil, maux de tête, symptômes dépressifs, qualité de vie, handicap). De plus, la puissance statistique était basse due au faible nombre d'études et enfin, le risque de biais non négligeable.

Les approches multidisciplinaires pour prendre en charge le SFM, en particulier la combinaison de médicaments avec des traitements non pharmacologiques, ont été également assez peu étudiées (Isomeri et coll., 1993 ; Fors et coll., 2002). Avec une méthodologie bayésienne similaire à la précédente, une méta-analyse s'est intéressée à l'association d'approches pharmacologiques et non pharmacologiques incluant 102 études (Nuesch et coll., 2013). Elle souligne que les traitements pharmacologiques recommandés (duloxétine, prégabaline, milnacipran) ne sont pas efficaces pour tous les patients, que les techniques non pharmacologiques ont des bénéfices limités et que même si les études de faible qualité sont exclues de l'analyse, les effets des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques sur la douleur sont faibles. Aussi, ils suggèrent sur la base de ces observations qu'il vaudrait mieux combiner les médicaments avec des thérapies non pharmacologiques (activité physique aérobie, thérapies cognitivo-comportementales), ce qui rejoint d'ailleurs les recommandations de l'EULAR pour une prise en charge optimale de la douleur (Nuesch et coll., 2013 ; MacFarlane et coll., 2017).

La prise en charge médicamenteuse des enfants et adolescents diagnostiqués comme atteints de fibromyalgie

Peu de travaux se sont intéressés à la prise en charge médicamenteuse des enfants et adolescents diagnostiqués comme atteints d'un SFM. Aucune molécule n'est approuvée pour cette symptomatologie chez l'enfant ou l'adolescent, ni en Europe ni dans d'autres pays. De nombreuses molécules ont été néanmoins prescrites, incluant (mais la liste est non exhaustive) les antalgiques non opioïdes, opioïdes, antiépileptiques, antidépresseurs et relaxants musculaires (Arnold et coll., 2015 ; 2016 ; Gmuca et Sherry 2017). Seulement deux essais cliniques médicamenteux ont été effectués, une étude en double aveugle et une étude en ouvert, qui ne permettent pas à ce jour de recommander tel ou tel médicament. Une telle recommandation nécessiterait d'autres essais cliniques de type RCT avec un suivi long (Gmuca et Sherry, 2017). Une étude menée chez 107 participants (12-17 ans) utilisant

de la prégabaline (75 à 450 mg/j) contre placebo pendant 15 semaines n'a pas montré d'efficacité sur le critère principal à 15 semaines, avec une diminution supérieure ou égale à 30 % de la douleur identique dans les deux groupes (33,3 % vs 31,4 %) (Arnold et coll., 2016). Toutefois, une amélioration du PGIC dans le groupe prégabaline (53,1 % contre 29,5 % dans le groupe placebo) et aucune différence d'EI (Arnold et coll., 2016) ont été notées. Une autre étude réalisée pour le milnacipran, contrôlée, en ouvert, pendant 8 semaines a inclus 20 patients (13-17 ans) et a montré une amélioration de plus de 30 % de la douleur chez 27,7 % d'entre eux (Arnold et coll., 2015). Une étude rétrospective de 25 000 enfants (≥ 2 ans et < 18 ans) atteints de « douleur musculosquelettique chronique » a montré que 20 % des enfants recevaient un opioïde et 26 % étaient polymédiqués (2 à 4 médicaments) (Gmuca et coll., 2019). Il faut néanmoins souligner qu'une approche multidisciplinaire, combinant des approches médicamenteuses, comportementales et basées sur l'exercice physique, est suggérée pour la prise en charge de la douleur chronique de l'enfant et de l'adolescent comme stipulé dans une revue récente de la littérature (Gmuca et Sherry, 2017).

Les effets placebo, contextuels et nocebo dans la prise en charge du syndrome de fibromyalgie

L'effet placebo (en référence aux bénéfices du traitement) a été bien décrit dans la prise en charge du SFM, la réponse au traitement étant estimée liée à 50 % à cet effet (Häuser et coll., 2011a). Il existe toutefois un paradoxe entre la pratique clinique d'une part, et d'autre part les essais cliniques randomisés qui orientent les recommandations d'utilisation de médicaments dans le SFM. En effet, alors que les investigateurs essaient de réduire au maximum la réponse au placebo dans un essai clinique (double aveugle, méthodologie robuste), les cliniciens utilisent fréquemment dans le cadre des soins l'effet placebo pour optimiser leur prise en charge. Il est intéressant de noter que l'effet placebo s'atténue avec l'ancienneté du syndrome, étant plus faible chez des patients où le SFM est installé depuis longtemps (Kosek et coll., 2017). Une étude a analysé la proportion de l'effet placebo dans l'effet total du traitement en s'appuyant sur 51 essais cliniques randomisés (Whiteside et coll., 2017). Les auteurs ont évalué le traitement sur la différence entre le médicament et le placebo, et la proportion attribuée aux effets contextuels (PCE pour *Proportion of Contextual Effects*), qui représente l'amélioration dans le groupe placebo par rapport à celle dans le groupe traitement, un concept déjà évalué dans le traitement de la dépression ou de l'arthrose (Zhang et coll., 2015). Chez les patients atteints de SFM, la majorité de

l'effet total du traitement était contextuel (60 % pour la douleur, 63 % pour la fatigue et 57 % pour le FIQ), ce qui suggère qu'ils bénéficieraient plus de l'effet contextuel d'un traitement que de son effet spécifique ; néanmoins des études de plus grande taille et de bonne qualité méthodologique sont nécessaires pour confirmer cette observation.

De même, l'effet nocebo (en référence aux effets indésirables du traitement) est prévalent chez les patients atteints de SFM, et participe à l'arrêt du traitement et à l'échec thérapeutique (Mitsikostas et coll., 2012). Il est donc important d'identifier des facteurs individuels prédictifs de la taille de l'effet placebo et nocebo, et d'établir des stratégies pour réduire l'effet nocebo et favoriser l'effet placebo chez les patients atteints de SFM, ce qui fait encore aujourd'hui l'objet de recherches en particulier sur la relation médecin-patient.

Les sous-types de syndrome de fibromyalgie et la réponse au traitement médicamenteux

Les patients atteints de SFM présentent une grande hétérogénéité aussi bien au niveau clinique, physique, social et psychologique, qu'au niveau de la réponse thérapeutique (Yim et coll., 2017). Il est ainsi considéré que l'identification de sous-groupes cliniques pourrait permettre de prédire la réponse aux traitements. La distinction de 4 sous-groupes de patients à l'aide de plusieurs paramètres (douleur, caractéristiques physiques, psychologiques, sociales) (Triñanes et coll., 2014 ; Yim et coll., 2017) a suggéré une association avec les stratégies de prise en charge pour optimiser ces dernières (Yim et coll., 2017). Par exemple, un patient avec des douleurs sévères semble plus bénéficier d'une prise en charge médicamenteuse, tandis qu'une approche non pharmacologique est mieux adaptée à un patient avec peu de douleur et un support social important. Une étude récente a également suggéré l'existence de trois sous-types de patients atteints de SFM lors de l'administration de milnacipran (100 mg/jour pendant 4 semaines) en fonction de leur réponse au traitement et de la réactivation des faisceaux inhibiteurs descendants (Macian et coll., 2015 ; Pickering et coll., 2018). Les faisceaux inhibiteurs descendants ont été décrits comme moins fonctionnels chez les patients atteints de SFM que chez les contrôles (Kosek, 2017), et le milnacipran pourrait réactiver la modulation de la douleur chez certains patients dont les caractéristiques précises restent cependant à définir. Ces dernières études donnent ainsi une piste de recherche pour la prédiction de la réponse au traitement avec une évaluation psychologique et physique du patient qui pourrait orienter dans le futur vers la stratégie thérapeutique à utiliser pour en optimiser le succès.

Les autres dispositifs médicaux et produits de santé

Parmi les autres produits de santé et leur utilisation dans le SFM, le magnésium, la vitamine D et les probiotiques sont rapportés dans la littérature, mais les études publiées sont très peu nombreuses et de faible qualité méthodologique.

En ce qui concerne le magnésium, un taux sanguin plus faible chez les patients atteints de SFM que chez les contrôles ainsi qu'une corrélation inverse entre les taux de magnésium et les symptômes fibromyalgiques ont été observés chez 60 patientes post-ménopausées (Bagis et coll., 2013). Dans cet essai mené en groupes parallèles, le magnésium citrate (300 mg/jour) ou l'amitriptyline (10 mg/jour) ont montré un effet significatif sur plusieurs symptômes de FM dont l'anxiété, les symptômes dépressifs et la fatigue, mais l'association de magnésium et d'amitriptyline était la plus efficace. Concernant la vitamine D, l'existence de taux sériques plus bas chez les patients atteints de SFM est controversée (Joustra et coll., 2017 ; Makrani et coll., 2017). Une méta-analyse souligne que la supplémentation en vitamine D est non efficace (Joustra et coll., 2017) ; une autre montre que la supplémentation en vitamine D permet une amélioration de l'intensité de la douleur et encourage un screening systématique des patients (Yong et coll., 2017). Il n'est donc à ce stade pas possible de conclure sur ce point.

Les patients atteints de FM ont plus de plaintes d'ordre digestif, de préférences ou non-préférences alimentaires et nutritionnelles que les contrôles (Lopez-Rodriguez et coll., 2017). Après le diagnostic de FM, les patients changent leurs habitudes alimentaires, cherchent des stratégies nutritionnelles pour améliorer les symptômes (soja, thé à la menthe, diminution des stimulants comme le café, l'alcool ou le sucre, alimentation sans gluten) (Lopez-Rodriguez et coll., 2017). L'efficacité de ces changements alimentaires sur la sévérité des symptômes ou sur la qualité de vie n'a pas été montrée. La consommation de probiotiques et bifidobactéries a été également suggérée pour améliorer la composante gastro-intestinale du SFM (Slim et coll., 2015), mais leur efficacité est à l'essai (Roman et coll., 2017). Enfin, l'alimentation sans gluten a montré des résultats contradictoires quant à l'amélioration des symptômes chez les patients atteints de SFM, contradiction qui pourrait être liée aux comorbidités intestinales (maladie céliaque, syndrome de l'intestin irritable) présentes chez certains patients (Rodrigo et coll., 2014 ; Aziz et coll., 2015 ; Slim et coll., 2017).

Conclusion

Au cours de ces dernières années, l'industrie pharmaceutique a prêté une plus grande attention au SFM. De nouvelles voies thérapeutiques sont recherchées, de nouvelles formulations et indications de médicaments anciens explorées (Atzeni et coll., 2017), mais un moyen pharmacologique unique de traiter la douleur et les symptômes du SFM n'a pas été identifié. À l'heure actuelle, l'association de traitements pharmacologiques et non pharmacologiques selon les recommandations internationales est le consensus des sociétés savantes (Buckhardt et coll., 2005 ; Sommer et coll., 2012 ; Fitzcharles et coll., 2013 ; McFarlane et coll., 2017). Aucun traitement médicamenteux n'est entièrement satisfaisant pour diminuer la douleur, la fatigue, les troubles du sommeil et les symptômes psychologiques du SFM, la majorité de ces traitements procurant un soulagement modéré à important à seulement une minorité de patients (Busch et coll., 2007 ; Clauw et coll., 2008 ; Russel et coll., 2008 ; Uçeyler et coll., 2008). L'efficacité de l'activité physique adaptée, de la balnéothérapie et d'une thérapie combinant activité physique et prise en charge psychologique a été montrée (Häuser et coll., 2009a ; Langhorst et coll., 2009 ; Häuser et coll., 2010). Ces options de traitements non pharmacologiques sont sans risque et bien tolérées. Ce sont donc des prises en charge à privilégier en combinaison ou non avec un traitement médicamenteux, et la fibromyalgie ne devrait pas être traitée par des médicaments seuls.

RÉFÉRENCES

- Andrade C. The numbers needed to treat (NNT, NNH) statistics: what they tell us and what they do not. *J Clin Psychiatry* 2015 ; 76 : e330-3.
- 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.
- Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015 ; 13 : 27.
- Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, *et al.* Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016 ; 14 : 46.
- Atzeni F, Gerardi MC, Masala IF, *et al.* An update on emerging drugs for fibromyalgia treatment. *Expert Opin Emerg Drugs* 2017 ; 22 : 357-67.

Aziz I, Hadjivassiliou M, Sanders DS. The spectrum of noncoeliac gluten sensitivity. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 12 : 516-26.

Bagis S, Karabiber M, As I, *et al.* Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int* 2013 ; 33 : 167-72.

Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. 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.

Birse F, Derry S, Moore RA. Phenytoin for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 5 : CD009485.

Buckhardt CS, Goldenberg D, Crofford L, *et al.* *Guideline for the management of fibromyalgia syndrome pain in adults and children* (Clinical practice guideline; no.4). Glenview, IL, American Pain Society, 2005 : 109 p.

Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, *et al.* Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007 ; 17 : CD003786.

Clauw DJ. Pharmacotherapy for patients with fibromyalgia. *J Clin Psychiatry* 2008 ; 69 Suppl 2 : 25-9.

Cooper TE, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Gabapentin for fibromyalgia pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 1 : CD012188.

Cording M, Derry S, Phillips T, *et al.* Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 10 : CD008244.

Corrigan R, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Clonazepam for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 5 : CD009486.

Davis F, Gostine M, Roberts BA, *et al.* Interpreting the effectiveness of opioids and pregabalin for pain severity, pain interference, and fatigue in fibromyalgia patients. *Pain Pract* 2018 ; 18 : 611-24.

Derry S, Cording M, Wiffen PJ, *et al.* Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 9 : CD011790.

Derry S, Wiffen PJ, Häuser W, *et al.* Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2017 ; 3 : CD012332.

Dworkin RH, Turk DC, McDermott MP, *et al.* Interpreting the clinical importance of group differences in chronic pain clinical trials : IMMPACT recommendations. *Pain* 2009 ; 146 : 238-44.

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: systematic review, meta-analysis and updated NeuPSIG recommendations. *Lancet Neurol* 2015 ; 14 : 162-73.

Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Gamsa A, Ware MA, Shir Y. Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia. *Am J Med* 2011 ; 124 : 955-60.

Fitzcharles MA, Ste-marie PA, Goldenberg DL, *et al.* 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag* 2013 ; 18 : 119-26.

Fitzcharles MA, Zahedi Niaki O, Hauser W, Hazlewood G, the Canadian Rheumatology Association. Position statement: a Pragmatic approach for medical cannabis and patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2019 ; 46 : 532-8.

Fors EA, Sexton H, Gotestam KG. The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective randomized, controlled trial. *J Psychiatr Res* 2002 ; 36 : 179-87.

Gaskell H, Moore RA, Derry S, Stannard C. Oxycodone for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016 ; 9 : CD012329.

Gill D, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Valproic acid and sodium valproate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 ; 10 : CD009183.

Gilon I, Chaparro LE, Tu D, Holden RR, et al. Combination of pregabalin with duloxetine for fibromyalgia: a randomized controlled trial. *Pain* 2016 ; 157 : 1532-40.

Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia : treating pain in the juvenile patient. *Paediatr Drugs* 2017 ; 19 : 325-38.

Gmuca S, Xiao R, Weiss PF, Sherry DD, Knight AM, Gerber JS. Opioid prescribing and polypharmacy in children with chronic musculoskeletal pain. *Pain Med.* 2019 ; 20 : 495-503.

Guyatt G, Oxman AD, Akl EA et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol* 2011 ; 64 : 383-94.

Häuser W, Bernardy K, Arnold B, et al. Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Arthritis Rheum* 2009a ; 61 : 216-24.

Häuser W, Bernardy K, Üçeyler N, Sommer C. Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin – A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pain* 2009b ; 145 : 69-81.

Häuser W, Klose P, Langhorst J et al. Efficacy of different types of aerobic exercise in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R79.

Häuser W, Bartram-wunn E, Bartram C, Tolle TR. Placebo responders in randomized controlled drug trials of fibromyalgia syndrome: systematic review and meta-analysis. *Schmerz* 2011a ; 25 : 619-31.

Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome : a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology* 2011b ; 50 : 532-43.

Häuser W, Wolfe F, Tolle T, et al. The role of antidepressants in the management of fibromyalgia syndrome : a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs* 2012 ; 26 : 297-307.

Häuser W, Urrutia G, Tort S, et al. Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 1 : CD010292.

- Häuser W, Schug S, Furlan AD. The opioid epidemic and national guidelines for opioid therapy for chronic noncancer pain: a perspective from different continents. *Pain Rep* 2017 ; 2 : e599.
- Häuser W, Finn DP, Kalso E, *et al.* European Pain Federation (EFIC) position paper on appropriate use of cannabis-based medicines and medical cannabis for chronic pain management. *Eur J Pain* 2018 ; 22 :1547-64.
- Hearn L, Derry S, Moore RA. Lacosamide for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 15 : CD009318.
- Isomeri R, Mikkelsen M, Latikka P, Kammonen K. Effects of amitriptyline and cardiovascular fitness training on pain in patients with primary fibromyalgia. *J Musculoskelet Pain*, 1993 ; 1 : 253-60.
- Joustra ML, Minovic I, Janssens K, *et al.* Vitamin and mineral status in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017 ; 12 : e0176631.
- Katz RS, Heard AR, Mills M, Leavitt F. The prevalence and clinical impact of reported cognitive difficulties (Fibrofog) in patients with rheumatic disease with and without fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2004 ; 10 : 53-8.
- Kosek E. Spontaneous pain is reduced by conditioning pain modulation in peripheral neuropathy but not in fibromyalgia-Implications for different pain mechanisms. *Scand J Pain* 2017 ; 3 : 113-15.
- Kosek E, Rosen A, Carville S, *et al.* Lower placebo responses after long-term exposure to fibromyalgia pain. *J Pain* 2017 ; 18 : 835-43.
- Langhorst J, Musial F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome – a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1155-9.
- Lazega E. Analyse de réseaux et sociologie des organisations. *Rev Fr Soc* 1994 ; 35 : 293-320.
- Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int* 2016 ; 36 : 663-72.
- López Rodríguez MM, Granero Molina J, Fernández Medina IM, *et al.* Patterns of food avoidance and eating behavior in women with fibromyalgia. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017 ; 64 : 480-90.
- Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 1 : CD007115.
- Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 318-28.
- Macian N, Pereira B, Shinjo C, *et al.* Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial. *Trials* 2015 ; 16 : 134.

- Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, *et al.* Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain* 2017 ; 30 : 250-57.
- Mayor S. Pregabalin and gabapentin become controlled drugs to cut deaths from misuse. *BMJ* 2018 ; 363 : k4364.
- McQuay H, Moore R. *An evidence-based resource for pain relief*. Oxford : Oxford University Press, 1998 : 264 p.
- Mercieca C, Borg AA. EULAR recommendations underplay importance of severe anxiety and depression in fibromyalgia treatment. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : e53.
- Metyas S, Chen CL, Yeter K, Solyman J, Arkfeld DG. Low dose naltrexone in the treatment of fibromyalgia. *Curr Rheumatol Rev* 2018 ; 14 : 177-180
- Mitsikostas D, Chalarakis N, Mantonakis L, *et al.* Nocebo in fibromyalgia: meta-analysis of placebo-controlled clinical trials and implications for practice. *Eur J Neurol* 2012 ; 19 : 672-80.
- Moisset X, Trouvin AP, Tran VT, *et al.* Utilisation des opioïdes forts dans la douleur chronique non cancéreuse chez l'adulte. Recommandations françaises de bonne pratique clinique par consensus formalisé (SFETD). *Presse Med* 2016 ; 45 : 447-62.
- Moore AR, Eccleston C, Derry S, *et al.* Evidence in chronic pain – establishing best practice in the reporting of systemic reviews. *Pain* 2010 ; 150 : 386-9.
- Moore RA, Straube S, Eccleston C, *et al.* Estimate at your peril: imputation methods for patient withdrawal can bias efficacy outcomes in chronic pain trials using responder analyses. *Pain* 2012 ; 153 : 265-8.
- Moore RA, Derry S, Aldington D, *et al.* Amitriptyline for Fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 6 : CD008242.
- Noppers I, Niesters M, Swartjes M, *et al.* 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 ; 15 : 942-9.
- Nuesch E, Häuser W, Bernardy K, *et al.* Comparative efficacy of pharmacological and non-pharmacological interventions in fibromyalgia syndrome: network meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 955-62.
- Obata H. Analgesic mechanisms of antidepressants for neuropathic pain. *Int J Mol Sci.* 2017 ; 18 : E2483.
- Olivan-Blazquez B, Herrera-Mercadal P, Puebla-Guedea M, *et al.* Efficacy of memantine in the treatment of fibromyalgia: a double-blind, randomised, controlled trial with 6-month follow-up. *Pain* 2014 ; 155 : 2517-25.
- Ormseth MJ, Eyler AE, Hammonds CL, *et al.* Milnacipran for the management of fibromyalgia syndrome. *J Pain Res* 2010 ; 3 : 15-24.
- Patten DK, Schultz BG, Berlau DJ. The safety and efficacy of low-dose naltrexone in the management of chronic pain and inflammation in multiple sclerosis, fibromyalgia, Crohn's disease, and other chronic pain disorders. *Pharmacotherapy* 2018 ; 38 :382-9.

- Peng X, Robinson RL, Mease P, *et al.* Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clin J Pain* 2015 ; 31 : 7-13.
- Pickering G, Macian N, Delage N, *et al.* Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther* 2018 ; 12 : 2485-96.
- Piller N, Fernandez A, Suter M. Douleur, genre et neuroinflammation : vers l'inégalité des sexes. *Rev Med Suisse* 2018 ; 14 : 1292-94.
- Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 2014 ; 16 : 421.
- Roman P, Estevez AF, Sanchez-Labraca N, *et al.* Probiotics for fibromyalgia: study design for a pilot double-blind, randomized controlled trial. *Nutr Hosp* 2017 ; 34 : 1246-51.
- Russel IJ. Fibromyalgia syndrome: approaches to management. *CNS Spectroscopy* 2008 ; 13 : 27-33.
- Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Curr Opin Pharmacol* 2006 ; 6 : 108-13.
- Slim M, Calandre EP, Rico-Villademoros F. An insight into the gastrointestinal component of fibromyalgia: clinical manifestations and potential underlying mechanisms. *Rheumatol Int* 2015 ; 35 : 433-44.
- Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, *et al.* The effects of a gluten-free diet versus a hypocaloric diet among patients with fibromyalgia experiencing gluten sensitivity-like symptoms: a pilot, open-label randomized clinical trial. *J Clin Gastroenterol* 2017 ; 51 : 500-7.
- Sommer C, Häuser W, Alten R, *et al.* Drug therapy of fibromyalgia syndrome. Systematic review, meta-analysis and guideline. *Schmerz* 2012 ; 26 : 297-310.
- Straube S, Derry S, Moore RA, *et al.* Pregabalin in fibromyalgia-responder analysis from individual patient data. *BMC Musculoskelet Disord* 2010 ; 11 : 150.
- Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-based guidelines on the treatment of fibromyalgia patients: are they consistent and if not, why not? Have effective psychological treatments been overlooked? *J Pain* 2017 ; 18 : 747-56.
- Thorpe J, Shum B, Moore RA, *et al.* Combination pharmacotherapy for the treatment of fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 2 : CD010585.
- Tort S, Urrutia G, Nishishinya MB, Walitt B. Monoamine oxidase inhibitors (MAOIs) for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 ; 4 : CD009807.
- Triñanes Y, Gonz  les-Villar A, G  mez-Perretta C, Carrillo-De-Le-Peña MT. Profiles in fibromyalgia: algometry, auditory evoked potentials and clinical characterization of different subtypes. *Rheumatol Int* 2014 ; 34 : 1571-80.
- Tzellos TG, Toulis KA, Goulis DG, *et al.* Gabapentin and pregabalin in the treatment of fibromyalgia: a systematic review and a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2010 ; 35 : 639-56.

- Üçeyler N, Häuser W, Sommer C. A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2008 ; 59 : 1279-98.
- Üçeyler N, Sommer C, Walitt B, Häuser W. Anticonvulsants for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 ; 10 : CD010782.
- van de Donk T, Niesters M, Kowal MA, *et al.* An experimental randomized study on the analgesic effects of pharmaceutical-grade cannabis in chronic pain patients with fibromyalgia. *Pain* 2019 ; 160 : 860-9.
- Walitt B, Urrutia G, Nishishinya MB, *et al.* Selective serotonin reuptake inhibitors for fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2015 ; 6 : CD011735.
- Walitt B, Klose P, Fitzcharles MA, *et al.* Cannabinoids for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2016a ; 7 : CD011694.
- Walitt B, Klose P, Üçeyler N, *et al.* Antipsychotics for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2016b ; 6 : CD011804.
- Welsch P, Bernardy K, Derry S, *et al.* Mirtazapine for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2018a ; 8 : CD012708.
- Welsch P, Üçeyler N, Klose P, *et al.* Serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors (SNRIs) for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* 2018b ; 2 : CD010292.
- Whiteside N, Sarmanova A, Chen X, *et al.* Proportion of contextual effects in the treatment of fibromyalgia-a meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin Rheumatol* 2017 ; 37 : 1375-82.
- Wiffen PJ, Derry S, Lunn MPT, Moore RA. Topiramate for neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013a ; 8 : CD008314.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013b ; 12 : CD006044.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; 4 : CD005451.
- Yim YR, Lee KE, Park DJ, *et al.* Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: relationships with clinical variables. *Eur J Pain* 2017 ; 21 : 374-84.
- Yong WC, Sanguankee A, Upala S. Effect of vitamin D supplementation in chronic widespread pain: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2017 ; 36 : 2825-33.
- Zhang W, Zhou K, Doherty M. Placebos for knee osteoarthritis: reaffirmation of « needle is better than pill ». *Ann Intern Med* 2015 ; 163 : 392-3.