

# Syndrome polyalgique idiopathique diffus, alias fibromyalgie

## Une affection mal cernée et des traitements décevants

### Résumé

● Certains patients, en grande majorité des femmes adultes, se plaignent de divers troubles physiques où prédominent des douleurs musculaires, une fatigue et des troubles du sommeil. Des symptômes anxiodépresseurs coexistent souvent. L'ensemble de ces troubles sans explication apparente fait évoquer le diagnostic de syndrome polyalgique idiopathique diffus, alias fibromyalgie.

● Quels sont les autres diagnostics à évoquer avant d'établir un diagnostic de syndrome polyalgique idiopathique diffus ? Quels traitements proposer pour soulager ces patients ? Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible utilisant la méthode habituelle de *Prescrire*.

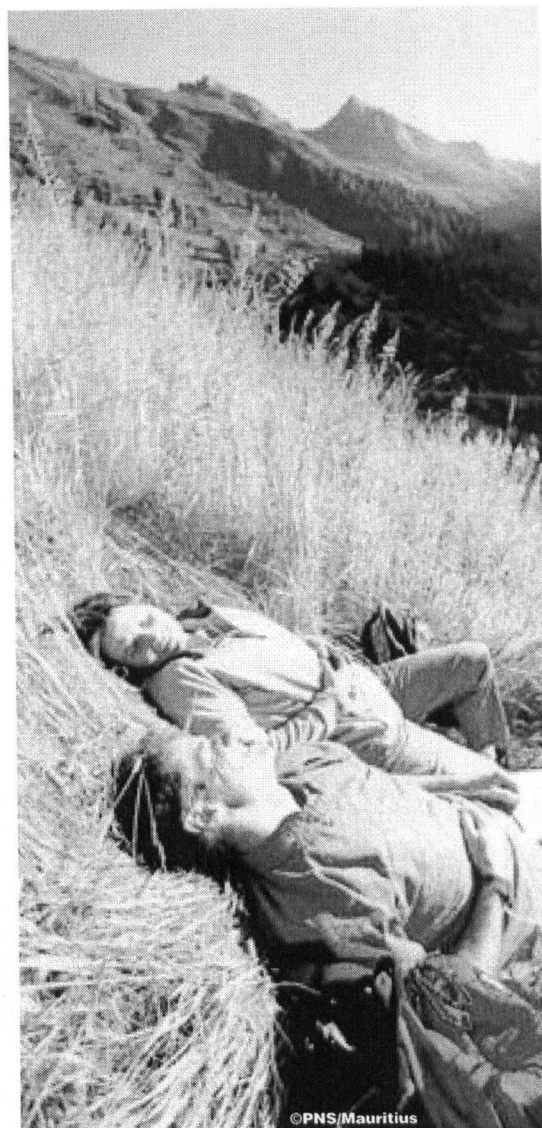
● Le diagnostic de syndrome polyalgique idiopathique diffus est avant tout un diagnostic d'exclusion. Les principaux diagnostics différentiels sont des atteintes rhumatismales du rachis, des maladies inflammatoires systémiques, une hypothyroïdie. À la différence de ces affections, dans le syndrome polyalgique idiopathique diffus, il n'y a pas d'anomalie biologique ou radiologique.

● Le *paracétamol* ne semble pas avoir fait l'objet d'essai clinique comparatif dans ce syndrome. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens n'ont pas d'efficacité spécifique.

● Deux essais ayant évalué le *tramadol* ont montré une efficacité peu importante : dans un essai en moyenne le score de douleur a été de 53 mm versus 65 mm dans le groupe placebo, sur une échelle de 0 à 100 mm. Ses effets indésirables sont ceux des opiacés, notamment les nausées et la dépendance. Les interactions médicamenteuses avec le *tramadol* sont nombreuses.

● Les antidépresseurs imipraminiques ont aussi une efficacité difficile à quantifier. La modeste supériorité à celle du placebo ne persiste pas plus de quelques mois. L'efficacité des antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (*fluoxétine*, *paroxétine*, *citalopram*) et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (*duloxétine*, *milnacipran*) est encore moins bien établie. La *duloxétine* a été testée dans quatre essais versus placebo aux résultats peu probants.

● L'efficacité de la *prégabaline* et de la *gabapentine*, deux antiépileptiques, paraît supérieure à celle du placebo, mais leur évaluation ne repose que sur des essais de brèves durées. Dans un essai de la *prégabaline*, au bout de 13 semaines, 44 % des patients du groupe *prégabaline* ont déclaré se sentir très améliorés, versus 35 % dans le groupe placebo. Cependant, les effets indésirables de ces médicaments sont fréquents, et parfois très gênants : somnolence, sensations vertigineuses, nausées, prises de poids, etc. Dans les essais, ils ont conduit à une forte proportion d'arrêts de traitement : 19 % à 33 % au bout de



13 semaines selon la dose de *prégabaline*.

● L'évaluation des traitements non médicamenteux de ce syndrome est en général de faible qualité. Les mieux évalués, acupuncture, exercice physique ont, au mieux, un effet modeste.

● En pratique, face à un patient (le plus souvent une patiente) qui a des plaintes compatibles avec un syndrome polyalgique idiopathique diffus, il importe avant tout d'éliminer une pathologie relevant d'un traitement spécifique. Améliorer la qualité de vie passe d'abord par la reconnaissance de la réalité de la douleur, un éventuel accompagnement psychologique, médicosocial et socioprofessionnel. Mieux vaut décider avec les patients si l'efficacité modeste des médicaments justifie leurs effets indésirables.

*Rev Prescrire* 2008 ; 28 (300) : 763-768.

Chez certains patients qui souffrent de douleurs diffuses et persistantes, un diagnostic de "fibromyalgie" est parfois proposé.

De quoi s'agit-il ? Quelle en est l'évolution naturelle ? Quels autres diagnostics évoquer avant de porter ce diagnostic ? Quels traitements proposer pour soulager ces patients ?

Pour répondre à ces questions, nous avons réalisé une synthèse de l'évaluation disponible utilisant la méthode habituelle de *Prescrire* (rap- pelée page 767).

### Une affection mal cernée

Le terme de "fibromyalgie" a été introduit en 1976, remplaçant alors le terme de "fibrosite" utilisé depuis le début du 20<sup>e</sup> siècle (1). "Fibromyalgie" figure dans la classification internationale des maladies établie sous l'égide de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (1,2). Dans cette classification, les troubles qui caractérisent la fibromyalgie sont classés à la fois dans le chapitre des troubles de l'appareil locomoteur, et dans celui des "troubles somato- formes" des maladies psychiques.

**Syndrome polyalgique idiopa- thique diffus.** Cependant, le terme fibromyalgie est contesté, car il n'y a chez ces patients ni anomalie mus- culaire ni anomalie du tissu fibreux. Une appellation proposée paraît plus appropriée à sa description : syn- drome polyalgique idiopathique dif- fus (3).

L'ambiguïté entre affection rhu- matologique et affection psychia- trique a donné lieu à des discussions passionnées. Certains auteurs esti- ment que dans le syndrome polyal- gique idiopathique diffus, les troubles anxiodépressifs souvent observés chez les patients sont la cause. D'au- tres estiment qu'ils n'en sont que la conséquence. D'autres enfin pen- sent que les deux symptômes sont sous la dépendance d'une même anomalie centrale. Certains auteurs ont évoqué que ce syndrome pour- rait être une forme de dépression masquée (2). Une relation avec l'hy- pocondrie névrotique ou l'hystérie a été évoquée (2).

De nombreux travaux ont recher- ché le (ou les) mécanisme(s) phy-

siopathologiques(s) à l'origine du syndrome polyalgique idiopathique diffus. Des hypothèses formulées dans les années 2000 invoquent des troubles dans la perception et l'inté- gration de la douleur au niveau du système nerveux central (4).

**Des critères pour la recherche clinique.** En 1990, l'American Col- lege of Rheumatology a proposé des critères de classement dans le but d'harmoniser la recherche clinique concernant ce syndrome (1). Ces cri- tères comprennent des douleurs dif- fuses, concernant à la fois les 2 héli- corps, la partie supérieure et inférieure du corps, associées à une douleur squelettique axiale et une douleur provoquée à la pression digi- tale de zones du corps bien définies, le tout durant au moins 3 mois (1,2). Aucun critère ne concerne l'exis- tence éventuelle d'une autre affec- tion pouvant expliquer les symp- tômes.

### Une association de troubles physiques et psychiques

La prévalence du syndrome poly- algique idiopathique diffus est esti- mée de l'ordre de 1 % en Europe. Dans plus de 80 % des cas, ce diag- nostic est porté chez des femmes (2).

**Douleurs musculaires, fatigue et troubles du sommeil.** Les prin- cipaux symptômes sont des douleurs musculaires diffuses, survenant sur- tout chez des femmes âgées de 30 ans à 50 ans (2).

Les douleurs sont décrites comme permanentes. Elles sont aggravées par certains facteurs tels que le froid, l'humidité, les émotions. Elles s'ac- compagnent de raideur matinale.

La fatigue chronique est quasi constante, prédominante le matin et inexplicable. Parfois la fatigue chro- nique prédomine sur la douleur. On parle alors de syndrome de fatigue chronique, syndrome considéré comme très proche de la fibromyal- gie (2). L'activité physique est sou- vent mal tolérée (5).

Les troubles du sommeil sont quasi constants. Le sommeil est perçu comme "léger" et non réparateur. Certains patients décrivent aussi des symptômes évocateurs de syndrome des jambes sans repos.

D'autres symptômes sont parfois présents : troubles fonctionnels diges- tifs récurrents, dysfonction tempo- romandibulaire, migraine, céphalées de tension, cystalgies à urines claires, etc. (2,5).

### Troubles psychiques associés.

Dans une étude sur base de don- nées d'assurance maladie, chez envi- ron 33 000 patients "fibromyal- giques", comparés à autant de personnes non atteintes, un diag- nostic de dépression ou de troubles anxieux a été porté 4 fois plus sou- vent chez ces patients que dans le groupe témoin (6).

**Une évolution chronique.** L'évo- lution du syndrome polyalgique idio- pathique diffus est chronique (2). La patiente consulte le plus souvent plusieurs mois ou années après le début des symptômes, et il n'y a pas de modifications importantes au cours des années qui suivent.

La douleur chronique, la raideur et la fatigue limitent les activités quoti- diennes et professionnelles.

### Un diagnostic d'exclusion

Le diagnostic de syndrome polyal- gique idiopathique diffus est uni- quement clinique, fondé sur l'inter- rogatoire, notamment l'ancienneté des symptômes et leur résistance au traitement, ainsi que sur l'examen physique à la recherche de zones douloureuses à la pression (2). Une étude prospective chez 206 patients a recherché la concordance entre le diagnostic établi selon les critères de l'American College of Rheumatology, le diagnostic établi pragmati- quement par un praticien et celui éta- bli à partir d'un questionnaire rempli par le patient. Ces trois méthodes ont eu une concordance d'environ 75 % (7).

**Ressemblance avec diverses af- fections rhumatismales, parfois avec une hypothyroïdie.** L'asso- ciation douleurs diffuses + fatigue + troubles du sommeil fait aussi envi- sager d'autres affections. Une atteinte rhumatismale du rachis est difficile à différencier, au début de la maladie, d'un syndrome polyalgique idio- pathique diffus : spondylarthrite anky- losante, rhumatisme psoriasique,



arthrites réactionnelles, etc. (8). Certaines maladies inflammatoires systémiques (alias connectivites), lorsqu'elles sont peu symptomatiques et peu différenciées, sont parfois confondues avec un syndrome polyalgique idiopathique diffus : syndrome de Sjögren, lupus érythémateux disséminé, polymyosite, etc. Une polyarthrite rhumatoïde est à évoquer lorsque des douleurs sont présentes au niveau des mains.

Une fatigue chronique associée à des douleurs diffuses non spécifiques et une intolérance à l'exercice sont des signes d'hypothyroïdie (8).

Des douleurs osseuses sont parfois dues à des anomalies du métabolisme phosphocalcique (ostéomalacie, hyperparathyroïdisme primaire, etc.).

**Aucune anomalie biologique ou radiologique.** Un bilan biologique comportant, selon les cas, vitesse de sédimentation ou protéine C réactive, recherche d'auto-anticorps, sérologie rhumatoïde, calcémie et phosphorémie, taux de TSH, permet le plus souvent d'éliminer d'autres causes chez les patients se plaignant de douleurs diffuses (2,9).

En cas de fibromyalgie, aucune anomalie biologique ou radiologique n'est associée aux signes fonctionnels décrits par le patient. Il n'y a en particulier aucun signe inflammatoire, aucun trouble immunologique et le bilan phosphocalcique est normal (2). Quand on trouve une anomalie fréquente et non spécifique (vitesse de sédimentation transitoirement élevée, discopathie, etc.), une coïncidence est à envisager.

### Des médicaments peu efficaces

De nombreux médicaments sont proposés pour le traitement de la fibromyalgie. Mais peu nombreux sont ceux ayant fait l'objet d'une évaluation méthodique. Nous les présentons brièvement ci-dessous.

**Antalgiques non spécifiques non opiacés : pas d'efficacité des AINS.** Notre recherche documentaire n'a pas recensé d'essai *paracétamol* versus placebo ni *acide acétylsalicylique* versus placebo.

Quatre essais ont évalué un anti-inflammatoire non stéroïdien versus placebo (*naproxène*, *ibuprofène*,

etc.). Ces essais, de petite taille, n'ont pas mis en évidence d'effet antalgique dans la fibromyalgie, au-delà de l'effet placebo (10).

**Tramadol : peu d'efficacité, beaucoup d'effets indésirables et d'interactions.** Le seul antalgique morphinique ayant fait l'objet d'une évaluation comparative publiée est le *tramadol*. Un essai randomisé a comparé en double aveugle une association *tramadol* (37,5 mg) + *paracétamol* (325 mg) une à quatre fois par jour, versus placebo durant 3 mois, chez 315 patients ayant un syndrome polyalgique idiopathique diffus (11). Les arrêts prématurés de traitement, toutes causes confondues, ont été moins fréquents dans le groupe *tramadol* + *paracétamol* : 48 % versus 62 % dans le groupe placebo ( $p = 0,004$ ) (a). Mais en fin d'essai, la différence du score moyen de douleur sur une échelle visuelle analogique de 100 mm n'a été que de 12 mm : 53 mm versus 65 mm dans le groupe placebo ( $p < 0,001$ ).

Un autre essai randomisé en double aveugle, a comparé *tramadol* versus placebo chez 69 patients, déjà soulagés par un traitement de 3 semaines de *tramadol*, à raison de 200 mg à 400 mg par jour (12). Après tirage au sort, les patients ont soit continué le traitement par *tramadol*, soit reçu un placebo, c'est-à-dire ont été mis en situation de sevrage d'une forte dose de *tramadol*. La durée prévue de traitement était de 6 semaines. Les patients ont paru, en moyenne, préférer continuer le *tramadol*. Dans ce résultat, la part qui revient à l'efficacité sur les symptômes dans le groupe *tramadol*, ne peut être démembrée de la part résultant d'un syndrome de sevrage du *tramadol* dans le groupe placebo.

Le *tramadol* provoque les effets indésirables habituels des opiacés, dont les plus fréquents sont des nausées, des vomissements, des sensations vertigineuses, une dépendance, etc. (13). À l'arrêt du traitement, un syndrome de sevrage survient parfois, dont les symptômes ressemblent à ceux du syndrome polyalgique idiopathique diffus. Le *tramadol* diminue le seuil convulsivant (b).

Les interactions médicamenteuses avec le *tramadol* sont nombreuses (13). Certaines diminuent son efficacité, d'autres augmentent ses

effets indésirables par addition d'effets indésirables ou par ralentissement de son métabolisme. Le risque de syndrome sérotoninergique est augmenté en cas d'association avec d'autres médicaments le favorisant : entre autres, les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO), les antidépresseurs inhibiteurs dits sélectifs de la recapture de la sérotonine (IRS), la *bupirone*, etc. (14).

**Antidépresseurs imipraminiques : du mieux chez un quart à un tiers des patients, au terme de quelques semaines.** Deux méta-analyses ont inclus chacune neuf essais ayant comparé versus placebo un antidépresseur imipraminique à dose relativement faible (*amitriptyline* 25 mg à 60 mg par jour ; *clomipramine* 75 mg par jour) (15,16,17). Les essais ont été d'une durée généralement inférieure à 8 semaines. Dans la plupart des essais, l'existence de symptômes dépressifs n'a pas été prise en compte dans l'analyse, si bien qu'il est difficile de déterminer si les améliorations symptomatiques sont indépendantes d'un éventuel effet sur la dépression.

Globalement, selon ces méta-analyses, un quart à un tiers des patients semblent tirer un bénéfice clinique du traitement par imipraminique au bout de 2 mois, difficile à quantifier de manière précise (15,17). Un seul essai a duré 6 mois (*amitriptyline* versus placebo) : le bénéfice initial n'a pas paru persister jusqu'à la fin du traitement (18).

**Autres antidépresseurs : pas de résultats probants.** Les essais d'autres types d'antidépresseurs dans le syndrome polyalgique idiopathique diffus ne sont pas probants, en raison de résultats contradictoires (*fluoxétine*, *paroxétine*), d'absence d'efficacité démontrée (*citalopram*), ou de problèmes méthodologiques (*fluoxétine*, *milnacipran*) (c) (15,19,20,21). ▶▶

a- Cela peut traduire une certaine efficacité du traitement, ou une dépendance au *tramadol*, qui conduit à arrêter le *tramadol* plus difficilement que le placebo.

b- Le *tramadol* est aussi à l'origine de hoquets, d'hypoglycémies et de difficultés mictionnelles (réf. 13,38,39).

c- Les problèmes méthodologiques de ces essais sont divers : persistance d'effet du traitement précédent d'une période à l'autre dans un essai croisé (c'est-à-dire comparant les traitements de manière successive) (réf. 15) ; taux élevé d'arrêts prématurés de traitement (réf. 19,22,23) ; davantage de dépressions associées dans le groupe placebo (réf. 20).

Au total les auteurs ont conclu à un certain bénéfice des thérapies cognitivo-comportementales, mais sans qu'il soit supérieur au bénéfice lié à de simples programmes éducatifs sur la maladie.

**Autres traitements : évaluation insuffisante.** D'autres traitements non médicamenteux sont aussi proposés aux patients qui ont une fibromyalgie : balnéothérapie (en particulier avec de l'eau de la Mer Morte), suppléments nutritionnels, régime végétarien, coussins magnétiques, chiropraxie, massages, relaxation, biofeedback, application de chaleur, etc. (36,37).

Leur évaluation ne repose que sur un ou deux essais de qualité méthodologique médiocre, qui ne permettent pas de conclure à leur efficacité avec un bon niveau de preuves.

#### En pratique : privilégier les traitements les moins agressifs

Face à un patient qui présente des douleurs diffuses chroniques ainsi que d'autres plaintes physiques et psychiques compatibles avec un syndrome polyalgique idiopathique diffus, il importe avant tout de rechercher les affections de symptomatologie similaire qui relèveraient d'un traitement spécifique.

En 2008, lorsque le diagnostic de syndrome polyalgique idiopathique diffus est retenu, aucune option thérapeutique n'a d'efficacité décisive, et la persistance des symptômes va inciter certains patients à rechercher d'autres solutions. De plus, le peu d'efficacité des traitements conduit certains patients à une détérioration psychique, anxieuse ou dépressive.

En pratique, améliorer la qualité de vie passe d'abord par la reconnaissance de la réalité de la douleur, même si sa cause est mal connue et les possibilités thérapeutiques modestes.

L'essentiel de la prise en charge repose surtout sur l'accompagnement visant à aider les patients à supporter leurs symptômes, et les inciter à éviter les médicaments qui ont des effets indésirables peu acceptables au regard de leur efficacité modeste.

Au mieux, le choix du traitement et des risques qui y sont liés appartient

aux patients, informés des diverses options : suivi psychiatrique, surtout si les troubles psychologiques semblent prédominants ; aide médico-sociale voire socioprofessionnelle ; combinaison de traitements non médicamenteux et médicamenteux, réévalués à intervalles réguliers.

Quand il est décidé d'utiliser un antalgique non spécifique, la stratégie est la même que pour d'autres douleurs chroniques : commencer par le *paracétamol*. Le peu d'amélioration conduit généralement à tester d'autres antalgiques : les antidépresseurs imipraminiques, le *tramadol* et la *gabapentine* ou la *prégabaline*, qui n'ont pas été comparés directement entre eux. Leur balance bénéfices-risques est très incertaine, à discuter au cas par cas.

Pour les autres médicaments, mieux vaut examiner les données avec les patients pour qu'ils constatent que leurs effets indésirables font courir trop de risques injustifiés.

**Synthèse élaborée collectivement par la Rédaction, sans aucun conflit d'intérêts ©Prescrire**

d- Dans un essai, les scores de fatigue et d'anxiété ont été en faveur de l'acupuncture un mois après la fin du traitement (réf. 30). Cependant, ce n'était plus le cas à la fin du traitement et à la fin du suivi, environ 6 mois après la fin du traitement, ce qui diminue le niveau de preuves des résultats à un mois.

#### Recherche documentaire et méthode d'élaboration

Nous avons recherché les synthèses méthodiques et les guides de pratique récents, ainsi que les essais comparatifs randomisés publiés ultérieurement. Cette recherche documentaire a reposé sur le suivi mis en œuvre au sein du Centre de documentation Prescrire. Par ailleurs, pour la dernière fois le 12 juin

2008, nous avons interrogé les bases de données BML, Embase/Excerpta Medica Drugs and Pharmacology (1991-2<sup>nd</sup> quarter 2008), infobanque AMC, Medline (1996-June week 1, 2008), Nelhgf, NGC, The Cochrane Library (CDSR, DARE, CCTR, Nhsed ; 2008 issue 2), et nous avons consulté les sites internet des organismes suivants : AHRQ, DERP, Dipex, HAS, NICE, NIH, SIGN, Uspstf.

Les procédures méthodiques d'élaboration de cette synthèse ont suivi les principes habituels de Prescrire : notamment, vérification de la sélection des documents et de leur analyse, relecture externe, contrôles de qualité multiples.

- 1- Inanici F et Yunus MB "History of fibromyalgia : past to present" *Curr Pain Headache Rep* 2004 ; 8 (5) : 369-378.
- 2- Menkès CJ et Godeau P "La fibromyalgie - Rapport à l'Académie nationale de médecine" 22 janvier 2007 : 20 pages.
- 3- "Interview de Marcel-Francis Kahn « La fibromyalgie est d'abord un syndrome médical, ensuite une construction sociale »" *Rev Méd Suisse* 2007 ; (116) : 1558-1561.
- 4- Abeles AM et coll. "Narrative review : the pathophysiology of fibromyalgia" *Ann Intern Med* 2007 ; 146 : 726-734.
- 5- Masquellier E "Le syndrome fibromyalgique : réflexions actuelles" *Rev Méd Gén* 2004 ; (215) : 324-333.
- 6- Berger A et coll. "Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome" *Int J Clin Pract* 2007 ; 61 (9) : 1498-1508.
- 7- Katz RS et coll. "Fibromyalgia diagnosis" *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 (1) : 169-176.
- 8- Finckh A "Stratégies diagnostiques en présence de douleurs diffuses" *Rev Méd Suisse* 2007 ; 3 : 1562-1568.
- 9- Russell IJ "Fibromyalgia syndrome : presentation, diagnosis, and differential diagnosis" *Primary Psychiatry* 2006 ; 13 (9) : 40-45.
- 10- Forseth KO et Gran JT "Management of fibromyalgia" *Drugs* 2002 ; 62 (4) : 577-592.
- 11- Bennett RM et coll. "Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain : a double-blind, randomized, placebo-controlled study" *Am J Med* 2003 ; 114 : 537-545.
- 12- Russell IJ et coll. "Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia" *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 : 250-257.
- 13- Prescrire Rédaction "5-1-4 Patients sous opiacés" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (290 suppl. interactions médicamenteuses).
- 14- Prescrire Rédaction "Fiche 3. Le syndrome sérotoninergique" *Rev Prescrire* 2007 ; 27 (290 suppl. interactions médicamenteuses).
- 15- Littlejohn GO et Guymer EK "Fibromyalgia syndrome : which antidepressant drug should we choose" *Curr Pharm Des* 2006 ; 12 : 3-9.
- 16- O'Malley PG et coll. "Treatment of

DCI	France	Belgique	Suisse
<i>amitriptyline</i>	ELAVIL°, LAROXYL°	REDOMEX°	TRYPTIZOL° ou autre
<i>buspirone</i>	BUSPAR° ou autre	BUSPAR°	BUSPAR°
<i>carbamazépine</i>	TEGRETOL° ou autre	TEGRETOL° ou autre	TEGRETOL° ou autre
<i>citalopram</i>	SEROPRAM° ou autre	CIPRAMIL° ou autre	SEROPRAM° ou autre
<i>clomipramine</i>	ANAFRANIL° ou autre	ANAFRANIL°	ANAFRANIL°
<i>duloxétine</i>	CYMBALTA°	CYMBALTA°	CYMBALTA°
<i>fluoxétine</i>	PROZAC° ou autre	PROZAC° ou autre	FLUCTINE° ou autre
<i>gabapentine</i>	NEURONTIN° ou autre	NEURONTIN° ou autre	NEURONTIN° ou autre
<i>ibuprofène</i>	BRUFEN° ou autre	BRUFEN° ou autre	BRUFEN° ou autre
<i>milnacipran</i>	IXEL°	—	—
<i>naproxène</i>	NAPROSYNE° ou autre	APRANAX° ou autre	APRANAX° ou autre
<i>paroxétine</i>	DEROXAT° ou autre	AROPAX°, SEROXAT° ou autre	DEROXAT° ou autre
<i>prégabaline</i>	LYRICA°	LYRICA°	LYRICA°
<i>tramadol</i>	TOPALGIC° ou autre	CONTRAMAL° ou autre	TRAMAL° ou autre