



CANADIAN
RHEUMATOLOGY
ASSOCIATION

SOCIÉTÉ
CANADIENNE
DE RHUMATOLOGIE

Lignes directrices canadiennes pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de fibromyalgie

Mary-Ann Fitzcharles^{1,2}, Peter A. Ste-Marie^{2,3}, Don L. Goldenberg⁴, John X. Pereira⁵, Susan Abbey⁶, Manon Choinière⁷, Gordon Ko⁸, Dwight Moulin⁹, Pantelis Panopalis¹, Johanne Proulx¹⁰, Yoram Shir²

¹ Service de rhumatologie, Université McGill, Montréal, Québec, Canada

² Unité de gestion de la douleur Alan Edwards, Centre universitaire de santé McGill, Montréal, Québec, Canada

³ Faculté de droit, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁴ *Division of Rheumatology, Tufts University School of Medicine, Boston, Massachusetts, É.U.*

⁵ Faculté de médecine, *University of Calgary, Alberta, Canada*

⁶ Département de psychiatrie, Faculté de médecine, *University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

⁷ Centre de la recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal; Département d'anesthésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

⁸ Division de psychiatrie, *University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada*

⁹ Départements des sciences de neurologie clinique et d'oncologie, *University of Western Ontario, London, Ontario, Canada*

¹⁰ Représentant des patients

Adresse de correspondance de l'auteur : Mary-Ann Fitzcharles, Hôpital général de Montréal, Centre universitaire de santé McGill, 1650, Av. Cedar, Montréal, Québec, H3G 1A4

Tél. : 514 934-1934, poste 44176

Télec. : 514 934-8239

Courriel : mary-ann.fitzcharles@muhc.mcgill.ca

CFGC (Canadian Fibromyalgia Guidelines Committee)

Mary-Ann Fitzcharles (rhumatologue/spécialiste de la douleur)

Peter Ste-Marie (adjoint/coordonnateur de recherche)

Don Goldenberg (rhumatologue et expert-conseil externe)

John Pereira (médecin de famille)

Susan Abbey (psychiatre)

Manon Choinière (psychologue)
Gordon Ko (physiatre)
Dwight Moulin (neurologue)
Pantelis Panopalis (rhumatologue/épidémiologiste)
Johanne Proulx (représentante des patients)
Yoram Shir (algologue)

Ce document, ainsi que les recommandations qu'il contient, ont été cautionnés par la Société canadienne de la douleur (SCD) et la Société canadienne de rhumatologie (SCR).

Conflits d'intérêts

Mary-Ann Fitzcharles a reçu une compensation financière à titre d'experte-conseil, de conférencière ou des honoraires de Biovail, Janssen, Lilly, Pfizer, Purdue et Valeant (moins de 10 000 \$).

Peter Ste-Marie jouit d'une subvention de la Fondation Louise et Alan Edwards.

Don Goldenberg a reçu une compensation financière à titre d'expert-conseil, de conférencier ou des honoraires de Forest, Lilly et Pfizer (moins de 10 000 \$). Il a également joui d'une subvention de Pfizer.

John Pereira jouit d'un soutien financier aux fins de recherche indépendant de Pfizer Canada (supérieur à 10 000 \$).

Susan Abbey a reçu une compensation financière à titre d'experte-conseil, de conférencière ou des honoraires de Lilly, Lundbeck et Pfizer (moins de 10 000 \$).

Manon Choinière a bénéficié de subventions de recherche discrétionnaire de Pfizer Canada et AstraZeneca. Elle a également reçu des honoraires à titre d'experte-conseil de Pfizer (moins de 5 000 \$).

Gordon Ko a reçu une compensation financière à titre d'expert-conseil, de conférencier ou des honoraires de Allergan, Mayer, Boehringer-Ingelheim, Genzyme, Janssen, Lilly, Merck, Pfizer, Purdue, Shire et Valeant.

Dwight Moulin a reçu une compensation financière à titre d'expert-conseil, de conférencier ou des honoraires de Janssen, Lilly, Paladin, Pfizer et Valeant. De plus, il jouit d'un soutien financier aux fins de recherche indépendant de Pfizer Canada (supérieur à 10 000 \$).

Pantelis Panopolis a reçu une compensation financière à titre d'expert-conseil ou des honoraires de Abbott, Bristol-Myers Squibb et Pfizer (moins de 10 000 \$).

Joanne Proulx n'a pas de conflit d'intérêts.

Yoram Shir a reçu une compensation financière à titre d'expert-conseil, de conférencier ou des honoraires de Astra-Zeneca, Janssen, Paladin, Pfizer et Purdue.

L'évaluation des besoins a été financée par Valeant.

NFGAP (*National Fibromyalgia Guideline Advisory Panel*)

Dr Pierre Arsenault, Dr Arsenio Avila, Dr André Bélanger, Judy Boyd,
Dre Monique Camerlain, Dre Doreen Campbell, Dr Ken Chisholm,
Dre Manon Côté, Betty Downey, Dre Ruth Dubin, Dr Alan Faiers,
Dre Lena Galimova, Dr Bruce Garfield, Dr Rodney Glynn-Morris, Dr Allan Gordon,
Dr François Hains, Dr Richard Henry, Dr David Hunt, Suzie Joseph,
Dr Roman Jovey, Dr Alan Kaplan, Dr André Lalonde, Louise Lamb,
Dr Howard Margolese, Dr May Ong, Dr Saul Pilar, Anna Serapins, Dr Ian Shiozaki,
Dr David Shulman, Dre Pamela Squire, Dr Allen Steverman, Dre Ellen Thompson,
Dr Cory Toth, Dr Jean-Luc Tremblay, Dre Paula Williams

Avis : Ce document, y compris toutes les annexes, plus particulièrement, les recommandations, ont été élaborés dans le but de servir de guide aux professionnels de la santé. Par conséquent, ce document n'a aucune valeur légale.

RÉSUMÉ

Information générale et objet : Les soins aux patients aux prises avec la fibromyalgie (FM) constituent toujours un défi pour la communauté soignante. Les lignes directrices précédentes portaient surtout sur le traitement, par opposition à une approche globale de soins pour la FM. De nouvelles preuves relatives à la pathogenèse ainsi que l'avènement d'approches thérapeutiques différentes, soulignent la nécessité d'une mise à jour des lignes directrices en vue d'une vision globale des soins en matière de FM. Ces lignes directrices traitant du diagnostic, de la prise en charge et du cheminement du patient dans les cas de FM, sont fondées sur des données probantes et ont été élaborées en tenant compte de ces avancées ainsi que des nouveaux critères diagnostiques 2010 de l'*American College of Rheumatology*.

Méthodologie : Suite à une évaluation des besoins menée par le biais d'une consultation structurée auprès de 139 professionnels de la santé, issus des spécialités pertinentes à travers le Canada, 18 questions clés ont été formulées. De ces questions a découlé une revue de la documentation dans le but d'identifier les données probantes auxquelles une cote a été attribuée selon le système de classification de l'*Oxford Centre for Evidence Based Medicine*. Par la suite, une ébauche des recommandations a été produite. Après quelques révisions, les recommandations ont été soumises à un comité consultatif afin de s'assurer qu'elles correspondaient à la réalité de la pratique clinique. L'ensemble du document a été révisé par un expert international.

Résultats : Quarante-six recommandations traitant de l'identification, l'évaluation et la prise en charge des personnes souffrant de FM, intégrant de nouveaux concepts cliniques sont présentées. Ci-après se trouve l'essentiel de ces recommandations. La symptomatologie de la FM a pour élément central la douleur. Quant à la gravité, on observe une variation importante liée à l'atteinte à la capacité fonctionnelle, accompagnée d'une fluctuation des symptômes au fil du temps. Le diagnostic de la FM n'est pas un diagnostic d'exclusion, mais un diagnostic clinique. Il ne nécessite pas la confirmation d'un spécialiste et requiert peu d'épreuves de laboratoire. On doit procéder à un examen physique afin d'éliminer la présence d'autres maladies caractérisées par des douleurs corporelles, sans pour autant procéder à un examen des points sensibles douloureux visant à confirmer le diagnostic. Il n'existe pas d'analyses de laboratoire de confirmation et nous déconseillons fortement le recours excessif aux examens et tests. Pour la plupart des patients, les soins idéaux doivent être prodigués dans un cadre de soins primaires. Le traitement multi facettes devrait intégrer des approches pharmacologiques et non pharmacologiques, tout en concentrant l'intervention sur l'atténuation des symptômes et l'amélioration de la capacité fonctionnelle. Les patients doivent participer activement à leurs soins de santé, et il est impératif d'incorporer des approches non pharmacologiques. On recommande une prise en charge sur mesure centrée sur les symptômes. En l'absence d'un traitement pharmacologique idéal, l'administration d'un produit agissant sur plusieurs symptômes est souhaitable. Des dosages de médicaments plus faibles que ceux utilisés dans le cadre d'essais cliniques, ainsi qu'une combinaison de médicaments, sont susceptibles d'encourager l'observance du traitement. Il est recommandé d'insister sur la pratique d'un mode de vie sain ainsi que sur le maintien des activités de la vie quotidienne, notamment la participation à un emploi, et de procéder à la détermination périodique des besoins en médicaments ainsi

qu'à l'évaluation de l'efficacité et des effets indésirables du traitement en cours. La présence de nouveaux symptômes doit être évaluée en conformité avec les bonnes pratiques cliniques afin d'exclure la possibilité d'une autre maladie tout en évitant d'en attribuer sommairement les symptômes à la FM.

Conclusion : Ces nouvelles lignes directrices canadiennes en matière de soins des patients souffrant de FM devraient apporter à la communauté de soins de santé un niveau de confiance dans les soins globaux de cette clientèle et conséquemment, promouvoir une évolution favorable de l'état de santé du patient.

C'est en 2010, lors de la publication des critères de classification de l'*American College of Rheumatology* (ACR), que la fibromyalgie (FM) a été reconnue comme syndrome. [1, 2]. Tout en prenant en considération les preuves neurophysiologiques du dérèglement de la douleur ainsi que les nouvelles approches thérapeutiques, ces lignes directrices constituent un guide de soins optimaux aux patients et sont conformes aux bonnes pratiques cliniques. Du point de vue clinique, le défi reste entier en raison de la nature subjective des symptômes. En outre, l'évaluation repose exclusivement sur l'information recueillie auprès du patient et il n'existe pas d'examens de laboratoire de confirmation, ni de normes en matière de traitement.

Avec comme élément central la douleur, le syndrome de la FM englobe la fatigue, le sommeil non réparateur, le dérèglement neurocognitif, les troubles de l'humeur ainsi que diverses manifestations somatiques [3]. Au Canada, la prévalence est de l'ordre de 2 à 3 % et les femmes en sont affectées 6 à 9 fois plus que les hommes [4]. Bien qu'on l'observe surtout chez les femmes d'âge moyen, la FM peut aussi affecter les enfants, les adolescents et les personnes âgées.

Généralement, les patients aux prises avec la FM en éprouvent les symptômes pendant un certain nombre d'années avant qu'un diagnostic ne soit posé. En raison de nombreux examens, de consultations répétées auprès de spécialistes et de visites fréquentes pour soins de santé, cette maladie génère d'importants coûts. Selon l'information provenant d'une base de données de soins de santé du Québec, les coûts directs en soins de santé attribuables aux soins prodigués à un patient souffrant de FM, dépassent 4000 \$ canadiens annuellement, alors qu'ils sont 30 % moins élevés dans le cas d'un patient qui n'en souffre pas [5]. Bien qu'une diminution du recours aux soins de santé ait été observée tout de suite après le diagnostic de FM, cette tendance n'a pas été observée lors des années subséquentes [6].

Comme la FM ne peut pas être guérie, la prise en charge optimale doit être concentrée sur la douleur ainsi que sur la symptomatologie d'ensemble que constitue ce syndrome. Tout en étant propre au patient, le traitement doit comprendre une approche non pharmacologique et peut également inclure la prise de médicaments. Les professionnels de la santé devraient être en mesure de comprendre l'interaction entre les mécanismes neurophysiologiques et psychologiques en cause dans la FM, et être conscients qu'elle comporte un éventail de symptômes.

Ces lignes directrices constituent des recommandations relatives aux soins des patients au Canada. Elles sont classées par ordre d'importance selon les données probantes qui les appuient, et accompagnées d'une courte explication visant à en préciser le contexte ainsi qu'à en faciliter les soins en pratique clinique. Elles doivent être considérées comme un guide de soins aux patients souffrant de FM, tout en tenant compte des besoins uniques de chacun des patients. Elles ne font pas office de règle à suivre pour la prise en charge de tous les patients.

Besoin d'une ligne directrice

Comme les lignes directrices précédentes visant la prise en charge de la FM, reposaient sur une revue de la recherche publiée jusqu'à décembre 2006, une mise à jour s'imposait [7-9]. On constate un besoin d'orientation dépassant la prise en charge et qui doit intégrer

le diagnostic ainsi que le cheminement du patient. Nous nous sommes efforcés de consolider l'information publiée principalement au cours des deux dernières décennies, afin d'élaborer des recommandations fondées sur des données probantes qui présenteraient une bonne utilité clinique pour la prise en charge au quotidien des patients souffrant de FM.

Pouvoir d'influence

Le CFGC (*Canadian Fibromyalgia Guidelines Committee*) est une équipe multidisciplinaire composée de professionnels de la santé provenant de diverses spécialités, qui prodiguent des soins aux patients souffrant de FM, d'un membre représentant les patients, d'un expert externe de renommée internationale et d'un coordonnateur de recherche. Tous les membres sont cités comme auteurs. Ils ont eu accès à toutes les données et ont participé à la compilation et à l'analyse des données ainsi qu'à la rédaction de ce rapport.

Objectifs

Élaborer des lignes directrices fondées sur des données probantes pour l'évaluation, le diagnostic et la prise en charge des personnes souffrant de FM au Canada, et ce, tout en tenant compte des avancées dans la compréhension de la pathogenèse de la FM et des nouveaux critères diagnostiques, ainsi qu'identifier et évaluer les données probantes qui appuient ces recommandations. L'application de ces lignes directrices devrait faciliter les soins aux patients, avec pour objectif de soulager les symptômes et de conserver la capacité fonctionnelle.

Auditoire visé

Ces lignes directrices s'adressent à tous les professionnels de la santé canadiens, notamment les intervenants de premier recours, les médecins spécialistes ainsi que les membres d'équipes multidisciplinaires engagés dans le soin des patients aux prises avec la FM. Elles présentent également un intérêt pour les patients eux-mêmes qui tireront avantage à mieux comprendre cette maladie.

Ce que les lignes directrices ne ciblent pas

Ces lignes directrices concernent seulement la population adulte qui souffre de FM. Elles ne traitent pas d'autres maladies auxquelles est associé un syndrome de douleur chronique, comme la neuropathie périphérique, le syndrome douloureux régional, le syndrome douloureux régional complexe, etc.

Limitations

Il est entendu que chaque patient est unique et que les traitements doivent être personnalisés avec, comme guide de base, ces recommandations. Plusieurs aspects de ces lignes directrices sont dépourvus de données probantes venant les appuyer et, pour cette raison, ils reposent sur l'expérience clinique et, dans certains cas, le consensus. Au Canada, l'accès aux soins étant inégal au sein des diverses régions, des différences dans les soins seront observées. Malgré l'absence d'une analyse des coûts d'implantation de ces lignes directrices, l'élaboration d'outils cliniques simples et utiles sera nécessaire. Le document complet est imposant et exhaustif et devrait faire office de cadre de référence. Il n'est pas conçu pour servir au quotidien en pratique clinique.

Contribution et affiliation d'autres personnes ou organisations, y compris des regroupements de représentants des usagers et des compagnies pharmaceutiques, à l'élaboration de ces lignes directrices

Tous les membres du CFGC sont cités à titre d'auteurs. Un représentant des patients a apporté une contribution appréciable à ces lignes directrices. Aucun représentant d'une compagnie pharmaceutique n'a contribué à l'élaboration de ces lignes directrices. Ces lignes directrices ont été officiellement cautionnées par la Société canadienne de rhumatologie (SCR) et ont été soumises au comité exécutif de la Société canadienne de la douleur (SCD) dont les commentaires apparaissent à la version finale.

Élaboration

Évaluation des besoins

L'évaluation des besoins a mené à une série de questions suite aux commentaires de 139 professionnels de la santé canadiens. Au nombre des participants se trouvaient des médecins de famille, des anesthésistes, des neurologues, des psychiatres, des psychologues, des physiatres, des rhumatologues, des infirmiers, des chiropraticiens, des physiothérapeutes et un seul docteur en naturopathie. Les sujets couverts par l'évaluation englobaient la connaissance actuelle de la maladie tout comme ses lacunes, les incertitudes et les défis que représentent les soins cliniques aux patients souffrant de FM.

Étendue de l'examen de la recherche publiée, méthodologie et revue de la documentation

Un examen exhaustif de la recherche publiée, dirigé en fonction de chaque question, a été mené à la bibliothèque des sciences de la santé de l'Université McGill. Les bases de données consultées sont EMBASE, MEDLINE, PSYCHINFO, PUBMED, ainsi que la *Cochrane Library* et ce, sur une période de 20 ans, entre 1990 et juillet 2010. Chaque approche de recherche fait l'objet d'une explication documentée à l'annexe A. De plus, une recherche manuelle à partir des références citées dans les études originales, revues et lignes directrices fondées sur des données probantes, a été effectuée. De leur côté, deux auteurs (MAF et PSM) ont extrait des données à l'aide d'un pro forma spécialement conçu, pour ensuite les contre-vérifier. Les preuves ont été classées en fonction de la robustesse de la recherche appuyant chaque énoncé, et ce, selon le système de classification du *Oxford Centre for Evidence Based Medicine* (Annexe B) et le document a été rédigé en conformité avec les principes énoncés. [10].

De cet exercice, a découlé l'ébauche de 60 recommandations auxquelles un niveau de preuve a été attribué et, qui ont été classées par le CFGC. Par la suite, les recommandations ont été soumises via Internet aux 35 membres qui forment le *National Fibromyalgia Guidelines Advisory Panel* (NFGAP). Les recommandations étaient acceptées lorsqu'elles obtenaient un taux d'approbation de 80 % suite à la première ronde. Onze recommandations n'ayant pas été approuvées lors du premier vote ont été modifiées, selon les suggestions reçues, et soumises à un second vote, à la suite de quoi, elles ont été approuvées. L'ensemble du document a été révisé par le docteur Don Goldenberg, notre expert externe et premier auteur des lignes directrices en matière de fibromyalgie de l'*American Pain Society*. À la suite de la révision officielle du manuscrit qu'il a effectuée, nous l'avons invité à joindre le CFGC à titre de membre. À l'aide du formulaire de notation des outils d'évaluation AGREE II, le conseil exécutif du SCD a procédé à d'autres révisions externes qui ont mené à la fusion de certaines recommandations sans toutefois en éliminer, pour ainsi passer de 60 à 46 (Annexe C).

Mise à jour

Ces lignes directrices demeureront sous la gouvernance de deux entités qui les cautionnent, la SCR et la SCD, qui en superviseront la mise à jour en 2015.

Implantation

Tous les membres du CFGC participeront au processus de dissémination afin d'en assurer une visibilité maximale au sein de toutes les disciplines à travers le Canada. Ces lignes

directrices ont été présentées en 2012 lors des rencontres annuelles de la SCR et de la SCD, et les mises à jour seront présentées par les membres du CFGC dans le cadre de diverses réunions régionales. Les articles de synthèse qui en résulteront seront soumis par les membres du CFGC, pour publication dans des revues scientifiques munies de comités de lecture qui traitent de certaines des approches préconisées dans ces lignes directrices. Des fiches cartonnées et des dépliants faciles d'utilisation, comportant des conseils traitant de certains aspects de la prise en charge de la FM, seront préparés et distribués aux professionnels de la santé dont la clientèle est composée de patients souffrant de FM.

Financement et conflit d'intérêts

Ces lignes directrices ont été élaborées à la demande de la SCD. Le financement de l'évaluation des besoins provient d'une subvention discrétionnaire à visée éducative de Valeant. Le processus d'élaboration des lignes directrices a été rendu possible grâce à une contribution de la Fondation Louise et Alan Edwards. Aucune des sources de financement n'a joué un rôle dans la collecte, l'analyse ou l'interprétation des données, pas plus que dans la décision de publier ce rapport. Les conflits d'intérêts de tous les membres du comité directeur ont été déclarés.

SECTION 1 : le diagnostic

1.1 Comment diagnostique-t-on la fibromyalgie?

Le syndrome de fibromyalgie est caractérisé par une douleur corporelle diffuse qui s'accompagne de fatigue, de troubles du sommeil, de changements neurocognitifs, de perturbations de l'humeur et autres manifestations somatiques [3]. Le diagnostic de la FM repose sur l'anamnèse et l'examen physique, et ce, sans examens diagnostiques de confirmation. Bien que les critères relatifs au diagnostic de la FM aient été élaborés aux fins de recherche, ils peuvent servir à la validation d'un diagnostic clinique.

1.1.1 Le portrait clinique de la fibromyalgie

La FM peut toucher des gens de tout âge sans égard au sexe. Cependant, on l'observe plus souvent chez les femmes âgées de 30 à 50 ans. Aucune étude ne porte sur les critères diagnostiques dans un contexte clinique, et on ne dispose d'aucune épreuve de laboratoire de confirmation [11]. Au fil du temps, on note un cycle d'exacerbation et de latence des symptômes, mais ils disparaissent rarement [12, 13].

1.1.2 L'évolution des symptômes chez les personnes souffrant de fibromyalgie

a) Douleur

La douleur constitue le principal symptôme des personnes aux prises avec la FM et doit être présente depuis au moins trois mois. Le déclenchement de la douleur est habituellement insidieux; cette dernière est souvent localisée en un point précis, parfois intermittente et de plus en plus tenace. Bien que cette douleur soit ressentie dans les muscles et les articulations, ces tissus ne comportent aucune anomalie physique. On soupçonne qu'un mécanisme de la douleur neuropathique puisse être en cause du fait qu'on associe souvent à la douleur une sensation de brûlure [14, 15]. Le site et l'intensité de la douleur peuvent varier quotidiennement et subir l'influence de facteurs tels la température ou le stress [16]. On observe parfois une aggravation des symptômes en présence de températures froides et humides [16, 17]. Bien que la douleur à la pression soit le symptôme sensoriel de la FM le plus souvent signalé, elle n'a été qualifiée de grave que dans 58 % des cas de FM [14].

b) Autres symptômes connexes présents dans les cas de FM

Outre la douleur, d'autres symptômes courants dans les cas de FM peuvent contribuer au tiers de la souffrance éprouvée [2, 3, 18].

b.I Fatigue

La présence de la fatigue, déclarée par plus de 90 % des patients aux prises avec la FM, constitue le symptôme accompagnateur le plus courant [3]. Pour certains, la fatigue peut même être plus invalidante que la douleur et entraîne une perception subjective des perturbations des capacités fonctionnelles. La fatigue est très difficile à mesurer, l'évaluation de son ampleur reposant sur la sensation subjective déclarée par le patient. Une similarité avec le syndrome de fatigue chronique a été observée, mais chez les patients aux prises avec la FM, la douleur est prédominante [19].

b.II Sommeil non réparateur

La présence d'un sommeil non réparateur est associée à la FM [20]. Au nombre des composantes anormales du sommeil qui ont été mesurées, on note la latence

d'endormissement, les perturbations du sommeil ainsi qu'un sommeil fragmenté, le tout entraînant une détérioration du fonctionnement diurne [21, 22]. Un sommeil de mauvaise qualité a un impact sur la fatigue, l'affect et la douleur, et une amélioration de ces paramètres est observée aussitôt qu'une prise en charge ciblée du sommeil est instaurée [23-26]. D'autres perturbations du sommeil, comme le syndrome des jambes sans repos et l'apnée du sommeil, surviennent parfois chez les patients qui souffrent de FM.

b.III Dérèglement neurocognitif

Le dérèglement neurocognitif qui se manifeste par des troubles de la mémoire, l'altération de la mémoire spatiale, le rappel libre et la fluidité verbale, est associé à la douleur observée dans les cas de FM, comme dans le cas d'autres patients aux prises avec de la douleur et, diffère des cas témoins sains [27-30].

b.IV Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur, y compris la dépression et l'anxiété, se manifestent chez les trois quarts des personnes souffrant de FM, mais ces troubles de l'humeur sont vraisemblablement distincts de la FM [31]. L'anxiété est généralement associée à la dépression, mais on observe une présence accrue indépendante chez les patients souffrant de FM [32, 33]. Au nombre des facteurs influençant la dépression, on note le manque de cohésion familiale, une intensité élevée de la douleur, un sentiment d'impuissance ainsi qu'une attitude passive en ce qui a trait à la capacité d'adaptation aux situations [34]. Les parents par le sang du premier degré des personnes aux prises avec, soit la FM, soit le trouble dépressif majeur (TDM), ont montré des taux similaires de TDM, ce qui porte à penser que certains facteurs de risque susceptibles d'être de nature génétique sont communs à ces deux maladies [35].

b.V Manifestations somatiques liées à la douleur

Selon certaines études, des manifestations somatiques, par exemple le syndrome du côlon irritable, les migraines, les douleurs menstruelles intenses, les infections des voies urinaires, la douleur myofasciale et la douleur de l'articulation temporomandibulaire, ont toutes été associées à la FM [36-39].

b.VI Symptômes indépendants de la douleur

Récemment, on a rapporté la présence de dysfonction sexuelle chez 97 % des patients atteints de FM [40]. Par ailleurs, les patients aux prises avec la FM pourraient être plus vulnérables au syndrome de stress post-traumatique (SSPT), alors que les patients souffrant à la fois de FM et de dépression affichent un taux trois fois plus élevé de SSPT en comparaison avec des patients aux prises avec la fatigue chronique seulement [41]. Le cas d'une patiente atteinte de FM ayant subi l'implantation de prothèses mammaires n'a pas révélé de lien avec la FM [42, 43]. Dans le même ordre d'idée, on a observé un lien entre le tabagisme et une aggravation des symptômes de FM, et non pas avec la FM elle-même, mais sa pratique devrait être découragée pour des raisons globales de santé [44].

Recommandation :

- 1. La fibromyalgie, syndrome caractérisé par un cycle d'exacerbation et de latence des symptômes, devrait être diagnostiquée suite à la présence depuis au moins trois mois, de douleurs corporelles diffuses chez un**

individu qui peut aussi manifester des symptômes de fatigue, des troubles du sommeil, des changements de nature neurocognitive, des troubles de l'humeur ainsi que d'autres manifestations somatiques d'intensité variable, et lorsque les symptômes ne peuvent pas être expliqués par une autre maladie [Niveau 5 [2, 12, 45, 46], Grade D].

1.2 Quelles sont les anomalies physiques présentes dans les cas de fibromyalgie?

Les données relatives à l'examen physique, en particulier les composantes musculosquelettiques et neurologiques, se trouvent généralement dans les limites normales sauf, pour ce qui est de la sensibilité des tissus mous, qui peut faire partie de la douleur rapportée lors de l'examen des points sensibles douloureux. Cependant, comme l'énoncent les critères diagnostiques 2010 de l'ACR, le décompte des points sensibles précis n'est plus nécessaire au diagnostic de FM [2].

Il est possible d'observer une sensibilité à l'effleurement interprétée comme étant de la dysesthésie ou de l'allodynie (sensation déplaisante ou douleur suite à un stimulus non douloureux), en l'absence toutefois, de la confirmation objective d'une atteinte neurologique. En présence de douleur exprimée ou de comportements liés à la présence de douleur, il faut éviter de supposer qu'il s'agit de symptômes simulés [47].

1.2.1 Examen des points sensibles douloureux

L'examen des points sensibles douloureux a fait l'objet d'une forte remise en question en tant qu'examen objectif dans les cas de FM [48-56]. Intégrés aux critères diagnostiques élaborés aux fins de recherche, et sans objet dans le cas de patients en milieu clinique, les critères 1990 de l'ACR pour le diagnostic de la FM exigeaient la présence de 11 points sensibles douloureux sur 18 sites prédéterminés [1]. Ces points, correspondant à des sites de tissus mous, traduisent une diminution du seuil de la douleur sans pathologie sous-jacente des tissus et présentent une fiabilité variable [57, 58]. Une diminution du seuil de la douleur a également été rapportée suite à l'application d'un garrot pneumatique [59]. L'importance attribuée à l'examen des points sensibles douloureux éloignait du concept global de la FM, et cette approche a dû être reconsidérée pour la version 2010 des critères de l'ACR. [60].

La méthode adéquate d'examen des points sensibles douloureux, qui peut être effectuée à la palpation, par le biais de l'indice myalgique ou par dolorimétrie, a également fait l'objet d'un débat alors que la palpation demeure la méthode la plus utilisée [61]. On soupçonne que la présence de points sensibles douloureux est plus fortement associée à la détresse qu'à la douleur [62]. L'examen de seulement quelques points ciblés pourrait suffire à identifier la FM [63]. Il est possible que les points sensibles douloureux soient simulés, mais en réalité, ils comptent pour peu dans l'ensemble de la souffrance ressentie dans les cas de FM [64].

Les nouveaux critères pour le diagnostic de la FM, après élimination de l'examen des points sensibles douloureux, se sont avérés très efficaces pour l'identification des patients chez qui on avait diagnostiqué la FM [2]. Récemment, un groupe de travail allemand est arrivé à la conclusion qu'aux fins cliniques, il est possible de diagnostiquer la FM sur la base des symptômes sans faire un examen des points sensibles douloureux [65].

Recommandations :

2. **Tous les patients dont les symptômes sont compatibles avec un diagnostic de fibromyalgie, devraient être soumis à un examen physique répondant aux normes, à l'exception de la sensibilité à la pression des tissus mous (c.-à-d. hyperalgie, douleur accrue suite à un stimulus douloureux) [Niveau 4 [2, 3, 66], Grade D].**
3. **L'examen des tissus mous visant à évaluer la sensibilité générale devrait être exécuté par palpation manuelle, tout en considérant que l'examen de points sensibles douloureux précis, tel qu'énoncé dans les critères de 1990 de l'ACR, n'est plus nécessaire à la confirmation d'un diagnostic clinique de fibromyalgie [Niveau 5 [1, 2], Grade D].**

1.3 Quels examens et analyses devraient être exécutés chez un patient qui présente une douleur généralisée?

Il n'existe aucune analyse de laboratoire de confirmation d'un diagnostic de FM. De plus, on devrait s'abstenir de faire des examens et tests inutiles susceptibles de nuire au bien-être du patient [67]. Il est conseillé de s'en tenir à des analyses de laboratoire simples comme l'hémogramme (FSC), la vitesse de sédimentation (VS) de même que le dosage de la protéine C-réactive (C.R.P.), de la thyroïdostimuline (TSH) et de la créatine kinase, afin d'éliminer la possibilité de maladies apparentées à la FM. En fonction de l'évaluation clinique, il pourrait s'agir de maladies endocriniennes (hypothyroïdisme), de maladies rhumatismales (arthrite inflammatoire précoce ou polymyalgie rhumatismale) ou de maladies neurologiques (myopathie ou sclérose en plaques). Chez certains patients, des examens supplémentaires ciblés tels qu'une évaluation du sommeil ou une évaluation psychologique structurée pourraient être utiles.

Des études révèlent que des niveaux diminués de vitamine D ou de suppléments de vitamine D n'ont pas d'impact sur la douleur dans les cas de FM [68-70]. De plus, la faible présence d'un anticorps antinucléaire positif (ANA), observée chez 8 à 11 % des patients aux prises avec la FM, taux semblables chez des témoins sains, ne constitue pas un facteur prédictif d'apparition future d'une maladie du tissu conjonctif [71-73]. En l'absence d'anomalies suggérant une déficience du système immunitaire, tout dépistage devrait découler de résultats cliniques [74-76].

Recommandation :

4. **Le diagnostic de la fibromyalgie devrait reposer sur une évaluation clinique globale, sans épreuves de laboratoire de confirmation, ainsi que le recours à des analyses de laboratoire simples comme l'hémogramme, la vitesse de sédimentation (VS) de même que le dosage de la protéine C-réactive (C.R.P.), de la créatine kinase et de la thyroïdostimuline (TSH). Tout autre examen de laboratoire ou radiographique devrait résulter de l'évaluation clinique d'un patient donné si l'on soupçonne la présence d'une autre anomalie [Niveau 5 [75, 76], Grade D].**

1.4 De quelle façon doit-on confirmer un diagnostic de fibromyalgie?

La responsabilité du diagnostic ainsi que de la prise en charge de la fibromyalgie devrait passer de la médecine de spécialité à un contexte de médecine de premier recours. Il n'est pas nécessaire d'obtenir la confirmation d'un médecin spécialiste ou de répondre à des critères diagnostiques [1, 77-79]. Pour la plupart des médecins, le diagnostic de FM repose sur une combinaison des symptômes et d'analyses de sang de routine, et moins de 10 % d'entre eux ont recours aux critères [80]. Par ailleurs, les questionnaires servant à la recherche ne sont pas utiles en pratique clinique de tous les jours [81].

Le diagnostic précoce permet d'éviter des examens et de longues évaluations, coûteuses et non obligatoires, qui souvent, sont source d'incertitude chez le patient, encouragent les comportements liés au recours aux soins de santé et favorisent l'usage de médicaments [6, 82, 83]. En outre, le diagnostic précoce permet de concentrer l'attention sur la prise en charge des symptômes, l'atteinte d'une santé optimale ainsi que le maintien ou l'amélioration de la capacité fonctionnelle.

Les nouveaux symptômes devraient être évalués selon leur importance. La FM entraîne rarement d'autres maladies et seulement 2 patients sur 91 ont vu une autre affection apparaître en l'espace de 4 ans [84].

Recommandation :

- 5. Le médecin de premier recours devrait poser le diagnostic de FM aussi tôt que possible, sans solliciter la confirmation d'un médecin spécialiste, et communiquer le diagnostic au patient. Suite au diagnostic, il faut s'abstenir de faire des examens à répétition sauf, en cas d'apparition de nouveaux symptômes ou signes lors de l'examen physique [Niveau 5[6, 77, 82, 83], Grade D].**

1.5 L'application de critères diagnostiques peut-elle jouer un rôle chez un patient donné?

Le concept de la FM a d'abord été défini par l'*American College of Rheumatology* (ACR) en 1990, et révisé en 2010 tout en intégrant les symptômes autres que la douleur, ainsi que la remise en cause de l'examen des points sensibles douloureux [1, 2]. Bien que la maladie demeure toujours présente, la symptomatologie de la FM est vaste et son intensité fluctue au fil du temps [58, 66, 85]. Ces critères ont été élaborés afin d'identifier les patients dans un cadre d'études de recherche, et non dans le but de servir d'outil d'évaluation dans un contexte de pratique clinique. Une modification apportée aux critères 2010 de l'ACR préconise que le questionnaire soit entièrement rempli par le patient, sans interrogation supplémentaire de la part du médecin, et ce afin de simplifier l'outil (Annexe D).

Recommandation :

- 6. Les critères 2010 de l'ACR pour le diagnostic de la fibromyalgie peuvent servir à l'évaluation initiale, en vue de confirmer un diagnostic clinique de fibromyalgie tout en sachant que les symptômes fluctuent au fil du temps [Niveau 3 [1, 2, 58], Grade B].**

1.6 Quelles sont les maladies susceptibles de présenter des similarités avec la FM?

Un certain nombre de maladies dont on peut établir le diagnostic suite à une évaluation clinique minutieuse, s'apparentent à la FM. Les diagnostics pouvant être confondus avec celui de la FM appartiennent aux catégories suivantes : musculosquelettiques, neurologiques, psychiatriques ou psychologiques, et secondaires à la prise de certains médicaments. [76].

Bien que des patients au stade précoce d'une maladie inflammatoire rhumatismale, telle que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite inflammatoire, le lupus érythémateux disséminé ou la polymyalgie rhumatismale ou myosite, peuvent présenter une douleur corporelle généralisée, on notera avec le temps, l'apparition d'anomalies physiques ou du bilan de laboratoire [86, 87]. La seule présence d'une anomalie du bilan de laboratoire comme un facteur rhumatoïde positif, un ANA positif ou un ESR élevé, ne constitue pas une preuve en soi de maladie du tissu conjonctif [71, 72]. La douleur éprouvée dans le cas du syndrome algique myofasciale a tendance à être plus localisée et caractérisée par des « points gâchettes » [88].

Au nombre des affections neurologiques qui comportent des douleurs corporelles sont regroupées la sclérose en plaques, les neuropathies accompagnées de douleurs localisées à des points précis et les myopathies [87]. Par ailleurs, il ne faut pas négliger l'hypothyroïdisme dont les manifestations peuvent comporter de la douleur difficilement définissable ainsi que de la fatigue. La douleur est également observée dans les cas de dépression, mais la sensibilité localisée est plus souvent observée chez les patients aux prises avec la FM [89].

La FM peut apparaître suite à une maladie infectieuse, généralement virale, mais la recherche d'une étiologie d'origine infectieuse n'est habituellement pas requise. Des maladies infectieuses telles que la maladie de Lyme, l'hépatite C et le syndrome d'immunodéficience acquise peuvent présenter des symptômes qui s'apparentent à ceux de la FM. Cependant, toute investigation faite dans ce sens ne doit être entreprise que si l'examen clinique suggère la possibilité de ces infections [90, 91]. Certains médicaments, tels les produits de la classe des statines qui visent à diminuer les taux lipidiques, les inhibiteurs de l'aromatase utilisés pour le traitement du cancer du sein, ainsi que les bisphosphonates qui servent au traitement de l'ostéoporose et des métastases osseuses, peuvent occasionner de la douleur corporelle [92-94].

La FM peut apparaître en association avec une autre maladie neurologique ou rhumatologique [76]. La reconnaissance d'une telle association avec la FM aura un impact sur le traitement. Prenons le cas d'un patient souffrant de polyarthrite rhumatoïde pour lequel il y a absence d'activité de la maladie, la douleur ressentie pourrait être attribuable à la FM.

Recommandation :

- 7. Les professionnels de la santé devraient savoir qu'une douleur corporelle s'apparentant à celle de la fibromyalgie peut aussi faire partie des manifestations de certaines autres affections médicales ou psychologiques.**

En outre, les patients chez qui on a diagnostiqué d'autres maladies peuvent également présenter une fibromyalgie concomitante [Niveau 5 [76, 86, 87, 90, 91], Grade D].

1.7 Quel est le cheminement du patient recommandé?

On peut attribuer le retard dans le diagnostic de la FM à une lacune dans la l'identification de la FM de la part du patient et des professionnels de la santé. Ce phénomène s'accompagne de conséquences défavorables sur la santé et entraîne des coûts importants en soins de santé, ainsi que pour le patient [5, 6, 95]. Au départ, les patients atteints de FM se présenteront chez un médecin de premier recours et, en l'absence d'avantages évidents à consulter un médecin spécialiste, devraient idéalement demeurer dans un cadre de soins de premier recours [77, 78, 96, 97]. Du point de vue pharmacoéconomique, on ne peut dire avec certitude que l'établissement du diagnostic de FM est bénéfique, car les divers rapports font autant état d'augmentation que de diminution du recours aux soins de santé et des coûts engendrés [6, 98]. L'enseignement et un transfert des connaissances plus efficaces apporteront la confiance aux professionnels de la santé dans leur aptitude à diagnostiquer et prendre en charge la FM plus efficacement.

L'orientation vers un médecin spécialiste devrait se limiter aux patients qui présentent des symptômes atypiques laissant soupçonner un autre diagnostic, et n'est pas nécessaire à la confirmation du diagnostic de FM [97, 99]. Dans certains cas précis, une orientation pour une évaluation, soit du sommeil, soit psychologique, peut être pertinente. Aucun avantage n'a été observé auprès de patients dont le suivi a été assuré en soins de spécialité par rapport aux soins de premiers recours [97].

Bien qu'on favorise les soins dans un contexte multidisciplinaire, cette option n'est pas réaliste pour la plupart des patients [100]. Au sein des équipes multidisciplinaires, on trouve entre autres des infirmiers, des physiothérapeutes, des kinésithérapeutes, des travailleurs sociaux et des psychologues. De plus, le soutien infirmier, fortement sous-utilisé pour les soins des patients aux prises avec la fibromyalgie, serait un apport précieux qui contribuerait à diminuer les délais d'attente et à rehausser la satisfaction du patient [101]. Les soins infirmiers pourraient amener les patients à considérer des objectifs réalistes en ce qui concerne leur état et également, à se concentrer sur l'atteinte d'une santé optimale [102]. En outre, l'éducation du public favorisera un diagnostic précoce et renforcera la notion voulant que la prise en charge des patients souffrant de FM soit plus favorable dans un contexte de soins de premier recours.

Recommandations :

- 8. On devrait concentrer la prise en charge des personnes souffrant de FM dans un contexte de soins de premier recours, constitués de professionnels de la santé bien informés et, idéalement, lorsque possible, accompagnés de l'accès à une équipe multidisciplinaire [Niveau 1 [96, 97], Grade A] ou à des membres d'équipe en mesure de leur fournir du soutien et de les rassurer [Niveau 3 [101, 102], Grade C].**
- 9. Les consultations auprès de spécialistes, y compris les spécialistes du sommeil et les psychologues, peuvent être indiquées pour certains patients**

ciblés, mais des soins suivis prodigués par un spécialiste, ne sont pas recommandés et devraient être limités aux patients, pour qui la prise en charge en contexte de soins de premier recours a échoué ou, qui présentent des comorbidités plus complexes [Niveau 5 [77], Grade D].

1.8 De quelle façon peut-on surmonter les préjugés et le scepticisme qui remettent en cause la validité de la fibromyalgie?

Le fait de savoir que la FM est modulée par des mécanismes neurophysiologiques contribuera à atténuer le scepticisme engendré par un syndrome basé sur des symptômes subjectifs. Par ailleurs, le fait que les médecins s'appuient sur un paradigme biomédical qui priorise les diagnostics ajoute à l'insécurité associée à la prise en charge de ces patients. D'ailleurs, certains auteurs allèguent que la FM est indicatrice d'un mauvais état de santé [103-105]. La tendance qu'ont les patients à se préoccuper surtout des symptômes physiques plutôt que de tenter d'atteindre un certain contrôle sur la maladie, engendre de la frustration chez les professionnels de la santé et nuit à une bonne alliance thérapeutique [106]. Cependant, le concept de somatisation n'a jamais été validé dans des situations où la douleur est prédominante, en particulier dans les cas de FM. À l'inverse, les patients souffrant de FM, disent éprouver de la frustration face aux professionnels de la santé, être insatisfaits des visites à la clinique et cherchent à obtenir un diagnostic somatique concret [107, 108]. On observe une discordance de l'évaluation des perceptions relatives à la santé entre les médecins et les patients, discordance en dépit de laquelle les médecins ont exprimé une volonté de se conformer aux souhaits des patients afin d'éviter la frustration [103, 108]. Lorsqu'en raison de préjugés face aux patients souffrant de FM, les médecins adoptent une attitude moralisatrice, et croient que ces patients ne sont préoccupés que par la maladie, sont exigeants et médicalisés, la complicité patient-médecin en souffrira, avec pour conséquence, une détérioration de l'évolution de l'état de santé du patient [109]. Le bien-être global est modulé par la conception qu'a le patient de la maladie et la perception des attitudes qu'a l'équipe de soins de santé. Un processus décisionnel intégrant le patient améliorera la qualité de l'interaction [110]. Le diagnostic précoce aura vraisemblablement des conséquences pharmacoéconomiques, notamment en ce qui a trait à la réduction des coûts en soins de santé, telle que déterminée par une diminution des examens, des demandes de consultation auprès de spécialistes et des visites pour soins de santé [6, 83].

Recommandation :

10. Dans le cadre des soins de santé aux personnes aux prises avec la fibromyalgie, les professionnels de la santé devraient connaître la pathogenèse de la fibromyalgie [Niveau 5, Consensus], faire preuve d'empathie, d'ouverture et d'honnêteté, ne pas afficher d'attitudes négatives et intégrer le patient au processus décisionnel [Niveau 3 [106, 107, 110], Grade D].

1.9 Quelle est la cause de la fibromyalgie et comment peut-on expliquer cette maladie en termes physiologiques?

Bien que la FM soit de cause inconnue, la compréhension des changements neurophysiologiques observés renforcera la validité de cette maladie auprès des

professionnels de la santé. En outre, une connaissance élémentaire des mécanismes neurophysiologiques contribuera à la clarification des options en matière de traitement. Les examens de nature neurophysiologique demeurent du domaine de la recherche et, pour l'instant, ne constituent pas des options envisageables pour les soins courants des patients, pas plus qu'ils ne devraient être nécessaires à la confirmation d'un diagnostic de FM

Des anomalies du processus de la douleur ont été identifiées à divers niveaux des systèmes nerveux périphérique, central et sympathique, ainsi qu'au niveau de l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (HHS) en ce qui a trait à la réponse neurohormonale de stress. Les anomalies documentées comprennent la sensibilité périphérique et le phénomène d'embrasement ou sensibilité centrale, tel que l'indiquent les clichés d'IRM et de TEMP fonctionnelles du cerveau, des taux accrus de substance P dans le liquide céphalo-rachidien, ainsi qu'un dysfonctionnement des inhibiteurs diffus des influx nociceptifs (CIDN) [111-118].

Des études familiales mettent en cause une certaine prédisposition génétique, alors que jusqu'à 26 % des proches de patients aux prises avec la FM, ont déclaré une douleur chronique généralisée (DCG) et que la FM a été diagnostiquée chez 28 % de la progéniture de femmes souffrant de FM [119, 120]. Des facteurs génétiques pourraient prédisposer certaines personnes à un dysfonctionnement de la composante réponse de stress de l'axe HHS [121]. Bien qu'aucun gène précis n'ait été associé à la FM, on trouve de plus en plus de données, venant appuyer un effet polygénique, associé à un rôle probable du polymorphisme des gènes affectant les systèmes sérotoninergique, catécholaminergique et dopaminergique [122, 123].

Des études de population menées en Angleterre ont révélé que la détresse psychosociale constituait un élément prédictif du déclenchement de la douleur chronique généralisée [124, 125]. Par ailleurs, un lien entre les difficultés affrontées tôt dans la vie, et la présence de douleur chronique généralisée à l'âge adulte a été établi [126]. On a rapporté une fréquence plus élevée de l'abus, qu'il soit sexuel, physique ou psychologique, en particulier dans l'enfance, chez les patients souffrants de FM, en comparaison aux témoins [127-129]. Ces nombreux facteurs interactifs seraient susceptibles de créer la conjoncture dans laquelle l'événement stressant, qu'il soit physique comme une infection virale, traumatique ou psychologique, puisse entraîner une fragilisation de l'état de santé, et servir de déclencheur de la FM tel que rapporté chez près du quart au tiers des personnes aux prises avec la FM [130].

Recommandations :

- 11. Les professionnels de la santé devraient savoir, que dans le cadre d'études de recherche, des anomalies neurophysiologiques objectives ont été identifiées chez des patients atteints de fibromyalgie, mais qu'elles ne peuvent servir dans un cadre clinique au diagnostic ou aux soins des personnes atteintes de fibromyalgie [Niveau 5 [111, 117], Grade D].**
- 12. Les patients et les professionnels de la santé, devraient reconnaître que des facteurs génétiques, de même que des événements traumatiques antérieurs, peuvent être en cause dans l'apparition de la fibromyalgie, mais, qu'il est déconseillé d'accorder une attention exagérée à un**

**événement déclencheur, car cela peut compromettre les soins au patient
[Niveau 5 [123, 126, 130], Grade D].**

SECTION 2 : prise en charge

2.1 Quelles sont les approches thérapeutiques dans les cas de fibromyalgie?

Il n'existe actuellement pas de cure pour la fibromyalgie, et le traitement préconisé devrait cibler le soulagement des symptômes et la conservation d'une capacité fonctionnelle optimale, tout en s'assurant que les objectifs du patient soient énoncés avec précision dès l'instauration du traitement. La prise en charge orientée sur les symptômes, en prenant en considération la nature hétérogène de cette maladie, favorisera une approche adaptée au patient [131]. La prise en charge idéale devrait englober des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, dans le contexte d'une approche multi facettes, et ce, avec la participation active du patient, modulée par un fort locus de contrôle [132]. Essentiellement, la recherche démontre qu'il n'existe pas de normes en matière de traitement, les réponses étant pour le moins modestes. La connaissance de ses propres capacités et l'adhésion au traitement recommandé auront une répercussion favorable sur l'évolution de l'état de santé [133]. Des tentatives ont été faites afin d'établir des sous-groupes de patients souffrant de FM dans un but d'orientation du traitement, mais ces tentatives demeurent embryonnaires [32, 134-136].

Recommandations :

- 13. L'approche thérapeutique visant les patients souffrant de fibromyalgie devrait intégrer des principes de prise en charge autonome, dans un cadre multi facettes [Niveau 1 [131, 132], Grade A]. Il est recommandé de porter attention à chacun des symptômes dans le contexte d'une approche personnalisée, tout en assurant une surveillance étroite et un suivi constant, principalement au début de la prise en charge [Niveau 5 [131] Grade D].**
- 14. À l'instauration du traitement, on devrait encourager les patients à cibler des objectifs précis, relatifs à l'état de santé et la qualité de vie, ainsi que procéder à la réévaluation des objectifs tout au long du suivi [Niveau 5 [102], Grade D].**

2.2 Traitement non pharmacologique

Les améliorations indiquées par le biais de critères d'évaluation déclarés par le patient, portant sur l'état physique, les symptômes de FM, l'état psychologique et le fonctionnement au quotidien, montrent un effet favorable des traitements non pharmacologiques, mais malheureusement, plusieurs études n'ont pas été menées adéquatement [132]. Selon cette méta-analyse de 49 études de critères d'évaluation, publiées il y a 10 ans, les traitements non pharmacologiques semblent plus efficaces que les approches pharmacologiques. Bien qu'aucune approche ne soit supérieure, l'enseignement, l'activité physique, la thérapie cognitive du comportement (TCC) et les approches multidisciplinaires, comportant au moins une composante éducative ou psychologique et une composante liée à l'activité physique, montrent un avantage [137, 138].

2.2.1 Approches de prise en charge autonome

L'enseignement et la participation active tout comme d'insister sur le fait que l'activité physique « n'est pas dangereuse », devraient constituer la pierre angulaire du traitement, en particulier chez un patient qui montre une attitude passive en matière de santé et de mode de vie [139]. L'enseignement peut influencer favorablement les attitudes, la capacité d'adaptation ainsi qu'aider à transférer le locus de contrôle vers une approche orientée sur le patient. La réponse au traitement dépend grandement d'une attitude positive et d'un locus de contrôle interne centré sur le patient, modulé par des attentes positives [140]. On a trouvé que l'auto-efficacité ainsi que la présence d'un bon réseau de soutien, favorisaient un mode de vie sain chez 198 femmes aux prises avec la FM [141]. Les programmes d'amélioration de l'auto-efficacité constituent un ajout précieux au traitement des patients souffrant de FM [142]. Échelonner les activités de tous les jours pourrait faciliter le fonctionnement au quotidien [143].

Recommandations :

- 15. Les approches non pharmacologiques comprenant la participation active du patient, devraient faire partie intégrale du plan thérapeutique de la prise en charge de la fibromyalgie [Niveau 1 [132, 137], Grade A]. La promotion de l'auto-efficacité et le soutien social favoriseront la pratique de modes de vie sains [Niveau 3 [141, 142], Grade D].**
- 16. Dans la mesure du possible, on devrait encourager les personnes atteintes de fibromyalgie à mener une vie normale, par la répartition ou l'augmentation progressive des activités, en vue de conserver ou d'améliorer la capacité fonctionnelle [Niveau 4 [143, 144], Grade D].**

2.2.2 Traitement multi facettes

Bien qu'aucune définition officielle n'ait été acceptée, il est entendu que l'approche thérapeutique à composantes multiples comprendra au moins un traitement de nature éducative ou autre traitement psychologique, et au moins un traitement lié à l'activité physique. Les soins devront donc être prodigués par une équipe formée de plusieurs personnes plutôt que reposer sur le contact avec un seul professionnel de la santé. Une méta-analyse récente a révélé que la thérapie à composantes multiples est efficace à court terme, en ce qui a trait à l'amélioration de symptômes clés de FM, notamment la douleur, la fatigue, la dépression et la qualité de vie, sans malheureusement fournir de données faisant état d'un impact continu autre que pour le maintien de la condition physique [137].

Actuellement, on dispose de peu d'information sur l'efficacité d'une combinaison de traitements psychologiques et pharmacologiques, d'approches susceptibles d'être appliquées dans un contexte clinique et d'engendrer des résultats positifs. On reconnaît que la tendance à dramatiser, c'est-à-dire, percevoir les situations ou les symptômes comme étant plus graves que ce qu'ils sont en réalité, a un impact négatif sur l'évolution de la douleur chronique. En conséquence, il est souhaitable d'adopter des stratégies visant à modifier ce comportement. Il sera intéressant de connaître les résultats de l'étude en cours d'une intervention, combinant une composante pharmacologique et une composante psychologique, visant à amenuiser la tendance à dramatiser chez les patients aux prises avec la FM [145]. D'autres ressources telles que les groupes d'entraide, les groupes de discussion formés de patients et les séances d'information, lorsque cette

dernière est valable, contribueront au savoir du patient pour éventuellement accentuer son locus de contrôle.

Recommandation :

17. L'acquisition de capacités d'adaptation efficaces et la promotion de la prise en charge autonome sont favorisées par une approche thérapeutique à composantes multiples [Niveau 5 [137], Grade D].

2.2.3 Interventions psychologiques

La détresse psychologique non soignée, plus particulièrement la dépression, constitue une entrave à l'atteinte d'un état de santé optimal. Considérant que l'état psychologique affecte la qualité de vie, il est essentiel d'examiner les symptômes de nature psychologique, passés et actuels [146-148]. Les affections médicales et psychiatriques concomitantes se sont avérées être d'importants facteurs déterminants du nombre de visites chez un médecin, pour un groupe de 180 femmes aux prises avec la FM, ce qui pourrait être interprété comme étant un élément compensatoire à la détresse du patient et au mauvais état psychologique [146]. À l'inverse, on a établi une association entre la pratique de l'activité physique et une intensité de la douleur moindre ainsi qu'un état psychologique amélioré dans les cas de FM [149].

Même en l'absence d'une psychopathologie confirmée, les interventions psychologiques telles que la TCC, les thérapies de groupe ou les techniques d'entrevue motivationnelle peuvent s'avérer bénéfiques. La TCC aide les patients à composer plus aisément avec la douleur par l'amélioration des comportements liés à la douleur, de l'auto-efficacité et de la capacité fonctionnelle globale, sans toutefois qu'on dispose de données confirmant son effet à long terme lorsqu'elle est administrée seule [150, 151]. Dans le cadre d'une étude contrôlée portant sur la TCC auprès de 60 patients, on a rapporté une amélioration globale en ce qui a trait à la dépression et une utilisation moindre d'analgésiques [152]. Lorsque la TCC était combinée à un programme d'activité physique aérobie de trois semaines, on a constaté une amélioration de plusieurs critères d'évaluation persistant jusqu'à un an, permettant de penser que la TCC favorise l'adhésion à une routine d'activité physique [153]. La TCC étant plus onéreuse qu'un programme éducatif seul, et pas aisément accessible à tous, un programme sommaire via Internet, l'entrevue téléphonique ou un programme abrégé pourraient trouver leur utilité [154, 155].

L'entrevue motivationnelle et la thérapie de groupe sont d'autres moyens d'aborder la question des attitudes et de l'état psychologique. L'entrevue motivationnelle, à raison de 6 appels téléphoniques sur une période de 10 semaines, a contribué à renforcer l'adhésion à un programme d'activité physique [156]. La thérapie de groupe comportant de l'enseignement, une intervention psychologique et une composante liée à l'activité physique a entraîné des bienfaits à court terme qui ont duré jusqu'à six mois [157, 158]. Parmi les autres interventions psychologiques ayant montré certains bienfaits, on trouve l'expression émotionnelle écrite, la thérapie psychomotrice, les programmes de diminution du stress fondés sur la méditation et la thérapie de rétroaction électromyographique [159-162]. Même dans le cas d'un court programme interdisciplinaire d'un jour et demi, on a observé une influence favorable chez des

patients souffrant de FM [163]. Afin de répondre à ce besoin, de plus en plus de programmes de prise en charge autonome de la douleur chronique sont offerts.

La diversion au moyen de visualisation d'images agréables s'est avérée plus efficace pour la diminution de la douleur chez des patients souffrant de FM que la visualisation à attention concentrée sur le contrôle actif des mécanismes de la douleur [164]. Dans une étude comportant 45 patients, l'hypnose avec suggestion d'analgésie a procuré un effet favorable sur la douleur par comparaison avec l'hypnose avec suggestion de relaxation ou la relaxation seule [165]. Un essai comparatif randomisé de 48 patients a révélé que le rêve éveillé dirigé par le biais de textes audio a entraîné une amélioration de la capacité fonctionnelle ainsi que de l'auto-efficacité dans la prise en charge de la douleur [166]. Cependant, les auteurs d'une récente revue systématique et méta-analyse portant sur l'hypnose et le rêve éveillé dirigé, soulèvent le besoin de méthodologies de meilleure qualité avant de tirer des conclusions relatives à des domaines clés de la FM [167]. Les thérapies de la relation entre l'esprit et le corps contribuent au renforcement de l'auto-efficacité alors que seules, elles n'ont pas affecté de symptômes précis de FM [168]. La revue systématique de 13 essais cliniques portant sur les thérapies de la relation entre l'esprit et le corps, en association avec un programme d'activité physique, conclut que ces dernières se sont avérées plus avantageuses que la liste d'attente ou le « traitement de routine » [168].

Dans le cadre d'une étude, la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), thérapie servant dans le cas de maladies psychologiques et psychiatriques, a contribué à soulager la douleur et à atténuer les symptômes de dépression chez des patients atteints de FM, alors qu'une autre étude n'a révélé aucun effet [169, 170]. On a noté un lien entre la stimulation transcrânienne à courant direct au cortex primaire moteur, mais pas au cortex préfrontal dorsolatéral, et une efficacité du sommeil améliorée, une diminution de la fréquence des réveils et une amélioration des symptômes de FM [171].

La crainte de la douleur et de l'activité physique signalée par presque 40 % des patients aux prises avec la FM, est associée à un accroissement de l'incapacité fonctionnelle, des manifestations dépressives et de l'intensité de la douleur, Il est donc essentiel de se pencher sur cet aspect afin de promouvoir l'adhésion aux recommandations en matière d'activité physique [172]. Les patients aux prises avec la FM ont identifié un plus grand nombre de problèmes que ceux qui souffrent de spondylarthrite ankylosante et se perçoivent comme étant plus fortement affectés par leur maladie [173]. L'attention portée à la douleur a été associée à une crainte accrue liée à la douleur et à une plus grande intensité de la douleur.

Recommandations :

- 18. On devrait faire la promotion des interventions visant à améliorer l'auto-efficacité afin d'aider les patients à composer avec les symptômes de fibromyalgie [Niveau 1 [168], Grade A].**
- 19. En regard de la détresse psychologique présente dans les cas de fibromyalgie, l'évaluation psychologique ou la consultation pourraient s'avérer bénéfiques pour cette clientèle [Niveau 5, Consensus]. De plus, on devrait sensibiliser les patients à reconnaître la présence de cette détresse**

et les informer de ses conséquences sur le bien-être [Niveau 3 [149], Grade D].

- 20. La TCC, même sur une courte période, est utile pour aider à atténuer la crainte inspirée par la douleur et l'activité physique [Niveau 1 [150, 151], Grade A].**

2.2.4 Activité physique

L'activité physique procure des bienfaits en ce qui a trait au bien-être global, à la capacité fonctionnelle ainsi qu'à la douleur, et elle constitue actuellement le premier élément recommandé dans le cadre d'un programme thérapeutique à composantes multiples [174-178]. Que ce soit de l'aérobic, de la musculation, des exercices aquatiques, ou des programmes de groupe ou à domicile, l'activité physique peut revêtir plusieurs formes. Lors d'une revue Cochrane de 16 essais cliniques, dont 7 étaient de bonne qualité, on a trouvé que l'activité aérobique supervisée avait un effet appréciable sur la capacité fonctionnelle physique et les symptômes de FM [176]. Les bienfaits des exercices de musculation n'ont pu être confirmés, car les études qui en traitaient avaient été classées comme étant de mauvaise qualité [174, 175]. Dans une méta-analyse de 45 études dont 10 répondaient aux critères d'admissibilité, l'activité physique, comprenant l'aérobic, la musculation, les exercices en piscine ainsi que les exercices à composantes multiples, a contribué à l'amélioration de la douleur à court terme, ce qui devra être confirmé dans le cadre d'études de long terme [179]. Les exercices aquatiques en association avec de l'enseignement ont montré un lien avec des composantes physiques et émotives de la FM, bien qu'on peut s'interroger à savoir si les bienfaits proviennent de l'aspect aérobic des activités presque toujours présent dans les exercices en piscine [180-185].

Un programme d'exercices de Pilates de 12 semaines a procuré un soulagement de la douleur par comparaison à un programme de relaxation. Par contre, cet effet n'a pas duré en raison du manque d'adhésion au traitement [186]. Le tai-chi qui comporte un volet physique et un volet mental convient parfaitement aux personnes qui souffrent de FM, alors qu'on a rapporté une amélioration de la capacité fonctionnelle et de la qualité de vie [187-189]. Lors d'une comparaison du yoga traditionnel avec la technique de yoga par massage « Tui Na », les améliorations ont persisté plus longtemps dans le groupe de yoga traditionnel [190].

En dépit du fait que les patients aux prises avec la FM rapportent une capacité fonctionnelle amoindrie, on a trouvé que leur capacité cardiorespiratoire était similaire à celle des témoins, portant à penser que les personnes souffrant de FM surestiment leur perception de l'effort [191]. La douleur musculaire subjective signalée par le patient est susceptible de nuire à la pratique optimale de l'activité physique [192]. Comme aucun programme d'exercices n'est supérieur aux autres, on devrait inciter les patients à sélectionner une activité, aquatique ou non, qui soit agréable, facile à suivre, pratique et abordable afin de favoriser l'adhésion.

Recommandation :

- 21. Les personnes qui souffrent de fibromyalgie devraient participer à un programme d'activité physique adapté de leur choix, afin de retirer les**

bienfaits globaux pour la santé et les répercussions possibles sur les symptômes de fibromyalgie [Niveau 1 [174-178, 184, 185], Grade A].

2.2.5 Les médecines douces et parallèles (MDP)

Certaines études font état d'un taux de recours aux MDP par les patients atteints de FM allant jusqu'à 90 % [193]. On peut regrouper les MDP en 4 grandes catégories, c'est-à-dire les produits par ingestion, les traitements administrés par un praticien, les interventions nutritionnelles et les thérapies de nature spirituelle. On dispose de peu de données appuyant l'efficacité de ce type d'interventions et la méthodologie des études qui traitent de ces approches est douteuse tout comme les résultats rapportés concernent de petites cohortes de patients. Dans le cadre d'une revue systématique qui incluait la recherche chinoise, Cao et coll. ont rapporté certains effets favorables d'une phytothérapie chinoise sur la diminution de la douleur dans les cas de FM par rapport à un traitement médicamenteux classique [194]. Cependant, la revue systématique effectuée par De Silva et coll. a révélé une insuffisance de faits venant étayer l'usage de produits de médecine douce par ingestion ou appliqués localement pour la prise en charge des symptômes de FM [195]. Par ailleurs, des études portant sur les traitements homéopathiques, souvent de mauvaise qualité, indiquent que le traitement ne peut pas être recommandé [196].

Le recours à l'acupuncture a été évalué dans le cadre d'au moins deux méta-analyses et trois revues systématiques sans toutefois conclure à un effet soutenu sur les symptômes de FM autre qu'un soulagement de la douleur à la suite du traitement [194, 197-200]. Par contre, lorsqu'elle est en association avec d'autres traitements qui comprennent l'activité physique et la prise d'antidépresseurs tricycliques, on a noté une amélioration de toutes les mesures de la douleur [201]. Comme pour le tai-chi, le Qigong qui prend son origine dans la médecine orientale, mais qui comporte des variantes dans le mode de respiration et de méditation a montré un certain effet pendant une période allant jusqu'à quatre mois chez un groupe de 57 patients atteints de FM [202]. La chiropratique, plus précisément les manipulations, n'a pas montré d'effet notable sur les symptômes de FM, mais pourrait être utile aux patients qui présentent des douleurs lombaires mécaniques [203, 204]. L'hydrothérapie, y compris les spas, la balnéothérapie et la thalassothérapie, a été évaluée par le biais d'au moins une méta-analyse et trois revues systématiques et a démontré des bienfaits à court terme sur la douleur et la qualité de vie liée à la santé (QVLS), bien que la plupart des études étaient de mauvaise qualité [180, 183-185]. Fait à noter, la plupart des programmes d'hydrothérapie comportent un volet d'exercice qui pourrait procurer des bienfaits appréciables [184].

Recommandations :

- 22. Les patients devraient être informés du fait que pour le moment, nous ne disposons pas de données probantes pour appuyer le recours aux médecines douces et parallèles (MDP) pour la prise en charge des symptômes de fibromyalgie, les bienfaits probables n'ayant pas été évalués adéquatement [Niveau 1 [194, 195, 200], Grade A].**
- 23. Les patients devraient être incités à divulguer leur usage de MDP au professionnel de la santé qui doit faire preuve de compréhension et de**

tolérance envers cet aveu et fournir l'information disponible fondée sur la recherche relative à l'efficacité et aux risques [Niveau 5, Consensus].

2.3 Traitements pharmacologiques

Le traitement qui cible les symptômes constitue une approche logique des choix pharmacologiques en raison de l'avantage attribuable au fait que les médicaments agissent sur plus d'un symptôme [111, 131]. Il existe un principe voulant que le programme thérapeutique idéal de la FM consiste en une combinaison de traitements, souvent à des doses inférieures à celles rapportées par les études, accompagné des bienfaits que procure l'adhésion. Le paradigme classique du traitement pharmacologique débute par l'usage de simples analgésiques et d'antidépresseurs tricycliques. Au nombre des autres traitements pharmacologiques, on compte d'autres antidépresseurs, la gabapentine, les agents dopaminergiques et les modulateurs du sommeil qui sont maintenant couramment utilisés. Tout traitement recommandé devrait faire l'objet de réévaluations fréquentes tout en exerçant une surveillance sur la persistance des bienfaits et les effets indésirables possibles, en particulier dans un contexte de polypharmacie. Les effets indésirables des produits pharmacologiques sont rarement graves ou susceptibles de menacer la vie, mais ils peuvent être insidieux et confondus avec des symptômes de FM surtout dans les cas d'usage d'opioïdes [205]. La gabapentine, les antidépresseurs et les analgésiques peuvent aggraver la fatigue; les opioïdes peuvent exacerber la dépression; les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opioïdes et les antidépresseurs peuvent avoir un impact sur les manifestations gastro-intestinales; et les opioïdes et les antidépresseurs peuvent aggraver les perturbations du sommeil. Un examen soigné de la pharmacothérapie, avec pour objectif la diminution de l'usage excessif de médicaments, a résulté en une meilleure évolution de la maladie dans le cas de patients aux prises avec la FM dans un cadre multidisciplinaire [206].

Recommandations :

- 24. Les médecins devraient identifier les symptômes les plus nuisibles afin d'orienter le traitement pharmacologique en fonction d'une approche ciblant les symptômes. Le choix pharmacologique idéal ciblera simultanément plusieurs symptômes et pourrait être constitué d'une combinaison de médicaments, auquel cas, il faudra tenir compte des interactions médicamenteuses [Niveau 5 [111, 131], Grade D].**
- 25. Les traitements pharmacologiques devraient être amorcés par de faibles doses suivies de hausses progressives et prudentes, en vue d'éviter les intolérances aux médicaments [Niveau 5 [131], Grade D], et suivis d'évaluations constantes en ce qui a trait à l'efficacité et à l'apparition des effets indésirables, tout en étant conscients que les effets indésirables attribuables aux médicaments peuvent présenter des similitudes avec les symptômes de fibromyalgie [Niveau 5, Consensus].**
- 26. Les médecins qui recommandent les médicaments pour la fibromyalgie, devraient avoir l'esprit ouvert et être conscients du grand éventail de produits offerts pour soigner ces symptômes, et ne devraient pas restreindre le traitement à une seule classe de médicaments [Niveau 5, Consensus].**

2.3.1 Traitements par analgésiques (acétaminophène et anti-inflammatoires non-stéroïdiens [AINS])

Bien que dans l'usage, il soit recommandé comme première étape selon l'échelle thérapeutique antalgique conçue par l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'acétaminophène n'a jamais été officiellement évalué dans les cas de FM, autrement que lorsqu'il est combiné au tramadol [207, 208]. Il s'agit généralement d'un médicament sécuritaire, mais la prudence est de mise en ce qui concerne l'hépatotoxicité lorsqu'on prend en continu des doses quotidiennes supérieures à 2 grammes. Lorsqu'il est combiné à un autre analgésique sous ordonnance, il peut être dangereux d'y ajouter des préparations d'acétaminophène offertes en vente libre [209, 210]. L'acétaminophène a un effet modulateur des enzymes COX-1, COX-2 et COX-3 du cerveau, agit sur l'inflammation neurogénique ou les mécanismes sérotonergiques et peut stimuler le système endocannabinoïde [211-214]. Sans égard au manque de données probantes, les patients délaissent l'acétaminophène au profit des AINS, ces derniers figurant parmi les médicaments les plus couramment utilisés [215-217]. Comme ils agissent surtout en périphérie, leur utilisation est peu logique, à l'exception peut-être, dans le cas du traitement d'une maladie concomitante telle que l'arthrose. Toutefois, il faut en surveiller la toxicité [218]. Afin de réduire les effets indésirables qui pourraient affecter les systèmes gastro-intestinal, rénal et cardiovasculaire, on devrait les prendre à la plus faible dose, pendant le plus court laps de temps possible [219-223].

Recommandations :

- 27. Conformément à la hiérarchie par paliers des antalgiques de l'Organisation mondiale de la santé, l'acétaminophène peut convenir à certains patients tout en s'assurant de s'en tenir à un dosage sécuritaire [Niveau 5, Consensus].**
- 28. Dans le cas où un AINS est recommandé, surtout en présence de maladies concomitantes comme l'arthrose, il devrait être utilisé à la plus faible dose et pendant la durée la plus courte possible, afin d'éviter l'apparition d'effets indésirables graves [Niveau 5 [218, 219], Grade D].**

2.3.2 Traitements à base d'opioïdes

Le tramadol, opioïde à mécanismes analgésiques multiples, est le seul à avoir fait l'objet d'études pour les cas de FM ayant démontré un effet favorable sur la douleur et la qualité de vie [208, 224]. Des essais cliniques portant sur le traitement de patients qui éprouvaient de la douleur non cancéreuse, y compris certains aux prises avec la FM, ont révélé que les opioïdes procurent un bon effet analgésique à court terme, en dépit du fait que les traitements sont souvent interrompus [225]. En raison du manque de preuves, aucune des versions précédentes des lignes directrices en matière de FM ne recommande l'usage des opioïdes [7, 9, 226].

Les opioïdes sont utilisés par environ 30 % des patients souffrant de FM et, selon un sondage réalisé par Internet, on considère qu'ils procurent le plus important soulagement des symptômes [205, 216]. Un lien a été établi entre les opioïdes et des conséquences psychosociales négatives, incluant le trouble psychiatrique labile, les antécédents d'abus d'alcool ou d'autres drogues, le chômage et les prestations d'invalidité [205]. Le rôle du système opioïde endogène, dans l'expression de la douleur dans les cas de FM, devrait être confirmé, car on dispose de rapports révélant aussi bien des baisses que des hausses

de la régulation des récepteurs opioïdes, des taux élevés d'enképhaline dans le liquide céphalorachidien ainsi qu'une réponse inconstante de la naltrexone, antagoniste des récepteurs opioïdes. [112, 227]. Lors d'une étude à laquelle participaient 20 femmes atteintes de FM, la naltrexone n'a pas eu d'effet appréciable sur la sensibilité à la douleur et l'humeur, de plus, aucune association n'a été établie avec des symptômes de sevrage des opioïdes signalés par le patient, laissant penser que le système des opioïdes endogènes joue un rôle modeste [227].

En pratique clinique, les opioïdes peuvent être indiqués pour certains patients soigneusement sélectionnés, mais la prudence est de rigueur. Les traitements devraient être amorcés avec la dose la plus faible d'agonistes des récepteurs opioïdes, comme la codéine ou le tramadol, avant de passer à des doses plus fortes d'opioïdes, et ce, en l'absence de données convaincantes. Les propriétés analgésiques de la codéine dépendent de la conversion de la morphine par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450, enzyme absente chez jusqu'à 10 % des personnes, ou encore du métabolisme ultrarapide, ce qui entraîne des effets toxiques [228].

Actuellement, le tramadol, le tapentadol et la méthadone sont des produits analgésiques à multiples actions. Le composé d'origine tramadol, agit sur la sérotonine et la norépinéphrine, alors que le tapentadol agit sur les récepteurs noradrénergiques. Le tramadol est principalement métabolisé par l'isoenzyme CYP 2D6 du cytochrome P450, alors que le tapentadol est métabolisé en un composant non actif par glucuronidation hépatique, minimisant les interactions médicamenteuses. Ces produits peuvent être utilisés pour le soulagement de la douleur en deuxième étape après l'acétaminophène, et avant de passer aux analgésiques opioïdes plus puissants.

La progression dans l'augmentation des ordonnances d'opioïdes a suivi une trajectoire parallèle à celle de l'abus d'opioïdes. Par ailleurs, des rapports font état d'un accroissement des décès attribuables à des surdoses, plus particulièrement lorsqu'ils sont pris en association avec de l'alcool ou des benzodiazépines [229-232]. Des lignes directrices portant sur l'utilisation sécuritaire et efficace des opioïdes, pourvues de mises en garde, ont été publiées par l'APS tout comme au Canada [233, 234]. Les médecins devraient adopter des pratiques responsables en matière d'ordonnances, prêter attention aux aspects physiques et psychologiques, et réévaluer constamment le rapport risques-bienfaits. On ne connaît pas entièrement les conséquences à long terme de l'usage chronique d'opioïdes, mais l'impact sur l'état émotif, les fonctions cognitives, les hormones ainsi que l'augmentation de la douleur attribuable à l'hyperalgie, doit faire l'objet de fréquentes évaluations [234]. Bien qu'un avantage est déjà accordé aux formules à libération prolongée, nous ne disposons pas de suffisamment de faits le confirmant.

Recommandations :

- 29. Une tentative avec les opioïdes, en débutant par un produit à faible dose comme le tramadol, devrait être réservée aux patients qui présentent des douleurs d'intensité modérée à forte, et qui n'ont pas été soulagés par le biais des autres approches thérapeutiques [Niveau 2 [208, 224], Grade D].**
- 30. L'usage d'opioïdes puissants est déconseillé et, de plus, les patients qui persistent à utiliser les opioïdes devraient démontrer une amélioration de**

la douleur et de la capacité fonctionnelle. Les professionnels de la santé doivent exercer une surveillance continue du maintien de l'efficacité, des effets indésirables et des comportements aberrants à l'égard des médicaments [Niveau 5 [233], Grade D].

2.3.3 Traitements à base de cannabinoïdes

L'usage clinique des cannabinoïdes en ce qui a trait au soulagement de la douleur demeure controversé [235, 236]. Le système endocannabinoïde a un effet modulateur sur l'inflammation et la douleur, par le biais de deux récepteurs des cannabinoïdes présents dans l'organisme. [237]. Au Canada, on peut obtenir les cannabinoïdes sous ordonnances, sous forme d'extrait à base de cannabis, administré par vaporisation ou ingestion, ou sous forme de comprimés comme le dronabinol et le nabilone. Les feuilles de cannabis, qu'elles soient fumées ou ingérées sont illégales, à moins de bénéficier d'une exemption de Santé Canada.

Un essai clinique de faible importance, comportant 40 patients, mené sur une période de 4 semaines, a établi un lien entre le nabilone et une amélioration de la douleur, de la capacité fonctionnelle ainsi que de l'anxiété, en comparaison avec le groupe ayant reçu le placebo. Par contre, le groupe sous nabilone a éprouvé un plus grand nombre d'effets indésirables [238]. Lors d'une étude visant à comparer le nabilone et l'amitriptyline pour le traitement des perturbations du sommeil, les deux produits ont affiché une performance similaire pour ce qui est du sommeil, mais n'ont pas eu de répercussions sur la douleur ou la qualité de vie, alors que plus d'effets indésirables ont été observés au sein du groupe du traitement aux cannabinoïdes [239]. Dans le cadre d'une revue systématique de 18 essais comparatifs randomisés portant sur la douleur chronique non cancéreuse, et dont 2 portaient sur la FM, l'effet analgésique des cannabinoïdes était supérieur à celui du placebo, et certains essais montraient également une amélioration du sommeil [236]. Les répercussions à long terme des cannabinoïdes, aux fins thérapeutiques, dans les cas de FM ne sont pas connues.

Recommandation :

31. L'essai d'un traitement pharmacologique de cannabinoïdes sous ordonnance pourrait être envisagé pour un patient aux prises avec la fibromyalgie, particulièrement en situation de perturbations appréciables du sommeil [Niveau 3 [236, 238, 239], Grade C].

2.3.4 Antidépresseurs à effet modulateur sur la douleur

Dans les cas de FM, les médicaments antidépresseurs ont un effet sur la douleur qui est indépendant de leur effet sur l'humeur, et ce, en agissant sur le contrôleur inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) par le biais d'un accroissement des taux de sérotonine et de norépinéphrine [111]. Ciblant au départ les antidépresseurs tricycliques (ATC) ainsi que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, une étude récente a notamment porté sur les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-norépinéphrine [240-248]. Récemment, deux méta-analyses, ont révélé un effet avantageux sur la douleur, les troubles du sommeil, la fatigue et le bien-être général de patients aux prises avec la FM.

[240, 242]. Pour certains, le terme « antidépresseur » revêt un caractère de stigmatisation ou de préjugé, ainsi, l'expression « modulateur de la douleur » a été proposée [249].

Les ATC à dosage plus faible que celui utilisé pour soigner la dépression, constituent la pierre angulaire du traitement pharmacologique de la FM. Les résultats d'une méta-analyse de 21 essais cliniques, dont 16 portaient sur les ATC, ont révélé que ces derniers amenaient une amélioration du sommeil plus appréciable que celle apportée par les placebos, mais avaient peu d'impact sur les autres symptômes. [240]. Dans le cadre d'une récente revue systématique de 10 études portant sur les ATC, l'efficacité à court terme, c'est-à-dire jusqu'à huit semaines, de doses plus faibles par rapport aux doses plus fortes, sur la douleur, le sommeil, la fatigue ainsi que l'impression globale du patient et du médecin, a été observée. [245]. L'amitriptyline, peu coûteuse et inscrite à la liste des médicaments, demeure une option raisonnable, mais restreinte en raison des effets indésirables anticholinergiques et antihistaminiques (ex. : sécheresse de la bouche, gain de poids et somnolence) ainsi que des questions relatives à la persistance de l'efficacité à long terme [245]. La nortriptyline est moins efficace que l'amitriptyline [250]. Les coûts attribuables à l'utilisation des ressources étaient moindres chez les personnes ayant reçu une ordonnance d'ATC en comparaison avec la prégabaline [25].

La cyclobenzaprine, relaxant musculaire dont la structure est semblable à celle des ATC, a montré des bienfaits modestes sur l'amélioration générale, avec un rapport de cote (RC) de 3,0 (IC 95 % 1,6-5,6) [251]. À des doses variant de 1 à 4 mg, à prendre au coucher, on a noté une amélioration de la physiologie du sommeil, de la fatigue ainsi que des symptômes de dépression [24].

La manifestation des effets indésirables liés aux ATC a mené à l'évaluation d'autres antidépresseurs. La méta-analyse de 26 études portant sur les antidépresseurs dans les cas de FM, 14 sur l'amitriptyline, 12 sur les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (paroxétine (5), fluoxétine (4), citalopram (2), sertraline (1)), et 3 sur les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline (duloxétine (2), milnacipran (1)), a révélé que tous les produits, à l'exception du citalopram, avaient un effet bénéfique sur la douleur, la fatigue, la dépression et la qualité de vie [248]. Lors d'une méta-analyse subséquente du même groupe, qui portait sur 18 essais comparatifs randomisés, d'une durée médiane de 8 semaines (écart 4 à 28), l'ampleur de l'effet sur la diminution de la douleur était plus apparente pour les ATC, alors que les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, ont montré une l'ampleur de l'effet plus modeste. [243]. Aucun essai comparatif randomisé de qualité n'a porté sur la venlafaxine dans les cas de FM. La venlafaxine est un produit qui, à faible dose, agit principalement sur la sérotonine, et à plus forte dose, sur la norépinephrine, indiquant des bienfaits probables. [138].

La duloxétine, seul antidépresseur approuvé par Santé Canada pour le traitement de la FM, et le milnacipran, non offert au Canada, sont des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, agissant sur la douleur et la capacité fonctionnelle chez les gens souffrant de FM. Pour ce qui est de la duloxétine, l'impact sur la douleur était indépendant de l'impact sur l'humeur, et des réactions ont été observées en huit semaines [252, 253]. Dans le cadre d'une revue systématique Cochrane de trois études, la duloxétine, à une dose quotidienne de 60 mg ou 120 mg, s'est avérée efficace pour le

soulagement de la douleur sur une période de 12 à 28 semaines [244]. Lors de l'étude de la duloxétine sur une période d'un an, peu d'effets indésirables sérieux ont été observés, mais 29 % des patients ont éprouvé des inconvénients gênants, tels des nausées, des céphalées, de la sécheresse buccale ainsi que de l'insomnie, ce qui a entraîné l'arrêt du traitement chez 16 à 20 % des patients [244, 254]. Sans égard à l'âge, le risque de suicide chez les patients sous traitement antidépresseur, devrait être reconnu. Bien que le syndrome sérotoninergique soit rare, une surveillance étroite doit être exercée, en particulier lorsque les antidépresseurs sont donnés en association avec d'autres agents, comme le tramadol, dont l'action vise à élever les taux de sérotonine.

Dans un contexte d'équivalence globale de l'effet sur les symptômes, on doit prendre en considération les aspects liés aux effets indésirables ainsi que les coûts. Lors de l'examen des facteurs déterminant l'amorce d'un traitement médicamenteux, à partir d'une base de données comprenant 120 000 patients aux prises avec la FM, les ATC, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, la duloxétine, le tramadol ainsi que la gabapentine ont été amorcés à proportion presque égale chez 5 % des personnes, la prégabaline chez 9 % des patients, et les opioïdes autres que le tramadol, chez 60 % des personnes [255]. Un lien a été observé entre l'amorce d'un traitement à la duloxétine et la prise antérieure de prégabaline [255].

Recommandations :

- 32. On devrait expliquer aux patients qui souffrent de fibromyalgie, les effets modulateurs de la douleur attribuables aux antidépresseurs, afin de dissiper la notion voulant qu'il s'agisse d'un symptôme d'origine psychologique [Niveau 5 [249], Grade D].**
- 33. Toutes les classes de médicaments antidépresseurs, y compris les ATC, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine ainsi que les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine-noradrénaline, peuvent servir au traitement de la douleur et autres symptômes chez les patients atteints de fibromyalgie [Niveau 1 [243, 248], Grade A], le choix étant déterminé par la présence de données appuyant l'efficacité, la connaissance du médecin, les caractéristiques relatives au patient ainsi que l'attention portée au profil d'effets indésirables [Niveau 5, Consensus].**

2.3.5 Anticonvulsivants avec effet modulateur de la douleur (médicaments α 2- δ ligand)

L'effet analgésique des anticonvulsivants est reconnu depuis les années 70, les premiers rapports faisant état de l'usage de la carbamazépine pour le traitement de la douleur faciale [256]. Par la suite, leur effet sur la douleur neuropathique a déclenché la tenue d'études portant sur la FM. Bien que leur mécanisme d'action demeure imprécis, ces médicaments ont un effet neuromodulateur, qui vise à atténuer l'excitabilité neuronale [257]. Ils agissent sur divers sites, incluant les canaux ioniques sensibles à la tension, les canaux ioniques sensibles à un ligand, les récepteurs du glutamate et N-méthyl-D-aspartate (NMDA), ainsi que les récepteurs de l'acide gamma aminobutyrique (GABA) et de la glycine [258]. Les neurotransmetteurs inhibiteurs GABA, servent de structure modèle au développement des gabapentinoïdes

(médicaments α 2- δ ligand), notamment la gabapentine et la prégabaline, en dépit du fait qu'aucune ne se lie efficacement aux récepteurs GABA.

Les gabapentinoïdes, classés anticonvulsivants de deuxième génération, se sont avérés cliniquement efficaces pour le traitement de la FM, malgré une signifiante clinique modeste [259-261]. Moore rapporte que seule une minorité de patients bénéficieront d'un effet appréciable, alors que la majorité retirera des bienfaits moyens [262]. L'analyse de 127 essais comparatifs randomisés, dont cinq études soumises à une méta-analyse, fait état de données appuyant fortement une diminution de la douleur ainsi qu'une amélioration du sommeil et de la qualité de vie, en ce qui concerne la gabapentine et la prégabaline, sans lien avec les effets anxiolytiques [259]. L'impact sur la fatigue et l'anxiété s'est avéré de moindre importance.

La gabapentine et la prégabaline sont bien absorbées suite à l'administration par voie orale, démontrent une bonne biodisponibilité, et sont excrétées sans altération par les reins, ce qui nécessite un ajustement de dosage en présence de déficience rénale [263]. On note la possibilité de quelques effets indésirables graves ou interactions médicamenteuses, dont les altérations cognitives, la prise de poids et l'œdème, qui parfois mènent à un abandon du traitement ou nuisent à l'atteinte de la dose optimale. Les doses élevées de prégabaline, utilisées dans le cadre d'essais cliniques et recommandées sur les listes de médicaments (300, 450, 600 mg/jour), sont rarement utilisées en pratique clinique. La prégabaline, en monothérapie, à des doses quotidiennes de 450 mg, mais non de 300 ou 600 mg, a entraîné un soulagement de la douleur ainsi qu'une amélioration de l'évaluation générale, de la capacité fonctionnelle et du sommeil [26]. Les données provenant d'une base de données administratives américaines de réclamations, révèlent que la dose quotidienne moyenne de prégabaline, est passée de 150 mg à l'instauration du traitement, à environ 300 mg sur une période de 12 mois [264]. Un lien a été établi entre une nouvelle ordonnance de prégabaline et une diminution du recours au AINS, aux anticonvulsivants et autres traitements combinés, alors que la gabapentine a montré un lien avec une augmentation du nombre d'ordonnances pour des opioïdes, des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, des anticonvulsivants, des benzodiazépines ainsi que des produits pour application topique [265].

Recommandation :

- 34. L'effet modulateur de la douleur relié à l'usage des médicaments anticonvulsivants, devrait être expliqué et le traitement devrait être entrepris à la plus faible dose possible, suivie d'un ajustement à la hausse, tout en surveillant l'apparition d'effets indésirables [Niveau 1 [259, 261, 262], Grade A].**

2.3.6 Autres agents pharmacologiques

Même s'ils en sont seulement au stade préliminaire du processus de confirmation par des preuves, de nouveaux agents pharmacologiques, ayant chacun leur propre mécanisme d'action, semblent prometteurs pour la prise en charge de la douleur dans les cas de FM. Les classes de médicaments dont il est question, sont les agents dopaminergiques, l'oxybate de sodium, les agonistes des récepteurs 5-hydroxytryptamine₃ ainsi que les agonistes des récepteurs N-méthyl D-aspartate (NMDA).

Les médicaments antiparkinsoniens, qui ont pour effet d'augmenter les taux de dopamine, s'avèrent efficaces pour le traitement du syndrome des jambes sans repos, manifestation souvent présente dans les cas de FM. Suite à l'étude du pramipéxole, à une dose quotidienne de 4,5 mg, auprès 60 patients aux prises avec la FM, une diminution de la douleur chez le tiers des cas a été observée. Cependant, les effets indésirables de nature gastro-intestinale qui y sont associés nuisent à l'adhésion au traitement [266]. Par ailleurs, le terguride, agoniste partiel de la dopamine, n'a montré aucun bienfait additionnel après comparaison avec le placebo, dans le cadre d'une étude comprenant 99 patients [267]. Des troubles de contrôle des impulsions ont été rapportés en lien avec l'usage de ces agents [268].

L'acide gamma-hydroxybutyrique (GHB), produit physiologiquement, et vraisemblablement synthétisé à partir de l'acide GABA présent dans les neurones, a une action agoniste à deux points distincts [269]. La fixation au récepteur GHB lui confère un effet stimulant, alors que la fixation au récepteur GABA_B produit un effet inhibant. Le GHB a une action biphasique sur la libération de la dopamine, alors que de fortes concentrations vont inhiber la libération des récepteurs GABA_B, et à l'inverse, de faibles concentrations, vont stimuler la production de dopamine par les récepteurs GHB, expliquant le cycle de sédation et d'excitation subséquente, ainsi que les propriétés de pharmacodépendance. Dans le cadre d'une étude menée auprès de 188 patients souffrant de FM, qui recevaient l'oxybate de sodium, des bienfaits sur la douleur et la qualité du sommeil ont été observés de même qu'une bonne tolérance, à l'exception de nausées et d'étourdissements signalés par le tiers des sujets. Cependant, il subsiste des inquiétudes quant à l'usage à long terme et le potentiel de pharmacodépendance. [270]. L'amélioration du sommeil observée suite à l'usage de l'oxybate de sodium pourrait être attribuable à la diminution de l'intrusion d'ondes alpha, à un allongement du sommeil à ondes lentes, ainsi qu'à une stimulation de la sécrétion de l'hormone de croissance [271]. La FDA n'a pas donné son aval quant à l'utilisation de ce traitement dans les cas de FM, en raison des risques de pharmacodépendance. [272].

Le dolasétron, antagoniste du récepteur 5-hydroxytryptamine₃ (5-HT₃), administré mensuellement par perfusion, pendant trois mois, a contribué à atténuer l'intensité de la douleur [273]. Évalué dans le cadre de deux études, le tropisétron, antagoniste sélectif compétitif du récepteur 5-HT₃, a apporté un soulagement de la douleur à court terme [274, 275]. À l'inverse, la ritansérine, antagoniste du récepteur 5-HT₂, a eu un effet sur des symptômes clés de la FM sur une période dépassant 16 semaines [276].

Aucune étude n'a porté sur les antagonistes des récepteurs NMDA pour le traitement de la FM, incluant la kétamine, la dextrométhorphanne, l'amantadine, la mémantine et la méthadone, toutes des substances actives médicamenteuses visant le soulagement de la douleur chronique. Lors de l'étude des mécanismes de la douleur dans les cas de FM, suite à l'utilisation de la kétamine, un certain nombre de patients ont démontré une réduction des douleurs locales correspondant à des régions précises, ce qui appuie la notion d'hypersensibilisation centrale [277]. Les effets indésirables de nature cognitive et psychologique de la kétamine, écartent pour le moment, la possibilité de son utilisation dans les cas de FM.

Il est possible dans le cas de la FM, que les stimuli générateurs de la douleur périphérique accentuent la sensibilité. La lidocaïne, anesthésique actif à application locale, agissant sur les canaux calciques, a été testée sous forme d'injection locale ainsi que par voie intraveineuse. Des injections locales administrées dans la région trapézoïde, ont abaissé le seuil de douleur locale, alors que la lidocaïne administrée par voie intraveineuse, a entraîné un effet mitigé sur la douleur auprès de 75 patients ayant fait l'objet d'un suivi de quatre semaines [278, 279]. Lorsque les injections aux points gâchettes et aux articulations, ainsi que les techniques de libération myofasciale, ont été mises à l'épreuve, l'atténuation de la douleur a persisté pendant trois semaines [280, 281]. Il apparaît alors pertinent de porter attention aux facteurs locaux, dans le contexte de l'approche thérapeutique en matière de FM. Les injections de toxine botulinique de type A, ont fait l'objet d'une étude pilote sans contrôle, qui a abouti à des conclusions contradictoires en ce qui concerne l'efficacité [282, 283].

Parmi les substances actives médicamenteuses restées sans effet dans les cas de FM, on note la déhydroépiandrostérone chez les femmes ménopausées, l'interféron alpha humain, ainsi que l'antiviral valacyclovir [284-286]. Les injections d'hormone de croissance, ayant fait l'objet d'une évaluation dans le cadre de deux études, ont entraîné l'amélioration globale des symptômes, mais les craintes relatives à l'innocuité ainsi qu'aux coûts écartent la possibilité que son utilisation soit recommandée [287, 288].

Deux études respectivement de 41 et 33 patients, font état d'une amélioration du sommeil subjectif, suite à l'utilisation de zopiclone, sans changements apparents à la polysomnographie [289, 290]. De très faibles doses de cyclobenzaprine ont favorisé la prolongation de la période de sommeil réparateur, tout en procurant un soulagement de la fatigue et de la douleur [24]. On pourrait penser qu'une thérapie combinée, constituée de ténoxycam et bromazépan, ait eu un effet dans les cas de FM, bien qu'une étude comportant 164 patients suivis pendant huit semaines n'ait révélé aucune différence significative par rapport au placebo [291]. La quétiapine, agent antipsychotique atypique de deuxième génération, habituellement utilisée pour ses propriétés soporifiques, sans toutefois que cet emploi soit conforme, a entraîné une diminution des raideurs et de la fatigue comme l'indiquait le *Fibromyalgia Impact Questionnaire*, mais non de la douleur [292]. La mélatonine dont l'utilisation vise à favoriser le sommeil a été évaluée dans le cadre d'une étude pilote de quatre semaines à laquelle 21 patients participaient. Les résultats font état d'une certaine amélioration [293].

Les substances actives médicamenteuses mentionnées ci-dessus ont en commun le manque de preuves concrètes permettant de valider ou d'invalider leur utilisation dans les cas de FM. Des essais comparatifs randomisés, bien conçus, devront être menés afin de fournir les données probantes visant à appuyer leur utilisation.

Recommandation :

- 35. Les médecins devraient savoir, que seules la prégabaline et la duloxétine, sont approuvées par Santé Canada pour la prise en charge des symptômes de la fibromyalgie, et que toutes les autres thérapies pharmacologiques représentent des produits dont l'emploi est non conforme [Niveau 5, Consensus].**

SECTION 3 : l'évolution de l'état de santé

3.1 Quel devrait être le suivi des patients aux prises avec la FM?

Le suivi clinique optimal des patients aux prises avec la FM repose sur le bon jugement clinique. Les consultations pour soins de santé seront plus fréquentes au début du traitement, pour ensuite s'atténuer lorsque le programme thérapeutique atteindra une stabilité. Par ailleurs, dans un contexte clinique, le critère idéal de mesure de l'utilisation des ressources est toujours inconnu. Bien que le soulagement de la douleur demeure l'élément prédominant, l'évolution des autres symptômes peut revêtir une importance égale et doit être considérée. Un indice de gravité des symptômes de FM récemment proposé devra faire l'objet d'évaluations en contexte clinique afin d'en établir la sensibilité aux changements [294].

Les objectifs thérapeutiques étant la diminution des symptômes et l'accroissement de la capacité fonctionnelle, l'amélioration des symptômes seule nécessite une réévaluation des traitements, car les effets indésirables peuvent jouer un rôle dans l'incapacité fonctionnelle, ou encore, d'autres facteurs tels qu'une faible motivation du patient. Il est donc essentiel d'insister sur l'adoption d'objectifs réalistes en matière d'évolution de l'état de santé.

Tout nouveau symptôme doit être évalué du point de vue clinique et, le cas échéant, par le biais d'épreuves adéquates et les professionnels de la santé devraient user de prudence avant d'attribuer un nouveau symptôme à la FM. De même, on doit faire preuve de circonspection lorsqu'il s'agit de procéder à des examens supplémentaires et s'assurer qu'ils reposent sur des principes cliniques solides. De manière générale, les patients souffrant de FM, sont soumis à plus d'exams, et génèrent des coûts en soins de santé plus élevés que l'ensemble de la population. Il faut donc s'abstenir de procéder à un trop grand nombre d'exams qui pourraient s'avérer inutiles [5, 6, 295].

Recommandations :

- 36. Le suivi clinique devra reposer sur le jugement du médecin ou de l'équipe soignante et comportera généralement des visites plus rapprochées au début de la prise en charge, et ce jusqu'à la stabilisation des symptômes. [Niveau 5, Consensus].**
- 37. Dans le contexte du suivi continu d'un patient atteint de fibromyalgie, toute nouvelle manifestation symptomatique devrait faire l'objet d'une évaluation clinique afin d'éliminer la possibilité que ce symptôme soit attribuable à une autre maladie [Niveau 5, Consensus].**

3.2 Quels sont les paramètres de prévision de l'évolution de l'état de santé dans les cas de FM?

Il n'existe actuellement aucun paramètre de prévision fiable de l'évolution de l'état de santé ou de la réponse à la thérapie chez les patients aux prises avec la FM. Dans le cadre d'une seule étude, la réponse suite à l'amorce d'un traitement de duloxétine à la première ou la deuxième semaine expliquait la persistance de la réponse pendant 3 mois, indiquant que la réponse précoce à ce médicament pourrait constituer un indicatif de l'impact de cette thérapie [296]. Contrairement à la croyance populaire, l'évolution de l'état de santé

n'est pas désastreuse pour la majorité des patients en dépit du fait que les symptômes persistent et varient au fil du temps selon des durées documentées allant jusqu'à sept ans [12, 13].

Des données sur le suivi de patients dans le cadre d'études de communautés, ont révélé une évolution favorable de l'état de santé, et certaines études ont même conclu à une résolution des symptômes, plus précisément dans les cas d'apparition récente [12, 297-299]. Par ailleurs, les données d'une étude de communautés réalisée en Angleterre appuient ces faits, alors qu'elles font état de 65 % des sujets qui ont vu une amélioration de leur état de santé sur une période de deux ans [300]. Bien qu'il existe un lien entre les répercussions précoces sur la santé et la FM, aucune étude n'a été en mesure d'établir qu'elles constituaient une valeur explicative de la réponse au traitement [127]. Certains auteurs ont fait état d'une évolution de l'état de santé défavorable chez des patients dont la FM est apparue suite à un traumatisme [130, 301]. La FM influence la qualité de vie liée à la santé sous plusieurs angles; du point de vue de la capacité fonctionnelle ainsi que de la santé émotionnelle et psychologique [302]. Au nombre des facteurs susceptibles de moduler l'évolution de l'état de santé, on note les traits de personnalité comme le névrosisme et la tendance à dramatiser, un faible locus de contrôle, la dépression non maîtrisée et l'obésité grave [303, 304].

Dans des études menées en Europe, on a trouvé que la confirmation d'un diagnostic de FM influençait avantageusement les coûts globaux en soins de santé [6]. En outre, pour ce qui est du patient, le diagnostic final n'entraîne pas de répercussions défavorables sur l'évolution de l'état de santé, mais contribue plutôt à rassurer et favorise l'adhésion à une prise en charge optimale des soins de santé [95]. Une seule étude fait état de l'amélioration de l'évolution de l'état de santé suite à la diminution de l'usage abusif de produits pharmacologiques [206].

Recommandations :

- 38. Les patients devraient être informés que l'évolution de l'état de santé chez plusieurs personnes est favorable, même si au fil du temps les symptômes de fibromyalgie sont modulés par un cycle d'exacerbation et de latence [Niveau 3 [297-299], Grade B].**
- 39. On devrait offrir aux patients qui ont subi au cours de leur vie des traumatismes qui ont altéré leur bien-être psychologique, et qui n'ont pas été pris en charge efficacement, un soutien approprié en vue de favoriser l'atteinte des objectifs en matière d'évolution de l'état de santé [Niveau 5, Consensus].**
- 40. Les médecins devraient être à l'affût de facteurs tels que la passivité, le faible locus de contrôle interne et la présence d'un trouble de l'humeur, car ces derniers nuisent à une bonne évolution de l'état de santé [Niveau 5, Consensus].**

3.3 Quels sont les critères d'évaluation utiles au suivi des patients atteints de FM?

Quel que soit l'outil de mesure, celui-ci devra être fiable et valable, facile d'utilisation, et en mesure d'exprimer l'évolution au fil du temps. En général les médecins font preuve de

réticence en ce qui concerne l'utilité de questionnaires pour le suivi des patients en pratique clinique.

L'approche de médecine narrative ou les résultats de l'échelle PGIC (*Patient Global Impression of Change*), mesurés selon une échelle Likert en 7 points, dont 1 équivaut à « bien pire » et 7 à « beaucoup mieux », sont des outils d'évaluation simples et pratiques à utiliser en milieu clinique. [305, 306]. Le fait de documenter les objectifs du patient ainsi que leurs niveaux d'atteinte constitue une approche compréhensible pour le patient [109]. Les questionnaires utilisés portent sur l'évaluation de la capacité fonctionnelle, notamment le FIQ (*Fibromyalgia Impact Questionnaire*), le FIQR (*Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire*), le HAQ (*Health Assessment Questionnaire*) tout comme d'autres outils visant à mesurer la douleur, le sommeil, la fatigue et la dépression [307-310]. La mesure des points sensibles douloureux ou de l'intensité de la douleur n'offre pas de pertinence d'un point de vue clinique, ou de fiabilité comme outil de mesure de l'évolution de l'état de santé [58].

3.3.1 Exemples d'outils d'évaluation de la capacité fonctionnelle, de l'état de santé général et de la qualité de vie

Divers questionnaires conçus spécialement pour la FM, ont été utilisés surtout dans un cadre de recherche et conviennent moins dans un contexte de soins aux patients.

1. Le *Fibromyalgia Impact Questionnaire* (FIQ) est un instrument propre à la maladie qui mesure la qualité de vie chez les patients souffrant de FM [308]. Un changement de 14 % au FIQ signifie une différence clinique significative de l'état de santé [311]. Sa marque est compliquée à compiler, il comporte des questions qui peuvent ne pas être pertinentes aujourd'hui et ne traite pas de la cognition.

2. Une version modifiée du FIQ, appelée FIQR (*revised FIQ*) peut être remplie en deux minutes. Sa marque est plus simple à compiler que celle du FIQ, et il comprend des questions qui traitent de cognition, de sensibilité à l'environnement, d'équilibre et de douleur à la pression [307]. Il a démontré une fiabilité acceptable et une bonne adéquation par rapport au FIQ original et au questionnaire générique SF-36 de l'état de santé.

3. L'échelle de gravité de la FM, outil de mesure issu de la version révisée des critères de diagnostic, n'a pas encore été évaluée dans le cadre d'essais cliniques. Ce questionnaire simple, dont la marque peut atteindre 31, permet de confirmer qu'un patient souffre de FM lorsqu'il obtient une marque de 13 ou plus [294].

4. Les outils de mesure de la qualité de vie chez les patients atteints de FM tel que le SF-36, montrent toujours un impact appréciable, mais leur utilisation n'est pas adaptée à la pratique clinique courante [312].

3.3.2 Exemples d'outils d'évaluation de la douleur

On dispose de plusieurs outils d'évaluation de la douleur pour les cas de FM et il est essentiel de reconnaître que la douleur est une composante isolée de cette maladie et qu'elle ne doit pas être la seule à faire l'objet d'une évaluation.

1. L'échelle numérique (EN) de la douleur (0 = absence de douleur et 10 = douleur maximale imaginable) et l'échelle visuelle analogue (EVA) sont des outils d'évaluation simples et validés. Ces échelles ne portent pas sur d'autres paramètres liés à la douleur comme la qualité, le fonctionnement au quotidien et le moment d'apparition de la douleur [313, 314]. On considère comme significatif, un changement de 30 % à la marque de la douleur [315].

2. Les diagrammes qui reflètent la douleur corporelle permettent d'identifier la répartition de la douleur en dépit du fait que dans les cas de FM, la douleur revêt un caractère de fluidité et qu'elle se déplace parfois d'heure en heure, de jour en jour, ou de semaine en semaine. Les diagrammes de la douleur dressent un portrait des sites de douleur, mais ne tiennent pas compte de l'intensité, la qualité et la variabilité au fil du temps [316].

3. Décompte des points sensibles douloureux : bien qu'ayant précédemment servi de critère d'évaluation, le décompte des points sensibles douloureux montre une faible corrélation avec l'état de santé général du patient et on devrait s'abstenir d'y avoir recours. En outre, lors de l'exécution aléatoire d'une dolorimétrie objective, la corrélation avec le rapport objectif s'est avérée plus forte. [317].

Recommandations :

- 41. Il est possible de mesurer l'évolution de l'état de santé par une approche de médecine narrative ou à l'aide du PGIC (*patient global impression of change*) sans avoir recours à des questionnaires plus complexes [Niveau 3 [305, 306], Grade C].**
- 42. Les objectifs du patient ainsi que leurs niveaux d'atteinte devraient être documentés et servir d'approche de suivi de l'évolution de l'état de santé [Niveau 5, Consensus].**
- 43. L'examen des points sensibles douloureux ne devrait pas servir de critère d'évaluation [Niveau 3 [58], Grade C].**

3.4 Quelles sont les recommandations d'usage en ce qui a trait à l'emploi?

La capacité à occuper un emploi chez les personnes souffrant de FM est sujette à controverse du fait qu'il est ardu de concilier le rapport subjectif de l'incapacité fonctionnelle avec une personne qui apparaît plutôt en bonne santé. Aux États-Unis, jusqu'à 35 % des patients aux prises avec la FM reçoivent des prestations d'invalidité [318].

Les patients atteints de FM qui occupent un emploi, éprouvent généralement des symptômes moins graves et bénéficient d'une meilleure qualité de vie que ceux qui sont sans emploi, en l'absence toutefois de données confirmant que le fait d'occuper un emploi influence favorablement l'état de santé [319, 320]. Ces conclusions ont été confirmées lors d'une étude longitudinale dans le cadre de laquelle des patients ont été suivis pendant plus de cinq ans [321]. En conséquence, il peut être présomptueux de

croire que la gravité des symptômes constitue un élément déterminant de la capacité à occuper un emploi, des jours de travail manqués et de la perte de productivité, mettant en cause un fardeau de la maladie considérable. [322]. Par rapport à des personnes aux prises avec la PR, celles souffrant de FM ont rapporté un plus grand nombre de jours d'invalidité de court terme, mais les coûts moyens liés à l'absence du travail étaient semblables pour les deux affections [323].

L'étalement, lorsqu'il est appliqué au monde du travail, pourrait favoriser le maintien en emploi [143]. Des ajustements précis raisonnables de l'environnement de travail pourraient s'avérer bénéfiques [144]. Bien que les exigences physiques et psychologiques d'un emploi jouent un rôle dans le maintien en emploi ou l'éventuel retour en emploi, la situation de vie, l'attitude du patient ainsi que son aptitude à agir sur les paramètres liés à l'emploi sont autant de facteurs déterminants [324]. Deux études, l'une d'une combinaison d'activité physique et d'approches cognitives, et l'autre de la condition physique, ont révélé que ces éléments constituaient des facteurs déterminants du retour au travail [325, 326]. La constance de l'horaire favorisera l'adoption d'une routine des activités et des habitudes de sommeil. Dans le cadre d'une enquête exécutée par Internet, auprès de patients atteints de FM, un lien a été établi entre une capacité fonctionnelle accrue et un plus jeune âge, un niveau de scolarité plus élevé, des manifestations moins fréquentes de fatigue, une consommation moindre de médicaments et la pratique plus assidue de l'activité physique [327]. Dans le cadre d'un plan thérapeutique multidisciplinaire espagnol, un locus de contrôle ciblant la douleur, assorti d'attentes favorables, s'est avéré être un bon indicateur prévisionnel du retour au travail [140]. La perception du patient de ses limitations physiques constituait un meilleur indicateur du statut en emploi que les symptômes affectifs ou la douleur [328]. Bien que l'on considère le retour au travail comme étant la résultante idéale en matière d'économie de la santé, ce n'est vraisemblablement pas réaliste pour plusieurs femmes aux prises avec la FM qui sont déjà des personnes au foyer [326].

Recommandations :

- 44. L'évolution de l'état de santé étant généralement moins favorable chez les gens sans emploi, les médecins devraient inciter les patients à demeurer en emploi et, lorsque nécessaire, faire des recommandations visant la conservation d'un niveau de productivité optimal [Niveau 3 [321], Grade C].**
- 45. Les patients aux prises avec la fibromyalgie, qui sont en congé de maladie depuis longtemps, devraient être encouragés à participer à un programme de réhabilitation adapté, visant l'amélioration de la capacité fonctionnelle et, si possible, le retour en emploi [Niveau 5 [326], Grade D].**

3.5 Comment peut-on limiter les coûts liés aux soins de santé lorsqu'on soigne des patients aux prises avec la FM?

La FM est une maladie générant des coûts directs et indirects de soins de santé substantiels. On rapporte que ces coûts sont équivalents à ceux engendrés par les soins aux personnes souffrant de douleurs lombaires et de polyarthrite rhumatoïde, mais supérieurs à ceux générés par les soins aux personnes atteintes de spondylarthrite ankylosante [323, 329]. En 1997, aux États-Unis, on rapporte que les coûts attribuables à

l'utilisation des services par un patient atteint de FM dépassaient 2000 \$, et étaient de l'ordre de 4000 \$ annuellement au Canada et en Europe [5, 295, 330, 331]. Sur une période de 12 mois, les coûts de soins de santé étaient trois fois plus élevés chez les patients atteints de FM que chez d'autres patients sélectionnés au hasard [332].

Les approches thérapeutiques visant la diminution des coûts de soins de santé n'ont pas souvent fait l'objet d'études. Le soutien social, avec ou sans composante éducative, n'a pas contribué à la diminution des coûts lorsqu'on l'a comparé à un groupe témoin sur une période d'un an [333]. Les coûts de soins de santé dans les cas de FM, sont plus substantiels lorsque l'approche thérapeutique est exempte de médicaments, affichant des chiffres trois fois plus élevés que les traitements pharmacologiques [330]. Même dans un cadre de soins de premier recours, les patients aux prises avec la FM, ont occasionné des coûts annuels plus élevés, en comparaison avec une population de référence de patients ne souffrant pas de FM [334]. Cela est particulièrement vrai, dans le cas de patients aux prises avec la FM, présentant des affections concomitantes [335]. La présence de la dépression chez les personnes atteintes de FM, aboutit à un recours plus imposant aux soins de santé, entraînant une augmentation moyenne des prestations de l'employeur allant jusqu'à 9000 \$, montant qui est supérieur à celui versé dans les cas de FM ou de dépression seules [336].

Au Royaume-Uni, à l'aide d'analyses de prédiction des coûts, sur une période de quatre ans, on a déterminé qu'un diagnostic de FM contribuait à une diminution des coûts de soins de santé et de l'utilisation des ressources, ceci étant attribuable à un moins grand nombre d'examen et d'épreuves d'imagerie, une consommation moindre de médicaments ainsi qu'une diminution des orientations vers des médecins spécialistes et des consultations en médecine de premier recours [82].

Recommandation :

- 46. Chez les personnes qui souffrent de fibromyalgie, il est essentiel de reconnaître les autres maladies concomitantes comme la dépression, et d'en assurer la prise en charge en vue d'abaisser les coûts de soins de santé [Niveau 3 [335, 336], Grade C].**

Conclusion

La FM est un syndrome reconnu affectant environ un million de Canadiens. En l'absence d'épreuves de laboratoire de confirmation, le diagnostic est cliniquement fondé sur le symptôme prédominant qu'est la douleur, autour de laquelle gravitent des symptômes de fatigue, troubles du sommeil, changements cognitifs, perturbations de l'humeur et autres manifestations somatiques. Mis à part la sensibilité des tissus mous, l'examen physique est généralement normal et, par ailleurs, l'examen des points sensibles douloureux n'est pas requis pour la confirmation du diagnostic. Les examens et analyses devraient se limiter aux épreuves de laboratoire simples, à moins que le portrait clinique ne suggère la présence d'un autre diagnostic.

Les médecins de premier recours sont encouragés à poser un diagnostic de FM dans les meilleurs délais possible, sans obtenir la confirmation d'un médecin spécialiste. Les

symptômes de fibromyalgie persistent avec le temps et, comme il n'existe présentement pas de cure, les soins optimaux devraient être prodigués en contexte de soins de premier recours, et faire partie d'une approche à composantes multiples. Le programme thérapeutique doit intégrer des techniques d'auto-prise en charge, d'établissement d'objectifs ainsi que d'adoption d'un mode de vie sain, tout en reconnaissant la détresse psychologique lorsqu'elle est présente. Les thérapies pharmacologiques doivent être amorcées à faibles doses, et les ajustements à la hausse devraient être progressifs et prudents, afin de minimiser la survenue d'effets indésirables. L'usage continu de la médication requiert une évaluation constante, portant sur la pertinence du besoin et l'apparition d'effets indésirables. L'évaluation clinique de l'évolution de l'état de santé peut être effectuée simplement par le biais de la médecine narrative, sans avoir recours à des questionnaires particuliers. Toute nouvelle manifestation doit faire l'objet d'une évaluation clinique appropriée, et ne devrait pas être attribuée d'emblée à la FM. Bien qu'on ne puisse actuellement pas guérir la FM, plusieurs patients arrivent à maîtriser leurs symptômes de façon acceptable et à mener une vie active et satisfaisante.

Références

1. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology 1990. Criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee.* Arthritis and Rheumatism, 1990. **33**(2): p. 160-172.
2. Wolfe, F., et al., *The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity.* Arthritis care & research, 2010. **62**(5): p. 600-10.
3. Mease, P., et al., *Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: domain construct.* Journal of Rheumatology, 2009. **36**(10): p. 2318-29.
4. McNally, J.D., D.A. Matheson, and V.S. Bakowsky, *The epidemiology of self-reported fibromyalgia in Canada.* Chronic Dis Can, 2006. **27**(1): p. 9-16.
5. Lachaine, J., C. Beauchemin, and P.-A. Landry, *Clinical and economic characteristics of patients with fibromyalgia syndrome.* Clinical Journal of Pain, 2010. **26**(4): p. 284-90.
6. Hughes, G., et al., *The impact of a diagnosis of fibromyalgia on health care resource use by primary care patients in the UK: an observational study based on clinical practice.* Arthritis & Rheumatism, 2006. **54**(1): p. 177-83.
7. Carville, S.F., et al., *EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome.* Annals of the Rheumatic Diseases, 2008. **67**(4): p. 536-41.
8. Hauser, W., et al., *Fibromyalgia syndrome: classification, diagnosis, and treatment.* Deutsches Arzteblatt International, 2009. **106**(23): p. 383-91.
9. Burckhardt, C., Goldenberg, D., Crofford, L., Gerwin, R., Gowans, S., Kackson, et al., *Guideline for the management of fibromyalgia syndrome. Pain in adults and children. APS Clinical practice guideline Series No. 4 Glenview, IL: American Pain Society; 2005.*
10. Howick, J., Chalmers, I., Glasziou, P., Greenhalgh, T., Heneghan, C., Liberati, A., Moschetti, I., Phillips, B., Thornton, H., Goddard, O., Hodgkinson, M., *The Oxford 2011 Table of Evidence. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine.* <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>
11. Yunus, M.B., *A comprehensive medical evaluation of patients with fibromyalgia syndrome.* Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2002. **28**(2): p. 201-17.
12. Wolfe, F., et al., *Health status and disease severity in fibromyalgia: results of a six-center longitudinal study.* Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(9): p. 1571-9.
13. Walitt, B., et al., *The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients.* Journal of Rheumatology, 2011. **38**(10): p. 2238-46.
14. Rehm, S.E., et al., *A cross-sectional survey of 3035 patients with fibromyalgia: subgroups of patients with typical comorbidities and sensory symptom profiles.* Rheumatology, 2010. **49**(6): p. 1146-52.
15. Simms, R.W. and D.L. Goldenberg, *Symptoms mimicking neurologic disorders in fibromyalgia syndrome.* Journal of Rheumatology, 1988. **15**(8): p. 1271-3.
16. Hagglund, K.J., et al., *Weather, beliefs about weather, and disease severity among patients with fibromyalgia.* Arthritis Care and Research, 1994. **7** (3): p. 130-135.
17. Macfarlane, T.V., et al., *Whether the weather influences pain? Results from the EpiFunD study in North West England.* Rheumatology, 2010. **49**(8): p. 1513-20.
18. Mease, P., et al., *Fibromyalgia syndrome.* Journal of Rheumatology, 2007. **34**(6): p. 1415-25.
19. Yunus, M.B., *Fibromyalgia and overlapping disorders: the unifying concept of central sensitivity syndromes.* Seminars in Arthritis & Rheumatism, 2007. **36**(6): p. 339-56.
20. Chiu, Y.H., et al., *Poor sleep and depression are independently associated with a reduced pain threshold. Results of a population based study.* Pain, 2005. **115**(3): p. 316-21.
21. Osorio, C.D., et al., *Sleep quality in patients with fibromyalgia using the Pittsburgh Sleep Quality Index.* Journal of Rheumatology, 2006. **33**(9): p. 1863-5.
22. Moldofsky, H., *The significance of the sleeping-waking brain for the understanding of widespread musculoskeletal pain and fatigue in fibromyalgia syndrome and allied syndromes.* Joint Bone Spine, 2008. **75**(4): p. 397-402.
23. Hamilton, N.A., et al., *Fibromyalgia: the role of sleep in affect and in negative event reactivity and recovery.* Health Psychol, 2008. **27**(4): p. 490-7.
24. Moldofsky, H., et al., *Effects of Bedtime Very Low Dose Cyclobenzaprine on Symptoms and Sleep Physiology in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Double-blind Randomized Placebo-controlled Study.* Journal of Rheumatology, 2011. **38**(12): p. 2653-63.
25. Gore, M., et al., *Clinical characteristics, pharmacotherapy, and healthcare resource use among patients with fibromyalgia newly prescribed pregabalin or tricyclic antidepressants.* J Med Econ, 2012. **15**(1): p. 32-44.

26. Pauer, L., et al., *An International, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Trial of Pregabalin Monotherapy in Treatment of Patients with Fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2011. **38**(12): p. 2643-2652.
27. Canovas, R., et al., *Virtual reality tasks disclose spatial memory alterations in fibromyalgia*. Rheumatology, 2009. **48**(10): p. 1273-8.
28. Park, D.C., et al., *Cognitive function in fibromyalgia patients*. Arthritis & Rheumatism, 2001. **44**(9): p. 2125-33.
29. Rodriguez-Andreu, J., et al., *Cognitive impairment in patients with fibromyalgia syndrome as assessed by the mini-mental state examination*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2009. **10**: p. 162.
30. Walitt, B., et al., *Automated neuropsychiatric measurements of information processing in fibromyalgia*. Rheumatology International, 2008. **28**(6): p. 561-6.
31. Epstein, S.A., et al., *Psychiatric disorders in patients with fibromyalgia. A multicenter investigation*. Psychosomatics, 1999. **40**(1): p. 57-63.
32. de Souza, J.B., et al., *Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study*. Rheumatology International, 2009. **29**(5): p. 509-15.
33. Thieme, K., D.C. Turk, and H. Flor, *Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables*. Psychosom Med, 2004. **66**(6): p. 837-44.
34. Nicassio, P.M., et al., *The contribution of family cohesion and the pain-coping process to depressive symptoms in fibromyalgia*. Annals of Behavioral Medicine, 1995. **17**(4): p. 349-356.
35. Raphael, K.G., et al., *Familial aggregation of depression in fibromyalgia: a community-based test of alternate hypotheses*. Pain, 2004. **110**(1-2): p. 449-60.
36. de Araujo, M.P., et al., *Urodynamic study and quality of life in patients with fibromyalgia and lower urinary tract symptoms*. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008. **19**(8): p. 1103-7.
37. Dao, T.T., W.J. Reynolds, and H.C. Tenenbaum, *Comorbidity between myofascial pain of the masticatory muscles and fibromyalgia*. J Orofac Pain, 1997. **11**(3): p. 232-41.
38. Plesh, O., F. Wolfe, and N. Lane, *The relationship between fibromyalgia and temporomandibular disorders: Prevalence and symptom severity*. Journal of Rheumatology, 1996. **23**(11): p. 1948-1952.
39. Poyhia, R., D. Da Costa, and M.A. Fitzcharles, *Previous pain experience in women with fibromyalgia and inflammatory arthritis and nonpainful controls*. Journal of Rheumatology, 2001. **28**(8): p. 1888-91.
40. Orellana, C., et al., *Sexual dysfunction in fibromyalgia patients*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2008. **26**(4): p. 663-6.
41. Roy-Byrne, P., et al., *Post-traumatic stress disorder among patients with chronic pain and chronic fatigue*. Psychological Medicine, 2004. **34**(2): p. 363-368.
42. Lipworth, L., R.E. Tarone, and J.K. McLaughlin, *Breast implants and fibromyalgia: a review of the epidemiologic evidence*. Annals of Plastic Surgery, 2004. **52**(3): p. 284-7.
43. Wolfe, F., *"Silicone related symptoms" are common in patients with fibromyalgia: No evidence for a new disease*. Journal of Rheumatology, 1999. **26**(5): p. 1172-1175.
44. Weingarten, T.N., et al., *Impact of tobacco use in patients presenting to a multidisciplinary outpatient treatment program for fibromyalgia*. Clinical Journal of Pain, 2009. **25**(1): p. 39-43.
45. Walitt, B., et al., *The Longitudinal Outcome of Fibromyalgia: A Study of 1555 Patients*. J Rheumatol, 2011.
46. Mease, P., et al., *Fibromyalgia syndrome module at OMERACT 9: Domain construct*. J Rheumatol, 2009. **36**(10): p. 2318-2329.
47. Gervais, R.O., et al., *Effort testing in patients with fibromyalgia and disability incentives*. J Rheumatol, 2001. **28**(8): p. 1892-9.
48. Croft, P., *Testing for tenderness: what's the point?* Journal of Rheumatology, 2000. **27**(11): p. 2531-3.
49. Tunks, E., et al., *The reliability of examination for tenderness in patients with myofascial pain, chronic fibromyalgia and controls*. Journal of Rheumatology, 1995. **22**(5): p. 944-52.
50. Cott, A., et al., *Interrater reliability of the tender point criterion for fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 1992. **19**(12): p. 1955-9.
51. Jacobs, J.W., et al., *Lack of correlation between the mean tender point score and self-reported pain in fibromyalgia*. Arthritis Care & Research, 1996. **9**(2): p. 105-11.
52. Lundberg, G. and B. Gerdle, *Tender point scores and their relations to signs of mobility, symptoms, and disability in female home care personnel and the prevalence of fibromyalgia syndrome*. Journal of Rheumatology, 2002. **29**(3): p. 603-13.
53. McCarberg, B., et al., *Tender points as predictors of distress and the pharmacologic management of fibromyalgia syndrome*. American Journal of Therapeutics, 2003. **10**(3): p. 176-92.
54. McIntosh, M.J., et al., *Protocol for verifying expertise in locating fibromyalgia tender points*. Arthritis Care & Research, 1998. **11**(3): p. 210-6.
55. McVeigh, J.G., et al., *Tender point count and total myalgic score in fibromyalgia: changes over a 28-day period*. Rheumatology International, 2007. **27**(11): p. 1011-8.

56. Harth, M. and W.R. Nielson, *The fibromyalgia tender points: use them or lose them? A brief review of the controversy.* Journal of Rheumatology, 2007. **34**(5): p. 914-22.
57. Okifuji, A., et al., *A standardized manual tender point survey. I. Development and determination of a threshold point for the identification of positive tender points in fibromyalgia syndrome.* Journal of Rheumatology, 1997. **24**(2): p. 377-83.
58. Bidari, A., B. Ghavidel-Parsa, and B. Ghalehbaghi, *Reliability of ACR criteria over time to differentiate classic fibromyalgia from nonspecific widespread pain syndrome: a 6-month prospective cohort study.* Mod Rheumatol, 2009. **19**(6): p. 663-9.
59. Jespersen, A., et al., *Computerized cuff pressure algometry: A new method to assess deep-tissue hypersensitivity in fibromyalgia.* Pain, 2007. **131**(1-2): p. 57-62.
60. Wolfe, F. and W. Hauser, *Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria.* Annals of Medicine, 2011. **43**(7): p. 495-502.
61. Tastekin, N., M. Birtane, and K. Uzunca, *Which of the three different tender points assessment methods is more useful for predicting the severity of fibromyalgia syndrome?* Rheumatology International, 2007. **27**(5): p. 447-51.
62. Petzke, F., et al., *What do tender points measure? Influence of distress on 4 measures of tenderness.* Journal of Rheumatology, 2003. **30**(3): p. 567-74.
63. Tastekin, N., et al., *Discriminative value of tender points in fibromyalgia syndrome.* Pain Medicine, 2010. **11**(3): p. 466-71.
64. Khostanteen, I., et al., *Fibromyalgia: Can one distinguish it from simulation? An observer-blind controlled study.* Journal of Rheumatology, 2000. **27**(11): p. 2671-2676.
65. Eich, W., et al., *[Definition, classification and diagnosis of fibromyalgia syndrome].* Schmerz, 2008. **22**(3): p. 255-66.
66. Katz, R.S., F. Wolfe, and K. Michaud, *Fibromyalgia diagnosis: a comparison of clinical, survey, and American College of Rheumatology criteria.* Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 169-76.
67. Russell, I.J., *Fibromyalgia syndrome: Presentation, diagnosis, and differential diagnosis.* Primary Psychiatry, 2006. **13**(9): p. 40-45.
68. Daniel, D. and M.V. Pirota, *Fibromyalgia--should we be testing and treating for vitamin D deficiency?* Australian family physician, 2011. **40**(9): p. 712-6.
69. Tandeter, H., et al., *Serum 25-OH vitamin D levels in patients with fibromyalgia.* Isr Med Assoc J, 2009. **11**(6): p. 339-42.
70. Warner, A.E. and S.A. Arnsperger, *Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D.* J Clin Rheumatol, 2008. **14**(1): p. 12-6.
71. Al-Allaf, A.W., L. Ottewell, and T. Pullar, *The prevalence and significance of positive antinuclear antibodies in patients with fibromyalgia syndrome: 2-4 years' follow-up.* Clinical Rheumatology, 2002. **21**(6): p. 472-7.
72. Kotter, I., et al., *Is there a predisposition for the development of autoimmune diseases in patients with fibromyalgia? Retrospective analysis with long term follow-up.* Rheumatology International, 2007. **27**(11): p. 1031-9.
73. Yunus, M.B., F.X. Hussey, and J.C. Aldag, *Antinuclear antibodies and connective tissue disease features in fibromyalgia syndrome: a controlled study.* Journal of Rheumatology, 1993. **20**(9): p. 1557-60.
74. Landis, C.A., et al., *Pain, psychological variables, sleep quality, and natural killer cell activity in midlife women with and without fibromyalgia.* Brain, Behavior, & Immunity, 2004. **18**(4): p. 304-13.
75. Yunus, M.B., et al., *Fibromyalgia syndrome: Clinical features and spectrum.* Journal of Musculoskeletal Pain, 1994. **2**(3): p. 5-21.
76. Goldenberg, D.L., *Diagnosis and differential diagnosis of fibromyalgia.* Am J Med, 2009. **122**(12 Suppl): p. S14-21.
77. Shir, Y. and M.-A. Fitzcharles, *Should rheumatologists retain ownership of fibromyalgia?* Journal of Rheumatology, 2009. **36**(4): p. 667-70.
78. Buskila, D., et al., *Awareness of diagnostic and clinical features of fibromyalgia among family physicians.* Family Practice, 1997. **14**(3): p. 238-41.
79. Wolfe, F., *Stop using the American College of Rheumatology criteria in the clinic.* Journal of Rheumatology, 2003. **30**(8): p. 1671-2.
80. Katz, J.D., et al., *Gender bias in diagnosing fibromyalgia.* Gend Med, 2010. **7**(1): p. 19-27.
81. Coster, L., et al., *Chronic widespread musculoskeletal pain - a comparison of those who meet criteria for fibromyalgia and those who do not.* European Journal of Pain: Ejp, 2008. **12**(5): p. 600-10.
82. Annemans, L., et al., *Health economic consequences related to the diagnosis of fibromyalgia syndrome.* Arthritis & Rheumatism, 2008. **58**(3): p. 895-902.
83. Annemans, L., K. Le Lay, and C. Taieb, *Societal and patient burden of fibromyalgia syndrome.* Pharmacoeconomics, 2009. **27**(7): p. 547-59.
84. Norregaard, J., et al., *A four-year follow-up study in fibromyalgia. Relationship to chronic fatigue syndrome.* Scandinavian Journal of Rheumatology, 1993. **22**(1): p. 35-8.
85. Wolfe, F., *Fibromyalgia: On diagnosis and certainty.* Journal of Musculoskeletal Pain, 1993. **1**(3-4): p. 17-35.
86. Fitzcharles, M.A. and J.M. Esdaile, *The overdiagnosis of fibromyalgia syndrome.* American Journal of Medicine, 1997. **103**(1): p. 44-50.

87. Fitzcharles, M.A. and P. Boulos, *Inaccuracy in the diagnosis of fibromyalgia syndrome: analysis of referrals*. Rheumatology (Oxford), 2003. **42**(2): p. 263-7.
88. Schneider, M.J., *Tender points/fibromyalgia vs. trigger points/myofascial pain syndrome: a need for clarity in terminology and differential diagnosis*. Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics, 1995. **18**(6): p. 398-406.
89. Fassbender, K., et al., *Tender points, depressive and functional symptoms: comparison between fibromyalgia and major depression*. Clinical Rheumatology, 1997. **16**(1): p. 76-9.
90. Hsu, V.M., S.J. Patella, and L.H. Sigal, "*Chronic Lyme disease*" as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. Arthritis & Rheumatism, 1993. **36**(11): p. 1493-500.
91. Kozanoglu, E., et al., *Fibromyalgia syndrome in patients with hepatitis C infection*. Rheumatology International, 2003. **23**(5): p. 248-251.
92. Abd, T.T. and T.A. Jacobson, *Statin-induced myopathy: a review and update*. Expert Opin Drug Saf, 2011. **10**(3): p. 373-87.
93. Henry, N.L., et al., *A prospective study of aromatase inhibitor-associated musculoskeletal symptoms and abnormalities on serial high-resolution wrist ultrasonography*. Cancer, 2010. **116**(18): p. 4360-7.
94. Papapetrou, P.D., *Bisphosphonate-associated adverse events*. Hormones (Athens), 2009. **8**(2): p. 96-110.
95. White, K.P., et al., *Does the label "fibromyalgia" alter health status, function, and health service utilization? A prospective, within-group comparison in a community cohort of adults with chronic widespread pain*. Arthritis & Rheumatism, 2002. **47**(3): p. 260-5.
96. Shleyfer, E., et al., *Accuracy of the diagnosis of fibromyalgia by family physicians: is the pendulum shifting?* Journal of Rheumatology, 2009. **36**(1): p. 170-3.
97. Garcia-Campayo, J., et al., *A meta-analysis of the efficacy of fibromyalgia treatment according to level of care*. Arthritis Res Ther, 2008. **10**(4): p. R81.
98. White, L.A., et al., *Comparison of health care use and costs in newly diagnosed and established patients with fibromyalgia*. Journal of Pain, 2009. **10**(9): p. 976-83.
99. Zih, F.S.W., D. Da Costa, and M.-A. Fitzcharles, *Is there benefit in referring patients with fibromyalgia to a specialist clinic?* Journal of Rheumatology, 2004. **31**(12): p. 2468-71.
100. Kroese, M.E.A.L., et al., *Therapeutic approaches to fibromyalgia in the Netherlands: a comparison between 1998 and 2005*. Journal of Evaluation in Clinical Practice, 2008. **14**(2): p. 321-5.
101. Kroese, M.E., et al., *Substitution of specialized rheumatology nurses for rheumatologists in the diagnostic process of fibromyalgia: a randomized controlled trial*. Arthritis Rheum, 2008. **59**(9): p. 1299-305.
102. Becker, H., et al., *The use of goal attainment scaling to facilitate and assess individualized change in a wellness intervention for women with fibromyalgia syndrome*. Journal of Holistic Nursing, 2009. **27**(4): p. 232-40.
103. Hellstrom, O., et al., *Doctors' attitudes to fibromyalgia: a phenomenological study*. Scandinavian Journal of Social Medicine, 1998. **26**(3): p. 232-7.
104. Ehrlich, G.E., *Fibromyalgia, a virtual disease*. Clinical Rheumatology, 2003. **22**(1): p. 8-11.
105. Hazemeijer, I. and J.J. Rasker, *Fibromyalgia and the therapeutic domain. A philosophical study on the origins of fibromyalgia in a specific social setting*. Rheumatology, 2003. **42**(4): p. 507-15.
106. Walker, E.A., et al., *Predictors of physician frustration in the care of patients with rheumatological complaints*. General Hospital Psychiatry, 1997. **19**(5): p. 315-23.
107. Haugli, L., E. Strand, and A. Finset, *How do patients with rheumatic disease experience their relationship with their doctors? A qualitative study of experiences of stress and support in the doctor-patient relationship*. Patient Education & Counseling, 2004. **52**(2): p. 169-74.
108. Dobkin, P.L., et al., *Patient-physician discordance in fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2003. **30**(6): p. 1326-34.
109. Asbring, P. and A.-L. Narvanen, *Ideal versus reality: physicians perspectives on patients with chronic fatigue syndrome (CFS) and fibromyalgia*. Social Science & Medicine, 2003. **57**(4): p. 711-20.
110. Bieber, C., et al., *A shared decision-making communication training program for physicians treating fibromyalgia patients: effects of a randomized controlled trial*. Journal of Psychosomatic Research, 2008. **64**(1): p. 13-20.
111. Perrot, S., A.H. Dickenson, and R.M. Bennett, *Fibromyalgia: harmonizing science with clinical practice considerations*. Pain Practice, 2008. **8**(3): p. 177-89.
112. Abeles, A.M., et al., *Narrative review: the pathophysiology of fibromyalgia*. Ann Intern Med, 2007. **146**(10): p. 726-34.
113. Gracely, R.H., M.A.B. Grant, and T. Giesecke, *Evoked pain measures in fibromyalgia*. Best Practice & Research in Clinical Rheumatology, 2003. **17**(4): p. 593-609.
114. Staud, R., *Biology and therapy of fibromyalgia: pain in fibromyalgia syndrome*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(3): p. 208.
115. Gracely, R.H., et al., *Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2002. **46**(5): p. 1333-43.
116. Petzke, F. and D.J. Clauw, *Sympathetic nervous system function in fibromyalgia*. Curr Rheumatol Rep, 2000. **2**(2): p. 116-23.

117. Price, D.D. and R. Staud, *Neurobiology of fibromyalgia syndrome*. Journal of Rheumatology - Supplement, 2005. **75**: p. 22-8.
118. Julien, N., et al., *Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition*. Pain, 2005. **114**(1-2): p. 295-302.
119. Buskila, D. and L. Neumann, *Fibromyalgia syndrome (FM) and nonarticular tenderness in relatives of patients with FM*. Journal of Rheumatology, 1997. **24**(5): p. 941-4.
120. Buskila, D., et al., *Familial aggregation in the fibromyalgia syndrome*. Seminars in Arthritis & Rheumatism, 1996. **26**(3): p. 605-11.
121. McBeth, J., et al., *Moderation of psychosocial risk factors through dysfunction of the hypothalamic-pituitary-adrenal stress axis in the onset of chronic widespread musculoskeletal pain - Findings of a population-based prospective cohort study*. Arthritis and Rheumatism, 2007. **56**(1): p. 360-371.
122. Smith, S.B., et al., *Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia*. Arthritis Rheum, 2011.
123. Buskila, D. and P. Sarzi-Puttini, *Biology and therapy of fibromyalgia. Genetic aspects of fibromyalgia syndrome*. Arthritis Res Ther, 2006. **8**(5): p. 218.
124. Gupta, A., et al., *The role of psychosocial factors in predicting the onset of chronic widespread pain: results from a prospective population-based study*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(4): p. 666-71.
125. Gormsen, L., et al., *Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain*. European Journal of Pain: Ejp, 2010. **14**(2): p. 127 e1-8.
126. Jones, G.T., C. Power, and G.J. Macfarlane, *Adverse events in childhood and chronic widespread pain in adult life: Results from the 1958 British Birth Cohort Study*. Pain, 2009. **143**(1-2): p. 92-6.
127. Pae, C.U., et al., *History of early abuse as a predictor of treatment response in patients with fibromyalgia: a post-hoc analysis of a 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of paroxetine controlled release*. World J Biol Psychiatry, 2009. **10**(4 Pt 2): p. 435-41.
128. Ruiz-Perez, I., et al., *Risk factors for fibromyalgia: the role of violence against women*. Clin Rheumatol, 2009. **28**(7): p. 777-86.
129. Boisset-Piolo, M.H., J.M. Esdaile, and M.A. Fitzcharles, *Sexual and physical abuse in women with fibromyalgia syndrome*. Arthritis & Rheumatism, 1995. **38**(2): p. 235-41.
130. Greenfield, S., M.A. Fitzcharles, and J.M. Esdaile, *Reactive fibromyalgia syndrome*. Arthritis & Rheumatism, 1992. **35**(6): p. 678-81.
131. Boomershine, C.S. and L.J. Crofford, *A symptom-based approach to pharmacologic management of fibromyalgia*. Nature Reviews Rheumatology, 2009. **5**(4): p. 191-9.
132. Rossy, L.A., et al., *A meta-analysis of fibromyalgia treatment interventions*. Annals of Behavioral Medicine, 1999. **21**(2): p. 180-91.
133. Dobkin, P.L., et al., *Predictors of disability and pain six months after the end of treatment for fibromyalgia*. Clinical Journal of Pain, 2010. **26**(1): p. 23-9.
134. Giesecke, T., et al., *Subgrouping of fibromyalgia patients on the basis of pressure-pain thresholds and psychological factors*. Arthritis & Rheumatism, 2003. **48**(10): p. 2916-22.
135. Turk, D.C., et al., *Pain, disability, and physical functioning in subgroups of patients with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 1996. **23**(7): p. 1255-62.
136. Rutledge, D.N., M. Mouttapa, and P.B. Wood, *Symptom clusters in fibromyalgia: potential utility in patient assessment and treatment evaluation*. Nursing Research, 2009. **58**(5): p. 359-67.
137. Hauser, W., et al., *Efficacy of multicomponent treatment in fibromyalgia syndrome: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Arthritis & Rheumatism, 2009. **61**(2): p. 216-24.
138. Goldenberg, D.L., C. Burckhardt, and L. Crofford, *Management of fibromyalgia syndrome*. JAMA, 2004. **292**(19): p. 2388-95.
139. Karsdorp, P.A. and J.W. Vlaeyen, *Active avoidance but not activity pacing is associated with disability in fibromyalgia*. Pain, 2009. **147**(1-3): p. 29-35.
140. Torres, X., et al., *Pain locus of control predicts return to work among Spanish fibromyalgia patients after completion of a multidisciplinary pain program*. General Hospital Psychiatry, 2009. **31**(2): p. 137-45.
141. Beal, C.C., A.K. Stuijbergen, and A. Brown, *Predictors of a health promoting lifestyle in women with fibromyalgia syndrome*. Psychology Health & Medicine, 2009. **14**(3): p. 343-53.
142. Du Plessis, M., H.R. Steel, and A.T. Moller, *The relationship between psychosocial variables and measures of health status in fibromyalgia*. South African Family Practice, 2009. **51**(1): p. 42-45.
143. Henriksson, C. and C. Burckhardt, *Impact of fibromyalgia on everyday life: a study of women in the USA and Sweden*. Disability & Rehabilitation, 1996. **18**(5): p. 241-8.
144. Henriksson, C. and G. Liedberg, *Factors of importance for work disability in women with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2000. **27**(5): p. 1271-6.

145. Garcia-Campayo, J., et al., *Effectiveness of the psychological and pharmacological treatment of catastrophization in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial*. *Trials* [Electronic Resource], 2009. **10**: p. 24.
146. Bernatsky, S., et al., *Co-morbidity and physician use in fibromyalgia*. *Swiss Medical Weekly*, 2005. **135**(5-6): p. 76-81.
147. Ciapparelli, A., et al., *The impact of psychiatric comorbidity on health-related quality of life in women with fibromyalgia*. *Clinical Neuropsychiatry*, 2008. **5**(5): p. 217-224.
148. Dobkin, P.L., et al., *Predictors of health status in women with fibromyalgia: a prospective study*. *Int J Behav Med*, 2006. **13**(2): p. 101-8.
149. Hughes, L., *Physical and psychological variables that influence pain in patients with fibromyalgia*. *Orthopaedic Nursing*, 2006. **25**(2): p. 112-9.
150. Bennett, R. and D. Nelson, *Cognitive behavioral therapy for fibromyalgia*. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 2006. **2**(8): p. 416-24.
151. Bernardy, K., et al., *Efficacy of cognitive-behavioral therapies in fibromyalgia syndrome - a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials*. *Journal of Rheumatology*, 2010. **37**(10): p. 1991-2005.
152. Falcao, D.M., et al., *Cognitive behavioral therapy for the treatment of fibromyalgia syndrome: A randomized controlled trial*. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 2008. **16**(3): p. 133-140.
153. Suman, A.L., et al., *One-year efficacy of a 3-week intensive multidisciplinary non-pharmacological treatment program for fibromyalgia patients*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2009. **27**(1): p. 7-14.
154. Goossens, M.E., et al., *Cognitive-educational treatment of fibromyalgia: a randomized clinical trial. II. Economic evaluation*. *Journal of Rheumatology*, 1996. **23**(7): p. 1246-54.
155. Ang, D.C., et al., *Cognitive-behavioral therapy attenuates nociceptive responding in patients with fibromyalgia: a pilot study*. *Arthritis Care & Research*, 2010. **62**(5): p. 618-23.
156. Ang, D., et al., *Exercise-based motivational interviewing for female patients with fibromyalgia: a case series*. *Clinical Rheumatology*, 2007. **26**(11): p. 1843-9.
157. Bennett, R.M., et al., *Group treatment of fibromyalgia: a 6 month outpatient program*. *Journal of Rheumatology*, 1996. **23**(3): p. 521-8.
158. Creamer, P., et al., *Sustained improvement produced by nonpharmacologic intervention in fibromyalgia: results of a pilot study*. *Arthritis Care & Research*, 2000. **13**(4): p. 198-204.
159. Broderick, J.E., D.U. Junghaenel, and J.E. Schwartz, *Written emotional expression produces health benefits in fibromyalgia patients*. *Psychosomatic Medicine*, 2005. **67**(2): p. 326-34.
160. De Voogd, J.N., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome with psychomotor therapy and marital counselling*. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 1993. **1**(3-4): p. 273-281.
161. Drexler, A.R., E.J. Mur, and V.C. Gunther, *Efficacy of an EMG-biofeedback therapy in fibromyalgia patients. A comparative study of patients with and without abnormality in (MMPI) psychological scales*. *Clinical & Experimental Rheumatology*, 2002. **20**(5): p. 677-82.
162. Kaplan, K.H., D.L. Goldenberg, and M. Galvin-Nadeau, *The impact of a meditation-based stress reduction program on fibromyalgia*. *General Hospital Psychiatry*, 1993. **15**(5): p. 284-9.
163. Worrel, L.M., et al., *Treating fibromyalgia with a brief interdisciplinary program: initial outcomes and predictors of response*. *Mayo Clinic Proceedings*, 2001. **76**(4): p. 384-90.
164. Fors, E.A., H. Sexton, and K.G. Gotestam, *The effect of guided imagery and amitriptyline on daily fibromyalgia pain: a prospective, randomized, controlled trial*. *Journal of Psychiatric Research*, 2002. **36**(3): p. 179-87.
165. Castel, A., et al., *Effect of hypnotic suggestion on fibromyalgic pain: comparison between hypnosis and relaxation*. *European Journal of Pain: Ejp*, 2007. **11**(4): p. 463-8.
166. Menzies, V., A.G. Taylor, and C. Bourguignon, *Effects of guided imagery on outcomes of pain, functional status, and self-efficacy in persons diagnosed with fibromyalgia*. *Journal of Alternative & Complementary Medicine*, 2006. **12**(1): p. 23-30.
167. Bernardy, K., et al., *Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials*. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2011. **12**: p. 133.
168. Hadhazy, V.A., et al., *Mind-body therapies for the treatment of fibromyalgia. A systematic review*. *Journal of Rheumatology*, 2000. **27**(12): p. 2911-8.
169. Carretero, B., et al., *Low-frequency transcranial magnetic stimulation in patients with fibromyalgia and major depression*. *Pain Medicine*, 2009. **10**(4): p. 748-53.
170. Short, E.B., et al., *Ten sessions of adjunctive left prefrontal rTMS significantly reduces fibromyalgia pain: A randomized, controlled pilot study*. *Pain*, 2011. **152**(11): p. 2477-84.
171. Roizenblatt, S., et al., *Site-specific effects of transcranial direct current stimulation on sleep and pain in fibromyalgia: a randomized, sham-controlled study*. *Pain Practice*, 2007. **7**(4): p. 297-306.
172. Turk, D.C., J.P. Robinson, and T. Burwinkle, *Prevalence of fear of pain and activity in patients with fibromyalgia syndrome*. *Journal of Pain*, 2004. **5**(9): p. 483-90.

173. Bakker, C., et al., *Problem elicitation to assess patient priorities in ankylosing spondylitis and fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 1995. **22**(7): p. 1304-10.
174. Brosseau, L., et al., *Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for strengthening exercises in the management of fibromyalgia: part 2*. Phys Ther, 2008. **88**(7): p. 873-86.
175. Brosseau, L., et al., *Ottawa Panel evidence-based clinical practice guidelines for aerobic fitness exercises in the management of fibromyalgia: part 1*. Phys Ther, 2008. **88**(7): p. 857-71.
176. Busch, A., et al., *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2002(3): p. CD003786.
177. Busch, A.J., et al., *Exercise for treating fibromyalgia syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. **(4)**(4): p. CD003786.
178. Busch, A.J., et al., *Exercise for fibromyalgia: a systematic review*. Journal of Rheumatology, 2008. **35**(6): p. 1130-44.
179. Ramel, J., et al., *Exercise for Fibromyalgia Pain: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. Current Rheumatology Reviews, 2009. **5**(4): p. 188-193.
180. Baranowsky, J., et al., *Qualitative systemic review of randomized controlled trials on complementary and alternative medicine treatments in fibromyalgia*. Rheumatology International, 2009. **30**(1): p. 1-21.
181. Mannerkorpi, K., et al., *Pool exercise for patients with fibromyalgia or chronic widespread pain: a randomized controlled trial and subgroup analyses*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2009. **41**(9): p. 751-60.
182. Tomas-Carus, P., et al., *Aquatic training and detraining on fitness and quality of life in fibromyalgia*. Medicine & Science in Sports & Exercise, 2007. **39**(7): p. 1044-50.
183. McVeigh, J.G., et al., *The effectiveness of hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a systematic review*. Rheumatology International, 2008. **29**(2): p. 119-30.
184. Perraton, L., Z. Machotka, and S. Kumar, *Components of effective randomized controlled trials of hydrotherapy programs for fibromyalgia syndrome: A systematic review*. Journal of Pain Research, 2009. **2**: p. 165-173.
185. Langhorst, J., et al., *Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome--a meta-analysis of randomized controlled clinical trials*. Rheumatology (Oxford), 2009. **48**(9): p. 1155-9.
186. Altan, L., et al., *Effect of pilates training on people with fibromyalgia syndrome: a pilot study*. Arch Phys Med Rehabil, 2009. **90**(12): p. 1983-8.
187. Taggart, H.M., et al., *Effects of T'ai Chi exercise on fibromyalgia symptoms and health-related quality of life*. Orthopaedic Nursing, 2003. **22**(5): p. 353-60.
188. Wang, C., *Tai chi and rheumatic diseases*. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2011. **37**(1): p. 19-32.
189. Wang, C., et al., *A randomized trial of tai chi for fibromyalgia*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(8): p. 743-54.
190. da Silva, G.D., G. Lorenzi-Filho, and L.V. Lage, *Effects of yoga and the addition of Tui Na in patients with fibromyalgia*. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2007. **13**(10): p. 1107-13.
191. Niелens, H., V. Boisset, and E. Masquelier, *Fitness and perceived exertion in patients with fibromyalgia syndrome*. Clinical Journal of Pain, 2000. **16**(3): p. 209-13.
192. Verstappen, F.T.J., et al., *Fitness characteristics of female patients with fibromyalgia*. Journal of Musculoskeletal Pain, 1995. **3**(3): p. 45-58.
193. Pioro-Boisset, M., J.M. Esdaile, and M.A. Fitzcharles, *Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome*. Arthritis Care and Research, 1996. **9**(1): p. 13-17.
194. Cao, H., J. Liu, and G.T. Lewith, *Traditional Chinese Medicine for treatment of fibromyalgia: a systematic review of randomized controlled trials*. Journal of Alternative & Complementary Medicine, 2010. **16**(4): p. 397-409.
195. De Silva, V., et al., *Evidence for the efficacy of complementary and alternative medicines in the management of fibromyalgia: a systematic review*. Rheumatology (Oxford), 2010. **49**(6): p. 1063-8.
196. Perry, R., R. Terry, and E. Ernst, *A systematic review of homoeopathy for the treatment of fibromyalgia*. Clinical Rheumatology, 2010. **29**(5): p. 457-64.
197. Martin-Sanchez, E., et al., *Efficacy of acupuncture for the treatment of fibromyalgia: Systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Open Rheumatology Journal, 2009. **3**: p. 25-29.
198. Mayhew, E. and E. Ernst, *Acupuncture for fibromyalgia--a systematic review of randomized clinical trials*. Rheumatology (Oxford), 2007. **46**(5): p. 801-4.
199. Berman, B.M., et al., *Is acupuncture effective in the treatment of fibromyalgia?* Journal of Family Practice, 1999. **48**(3): p. 213-8.
200. Langhorst, J., et al., *Efficacy of acupuncture in fibromyalgia syndrome--a systematic review with a meta-analysis of controlled clinical trials*. Rheumatology, 2010. **49**(4): p. 778-88.
201. Targino, R.A., et al., *A randomized controlled trial of acupuncture added to usual treatment for fibromyalgia*. Journal of Rehabilitation Medicine, 2008. **40**(7): p. 582-8.
202. Haak, T. and B. Scott, *The effect of Qigong on fibromyalgia (FMS): a controlled randomized study*. Disability & Rehabilitation, 2008. **30**(8): p. 625-33.
203. Ernst, E., *Chiropractic treatment for fibromyalgia: a systematic review*. Clinical Rheumatology, 2009. **28**(10): p. 1175-8.

204. Schneider, M., et al., *Chiropractic management of fibromyalgia syndrome: a systematic review of the literature*. Journal of Manipulative & Physiological Therapeutics, 2009. **32**(1): p. 25-40.
205. Fitzcharles, M.A., et al., *Opioid use, misuse, and abuse in patients labeled as fibromyalgia*. Am J Med, 2011. **124**(10): p. 955-60.
206. Hooten, W.M., et al., *Treatment outcomes after multidisciplinary pain rehabilitation with analgesic medication withdrawal for patients with fibromyalgia*. Pain Medicine, 2007. **8**(1): p. 8-16.
207. World Health Organization. *WHO Pain Ladder*. 1986 [cited 2011 22 November]; Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
208. Bennett, R.M., et al., *Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: a double-blind, randomized, placebo-controlled study*. American Journal of Medicine, 2003. **114**(7): p. 537-45.
209. Guggenheimer, J. and P.A. Moore, *The therapeutic applications of and risks associated with acetaminophen use: a review and update*. Journal of the American Dental Association, 2011. **142**(1): p. 38-44.
210. Lynch, M.E. and C.P. Watson, *The pharmacotherapy of chronic pain: a review*. Pain Research & Management, 2006. **11**(1): p. 11-38.
211. Lynch, M.E., *The pharmacotherapy of chronic pain*. Rheumatic Diseases Clinics of North America, 2008. **34**(2): p. 369-85.
212. Chandrasekharan, N.V., et al., *COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2002. **99**(21): p. 13926-31.
213. Hogestatt, E.D., et al., *Conversion of acetaminophen to the bioactive N-acylphenolamine AM404 via fatty acid amide hydrolase-dependent arachidonic acid conjugation in the nervous system*. J Biol Chem, 2005. **280**(36): p. 31405-12.
214. Bertolini, A., et al., *Paracetamol: new vistas of an old drug*. CNS Drug Rev, 2006. **12**(3-4): p. 250-75.
215. Wolfe, F., S. Zhao, and N. Lane, *Preference for nonsteroidal antiinflammatory drugs over acetaminophen by rheumatic disease patients: A survey of 1,799 patients with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia*. Arthritis and Rheumatism, 2000. **43** (2): p. 378-385.
216. Bennett, R.M., et al., *An internet survey of 2,596 people with fibromyalgia*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2007. **8**: p. 27.
217. Kroenke, K., E.E. Krebs, and M.J. Bair, *Pharmacotherapy of chronic pain: a synthesis of recommendations from systematic reviews*. General Hospital Psychiatry, 2009. **31**(3): p. 206-219.
218. Rao, S.G. and D.J. Clauw, *The management of fibromyalgia*. Drugs of Today, 2004. **40**(6): p. 539-54.
219. Tannenbaum, H., et al., *An evidence-based approach to prescribing nonsteroidal antiinflammatory drugs. Third Canadian Consensus Conference*. Journal of Rheumatology, 2006. **33**(1): p. 140-57.
220. Bjordal, J.M., et al., *Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials*. BMJ, 2004. **329**(7478): p. 1317.
221. Trelle, S., et al., *Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: network meta-analysis*. BMJ, 2011. **342**: p. c7086.
222. White, W.B., et al., *Risk of cardiovascular events in patients receiving celecoxib: a meta-analysis of randomized clinical trials*. Am J Cardiol, 2007. **99**(1): p. 91-8.
223. Soni, P., et al., *The hepatic safety and tolerability of the cyclooxygenase-2 selective NSAID celecoxib: pooled analysis of 41 randomized controlled trials*. Current Medical Research & Opinion, 2009. **25**(8): p. 1841-51.
224. Biasi, G., et al., *Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo*. International Journal of Clinical Pharmacology Research, 1998. **18**(1): p. 13-9.
225. Furlan, A.D., et al., *Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects*. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2006. **174**(11): p. 1589-94.
226. Hauser, W., K. Thieme, and D.C. Turk, *Guidelines on the management of fibromyalgia syndrome - a systematic review*. European Journal of Pain: Ejp, 2010. **14**(1): p. 5-10.
227. Younger, J.W., A.J. Zautra, and E.T. Cummins, *Effects of naltrexone on pain sensitivity and mood in fibromyalgia: no evidence for endogenous opioid pathophysiology*. PLoS ONE [Electronic Resource], 2009. **4**(4): p. e5180.
228. Chen, Z.R., A.A. Somogyi, and F. Bochner, *Polymorphic O-demethylation of codeine*. Lancet, 1988. **2**(8616): p. 914-5.
229. Crofford, L.J., *Adverse effects of chronic opioid therapy for chronic musculoskeletal pain*. Nature Reviews Rheumatology, 2010. **6**(4): p. 191-7.
230. Hartung, D.M., et al., *Rates of adverse events of long-acting opioids in a state Medicaid program*. Ann Pharmacother, 2007. **41**(6): p. 921-8.
231. Manchikanti, L., et al., *Therapeutic use, abuse, and nonmedical use of opioids: a ten-year perspective*. Pain Physician, 2010. **13**(5): p. 401-35.
232. Okie, S., *A flood of opioids, a rising tide of deaths*. New England Journal of Medicine, 2010. **363**(21): p. 1981-5.
233. Furlan, A.D., R. Reardon, and C. Weppeler, *Opioids for chronic noncancer pain: a new Canadian practice guideline*. CMAJ Canadian Medical Association Journal, 2010. **182**(9): p. 923-30.

234. Chou, R., et al., *Clinical guidelines for the use of chronic opioid therapy in chronic noncancer pain*. Journal of Pain, 2009. **10**(2): p. 113-30.
235. Campbell, F.A., et al., *Are cannabinoids an effective and safe treatment option in the management of pain? A qualitative systematic review*. BMJ, 2001. **323**(7303): p. 13-6.
236. Lynch, M.E. and F. Campbell, *Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials*. Br J Clin Pharmacol, 2011. **72**(5): p. 735-44.
237. Pertwee, R.G., *Cannabinoid receptors and pain*. Prog Neurobiol, 2001. **63**(5): p. 569-611.
238. Skrabek, R.Q., et al., *Nabilone for the treatment of pain in fibromyalgia*. Journal of Pain, 2008. **9**(2): p. 164-73.
239. Ware, M.A., et al., *The effects of nabilone on sleep in fibromyalgia: results of a randomized controlled trial*. Anesth Analg, 2010. **110**(2): p. 604-10.
240. Arnold, L.M., P.E. Keck, Jr., and J.A. Welge, *Antidepressant treatment of fibromyalgia. A meta-analysis and review*. Psychosomatics, 2000. **41**(2): p. 104-13.
241. Crofford, L.J., *Meta-analysis of antidepressants in fibromyalgia*. Curr Rheumatol Rep, 2001. **3**(2): p. 115.
242. O'Malley, P.G., et al., *Treatment of fibromyalgia with antidepressants: a meta-analysis*. Journal of General Internal Medicine, 2000. **15**(9): p. 659-66.
243. Hauser, W., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome with antidepressants: a meta-analysis*. JAMA, 2009. **301**(2): p. 198-209.
244. Lunn, M.P., R.A. Hughes, and P.J. Wiffen, *Duloxetine for treating painful neuropathy or chronic pain*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(4): p. CD007115.
245. Nishishinya, B., et al., *Amitriptyline in the treatment of fibromyalgia: a systematic review of its efficacy*. Rheumatology, 2008. **47**(12): p. 1741-6.
246. Perrot, S., et al., *Is there any evidence to support the use of anti-depressants in painful rheumatological conditions? Systematic review of pharmacological and clinical studies*. Rheumatology, 2008. **47**(8): p. 1117-23.
247. Sultan, A., et al., *Duloxetine for painful diabetic neuropathy and fibromyalgia pain: systematic review of randomised trials*. BMC Neurol, 2008. **8**(29): p. 29.
248. Uceyler, N., W. Hauser, and C. Sommer, *A systematic review on the effectiveness of treatment with antidepressants in fibromyalgia syndrome*. Arthritis Care and Research, 2008. **59** (9): p. 1279-1298.
249. Goldenberg, D.L., D.J. Clauw, and M.A. Fitzcharles, *New concepts in pain research and pain management of the rheumatic diseases*. Seminars in Arthritis & Rheumatism, 2011. **41**(3): p. 319-34.
250. Heymann, R.E., M. Helfenstein, and D. Feldman, *A double-blind, randomized, controlled study of amitriptyline, nortriptyline and placebo in patients with fibromyalgia. An analysis of outcome measures*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2001. **19**(6): p. 697-702.
251. Tofferi, J.K., J.L. Jackson, and P.G. O'Malley, *Treatment of fibromyalgia with cyclobenzaprine: A meta-analysis*. Arthritis & Rheumatism, 2004. **51**(1): p. 9-13.
252. Arnold, L.M., et al., *Comparisons of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of fibromyalgia in patients with versus without major depressive disorder*. Clinical Journal of Pain, 2009. **25**(6): p. 461-8.
253. Chappell, A.S., et al., *A 1-year safety and efficacy study of duloxetine in patients with fibromyalgia*. Clinical Journal of Pain, 2009. **25**(5): p. 365-75.
254. Choy, E.H.S., et al., *Safety and tolerability of duloxetine in the treatment of patients with fibromyalgia: pooled analysis of data from five clinical trials*. Clinical Rheumatology, 2009. **28**(9): p. 1035-44.
255. Boulanger, L., et al., *Predictors of Pain Medication Selection Among Patients Diagnosed with Fibromyalgia*. Pain Pract, 2011.
256. Rasmussen, P. and J. Riishede, *Facial pain treated with carbamazepin (Tegretol)*. Acta Neurol Scand, 1970. **46**(4): p. 385-408.
257. Rogawski, M.A. and W. Loscher, *The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions*. Nat Med, 2004. **10**(7): p. 685-92.
258. Sills, G.J., *The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin*. Curr Opin Pharmacol, 2006. **6**(1): p. 108-13.
259. Hauser, W., et al., *Treatment of fibromyalgia syndrome with gabapentin and pregabalin--a meta-analysis of randomized controlled trials*. Pain, 2009. **145**(1-2): p. 69-81.
260. Siler, A.C., et al., *Systematic review of the comparative effectiveness of antiepileptic drugs for fibromyalgia*. Journal of Pain, 2011. **12**(4): p. 407-15.
261. Holtedahl, R., *[Questionable documentation of the effect of pregabalin in fibromyalgia]*. Tidsskr Nor Laegeforen, 2010. **130**(10): p. 1032-6.
262. Moore, R.A., et al., *Pregabalin for acute and chronic pain in adults*. Cochrane Database Syst Rev, 2009(3): p. CD007076.
263. Randinitis, E.J., et al., *Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function*. Journal of Clinical Pharmacology, 2003. **43**(3): p. 277-283.

264. Sun, P., et al., *Medication dosing patterns associated with duloxetine and pregabalin among patients with fibromyalgia*. Current Medical Research & Opinion, 2011. **27**(9): p. 1793-801.
265. Gore, M., et al., *Clinical characteristics, pharmacotherapy and healthcare resource use among patients with fibromyalgia newly prescribed gabapentin or pregabalin*. Pain Practice, 2009. **9**(5): p. 363-74.
266. Holman, A.J. and R.R. Myers, *A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications*. Arthritis & Rheumatism, 2005. **52**(8): p. 2495-505.
267. Distler, O., et al., *Evaluation of the efficacy and safety of terguride in patients with fibromyalgia syndrome: results of a twelve-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study*. Arthritis & Rheumatism, 2010. **62**(1): p. 291-300.
268. Weintraub, D., et al., *Impulse control disorders in Parkinson disease: a cross-sectional study of 3090 patients*. Arch Neurol, 2010. **67**(5): p. 589-95.
269. Wu, Y., et al., *Gamma-hydroxybutyric acid (GHB) and gamma-aminobutyric acidB receptor (GABABR) binding sites are distinctive from one another: molecular evidence*. Neuropharmacology, 2004. **47**(8): p. 1146-56.
270. Russell, I.J., et al., *Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial*. Arthritis & Rheumatism, 2009. **60**(1): p. 299-309.
271. Scharf, M.B., M. Baumann, and D.V. Berkowitz, *The effects of sodium oxybate on clinical symptoms and sleep patterns in patients with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2003. **30**(5): p. 1070-4.
272. Staud, R., *Sodium oxybate for the treatment of fibromyalgia*. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2011. **12**(11): p. 1789-98.
273. Vergne-Salle, P., et al., *A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of dolasetron, a 5-hydroxytryptamine 3 receptor antagonist, in patients with fibromyalgia*. European Journal of Pain: Ejp, 2011. **15**(5): p. 509-14.
274. Farber, L., et al., *Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT3 receptor antagonist*. German Fibromyalgia Study Group. Scandinavian Journal of Rheumatology - Supplement, 2000. **113**: p. 49-54.
275. Haus, U., et al., *Oral treatment of fibromyalgia with tropisetron given over 28 days: influence on functional and vegetative symptoms, psychometric parameters and pain*. Scandinavian Journal of Rheumatology - Supplement, 2000. **113**: p. 55-8.
276. Olin, R., R. Klein, and P.A. Berg, *A randomised double-blind 16-week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: clinical outcome and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids*. Clinical Rheumatology, 1998. **17**(2): p. 89-94.
277. Graven-Nielsen, T., et al., *Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients*. Pain, 2000. **85**(3): p. 483-91.
278. McCleane, G., *Does intravenous lidocaine reduce fibromyalgia pain?: A randomized, double-blind, placebo controlled cross-over study*. The Pain Clinic, 2000. **12**(3): p. 181-185.
279. Staud, R., et al., *Enhanced central pain processing of fibromyalgia patients is maintained by muscle afferent input: a randomized, double-blind, placebo-controlled study*. Pain, 2009. **145**(1-2): p. 96-104.
280. Affaitati, G., et al., *Effects of treatment of peripheral pain generators in fibromyalgia patients*. European Journal of Pain: Ejp, 2011. **15**(1): p. 61-9.
281. Castro-Sanchez, A.M., et al., *Effects of myofascial release techniques on pain, physical function, and postural stability in patients with fibromyalgia: a randomized controlled trial*. Clinical Rehabilitation, 2011. **25**(9): p. 800-13.
282. Ko, G.D., et al., *Effective Pain Palliation in Fibromyalgia Syndrome Patients with Botulinum Toxin Type-A: Case Series of 25*. Journal of Musculoskeletal Pain, 2007. **15**(4): p. 55-66.
283. Paulson, G.W. and W. Gill, *Botulinum toxin is unsatisfactory therapy for fibromyalgia*. Movement Disorders, 1996. **11**(4): p. 459.
284. Finckh, A., et al., *A randomized controlled trial of dehydroepiandrosterone in postmenopausal women with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2005. **32**(7): p. 1336-40.
285. Russell, I.J., et al., *Reduction of morning stiffness and improvement in physical function in fibromyalgia syndrome patients treated sublingually with low doses of human interferon-alpha*. Journal of Interferon & Cytokine Research, 1999. **19**(8): p. 961-8.
286. Kendall, S.A., et al., *No effect of antiviral (valacyclovir) treatment in fibromyalgia: a double blind, randomized study*. Journal of Rheumatology, 2004. **31**(4): p. 783-4.
287. Bennett, R.M., S.C. Clark, and J. Walczyk, *A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia*. American Journal of Medicine, 1998. **104**(3): p. 227-31.
288. Cuatrecasas, G., et al., *Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study*. BMC Musculoskeletal Disorders, 2007. **8**: p. 119.
289. Drewes, A.M., et al., *Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia*. Scandinavian Journal of Rheumatology, 1991. **20**(4): p. 288-93.

290. Gronblad, M., et al., *Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial.* Clinical Rheumatology, 1993. **12**(2): p. 186-91.
291. Quijada-Carrera, J., et al., *Comparison of tenoxicam and bromazepan in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial.* Pain, 1996. **65**(2-3): p. 221-5.
292. Hidalgo, J., F. Rico-Villademoros, and E.P. Calandre, *An open-label study of quetiapine in the treatment of fibromyalgia.* Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry, 2007. **31**(1): p. 71-7.
293. Citera, G., et al., *The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study.* Clinical Rheumatology, 2000. **19**(1): p. 9-13.
294. Wolfe, F., et al., *Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia.* Journal of Rheumatology, 2011. **38**(6): p. 1113-22.
295. Penrod, J.R., et al., *Health services costs and their determinants in women with fibromyalgia.* Journal of Rheumatology, 2004. **31**(7): p. 1391-8.
296. Wang, F., et al., *Early improvement in pain predicts pain response at endpoint in patients with fibromyalgia.* Journal of Pain, 2011. **12**(10): p. 1088-94.
297. Fitzcharles, M.-A., D.D. Costa, and R. Poyhia, *A study of standard care in fibromyalgia syndrome: a favorable outcome.* Journal of Rheumatology, 2003. **30**(1): p. 154-9.
298. Granges, G., P. Zilko, and G.O. Littlejohn, *Fibromyalgia syndrome: assessment of the severity of the condition 2 years after diagnosis.* Journal of Rheumatology, 1994. **21**(3): p. 523-9.
299. Martinez, J.E., et al., *Fibromyalgia versus rheumatoid arthritis: a longitudinal comparison of the quality of life.* Journal of Rheumatology, 1995. **22**(2): p. 270-4.
300. MacFarlane, G.J., et al., *The natural history of chronic pain in the community: a better prognosis than in the clinic?* Journal of Rheumatology, 1996. **23**(9): p. 1617-20.
301. Turk, D.C., et al., *Effects of type of symptom onset on psychological distress and disability in fibromyalgia syndrome patients.* Pain, 1996. **68**(2-3): p. 423-30.
302. Campos, R.P. and M.I. Vazquez, *Health-related quality of life in women with fibromyalgia: clinical and psychological factors associated.* Clin Rheumatol, 2011.
303. Martinez, M.P., et al., *The relationship between the fear-avoidance model of pain and personality traits in fibromyalgia patients.* J Clin Psychol Med Settings, 2011. **18**(4): p. 380-91.
304. Kim, C.H., et al., *The association of body mass index with symptom severity and quality of life in patients with fibromyalgia.* Arthritis Care & Research, 2011.
305. Geisser, M.E., et al., *Contributions of change in clinical status parameters to Patient Global Impression of Change (PGIC) scores among persons with fibromyalgia treated with milnacipran.* Pain, 2010. **149**(2): p. 373-8.
306. Bakker, C., et al., *Patient utilities in fibromyalgia and the association with other outcome measures.* Journal of Rheumatology, 1995. **22**(8): p. 1536-43.
307. Bennett, R.M., et al., *The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties.* Arthritis Res Ther, 2009. **11**(4): p. R120.
308. Burckhardt, C.S., S.R. Clark, and R.M. Bennett, *The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation.* Journal of Rheumatology, 1991. **18**(5): p. 728-33.
309. Bennett, R., *The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses.* Clinical & Experimental Rheumatology, 2005. **23**(5 Suppl 39): p. S154-62.
310. Bruce, B. and J.F. Fries, *The Stanford Health Assessment Questionnaire: dimensions and practical applications.* Health & Quality of Life Outcomes, 2003. **1**: p. 20.
311. Bennett, R.M., et al., *Minimal clinically important difference in the fibromyalgia impact questionnaire.* Journal of Rheumatology, 2009. **36**(6): p. 1304-11.
312. Martinez, J.E., et al., *Evaluation of the quality of life in Brazilian women with fibromyalgia, through the medical outcome survey 36 item short-form study.* Disability & Rehabilitation, 2001. **23**(2): p. 64-8.
313. Wewers, M.E. and N.K. Lowe, *A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena.* Research in Nursing & Health, 1990. **13**(4): p. 227-36.
314. Bigatti, S.M. and T.A. Cronan, *A comparison of pain measures used with patients with fibromyalgia.* Journal of Nursing Measurement, 2002. **10**(1): p. 5-14.
315. Farrar, J.T., et al., *The clinical importance of changes in the 0 to 10 numeric rating scale for worst, least, and average pain intensity: analyses of data from clinical trials of duloxetine in pain disorders.* Journal of Pain, 2010. **11**(2): p. 109-18.
316. Staud, R., et al., *Body pain area and pain-related negative affect predict clinical pain intensity in patients with fibromyalgia.* Journal of Pain, 2004. **5**(6): p. 338-43.
317. Harris, R.E., et al., *Comparison of clinical and evoked pain measures in fibromyalgia.* Journal of Pain, 2006. **7**(7): p. 521-7.

318. Wolfe, F., et al., *Work and disability status of persons with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 1997. **24**(6): p. 1171-8.
319. White, D.H.N., K. Faull, and P.B.B. Jones, *An exploratory study of long-term health outcomes following an in-patient multidisciplinary program for people with fibromyalgia syndrome*. International Journal of Rheumatic Diseases, 2009. **12**(1): p. 52-6.
320. Reisine, S., et al., *Do employment and family work affect the health status of women with fibromyalgia?* Journal of Rheumatology, 2003. **30**(9): p. 2045-53.
321. Reisine, S., et al., *Employment and health status changes among women with fibromyalgia: A five-year study*. Arthritis Care and Research, 2008. **59** (12): p. 1735-1741.
322. Perrot, S., et al., *Characteristics of patients with fibromyalgia in France and Germany*. International Journal of Clinical Practice, 2010. **64** (8): p. 1100-1108.
323. Silverman, S., et al., *The economic burden of fibromyalgia: comparative analysis with rheumatoid arthritis*. Current Medical Research & Opinion, 2009. **25**(4): p. 829-40.
324. Henriksson, C.M., G.M. Liedberg, and B. Gerdle, *Women with fibromyalgia: work and rehabilitation*. Disability & Rehabilitation, 2005. **27**(12): p. 685-94.
325. van Koulil, S., et al., *Tailored cognitive-behavioural therapy and exercise training improves the physical fitness of patients with fibromyalgia*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2011. **70**(12): p. 2131-3.
326. Skouen, J.S., A. Grasdahl, and E.M.H. Haldorsen, *Return to work after comparing outpatient multidisciplinary treatment programs versus treatment in general practice for patients with chronic widespread pain*. European Journal of Pain: Ejp, 2006. **10**(2): p. 145-52.
327. Rutledge, D.N., K. Jones, and C.J. Jones, *Predicting high physical function in people with fibromyalgia*. Journal of Nursing Scholarship, 2007. **39**(4): p. 319-24.
328. Kurtze, N., K.T. Gundersen, and S. Svebak, *The impact of perceived physical dysfunction, health-related habits, and affective symptoms on employment status among fibromyalgia support group members*. Journal of Musculoskeletal Pain, 2001. **9** (2): p. 39-53.
329. Boonen, A., et al., *Large differences in cost of illness and wellbeing between patients with fibromyalgia, chronic low back pain, or ankylosing spondylitis*. Annals of the Rheumatic Diseases, 2005. **64**(3): p. 396-402.
330. Rivera, J., et al., *Resource utilisation and health care costs in patients diagnosed with fibromyalgia in Spain*. Clinical & Experimental Rheumatology, 2009. **27**(5 Suppl 56): p. S39-45.
331. Wolfe, F., et al., *A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia*. Arthritis & Rheumatism, 1997. **40**(9): p. 1560-70.
332. Berger, A., et al., *Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome*. International Journal of Clinical Practice, 2007. **61**(9): p. 1498-508.
333. Oliver, K., et al., *Effects of social support and education on health care costs for patients with fibromyalgia*. Journal of Rheumatology, 2001. **28**(12): p. 2711-9.
334. Sicras-Mainar, A., et al., *Treating patients with fibromyalgia in primary care settings under routine medical practice: a claim database cost and burden of illness study*. Arthritis Res Ther, 2009. **11**(2): p. R54.
335. Walen, H.R., P.A. Cronan, and S.M. Bigatti, *Factors associated with healthcare costs in women with fibromyalgia*. American Journal of Managed Care, 2001. **7 Spec No**: p. SP39-47.
336. Robinson, R.L., et al., *Depression and fibromyalgia: treatment and cost when diagnosed separately or concurrently*. Journal of Rheumatology, 2004. **31**(8): p. 1621-9.