

## THESE

PRESENTEE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE DEVANT LA FACULTE DE  
PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 30 JUIN 2021 à 14H

PAR

**Mme BELLUSO-MILLIAT Marine**

Né(e) le 03 Juillet 1995 à TOULON

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

**TITRE :**

**L'INTERET DE LA NUTRITION ET DE LA MICRONUTRITION  
CHEZ LES PATIENTS FIBROMYALGIQUES**

**JURY :**

Président : Professeur Frédérique GRIMALDI

Membres : Docteur Edwige TELLIER, Docteur Amélie GARBÉ-GUILLOT



27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Florence GAUREL
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

### **MAITRES DE CONFERENCES**

BIOPHYSIQUE

M. Robert GILLI  
Mme Odile RIMET-GASPARINI  
Mme Pascale BARBIER  
M. François DEVRED  
Mme Manon CARRE  
M. Gilles BREUZARD  
Mme Alessandra PAGANO

GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE

M. Eric SEREE-PACHA  
Mme Véronique REY-BOURGAREL

PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE,  
BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE

M. Pascal PRINDERRE  
M. Emmanuel CAUTURE  
Mme Véronique ANDRIEU  
Mme Marie-Pierre SAVELLI

BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES  
PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE

M. Jérémy MAGALON  
Mme Carole SIANI

### **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS**

ANGLAIS

Mme Angélique GOODWIN

**DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE**  
Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

### **PROFESSEURS**

BIOLOGIE CELLULAIRE

M. Jean-Paul BORG

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE

Mme Françoise DIGNAT-GEORGE  
Mme Laurence CAMOIN-JAU  
Mme Florence SABATIER-MALATERRE  
Mme Nathalie BARDIN

MICROBIOLOGIE

M. Jean-Marc ROLAIN  
M. Philippe COLSON

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET  
ZOOLOGIE

Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

## ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER
----------------------------	--------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

**MAITRES DE CONFERENCES**

BOTANIQUE ET CRYPTOGRAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMACHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

**MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

**A.H.U.**

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO
--	-------------------

**ATER**

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Dujé BURIC
---	---------------

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD
---	--

**ATER.**

TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC
----------------------------------	-------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

## Remerciements

Je tiens à remercier :

Madame GRIMALDI qui a accepté d'être Présidente de Jury de cette thèse et pour les cours délivrés à la faculté.

Madame TELLIER pour m'avoir suivie durant la préparation de cette thèse, pour sa disponibilité dans des conditions sanitaires particulières ainsi que pour les conseils apportés.

Madame GARBÉ-GUILLOT d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Pour le partage de ses connaissances et ses conseils très enrichissants qui ont renforcé mon intérêt pour la micronutrition.

Madame la Présidente de l'Association « FibromyalgieSOS » qui a accepté de participer à mon enquête et de diffuser mon questionnaire aux adhérents de l'association ainsi qu'à ses contacts, qui ont pris de leur temps pour y répondre.

Mes parents qui m'ont supportée toutes ces années. A ma mère pour ses nombreuses relectures et mon père pour ses macros sur mesure qui m'ont tous deux aidée pour ce travail. Je n'ai pas fini de vous embêter, soyez-en sûr ! Je porte une grande admiration pour chacun de vous et vos parcours. Merci pour tout.

Nicolas, je sais que je peux toujours compter sur toi (mon livreur nocturne personnel Toulon-Marseille) et il en est de même pour moi (mais pas aux mêmes horaires).

Ma famille proche et ceux qui sont partis, pour les souvenirs heureux que vous m'avez laissés.

Imène, rencontrée sur les bancs de la fac, ce fut le début de nombreux rires. Ta bonne humeur et ton #diabète mémorable ont rendu ces années inoubliables. Une très belle personne qui accomplira ses rêves

Alice pour ses moments partagés, de vrais bols d'air. Ta passion pour ce métier est une vraie source de motivation. Tu as un potentiel incroyable, j'ai hâte de voir l'évolution de ta carrière

Mes amies de longue date Audrey et Emilande avec qui, malgré les distances, nous avons réussi à garder contact et à se revoir toutes ces années.

Josie, avec qui nous avons de nombreux projets à rattraper après une année de confinement parisien.

Axel pour son soutien inépuisable à toute heure du jour et de la nuit ainsi qu'à ses parents pour leur accueil et leur bienveillance.

*L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs.*

## Table des matières

Remerciements .....	9
INTRODUCTION .....	16
PARTIE 1 – La Fibromyalgie .....	17
1- Histoire de la maladie.....	17
2- Les symptômes .....	18
A- La douleur chronique .....	18
B- La fatigue chronique.....	19
C- Les troubles du sommeil .....	20
D- Autres troubles.....	20
a- Troubles psychologiques.....	21
b- Intestin irritable.....	22
3- Epidémiologie et facteurs de risques .....	22
4- Les hypothèses sur l'origine de la Fibromyalgie.....	24
A- Physiologie, mécanisme de la douleur .....	24
a- Les voies ascendantes .....	30
b- Intégration dans les aires corticales somesthésiques nociceptives.....	31
c- Les mécanismes de contrôle de la douleur .....	32
B- Hypothèse centrale .....	34
a- Anomalies algiques.....	34
b- Sensibilisation centrale et modification des systèmes de contrôle / inhibiteurs .....	35
c- Les neuromédiateurs du système nerveux central .....	36
d- Imagerie du cerveau.....	39
C- Hypothèse périphérique : musculaire et nerveuse .....	41
D- Hypothèse mitochondriale.....	42
E- Anomalies endocrines .....	45
a- HHS et cortisol .....	45
b- GF / IGF-1 lié aux troubles du sommeil .....	46
F- Hypothèse traumatique / psychologique.....	47
a- Traumatisme.....	47
G- Hypothèse génétique .....	48
H- Anomalies du sommeil .....	49

I-	Hypothèse infectieuse.....	50
J-	Hypothèse inflammatoire.....	51
K-	Modèle biopsychosocial.....	52
5-	Diagnostic de la Fibromyalgie.....	53
A-	Critères de diagnostic de l'ACR.....	53
B-	Outil de dépistage clinique.....	57
C-	Questionnaire pour l'intensité de la Fibromyalgie (QIF).....	58
D-	Diagnostic différentiel.....	59
6-	Traitements.....	60
A-	Les traitements médicamenteux.....	62
a-	Antalgiques.....	62
b-	Antidépresseurs.....	63
c-	Antiépileptiques.....	65
d-	AINS.....	66
e-	Hormone de croissance.....	66
f-	Oxybate de sodium.....	67
g-	Cyclobenzaprine.....	67
h-	Autres molécules.....	67
B-	Traitements non médicamenteux.....	68
a-	L'exercice physique.....	69
b-	Thérapie cognitivo-comportementale.....	71
c-	Hydrothérapie et cure thermale.....	72
d-	Acupuncture.....	72
e-	Massages.....	73
f-	Hypnothérapie.....	73
g-	Biofeedback.....	74
h-	Chiropraxie.....	74
i-	Autres recommandations.....	74
C-	Prise en charge possible ?.....	75
7-	Conséquences sociales et économiques.....	76
A-	Impact sur le quotidien.....	76
a-	Qualité de vie.....	76
b-	Activité professionnelle.....	77
B-	Coût de la fibromyalgie.....	78

PARTIE 2 - Micronutrition et Nutrition dans la Fibromyalgie.....	80
1- Tube digestif et microbiote .....	80
A- Le tube digestif .....	80
B- Le microbiote intestinal.....	84
C- Relations entre l'intestin et le cerveau .....	87
D- Lien avec la Fibromyalgie ?.....	91
2- La Micronutrition.....	93
A- Minéraux et oligo-éléments .....	95
a- Magnésium .....	95
b- Le fer.....	99
c- Autres oligo-éléments envisagés.....	101
B- Vitamines.....	103
a- Vitamine D.....	103
b- Vitamine B12 .....	106
c- Vitamines antioxydantes .....	108
C- Probiotiques et prébiotique .....	109
D- Oméga 3 .....	110
3- La Nutrition.....	113
A- Le régime faible en FODMAP.....	114
B- Le régime hypocalorique .....	116
C- Le régime végétarien .....	118
D- Le régime sans gluten.....	121
E- Le régime méditerranéen.....	124
F- Le régime sans glutamate monosodique .....	126
G- Autres .....	127
a- Hormone : La mélatonine.....	127
b- Coenzyme Q10 .....	129
c- Exemple de complément alimentaire développé spécifiquement pour la fibromyalgie....	130
PARTIE 3 - Enquête sur le rapport des patients Fibromyalgiques à la nutrition et la micronutrition.	134
1- Principe et but .....	134
2- Méthode.....	134
3- Analyse des résultats.....	135
A- Généralités .....	135
B- Habitudes alimentaires et avis sur la nutrition / micronutrition .....	137

C-	Micronutrition et prise de compléments alimentaires .....	139
a-	Utilisation des compléments alimentaires et supplémentation .....	139
b-	Compléments alimentaires élaborés pour les patients fibromyalgiques.....	147
c-	Trouble digestif et Syndrome de l'Intestin Irritable .....	149
d-	Prébiotiques et Probiotiques.....	149
e-	Produits fermentés.....	153
D-	Nutrition et régimes alimentaires .....	155
a-	Régimes alimentaires .....	155
b-	Alimentation.....	162
c-	Régimes végétarien, végétalien, pesco-végétarien.....	163
d-	Régime sans gluten.....	164
4-	Conclusion .....	165
	CONCLUSION .....	167
	BIBLIOGRAPHIE.....	168
	ANNEXE .....	186

# INTRODUCTION

La fibromyalgie est un trouble pouvant avoir une apparition brutale comme progressive que l'on va reconnaître principalement par ses douleurs chroniques diffuses, de nature musculaire et articulaire ainsi que par le manque de cause démontrable. Les femmes sont majoritairement touchées et les symptômes très variés peuvent être un vrai handicap au quotidien. Face aux faibles résultats des traitements et aux thérapies multiples, nous allons rechercher quels seraient les bénéfices de la nutrition et la micronutrition pour ces patients.

Nous verrons dans un premier temps que la fibromyalgie est un trouble très complexe par le manque d'information sur son origine, sa cause, la difficulté de son diagnostic ainsi que le manque de réel traitement tant médicamenteux que non médicamenteux.

Puis dans un second temps nous observerons quel pourrait être l'intérêt de la nutrition et de la micronutrition pour ces patients d'après des études menées sur ce sujet.

Et enfin dans une troisième partie, à l'aide d'une enquête réalisée sous forme de questionnaire auprès de patients fibromyalgiques nous pourrons observer quel est leur ressenti sur ces pratiques.

# PARTIE 1 – La Fibromyalgie

## **1- Histoire de la maladie**

La fibromyalgie est un syndrome qui a longtemps été controversé et rencontre encore des réticences au sujet de sa reconnaissance de par la subjectivité des symptômes qu'elle présente.

Cette pathologie chronique est connue depuis de nombreuses années, mais en raison du manque de connaissances à son égard et l'inconnu quant à son origine, elle a souvent été associée à des troubles rhumatologiques ou bien encore psychologiques. Par sa forte prévalence féminine, elle a même été associée aux « hystéries féminines » dans le passé voire à des patients hypocondriaques. (1)

Plusieurs noms lui ont été attribués au cours du temps. En 1904, on lui a donné l'appellation de *fibrotis*, laissant penser à l'existence de lésions inflammatoires qui n'ont par la suite pas été démontrées. Ce terme a été utilisé jusqu'en 1980. Au cours de cette même année, Kahn, de par ses études donne le nom de *syndrome polyalgique idiopathique diffus* (SPID) qui ne sera pas retenu.

C'est le terme de fibromyalgie, donné en 1977 à la pathologie par deux auteurs Canadiens, Smythe et Moldofsky, qui sera conservé. Du latin *fibra* (fibre) et du grec *myo* (muscle) et *algos* (douleur), ce terme fait référence aux symptômes que rencontrent les patients, notamment la triade : points douloureux, fatigue et troubles du sommeil. (2)

Les premiers critères de diagnostic correspondant à la fibromyalgie vont être établis par l'American College of Rheumatology committee (ACR) en 1990, ceux-ci étaient initialement utilisés dans la recherche pour réaliser une classification des patients. Par la suite Wolfe et coll proposeront des critères plus proches de la réalité que rencontrent les patients avec leurs symptômes rapportant une grande part de subjectivité. (3)

La reconnaissance de la fibromyalgie comme maladie rhumatologique ne sera officialisée qu'en 1992 par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) sous le code M79.0. Il faudra attendre 2006 pour qu'elle obtienne un statut à part entière sous sa propre désignation, sous le

code M79.7 du CIM-10. Elle obtiendra le statut de « syndrome » en 2007, par l'Académie de Médecine suite un rapport effectué à la demande du Ministre de la Santé et des Solidarités.

## **2- Les symptômes**

La fibromyalgie regroupe des symptômes physiques et psychiques. On a une triade (douleur chronique, fatigue chronique et trouble du sommeil) qui peut être accompagnée de symptômes moins caractéristiques de ce trouble, pouvant compliquer et retarder le diagnostic.

### **A- La douleur chronique**

Les patients atteints de fibromyalgie sont victimes de douleurs chroniques, c'est-à-dire présentes depuis au minimum 3 mois et pouvant aller jusqu'à plusieurs années.

Les douleurs sont diffuses sur tout le corps et peuvent avoir des localisations différentes sur un même patient. On les retrouve principalement dans des zones axiales (le long de la colonne vertébrale, épaules, nuque, scapula, etc) mais également au niveau des mains, genoux, pieds, ou encore de la face. Elles vont toucher aussi bien les muscles que les tendons et les articulations. (4,5)



Figure 1- Exemples de localisation des douleurs (6)

Ces douleurs sont constantes avec des variations d'intensité dans le temps, tout au long de la journée et peuvent se manifester de différentes manières. En effet les patients vont se plaindre de douleurs musculaires, articulaires avec sensation de gonflement, de décharges électriques, de brûlures, de fourmillements, de crampes, etc.

L'intensité des douleurs peut varier avec la météo (aggravation avec le froid, l'humidité), les situations stressantes, les émotions ainsi que le manque d'activité physique ou leur abus. Elles vont souvent être associées à des raideurs en début de journée. Ces raideurs peuvent réapparaître dans la journée si le patient garde une même position trop longtemps. (4,5)

Dans certaines situations un simple toucher peut entraîner une douleur intense pour le patient, sans qu'il n'y ait de raison particulière.

## **B- La fatigue chronique**

Présente dès le matin et tout au long de la journée, le patient a la sensation de ne pas avoir eu de sommeil réparateur. Cette fatigue pouvant être très intense, le patient peut ressentir des difficultés à réaliser le moindre effort ce qui va impacter son quotidien et le rendre invalidant. Elle va être retrouvée très fréquemment chez ces patients (environ 90%). Cette fatigue aura une répercussion sur l'humeur de la personne mais également au niveau de sa concentration et de sa mémoire.

Il est à noter qu'elle doit être différenciée du syndrome de la fatigue chronique dont les symptômes semblent identiques à la fibromyalgie mais la fatigue chronique est prédominante aux autres symptômes. Cette pathologie survient généralement après une infection (grippe, virus...). Le patient va être atteint de fatigue chronique injustifiée avec une intensité anormale après un effort physique pouvant aller jusqu'au malaise. (7,8)

Les douleurs ne sont pas localisées aux mêmes endroits que celles de la fibromyalgie, et il y aura fréquemment des maux de gorge associés.

## **C- Les troubles du sommeil**

Il n'est pas rare que les patients fibromyalgiques rencontrent divers troubles du sommeil, comme des difficultés à l'endormissement, des réveils multiples, un sommeil de courte durée pouvant aggraver les fatigues déjà présentes. On retrouve ces troubles du sommeil chez environ 80 à 90% des patients atteints de fibromyalgie. (9) Il leur est également possible de souffrir du syndrome des jambes sans repos ou d'impatiences dans les membres, d'apnée du sommeil rendant d'autant plus mauvaise leur qualité de sommeil.

Il a été observé des anomalies chez ces patients au niveau de l'électroencéphalogramme, comme la présence de rythme alpha pendant la période de sommeil, rythme correspondant à un individu réveillé qui aurait les yeux fermés. (10)

## **D- Autres troubles**

En dehors de cette triade, les patients peuvent rencontrer d'autres symptômes de différente nature comme des migraines, des céphalées de tension, une hypersensibilité aux températures, odeurs, des troubles urinaires, des troubles de la mémoire, difficultés de concentration, etc. menant les patients à consulter divers professionnels de santé et pouvant retarder le diagnostic. (Tableau 1)

<b>Tableau 2 : SIGNES et SYMPTÔMES de la FM</b>	
<p><b>Système musculosquelettique</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• raideur généralisée</li> <li>• crampes musculaires (jambes) lourdeur et douleur thoracique</li> </ul> <p><b>Système nerveux</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• fatigue persistante</li> <li>• manque d'endurance</li> <li>• migraines ou maux de tête</li> </ul> <p><b>Sensoriel</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ hypersensibilité à la douleur</li> <li>➢ hyperréactivité aux stimuli nuisibles</li> <li>➢ déformations perceptuelles et dimensionnelles</li> <li>➢ sensation de brûlure ou d'enflure</li> <li>➢ phénomène de surcharge sensoriel</li> </ul> <p><b>Cognitif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ difficulté à gérer l'information</li> <li>➢ déficit cognitif</li> <li>➢ troubles de concentration</li> <li>➢ troubles de mémorisation</li> <li>➢ confusion</li> <li>➢ mauvais emploi des mots</li> <li>➢ troubles de mémoire à court terme</li> </ul> <p><b>Motricité et équilibre</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>➢ faiblesse musculaire</li> <li>➢ manque d'équilibre</li> <li>➢ maladresse et tendance à échapper les objets</li> <li>➢ troubles de démarche du funambule</li> <li>➢ engourdissement ou fourmillement</li> </ul> <p><b>Troubles du sommeil</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypersomnie ou insomnie</li> <li>• sommeil non réparateur, apnée du sommeil</li> </ul>	<p><b>Système neuroendocrinien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• changement soudain de poids</li> <li>• intolérance à la chaleur/au froid</li> <li>• sautes d'humeur, anxiété</li> <li>• dépression réactionnelle</li> </ul> <p><b>Troubles visuels et auditifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• changement ou douleur aux yeux</li> <li>• vision double, floue ou sinueuse</li> <li>• sécheresse/démangeaison des yeux</li> <li>• photophobie</li> <li>• acouphène</li> <li>• interférence causée par les bruits de fond</li> </ul> <p><b>Système circulatoire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• hypotension orthostatique</li> <li>• évanouissement ou vertige</li> <li>• palpitations et tachycardie</li> <li>• rétention d'eau</li> <li>• ecchymoses</li> </ul> <p><b>Système digestif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bosse dans la gorge</li> <li>• nausées</li> <li>• brûlement d'estomac</li> <li>• douleurs abdominales</li> <li>• syndrome du côlon irritable</li> </ul> <p><b>Système urinaire</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• troubles de la vessie</li> <li>• vessie hyperactive</li> </ul> <p><b>Système reproductif</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• endométriose</li> <li>• TPM ou cycle menstruel irrégulier</li> <li>• perte de libido ou impuissance</li> <li>• anorgasmie</li> </ul>

Ce tableau a été réalisé à partir de la Synthèse du Consensus sur le syndrome de la fibromyalgie (version révisée) du *Journal of Musculoskeletal Pain – Volume 11. N° 4. 2004*

**Tableau 1 - Symptômes retrouvés dans la fibromyalgie (11)**

### **a- Troubles psychologiques**

Au vue de la douleur chronique dont souffrent les patients, du manque de traitement pour cette pathologie et de reconnaissance, les états dépressifs et anxieux ne sont pas rares.

Cette dépression peut arriver après l'apparition de la maladie (25% des patients ont une forme de dépression majeure) (9), elle peut également être déjà présente chez un patient ou encore avoir été un antécédent à la pathologie (pour 50% des patients). Dans le rapport d'orientation de la Haute Autorité de Santé (HAS), on nous rapporte un taux de 59 à 62% de patients présentant des troubles dépressifs. (12)

On peut comprendre que pour certains patients ayant une vie très active avant l'apparition de la maladie, avoir un changement de mode de vie aussi radical peut favoriser la survenue de dépression.

Chez certains de ces patients nous allons trouver des troubles anxieux, pouvant être associés à des sensations de stress. Etant une pathologie à douleur chronique, on retrouvera des comportements de catastrophisme qui rendront plus difficile le vécu du patient. (9)

### **b- Intestin irritable**

Retrouvé chez 30 à 70 % des patients fibromyalgiques selon les études, le syndrome de l'intestin irritable encore appelé syndrome du côlon irritable entraîne des douleurs abdominales, des crampes d'intensité variables et des troubles du transit intestinal (diarrhée et/ou constipation). Cette affection est chronique ce qui va avoir un impact au niveau du quotidien du patient.

Plusieurs facteurs peuvent être à l'origine ou intensifier ce syndrome comme les situations stressantes ou l'anxiété que l'on peut retrouver chez les patients atteints de fibromyalgie. Ces deux affections vont effectivement partager des similitudes (fatigue, maux de tête, douleurs musculaires, une plus forte prévalence chez les femmes etc.) qui peuvent expliquer que 32.4% des patients atteints de ce syndrome répondent aux critères de diagnostics de la fibromyalgie et 32% des fibromyalgiques aux critères de l'intestin irritable. (13–15)

## **3- Epidémiologie et facteurs de risques**

Dans une étude publiée en 1995 sur la population américaine, Wolf et al. rapportent une prévalence de 2.0 % de la maladie en se basant sur les critères de l'ACR de 1990. (16)

Au niveau français, l'étude DEFI de 2009 (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia) fait part d'une prévalence de 1.6 % de patients atteints de fibromyalgie. Ces taux montrent qu'il ne s'agit pas d'un trouble rare au sein de la population.(17)

La prévalence de ce syndrome peut varier en fonction des études et des pays en raison des méthodes employées ou encore des critères pris en compte, les critères diagnostics n'étant pas les mêmes selon les époques. Cependant elles se confortent toutes pour dire qu'il y a une prédominance féminine, allant de 80 à 90% selon les études. (12)

Les hommes sont moins susceptibles de développer une fibromyalgie que les femmes. Lorsqu'ils sont atteints, ils semblent avoir moins de symptômes, de fatigues, des douleurs moins intenses ou bien encore une prévalence moins importante du syndrome de l'intestin irritable. (18,19)

On peut constater une fréquence plus élevée pour les personnes entre 30 et 50 ans, ce qui n'exclut pas des apparitions plus tardives ou plus précoces avec des formes infantiles. Il est donc possible de développer une fibromyalgie à tout âge. (2)

### **Les facteurs de risques :**

Bien qu'on ne connaisse pas l'origine de ce trouble, des facteurs de risque ont été trouvés.

On observe chez les fibromyalgiques, un nombre plus important de personnes ayant vécu des traumatismes. Ces traumatismes peuvent être d'origine physique (accidents, violences physiques ou sexuelles, chirurgies...) ou psychique (chocs émotionnels de divers types, situations stressantes ...). (20)

Cela semble expliquer qu'il y ait un taux de 57% de patients fibromyalgiques atteints d'état de stress post-traumatique. (21). Cela se traduit dans le comportement de la personne avec des attitudes d'évitement, de troubles cognitifs liés à la mémoire ou à la concentration, des troubles du sommeil, troubles émotionnels, etc. Elle peut également revivre les événements traumatisants à la suite de divers éléments déclencheurs.

Il y aurait également des personnalités prédisposées. On parlera des personnes avec des tendances dépressives, anxieuses, hypocondriaques, avec une faible estime d'elles mêmes, un manque de confiance en soi. Cela pourra se confondre avec des symptômes associés à la maladie comme vu précédemment. (9)

## **4- Les hypothèses sur l'origine de la Fibromyalgie**

L'origine de la fibromyalgie n'étant pas encore connue, plusieurs hypothèses ont été avancées dont certaines dans le but de trouver des éléments de diagnostic à la maladie comme des biomarqueurs. Nous allons voir certaines de ces hypothèses qui ont été étudiées.

### **A- Physiologie, mécanisme de la douleur**

Le principal symptôme de la fibromyalgie se trouve être la douleur chronique ressentie par les patients. Nous allons détailler son mécanisme pour ensuite voir les différentes hypothèses développées pour comprendre l'origine de la maladie.

La douleur correspond à une interprétation par l'organisme d'un stimulus nociceptif, stimulus qui peut agir sur son intégrité. L'IASP (International Association for the Study of Pain) donne comme définition à la douleur une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ». Cette définition fait suite à celle de 1979 qui était : « une impression sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en terme évoquant une telle lésion ». La modification a été réalisée en raison des termes qui indiquaient que le patient pouvait décrire son expérience, pouvant être interprété comme excluant les personnes âgées, nourrissons ou autres individus ne pouvant communiquer sur leur douleur. (22)

Pour une même douleur, des individus différents ne la ressentiront pas de la même manière, pas de la même intensité en raison de la subjectivité du ressenti de chacun, de leur expérience personnelle, de différents facteurs (psychologiques, environnementaux ou encore biologiques).

La douleur regroupe différentes composantes. Une **composante sensori-discriminative** qui correspond à la douleur en elle-même, sa localisation, son intensité, son type (brûlure, piqûre, coupure, etc.) ou encore ses radiations. Une **composante émotionnelle** qui va rendre la douleur désagréable, et si elle se prolonge, va pouvoir être à l'origine de dépression ou d'anxiété lors de douleurs chroniques. Le caractère de la personne va influencer sur cet aspect de la douleur. Une **composante cognitive** qui va influencer sur le comportement que va avoir la personne face à une douleur. L'éducation apportée à la personne, son environnement familial

et social vont jouer un rôle à ce niveau tout comme ses expériences personnelles. Ces éléments seront pris en compte par la personne qui va essayer d'analyser la douleur avec ce qu'elle connaît, essayer de déterminer la cause. Enfin il y a une composante qui va se traduire par le **comportement** que la personne va avoir lors d'une sensation douloureuse, que ce soit par l'attitude, la gestuelle, les mimiques ou encore par le langage. (23)

Au niveau physiologique, la perception de la douleur va suivre un schéma composé de plusieurs éléments.

Lorsque l'organisme va être confronté à un stimulus externe douloureux, il va y avoir des récepteurs, les nocicepteurs, qui vont transmettre l'information. Ces nocicepteurs sont présents partout dans l'organisme (peau, muscle, tendon, viscère...), excepté dans le cerveau qui n'en contient que dans les méninges.

L'information réceptionnée par ce récepteur va être transmise par différentes fibres de ces neurones de 1<sup>er</sup> ordre possédant des caractéristiques propres. On aura :

- Les fibres A, avec un diamètre de taille importante à moyenne ainsi qu'une gaine de myéline leur permettant une vitesse de conduction du message rapide ;
- Les fibres B avec un diamètre de taille moyenne, appartenant au système nerveux autonome ;
- Les fibres C sans gaines de myélines et une vitesse de conduction plus faibles.

Parmi les fibres A, il y a les fibres A $\alpha$  de diamètre important qui sont des fibres motrices, puis les fibres A $\beta$  de diamètre important qui servent à la transmission d'informations non douloureuses sur le toucher et la pression, et enfin les fibres A $\delta$  de diamètre moyen qui vont servir à la transmission des messages douloureux avec les fibres C. (24)

Leur vitesse de conduction du message va dépendre de la présence ou non d'une gaine de myéline ainsi que du diamètre de la fibre. On va donc avoir une vitesse de conduction de 4 à 30 m/sec pour les fibres A $\delta$  qui sont myélinisées avec un diamètre de 1 à 5  $\mu\text{m}$  et une vitesse de 0.5 à 2 m/sec pour les fibres C non myélinisées avec un diamètre de 0.5 à 1.5  $\mu\text{m}$  alors que les fibres A $\beta$  vont avoir une vitesse de conduction de 30 à 120 m/sec pour un diamètre de 5 à 20  $\mu\text{m}$ .

Il existe différents types de nocicepteurs avec une répartition dépendante de leur localisation. On retrouve les mécanorécepteurs, qui vont être sensibles à des stimuli intenses et localisés de type piqûre, pression, étirement, pincement, coupure. Ils sont à la terminaison des fibres A $\delta$ .

On a également des neurorécepteurs polymodaux qui vont être sensibles à des stimuli chimiques, thermiques (pour des températures supérieures à 42°C), ainsi que mécaniques. On peut les retrouver en terminaison de fibres A $\delta$  mais majoritairement avec des fibres C. Les fibres A $\delta$  vont transporter les stimuli douloureux rapides, localisés et vont être à l'origine des réflexes. Les fibres C vont transporter les stimuli douloureux diffus, sourds et auront une vitesse de transmission plus lente responsable des douleurs tardives.

Les nocicepteurs ont des particularités communes (25) :

- Ils possèdent un seuil d'activation élevé ce qui permet de ne pas transmettre de message nociceptif pour tout stimulus,
- Ils ont une capacité à coder le stimulus en fonction son intensité, permettant une réponse proportionnelle,
- Ils ont une capacité de sensibilisation, le seuil des nocicepteurs est diminué lors de répétition de stimulation et leur activité en est augmentée.

Lorsque l'organisme rencontre une répétition de stimuli nociceptifs à forte intensité, il y a une sommation de la part des fibres C qui va permettre une augmentation de la sensation de douleur. Cette propriété aide à la capacité de sensibilisation à la douleur et porte également le nom de wind-up.

Une autre propriété commune aux nocicepteurs est celle de la sommation spatiale. Lorsqu'une surface importante est stimulée par une information nociceptive, le nombre de nocicepteur recruté sera augmenté ce qui va augmenter l'intensité du message douloureux transmis. Si un même stimulus nociceptif est réalisé sur une surface plus petite, le message est ressenti de manière moins intense. (26)

Pour activer ces nocicepteurs, il y a deux types d'actions :

- Des stimuli directs par action mécanique, chimique ou thermique,
- Des stimuli indirects par des substances algogènes libérées lors de piqûre d'insecte, en réaction à une lésion tissulaire...

Lors d'une lésion tissulaire, on a des cellules endommagées qui vont provoquer la libération de plusieurs substances responsables de la « soupe inflammatoire ». (Figure 2)

On va donc avoir une libération de potassium, d'ion H<sup>+</sup>, de bradykinine, de 5-HTP (sérotonine) libérée par les plaquettes, d'histamine libérée par la dégranulation des mastocytes, d'adénosine triphosphate, de NGF (Nervous Growth Factor, facteur de croissance neuronal) et des protéases au niveau de la lésion. Elles vont être responsables de l'hyperalgésie primaire qui va activer les nocicepteurs chémosensibles en abaissant leur seuil d'activation, diminuant leur latence d'action et produire des réponses aux stimuli non nociceptifs qui vont être exagérées permettant d'expliquer l'hyper sensibilité locale.

On aura par la suite la libération de prostaglandines, de leucotriènes et de kinines qui vont induire une extravasation et vasodilatation des vaisseaux sanguins ainsi qu'une sensibilité des nocicepteurs augmentées pour les substances nociceptives. Ils seront responsables de la douleur prolongée après un stimulus primaire et propagée aux alentours de la zone lésée aux autres nocicepteurs. C'est l'hyperalgésie secondaire. (25)

Cette amplification de la douleur va activer ce que l'on appelle le réflexe d'axone. Les neurones sensitifs dont les nocicepteurs ont été stimulés vont libérer des substances nociceptives à l'origine de l'inflammation neurogène. Les fibres C vont libérer la substance P qui est un polypeptide de 11 acides aminés qui va agir sur la vasodilatation de la zone en raison de la présence de récepteurs RNK1 (récepteur de neurokine K1) sur l'endothélium veineux post-capillaire. Ces RNK1 sont également présents au niveau des macrophages et mastocytes ce qui va agir sur la libération de sérotonine par les plaquettes et sur la dégranulation d'histamine des mastocytes. (27)

Les fibres vont également libérer de la CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide, peptide lié au gène de calcitonine). Ces différentes substances vont entretenir l'information douloureuse après le stimulus nociceptif primaire et pourront même l'amplifier. (28)

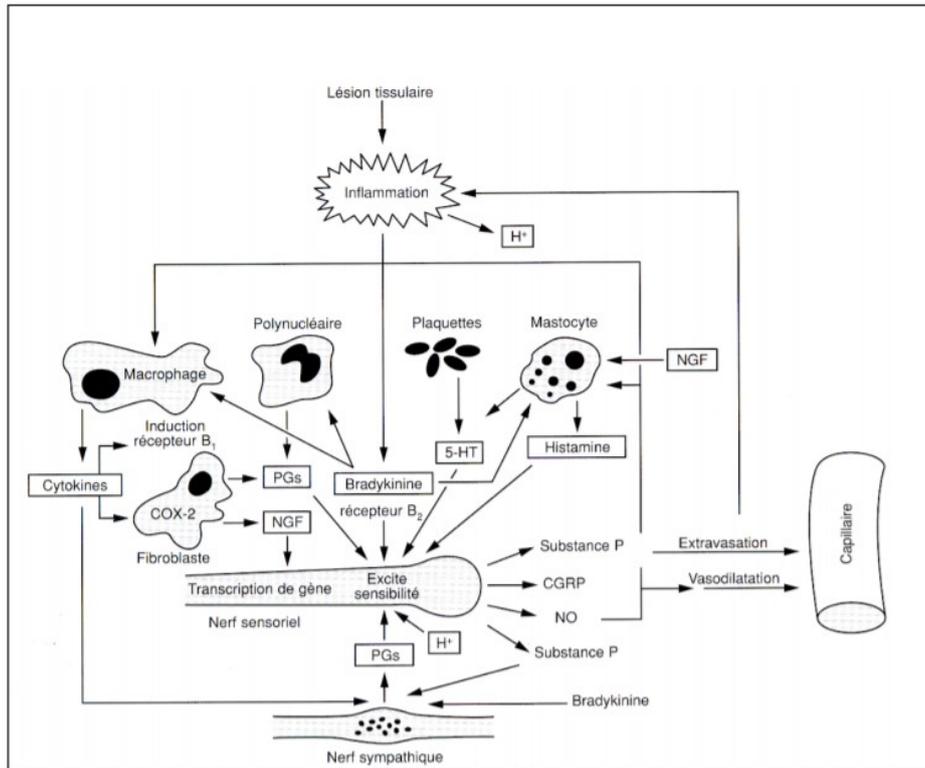


Figure 2- Mécanisme de l'inflammation (29)

Le stimulus détecté par les nocicepteurs va par la suite être transporté le long de l'axone du protoneurone jusqu'au prochain neurone, le deutoneurone, dans la corne dorsale de la substance grise de la moelle épinière. La substance grise de la moelle épinière va se diviser en deux cornes dorsales, deux ventrales et une commissure qui relie les deux. Ces éléments peuvent être sous-divisés en lames. En fonction du type de deutoneurone, le corps cellulaire se localisera dans une lame différente de la moelle.

On aura les deutoneurones nociceptifs spécifiques avec le corps cellulaire en lame I et II et non spécifiques avec le corps cellulaire en lame V. Ils vont tous deux être activés par des stimuli à partir d'un certain seuil d'activité. (Figure 3)

Les neurones nociceptifs non spécifiques reçoivent des informations à la fois douloureuses et non douloureuses. Ils sont aussi appelés neurones convergents suite à l'intégration des informations viscérales, cutanées et musculaires. Cette caractéristique est à l'origine du phénomène de douleur projetée (par exemple lorsqu'une personne est atteinte d'un trouble viscéral comme lors de troubles cardiaques, alors la douleur sera accompagnée d'une douleur somatique associée : douleur dans le bras gauche). (25)

Les neurones nociceptifs eux ne transmettent que les informations douloureuses.

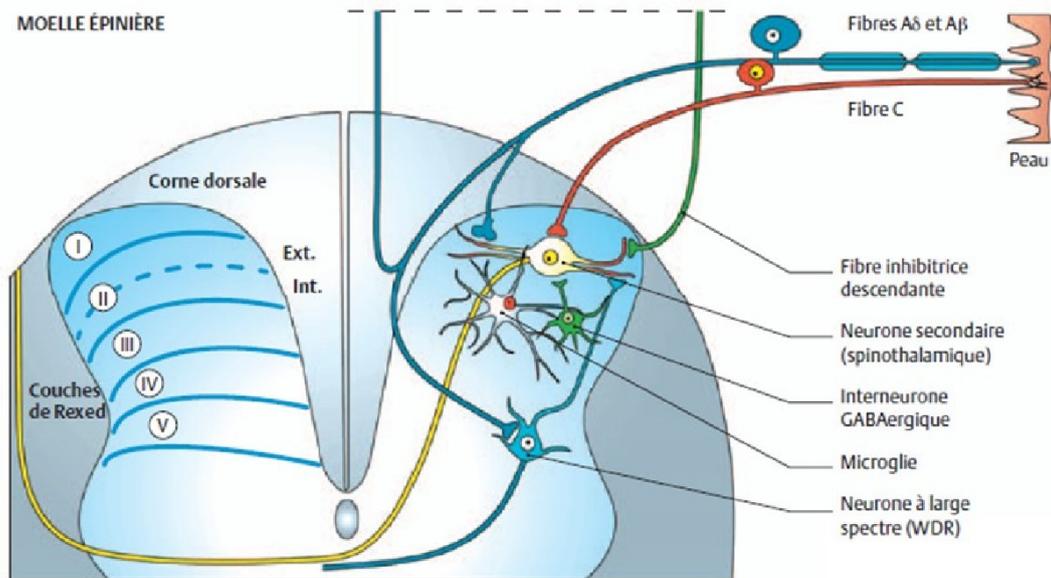


Figure 3- Mécanismes physiopathologiques de la douleur (modifiée d'après Baron et al. (30))

On retrouvera dans ces synapses plusieurs neurotransmetteurs qui vont être libérés dont les acides aminés excitateurs qui sont le glutamate et l'aspartate ainsi que différents peptides comme la substance P, les CGRP, les somatostatines, les neurokinines A, etc.). Les principaux neuromédiateurs vont être le glutamate et la substance P.

La **substance P**, déjà vue précédemment, est libérée au niveau de la synapse de la corne postérieure et agit sur ses récepteurs RNK1 présents en post-synaptique.

Le **glutamate** joue un rôle important dans la transmission de messages douloureux et possède de nombreux récepteurs possédant des temps d'activations différents, ce qui permet d'allonger sa durée d'action. Dans ces récepteurs, on retrouve deux grandes classes : les mGluR (récepteurs métabotropiques du glutamate), associés à des protéines G, qui vont être activés lorsque le glutamate reste présent longtemps dans la synapse induisant les réponses lentes à ce niveau et les iGluR (récepteurs ionotropiques du glutamate), associé à un canal ionique, activé dès que l'on retrouvera du glutamate dans la synapse, entraînant une transmission rapide de la réponse. (31)

Au sein de ces récepteurs iGluR, on retrouve 3 classes de récepteurs : les AMPA, les KA (Kainate) et les NMDA (N Methyl D Aspartate) qui auront également des vitesses d'actions différentes. Les récepteurs à action rapides sont liés à des canaux sodiques, ce sont les récepteurs AMPA et KA (Kainate) qui vont permettre la transmission rapide de l'information douloureuse. Il est à noter que ces récepteurs ont une caractéristique de désensibilisation : lorsque le glutamate reste de manière prolongée de façon pathologique dans la synapse, le

canal peut se fermer pendant plusieurs dizaines de millisecondes malgré la présence de glutamate sur le récepteur. Cela éviterait une suractivation des récepteurs.

Les récepteurs à action plus lente sont les récepteurs NMDA qui doivent se lier à une molécule de glutamate et de glycine (ou de D-sérine) pour pouvoir transmettre l'information par libération de calcium dans la cellule. L'action lente du récepteur est également liée à la présence de magnésium qui bloque l'action du glutamate sur son récepteur. Ce magnésium induit une inhibition du potentiel membranaire, il faut que ce potentiel devienne positif pour que le magnésium se sépare du récepteur et permette la transmission de l'information.

Les récepteurs NMDA sont liés à des canaux  $CA^{2+}$  qui vont, après activation, faire entrer le calcium dans la cellule. Ce calcium va avoir un rôle dans l'apprentissage et la mémorisation d'un phénomène douloureux en raison des modifications chimiques durables qu'il peut induire au niveau neuronal. Lorsque le canal va s'ouvrir et induire l'entrée de  $CA^{2+}$ , il y aura la synthèse de prostaglandine, de monoxyde d'azote (NO : oxyde nitrique), de cyclo-oxygénase de type 2 (COX2), l'activation de la protéine kinase et de proto-oncogène. Ces différents éléments vont être à l'origine d'une hyperexcitabilité du neurone, de l'augmentation de la réponse aux stimuli ou encore de la lente désensibilisation de ces récepteurs.

On va retrouver des molécules extracellulaires qui vont entrer en jeu dans la régulation des NMDA, dont le zinc. Ce zinc peut être libéré en même temps que le glutamate dans les synapses, et va se lier au récepteur. Sa liaison provoque la fermeture du canal et augmente son affinité avec le glutamate sans le rendre actif. (31)

#### **a- Les voies ascendantes**

Lorsque le message nociceptif est intégré par le deutoneurone, celui-ci va le transmettre à un troisième neurone présent dans le thalamus par le faisceau spinothalamique. Ce faisceau est divisé en deux voies nociceptives : une voie rapide et une voie lente.

La voie rapide responsable de l'aspect sensori-discriminatif de la douleur : elle va donner des composantes sur la localisation, l'intensité, la durée, la nature de la douleur. Il s'agit du **faisceau néo-spino-thalamique** de la voie latérale. On aura une analyse consciente de la douleur au niveau du cortex cérébral et il sera possible

La voie médiane lente est responsable de la composante affective, cognitive de la douleur perçue. Elle va être à l'origine du caractère désagréable de la douleur, du déclenchement de fuite ou de défense. Il s'agit du **faisceau paléo-spino-réticulo-thalamique** qui se projette par la suite sur les noyaux intralaminaires du thalamus, sur la substance réticulée, sur le striatum responsable des réponses motrices réflexes, l'hypothalamus à l'origine des réponses endocrines face à un message nociceptif.

En dehors de cette voie spinothalamique responsable de la transmission des informations douloureuses et thermiques, on retrouve la voie lemniscale (aussi appelée spinothalamique ventrale). Elle est responsable de la transmission des informations concernant le toucher, les informations fines, les vibrations ou encore la proprioception. Les deutoneurones de cette voie vont retrouver leur corps cellulaire au niveau du bulbe et auront sa connexion avec le troisième neurone dans la partie ventrale postérolatérale (VPL) du thalamus. (25,29)

#### **b- Intégration dans les aires corticales somesthésiques nociceptives**

L'organisme va réellement prendre conscience de la douleur, de l'attaque reçue après intégration de l'information nociceptive par le troisième neurone et sa diffusion dans le cortex. On va pouvoir diviser les rôles de différentes zones :

Le cortex somesthésique composé d'une aire primaire qui va récupérer les informations des neurones de troisième ordre provenant du VPL et des faisceaux spinothalamiques ventraux et en extraire les informations des caractéristiques de la douleur (durée, intensité, localisation par l'homonculus somatosensoriel...).

L'aire secondaire va intégrer les informations issues des autres noyaux thalamiques ainsi que ceux traités par le cortex somesthésique primaire pour élaborer une réaction adaptée à la douleur après son évaluation. (26)

Le caractère désagréable de la douleur et tout l'affect qui peut y être associé va être issu de l'action du cortex préfrontal qui va être à l'origine de la réponse comportementale face à la douleur perçue par la personne.

Lorsque l'on fait face à des situations nociceptives, le système limbique va jouer un rôle dans la mémorisation de la douleur perçue. Ce système va permettre d'apprendre à la personne à réagir lors d'une prochaine situation semblable à celle rencontrée ou de l'éviter.

### c- Les mécanismes de contrôle de la douleur

Plusieurs systèmes de régulation de l'organisme ont été identifiés à divers niveaux des voies nociceptives qui permettent une modulation de la perception de la douleur.

#### ➤ Contrôles segmentaires :

Au niveau de la corne dorsale de la moelle on va retrouver un premier contrôle que l'on appelle le « gate control ». Il s'agit d'une théorie élaborée par Melzack et Wall en 1965 (théorie de la porte de contrôle, du portillon), qui avancerait que l'activation des fibres A ( $\alpha$  et  $\beta$ ) myélinisées de gros diamètre transportant des informations rapides non nociceptives empêcheraient l'intégration des informations véhiculées par les fibres de plus petit diamètre (fibres C et  $A\delta$ ) à vitesse de conduction lente. Les informations de ces dernières étant des informations nociceptives, on verrait donc une « fermeture de la porte » des messages douloureux par les messages tactiles. C'est lors d'une hyperactivation des fibres nociceptives que l'information douloureuse sera transmise.

La présence d'un interneurone stimulé par les fibres A ( $\alpha$  et  $\beta$ ) qui vont l'activer va provoquer l'inhibition de la transmission de l'information nociceptive des fibres C et  $A\delta$ . Lorsque l'information nociceptive devient plus importante, les fibres C et  $A\delta$  vont pouvoir inhiber l'interneurone et transmettre leur message nociceptif. (25,29) (Figure 4)

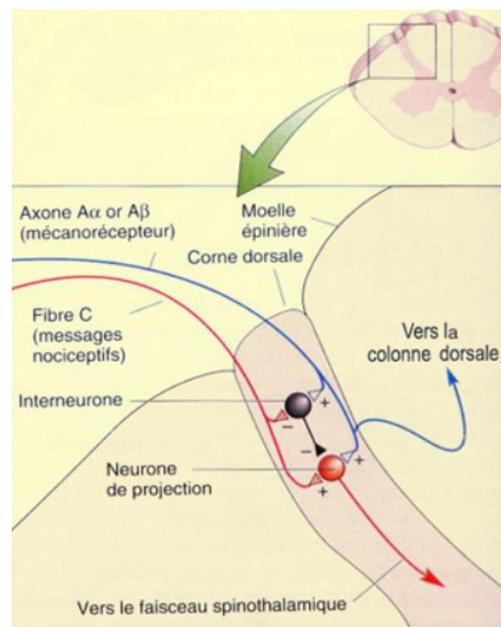


Figure 4- Contrôle segmentaire (32)

Cette théorie expliquerait alors notre réaction qui, lorsque nous nous cognions, nous incite à frotter la zone douloureuse. L'information douloureuse, nociceptive étant modulée à l'aide d'une information tactile. C'est sur ce principe que l'on va lutter contre la douleur à l'aide de chaleur, de froid, de massages, de légères stimulations électriques comme le transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS), etc.

L'activité des interneurons inhibiteurs va être modulée par les opioïdes endogènes. Il en existe 3 familles distribuées dans divers endroits du système nerveux : les endorphines, les enképhalines et les dynorphines. (26)

➤ Contrôles supra-spinaux :

Ces contrôles correspondent également aux voies descendantes inhibitrices. L'inhibition va partir du tronc cérébral en sollicitant diverses zones dont la substance grise périaqueducale (SGPA), la substance périventriculaire ou encore les noyaux raphé magnus du bulbe.

Les neurones de la SGPA et de la substance périventriculaire à l'origine du contrôle inhibiteur vont activer les neurones des noyaux raphé dont les fibres vont rejoindre les neurones spinaux de chaque étage de la corne dorsale de la moelle par le funiculus dorso-latéral. Cela va entraîner la libération de noradrénaline et de sérotonine au niveau des interneurons inhibiteurs. Les interneurons à leur tour seront activés et libèreront des substances opioïdes endogènes à l'origine de l'inhibition pré et post-synaptique. (28,29)

➤ Contrôles inhibiteurs diffus induits par la nociception (CIDN) :

Lors d'une importante stimulation nociceptive, les voies ascendantes sont activées pour transmettre l'information douloureuse. Ce message nociceptif peut provenir de n'importe quelle région. En réponse un autre message est envoyé par le système inhibiteur qui ne va pas se limiter à la région stimulée et va pouvoir inhiber des régions à distance. Les zones mises en jeu dans le cerveau sont la substance grise, périaqueducale, le noyau raphé et agiront sur les neurones de la corne dorsale de la moelle en libérant la sérotonine et la noradrénaline. Il y aura donc une diminution de l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques, convergents, des lames I et V.

Cette diminution de l'activité des neurones, permet de mieux localiser la zone douloureuse, d'augmenter le contraste de l'information nociceptive, diminuer le bruit de fond.

Donc lorsque plusieurs informations nociceptives provenant de régions de localisations distinctes arrivent, l'information la moins intense sera inhibée. (28,29)

## **B- Hypothèse centrale**

Une des hypothèses les plus courantes pour expliquer l'origine de la douleur des patients est celle qui défend que la fibromyalgie serait due à des défaillances au niveau du système nerveux central et de la perception de la douleur. Les patients présentent un seuil à la douleur abaissé, une hypersensibilité, de l'allodynie qui serait à l'origine de douleurs lors de stimuli non douloureux chez des personnes saines.

### **a- Anomalies algiques**

Lorsque l'on a un patient fibromyalgique, il n'est pas possible d'expliquer la douleur par une lésion visible présente dans leur organisme. L'implication du système nerveux a donc été recherchée.

Dès les premiers critères de diagnostic de 1990 de classification de l'ACR, on retrouve l'hypersensibilité liée à la pression qui démontre une hyperalgésie dans la pathologie. Les douleurs sont ressenties pour des pressions non douloureuses lors de comparaison avec un groupe témoin (une pression de 1.9 kg provoque une douleur pour les patients fibromyalgiques, face à 5.4 kg pour avoir une sensation de douleur chez le groupe témoin). Cette douleur pour des contacts non douloureux montre un seuil de la douleur anormalement abaissé. (33)

Cette perception de la douleur exagérée se retrouve également face à divers stimuli comme l'application de chaleur ou de froid pouvant provoquer des douleurs anormales ou encore par de légers stimuli électriques. (34,35)

L'origine de cette anomalie pourrait provenir des voies de la modulation de la douleur des voies descendantes ou bien avoir une origine centrale.

#### **b- Sensibilisation centrale et modification des systèmes de contrôle / inhibiteurs**

Cette sensibilité pourrait être le résultat de différentes conséquences étudiées.

##### ➤ Sommation temporelle :

Lorsqu'un signal nociceptif stimule de manière prolongée les fibres nerveuses C, il va y avoir une augmentation du message de la douleur avec l'implication des récepteurs NMDA du glutamate. Il s'agit de l'effet de sommation temporelle, aussi appelé wind-up.

Chez une personne saine, le message douloureux va par la suite être atténué, or on retrouve une prolongation, une intensification anormale de l'information nociceptive chez les patients fibromyalgiques. Lors d'études il a même été constaté que l'amplification de la douleur peut également apparaître pour des messages nociceptifs de moindre intensité. (36,37)

Une étude a démontré l'implication des récepteurs NMDA dans la fibromyalgie. Un antagoniste du récepteur a été injecté aux patients, la kétamine, et une diminution de la douleur (de la sommation temporelle mais également issue de l'hyperalgésie musculaire) a été observée chez ces personnes. Il est à noter que cette observation est bien présente mais pas spécifique à la fibromyalgie et peut se retrouver chez les patients atteints de troubles musculo-squelettiques douloureux. (38)

Il y aurait également un taux plus élevé de glutamate chez les patients atteints de fibromyalgie. (39)

##### ➤ Contrôle inhibiteur diffus nociceptif (CIDN) :

Il s'agit d'un message qui est transmis par le cerveau après réception d'un stimulus nociceptif important pour inhiber les messages moins intenses permettant une modulation de la douleur, une inhibition des messages non « prioritaires ». Il s'agit d'un mécanisme des voies descendantes pour avoir une meilleure vision de la douleur perçue.

Chez les patients atteints de fibromyalgie, ce mécanisme est dysfonctionnel. En effet, lorsque l'activité du CIDN de patient est comparée à celle de témoins, il a été démontré une moindre efficacité chez les patients fibromyalgiques. (40)

Lors d'une expérience, Yunus et al. ont pu constater qu'il y avait un taux plasmatique de tryptophane plus faible chez les patients atteints de fibromyalgie que dans le groupe témoin. Le tryptophane est un précurseur de la sérotonine qui participe à l'activité du CIDN, cette diminution aurait un impact sur son action. (41)

La diminution de sérotonine est bien observée chez les patients et pourrait expliquer ce dysfonctionnement de ce système de contrôle. (42)

### **c- Les neuromédiateurs du système nerveux central**

Lors de son étude, Russel et al. ont observé la diminution de différents métabolites pouvant avoir un impact sur la douleur. Les patients atteints de fibromyalgie ont un taux plus faible en sérotonine, en noradrénaline mais aussi en dopamine, neurotransmetteur impliqué dans la perception de la douleur. (42)

#### ➤ Sérotonine :

La sérotonine, aussi appelée 5-HTP (5-hydroxytryptophane), est impliquée dans la modulation du message nociceptif à travers sa libération dans la corne dorsale de la moelle. Elle va également avoir une action dans différents domaines comme l'état d'anxiété, de dépression mais aussi dans la régulation du sommeil.

Comme mentionné précédemment, des taux plus faibles de sérotonine ont été retrouvés chez les patients fibromyalgiques en comparaison à des personnes saines.

Outre le fait qu'il y aurait moins de tryptophane, précurseur de la sérotonine, chez ces patients, il serait possible que d'autres anomalies s'ajoutent aux dysfonctionnements des voies sérotoninergiques. Le transporteur de la sérotonine possède deux allèles, un long (L) et un court (S) ce qui peut donner les génotypes suivants : L/L ; L/S ; S/S. La longueur de l'allèle a un impact sur l'activité du transporteur. Une étude a comparé la répartition des génotypes chez des patients fibromyalgiques et des personnes saines. Les génotypes à allèles courts ont

plus souvent été retrouvés chez les patients fibromyalgiques et ceux-ci avaient également des taux de dépression plus élevés et de troubles psychologiques. Ce sont des symptômes que l'on retrouve fréquemment chez les fibromyalgiques. (33,43)

La sérotonine possède également différents récepteurs. Des études ont donc été mises en place pour évaluer un possible impact entre le polymorphisme du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> et l'impact sur les patients. Le gène responsable du polymorphisme est le T102C et lors de l'étude, il n'y a pas eu de différence significative de la répartition des différents types de récepteurs avec le groupe témoin. Cependant les patients fibromyalgiques avec un génotype T/T possédaient un seuil de la douleur plus faible que les autres participants. Il y aurait également un possible lien avec le développement de troubles psychiatriques. (44)

D'autres études ont porté sur le blocage de ces récepteurs. Le récepteur 5-HT<sub>3</sub> aurait montré un intérêt pour l'utilisation d'antagonistes qui amélioreraient l'état des patients. (45)

La sérotonine agit sur la libération de dopamine par son action sur divers récepteurs et cette étude s'est basée sur le polymorphisme 5'UTR du récepteur 5-HT<sub>3</sub>. Ce polymorphisme montrerait une modulation de la douleur et le développement de fibromyalgie. Cette étude a observé son impact sur la disponibilité des récepteurs à dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> et donc la libération de dopamine. Leurs résultats ont indiqué qu'il serait possible qu'il y ait un impact mais d'autres études sont nécessaires. (46)

Au vu des résultats observés et de l'action de la sérotonine sur l'organisme, son implication dans la maladie semble probable.

➤ La dopamine :

Plus connue pour ses actions sur le plaisir, la motivation, le contrôle moteur, le système de la récompense, la dopamine a un rôle dans le mécanisme de la douleur. Elle agit sur la perception de celle-ci et a un rôle d'analgésique dans les zones supraspinales comme au niveau du thalamus, du cortex cingulaire antérieur, des noyaux gris centraux, de l'insula et du periaqueducal impliqués dans la nociception. (47) Un taux plus faible de cette dopamine chez les fibromyalgiques a fait supposer son implication.

Lors d'un stimulus nociceptif, les patients fibromyalgiques vont libérer moins de dopamine que des personnes saines ce qui montre bien l'impact sur la perception de la douleur corrélée à la libération de dopamine. (48)

La disponibilité du récepteur D2/D3 de la dopamine a été étudiée chez les patients fibromyalgiques. Elle était plus faible que chez le groupe témoin au niveau de la région striatale et l'indice de disponibilité semblait corrélérer avec la sensibilité des patients à la douleur. (49,50)

D'autres études montrent que la disponibilité de ce récepteur D2/D3 est plus faible dans plusieurs régions corticales chez ces patients et qu'ils avaient également moins de dopamine libérée lors de stimulations nociceptives. (51)

➤ La noradrénaline :

La noradrénaline agit avec la sérotonine sur l'inhibition descendante de la douleur et sa modulation. (47) Elle va bloquer la transmission du message nociceptif au niveau de la corne dorsale de la moelle.

L'étude de Russell en 1992 a constaté un taux plus faible de noradrénaline dans le liquide cérebro spinal des fibromyalgiques. (42)

La noradrénaline est obtenue à partir de la dopamine : la dopamine  $\beta$ -hydrolase va hydrolyser la dopamine en noradrénaline. Cette noradrénaline, en plus de participer à l'inhibition de l'information nociceptive, va avoir un rôle dans les états d'alerte, de vigilance d'un individu ainsi que dans la mémoire et le comportement. En cas de taux trop important de noradrénaline, elle peut induire des comportements impulsifs et des états de stress. (52)

➤ La substance P :

Cette substance a une part importante dans la transmission de messages nociceptifs à travers le système nerveux central. Il a plusieurs fois été retrouvé que les patients fibromyalgiques présentaient des taux plus élevés de substance P dans leur liquide céphalo-rachidien que les personnes présentes dans les groupes témoins. (53)

L'étude de Russell et al. a démontré une élévation du taux de Substance P 3 fois supérieure au groupe témoin ce qui pourrait être une des raisons de la douleur perçue par les patients. (54)

#### **d- Imagerie du cerveau**

Afin d'appuyer l'hypothèse centrale, des méthodes d'imageries ont été appliquées chez les fibromyalgiques pour observer des anomalies dans le système nerveux central. (53)

##### ➤ IRMf :

L'imagerie du cerveau a permis d'observer si des modifications s'opèrent dans le système nerveux central des patients. (37,53)

Lors d'études par Imagerie à Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf), on pouvait observer que les zones cérébrales activées lors d'un même stimulus nociceptif sont les mêmes pour les patients fibromyalgiques que pour le groupe témoin. Cependant cette activation cérébrale va apparaître bien plus facilement chez les fibromyalgiques que chez les personnes incluses dans le groupe témoin. (55)

Durant leur étude, Gracely et al. ont pu observer, pour l'application d'une stimulation ayant provoqué de la douleur pour les patients atteints de fibromyalgie, une absence d'activité cérébrale douloureuse chez les personnes des groupes témoins. Les régions cérébrales de la douleur des patients fibromyalgiques voyaient leur flux sanguin augmenter (démontrant une activité de la région) alors que les témoins ne montraient pas d'augmentation dans ces régions. Lors de stimuli qualitativement subjectifs, il a été observé un mécanisme similaire d'activation du système nerveux central, mais lorsque l'on applique un stimulus quantitativement identique c'est là que l'on peut voir apparaître des différences. Les douleurs apparaissent plus tôt pour les fibromyalgiques. (56)

La fibromyalgie apparaît ici comme visible à l'aide de l'imagerie et non plus une imagination des patients.

➤ Tomographie par émission de photons uniques (SPECT) :

Cette méthode permet de visualiser l'évolution des flux sanguins au sein de l'organisme et a permis de constater l'existence d'une diminution du flux sanguin cérébral chez les patients. L'anomalie proviendrait d'un problème vasculaire au niveau cérébral.

Mountz et al. a comparé les résultats de patientes non traitées atteintes de fibromyalgie à un groupe témoin. Ils ont recueilli les seuils de douleur ainsi que réalisé des stimuli identiques aux deux groupes. Leurs résultats ont montré que les zones du thalamus et du noyau caudé présentent un flux sanguin plus faible et donc une activité diminuée. Ces éléments rentrant dans le mécanisme de la douleur pourraient être une des raisons des troubles anormaux de la perception de la douleur chez ces patients. (57)

Guedl et al. ont également observé les flux sanguins cérébraux de patientes atteintes de fibromyalgie en les comparant à des témoins et on pu constater en plus d'une diminution de l'activité du thalamus et du noyau caudé, il y aurait une augmentation du flux dans le cortex somatosensoriel (ayant une implication dans la dimension sensorielle du traitement de la douleur) et une diminution dans le cortex frontal, temporal médial, cingulaire et cérébelleux (ayant une implication dans l'affect lié à la douleur). (58)

Cette anomalie au niveau vasculaire serait également corrélée à la sévérité de la pathologie. Plus la fibromyalgie était avancée, plus on retrouvait cette anomalie sanguine. (59)

➤ Tomographie par émission de positrons :

On note trois types de récepteurs opioïdes : delta, kappa et mu. Ils vont avoir une action dans la modulation de la douleur, le plaisir, le bien-être ou encore l'humeur. (60)

Cette méthode a mis en évidence une diminution de certains récepteurs opioïdes chez les patients. Il s'agit des récepteurs mu-opioïdes qui seraient anormalement moins présents dans les régions recrutées pour la modulation de la douleur. Les liaisons normalement visibles à l'aide de cette technique montraient un taux moins élevé dans les régions de l'amygdale, du cingulaire et de l'accumbens qui pourrait induire cette information douloureuse exagérée. (61,62) Le faible nombre de sujets inclus lors de ces études pourrait être une limite à la généralisation des données (17 ou 18 patients).

➤ Substance grise :

Des études ont cherché à démontrer une diminution de la masse de substance grise pouvant être une des raisons de la diminution du mécanisme de la douleur. (37,53)

En 2007 Kuchinad et al. auraient, lors de comparaison de cerveau de 10 patients fibromyalgiques et 10 témoins, constaté une différence significative du volume de la substance grise. La pathologie pourrait avoir un impact plus important que celui de l'âge et accélérer le vieillissement cérébral. Plusieurs régions seraient impactées comme le cortex frontal, cingulaire, insulaire ou encore le parahippocampe ce qui agirait sur leur fonctionnement notamment dans le mécanisme de la douleur. (63)

Cependant, malgré de nombreuses études, le lien entre la maladie et la modification de volume de la substance grise (qui voit des variations en fonction des critères des diverses études) n'a pas encore été démontré. (64)

### **C- Hypothèse périphérique : musculaire et nerveuse**

Parmi les premières hypothèses, il y a celle se basant sur une origine musculaire au vu des douleurs chroniques ressenties ou encore des fatigues musculaires présentes dans la fibromyalgie.

Bengtsson et Henriksson ont réalisé des études sur les muscles de ces patients et ont découvert des anomalies au niveau de la microcirculation, du taux en phosphate à haute énergie plus faible et de troubles au niveau des mitochondries. Ces éléments sont en faveur d'un état de déficit énergétique en réponse à une hypoxie musculaire chez les patients fibromyalgiques. (65)

D'autres études ont trouvé que ces légères modifications morphologiques et métaboliques des muscles ne sont pas spécifiques à la fibromyalgie et que l'utilisation de biopsie pour la diagnostiquer ne serait donc pas suffisant. (66,67)

Ces modifications pourraient être issues d'une réponse à la fibromyalgie, de son amplification et non la cause d'autant plus que l'hypothèse musculaire n'expliquerait pas les autres symptômes. (33)

Au niveau des fibres nerveuses périphériques, il a été retrouvé, chez 32.6 à 63% des patients fibromyalgiques selon des études, que la densité de ces fibres nerveuses intra-épidermales était réduite. Cette diminution concerne principalement les fibres D et A $\delta$  toutes deux responsables de la transmission de la douleur.

Cette observation n'est pas présente chez tous les patients atteints de la maladie mais pourrait démontrer l'origine d'un sous-groupe au sein des fibromyalgiques dont l'origine serait neuropathique (tout en gardant la notion que la fibromyalgie est d'origine multiple).

En fonction des études, la densité des fibres nerveuses intra-épidermales serait corrélée à l'intensité de la fibromyalgie cependant les résultats divergent. Des recherches complémentaires sont nécessaires. (68–70)

## **D-Hypothèse mitochondriale**

L'hypothèse suggère que le dysfonctionnement mitochondrial retrouvé chez des patients fibromyalgiques serait responsable du stress oxydatif, des altérations musculaires ainsi que la diminution de coenzyme Q10 qu'ils rencontrent. (71)

Le Coenzyme Q10, situé dans la membrane mitochondriale, assure le transport d'électrons entre différents complexes de la chaîne respiratoire mitochondriale (les complexes I, II et III). Cependant, leur diminution va provoquer une baisse d'activité de la chaîne respiratoire, une augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), une diminution du potentiel membranaire de la mitochondrie et du nombre de protéines mitochondriales responsables de phosphorylation oxydative. Leur diminution va également engendrer une inhibition de leur croissance et la dégradation de ces organites par la mise en place de mitophagie (utilisé pour éliminer les mitochondries dysfonctionnelles). (72,73)

Lors de leur étude sur 20 patients fibromyalgiques et 10 témoins, Cordero et al. ont pu observer une diminution de 40% du taux de Coenzyme Q10 (CoQ10) chez les patients, ainsi que la diminution du potentiel membranaire des mitochondries (qui assure le fonctionnement de leur chaîne respiratoire et de leur production d'ATP), l'augmentation de superoxyde mitochondrial. Une augmentation des gènes assurant la mitophagie étaient également augmentés ce qui démontrait un dysfonctionnement accru des mitochondries des patients fibromyalgiques. (73)

Il faut s'assurer que les patients ne prennent pas de statines ou bien qu'une éventuelle carence ne soit pas liée à cette classe médicamenteuse, connue pour diminuer les taux sanguin en CoQ10. (74)

Des études suggèrent que le dysfonctionnement des mitochondries serait dû à une anomalie au niveau de la membrane mitochondriale.

La mitochondrie est l'organite d'une cellule qui assure la production d'énergie issue du glucose sous forme d'ATP (Adénosine TriPhosphate) à l'aide d'un mécanisme de respiration cellulaire. Elles présentent également un rôle dans l'apoptose des cellules, correspondant à une mort programmée de la cellule. Les mitochondries ne sont pas statiques au sein des cellules, elles se déplacent, fusionnent et fissionnent.

En 2019, Favero et al. réalisent une étude sur des rats auxquels on injecte de la réserpine afin qu'ils imitent les caractéristiques de la fibromyalgie. La diminution des capacités musculaires et une atrophie musculaire ont été observées chez les rats sous réserpine tout comme une diminution du taux de CoQ10 dans le muscle squelettique. La myogénine, facteur de régénération musculaire et de transcription, s'est également vu diminué pouvant expliquer la présence d'atrophie et relever une baisse d'adaptation du muscle squelettique. (75)

La MFN2 et la PGC-1 $\alpha$  (coactivateur du récepteur gamma-1 alpha) ont aussi été évaluées et les résultats ont relevé une forte diminution chez les rats traités.

La MFN2 a un rôle dans la fusion des mitochondries. La fusion permet de réaliser des échanges de molécules (protéines, nucléotides, complexe respiratoire, etc.) entre ces organites.

Pour assurer les fonctions de fission et fusion il existe différentes GTPases (enzymes catalytiques qui à partir d'un Guanine TriPhosphate, GTP, donnent un Guanine DiPhosphate, GDP, et un phosphate délivrant l'énergie nécessaire pour ces deux réactions).

Pour la fusion, on retrouve 2 types de molécules:

- Les mitofusines, des GTPases, sur la membrane externe des mitochondries : MFN1/MFN2
- L'OPA1 (Optic Atrophy 1) sur la membrane interne de la mitochondrie

La fission permet de réguler la taille, le nombre de mitochondries et va être assurée par la Drp1 (Dynamamin related protein 1, isoform A). Elle a la forme d'une hélice au niveau des sites d'étranglement, qui s'enroule autour de la mitochondrie. (76,77)

De plus, la MFN2 assure aussi un rôle dans la synthèse de CoQ10. Donc lorsque la MFN2 est diminuée, on peut voir apparaître une carence en CoQ10 et les symptômes associés (dont le stress oxydatif). (78)

Le PGC-1 $\alpha$  est une protéine nucléaire co-activatrice qui agit sur la biogenèse des mitochondries (augmente leur nombre en cas d'exercice physique, de dépense énergétique augmentée, etc.), leur forme, leur fonction et leur contenu. Il assure le maintien de la masse musculaire et agit également sur la synthèse de la MFN2 en stimulant son promoteur. (75,79,80)

Une autre hypothèse porte sur le dysfonctionnement mitochondrial et l'inflammasome NLRP3.

En 2014, Cordero et al. ont observé 30 patients fibromyalgiques et un groupe témoin de 20 personnes. Ils ont relevé une baisse du taux de CoQ10 de 46% dans le groupe atteint de fibromyalgie et un dysfonctionnement mitochondrial révélé avec le niveau d'ATP intracellulaire (réduction de 76% en comparaison au groupe témoin sain) ainsi qu'une diminution de l'activité de la chaîne mitochondriale (50 à 60% en comparaison avec le groupe témoin). (81)

Avec ce dysfonctionnement mitochondrial, il a été observé une augmentation de la protéine NLRP3 et de la caspase-1. La NLRP3 est un récepteur de la réponse immunitaire innée qui, une fois stimulé, active l'inflammasome NLRP3 qui à son tour active la caspase-1 (une protéase), et contrôle la libération de molécules inflammatoires (cytokines, IL 1  $\alpha/\beta$ , etc.). (82)

L'activation de l'inflammasome NLRP3 a été accompagnée par l'augmentation de l'expression protéique de l'IL-1  $\beta$  et du taux sérique des cytokines IL-1  $\beta$  et IL-18 pro-inflammatoires. Lors de leur essai contrôlé par placebo, il a été observé que l'apport de CoQ10 permettait de diminuer l'activité de l'inflammasome NLRP3 et des Interleukines. Le dysfonctionnement mitochondrial entraînerait donc une carence en CoQ10, se poursuivant par une inflammation réductible par apport de ce Coenzyme. (81)

## **E- Anomalies endocrines**

Il a été retrouvé chez les patients atteints de fibromyalgie diverses anomalies endocriniennes. Tout comme l'hypothèse musculaire, il reste difficile de savoir s'il s'agit de la cause ou de la conséquence de la maladie.

Plusieurs études ont été menées sur les anomalies endocriniennes mais en raison de la disparité des résultats, de la mise en place des études, seules deux hypothèses ont été retenues. L'une concerne l'implication de l'hormone de croissance, présentant des taux relativement faibles chez les patients, et l'autre porterait sur des modifications de l'axe adrénérgerique ayant un rôle dans les mécanismes du stress. (33,83)

### **a- HHS et cortisol**

L'hypothèse porte sur le rôle du stress dans la fibromyalgie. L'idée serait qu'un dysfonctionnement des voies du stress serait à l'origine de la pathologie. (53)

L'axe Hypothalamo-Hypophysio-Surrénalien (HHS) et le système nerveux sympathique sont des voies de la réponse au stress. Le système nerveux sympathique va jouer un rôle dans l'intégration de l'information de stress par libération de la noradrénaline suite à la détection d'adrénaline. L'activation de l'HHS va entraîner la production de corticotropin releasing hormone (CRH) et de vasopressine qui la potentialise afin de libérer de l'ACTH. Cette ACTH va agir sur les cortico-surrénales qui vont sécréter le cortisol ayant un effet de rétrocontrôle négatif sur le système et retrouver un état normal. (84)

Crofford et al. en 1994 mettent en évidence les dysfonctionnements du système HHS. Ils comparent les taux de cortisol en continu pendant 24 heures chez des patients fibromyalgiques et un groupe témoin. On retrouve des pics anormaux de cortisol tout en associant des taux plus faibles de cette hormone lors de stimulations stressantes traduisant une sous activité surrénale. (85) Les taux plus faibles de cortisol indiqueraient une anomalie au niveau du rétrocontrôle négatif des voies de régulation du stress.

Crofford rapporte d'autres anomalies liées à l'HHS lors d'études en 1996. Les patients présenteraient des réponses élevées d'ACTH anormale lors de stimulation par CRH exogène ou de stimulation stressante (par mise en place d'hypoglycémie lors d'administration

d'insuline). Malgré cette augmentation anormale d'ACTH, on ne voit pas d'augmentation de la libération de cortisol, toujours en faveur d'une anomalie du rétrocontrôle. (86)

Cependant, d'autres études qui vont avoir des résultats contradictoires, ne permettant pas de valider les données précédentes. (70,87)

Il est possible que là aussi, ces modifications soient une réponse à la fibromyalgie et non à son origine. Des études complémentaires sont nécessaires pour valider les données.

Une piste porte sur une origine traumatique de cette dysfonction. Il existerait des sous groupes de patients ayant vécu des situations traumatisantes qui auraient un taux plus faible de cortisol parmi les patients fibromyalgiques. (87,88) Cependant des études sont nécessaires pour valider cette piste.

#### **b- GF / IGF-1 lié aux troubles du sommeil**

Des études ont retrouvé des taux plus faibles en IGF-1 (Insulin-like Growth Factor 1) chez les patients atteints de fibromyalgie.

Bennett et al. ont comparé le taux d'IGF-1 chez les patients fibromyalgiques face à un groupe contrôle. Plusieurs patients avaient des taux plus faibles de cette hormone sans lien avec la clinique (ni un état de dépression, ni la prise de traitement ou ni en fonction du niveau de douleur). Des patients fibromyalgiques ne présentaient pas cette diminution (qui pour certains à tout de même été constatée quelques années plus tard). (89)

L'hormone de croissance (Growth factor, GF) va avoir différentes actions dans l'organisme (facteur de croissance au niveau des muscles, des os, fonction de régulateur métabolique, etc.) par l'intermédiaire de sa production de l'IGF-1 (ou somatomédine C). (90)

Le GF est synthétisé lors des phases 3 et 4 du sommeil. Or ces phases sont perturbées chez les fibromyalgiques présentant des troubles du sommeil, très fréquents chez ces patients, pouvant entraîner une diminution de la production de cette hormone. (33)

Une carence en GH va être à l'origine de divers troubles dont la diminution de masse musculaire squelettique et adipeuse, la diminution de la capacité physique de la personne ainsi

que sa résistance à l'effort, une augmentation de la fatigue, une diminution des capacités cardio-vasculaires et une modification de la qualité psychique, du bien être. (91)

La GF ayant une action sur l'homéostasie musculaire, leur réparation, ses taux anormaux pourraient expliquer ou être à l'origine des troubles musculaires, ou leur prédisposition. (92)

Cette diminution serait surtout une conséquence de la maladie sur l'organisme en raison des troubles du sommeil et de fatigue que les patients peuvent rencontrer.

Lors d'études, l'administration quotidienne de GF à des patientes fibromyalgiques présentant des taux faibles d'IGF-1, ont présenté une amélioration globale des symptômes de la maladie. Cependant il a été retrouvé, lors de l'arrêt des injections, une augmentation des symptômes de la maladie (dont l'augmentation de la fréquence de trouble du canal carpien). (93,94)

## **F- Hypothèse traumatique / psychologique**

On retrouve beaucoup de patients fibromyalgiques présentant des troubles psychologiques comme de la dépression ou de l'anxiété, d'intensité souvent corrélée à celle de la fibromyalgie. (95,96)

Il peut s'agir d'une conséquence de la douleur chronique ressentie mais elle pourrait également être un facteur prédisposant à la survenue du trouble.

Une hypothèse porte sur l'apparition de la fibromyalgie à la suite d'un traumatisme vécu dans le passé.

### **a- Traumatisme**

Le syndrome de stress post-traumatique peut survenir après des événements marquants comme des violences psychologiques, physiques, sexuelles ou suite à des accidents, des chirurgies, etc. Cela se traduit par des comportements d'hyperactivité, d'évitement, des troubles de l'humeur, une hypervigilance, des troubles psychiques ou encore la personne peut revivre le traumatisme et avoir des réactions physiques liées à l'évènement passé. (97)

On retrouve une prévalence plus élevée de ce syndrome post-traumatique chez les patients fibromyalgiques qu'au sein de la population générale (entre 57 à 21% chez les fibromyalgiques). (21)

Cependant, certains chercheurs vont trouver des informations contraires et infirmer que des événements traumatiques pourraient induire cette pathologie car les résultats des recherches ne sont pas suffisamment significatifs. (98,99) Il faudrait comparer ce syndrome avec d'autres pathologies à douleurs chroniques diffuses. (20)

Une étude a comparé des patients présentant un syndrome post-traumatique sans fibromyalgie face à des patients fibromyalgiques présentant un syndrome post-traumatique. On a retrouvé moins de détresse psychologique, de douleur et de sensibilité chez les non fibromyalgiques. (100)

Il s'agirait en partie de patients avec un terrain plus fragile et dont un traumatisme serait un facteur de risque pour développer la fibromyalgie.

## **G- Hypothèse génétique**

Des études ont montré que le fait d'avoir un parent proche atteint de fibromyalgie augmente par 8.5 le risque de développer à son tour la maladie en comparaison à la population générale. (101) L'entourage a également plus de chance de développer des symptômes associés à la maladie. (102) L'idée d'une cause génétique dans la fibromyalgie a donc été étudiée. (37)

Un commentaire de N. Albin et Aloush sur ces études met en évidence que ce risque accru pourrait être lié à des conditions intra-utérines (des molécules du stress comme la corticotropine qui peut passer la barrière placentaire) pouvant avoir des répercussions à long terme. Le contexte familial, comportemental et environnemental va également avoir un rôle à jouer et doit être pris en compte. (103)

Il existe tout de même des modifications génétiques qui peuvent avoir un impact. Nous avons vu précédemment le polymorphisme des récepteurs 5-HT<sub>2A</sub> et l'impact des allèles du transporteur de la sérotonine. La catéchol-O-méthyltransférase (COMT) possède également un polymorphisme qui pourrait avoir un rôle dans la fibromyalgie.

La COMT est une enzyme de l'organisme qui va dégrader les catécholamines dont la dopamine, la noradrénaline et l'adrénaline qui ont des rôles dans le mécanisme de la douleur. (104)

En 2013, Martinez-Jauand et al. ont réalisé une étude sur 113 patients et 65 témoins dans le but de trouver un lien entre une modification de la COMT et la fibromyalgie. Il existe trois haplotypes du gène de la COMT qui ont été déterminés en fonction de leur sensibilité à la douleur (haute HH, moyen HL et faible LL). On retrouve également quatre polymorphismes pour l'enzyme : rs6269, rs4633, rs4818 et rs4680 et Val158Met.

Lors des résultats les enzymes avec la variation génétique présentant une activité faible LL, était plus représentée chez le groupe de patient fibromyalgique que le groupe témoins. La sensibilité à la douleur était plus importante pour les patients présentant le polymorphisme Val158Met laissant suggérer son rôle dans la sensibilité à la douleur. Néanmoins, ce polymorphisme ne serait pas la cause de la maladie. (105)

## **H-Anomalies du sommeil**

En 1975 déjà, Moldofsky et al. ont mis en évidence des troubles du sommeil chez les patients atteints de fibromyalgie. Ils ont découvert la présence d'ondes alpha dans la Phase 4 du sommeil. La Phase 4 correspond à la phase de sommeil profond, phase qui produit l'hormone de croissance et permet à l'organisme de reprendre de l'énergie, se régénérer, enlever la fatigue. On y retrouve habituellement des ondes delta, or chez les fibromyalgiques on retrouve des ondes alpha correspondant à un état où la personne est en repos les yeux fermés. On appelle cette anomalie le sommeil adelta-alpha. (106,107)

Il a été observé lors de cette étude que des troubles musculo-squelettiques et de l'humeur apparaissent chez des personnes saines en cas de privation de Phase 4 durant leur sommeil. Ces troubles corrèlent avec ceux retrouvés de manière chronique chez les patients fibromyalgiques.

Cette ablation de phase du sommeil profond serait à l'origine du sommeil non réparateur dont souffrent les malades ainsi que divers troubles liés, mais pas à la fibromyalgie en elle-même.

Comme évoqué précédemment, lors de cette Phase 4 est produite l'hormone de croissance et sa production va dépendre de la durée de sommeil profond ainsi que de la qualité des ondes delta. Cette baisse de production va être responsable d'une partie des symptômes de la fibromyalgie. (108)

Il a été retrouvé des taux plus faibles en sérotonine et mélatonine, molécule ayant un impact sur le cycle du sommeil, qui pourrait s'ajouter à l'origine des troubles du sommeil. (109)

Une étude de Bigatti et al. en 2008, sur des patients fibromyalgiques (dont 94.7% présentaient des troubles du sommeil) a montré une corrélation entre la qualité du sommeil et l'intensité des symptômes de la maladie. Plus le sommeil était perturbé plus les douleurs ressenties pouvaient être accentuées. Il est possible également que ce trouble soit à l'origine du développement ultérieur d'une dépression. (110,111)

Outre les anomalies des ondes alpha, il a été retrouvé lors du sommeil de patients, la présence du complexe K-alpha qui apparaît dans le sommeil léger. Il s'agit d'un complexe qui est suivi d'une activité alpha lors de la Phase 2 du sommeil (sommeil léger). Ce complexe peut être à l'origine de fragmentation du sommeil et jouerait un rôle dans la qualité non réparatrice du sommeil. Cependant, il est à noter que ce complexe n'est pas spécifique à la fibromyalgie et va pouvoir se retrouver dans d'autres pathologies (jambes sans repos, apnée du sommeil, insomnies, etc.). (109)

## **I- Hypothèse infectieuse**

L'hypothèse portant sur une origine infectieuse a un moment été évoquée, notamment sur certaines pathologies comme l'hépatite C, le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH), l'Epstein-Barr virus, le parvovirus B19, la maladie de Lyme ou des virus de l'herpès humain (HHV-6 et 7). La raison de cette possibilité était la ressemblance des symptômes avec la fibromyalgie mais il y a un manque de preuve sur un éventuel lien.

Des études ont même cherché à trouver une corrélation avec des vaccins sans pouvoir le valider par manque de preuves. (112) Cette hypothèse infectieuse est donc abandonnée pour ces raisons.

## **J- Hypothèse inflammatoire**

L'hypothèse inflammatoire a été évoquée dans la fibromyalgie en raison de taux plus élevés de cytokines (IL-6, IL-8, IL-1RA, IL-1 $\beta$ , TNF-alpha, etc.) et chimiokines retrouvées chez ces patients. (113) (114)

Cette hypothèse stipule que des molécules inflammatoires libérées en quantité trop importante pouvaient induire une altération des systèmes neuronaux, sa sensibilisation et par la suite une inflammation neuronale participant à l'hyperalgésie de la maladie. De plus, lors d'augmentation de ces mêmes molécules dans d'autres pathologies, on retrouve des symptômes semblables à la fibromyalgie. (115)

Ces molécules font partie du système immunitaire et vont entraîner une réaction inflammatoire en réponse à une agression. Elles peuvent être pro-inflammatoires comme anti-inflammatoires. Ce sont principalement les cytokines pro-inflammatoires qui ont été retrouvées à des taux plus élevés chez les patients.

Les IL-1 $\beta$ , IL-6 et TNF-alpha participent par divers mécanismes à la sensibilisation des nocicepteurs responsables de la transmission d'un message nociceptif. Leur libération anormale se traduit par des douleurs pathologiques (le TNF-alpha agit également sur la libération de substance P, acteur dans la transmission de messages nociceptifs).

L'IL-8 participe à l'activation de cellules immunitaires. On la retrouve dans des maladies inflammatoires chroniques et elle provoque des troubles de la douleur (allodynie et hyperalgésie), de la fatigue lorsque les taux sont anormalement élevés dans l'organisme. (115)

Les résultats vont varier en fonction des études (on ne retrouvera pas forcément les mêmes types de cytokines augmentés, impactés) en fonction des méthodes utilisées, des populations sélectionnées et de la taille de l'échantillon, ce qui nécessiterait de nouvelles recherches. (116,117)

Des études portent sur l'intérêt d'un traitement par l'IL-37 qui inhibe les activités de la famille des IL-1 et donc les réponses inflammatoires. Cette IL-37 aurait une action sur la réparation des tissus lésés et la douleur. En raison de son action d'inhibition des réactions inflammatoires, des chercheurs souhaitent mettre en place des études pour voir sa possible utilisation thérapeutique dans la fibromyalgie. (118,119)

Ce nombre d'hypothèses laisse à penser à une multi-causalité de la pathologie. Nous n'avons à ce jour pas connaissance de l'origine exacte de cette pathologie.

Dans le rapport de l'INSERM d'octobre 2020, 2 hypothèses ont été retenues lors de la revue bibliographique faite sur les 10 années écoulées. Il y aurait donc soit une origine centrale soit une origine dans le système nerveux périphérique pouvant impliquer le muscle squelettique. Il n'est pas exclu que ces deux origines soient présentes chez un même patient. Il y a plusieurs raisons à cette sélection restreinte d'hypothèses, notamment les modifications des critères de diagnostiques de la fibromyalgie qui ont été effectuées tout au long des années et peuvent ne plus correspondre à ceux actuels. Les biais de sélections des patients et les pays où ont eu lieu les études avec des différences pour les patients en fonction de la population d'origine, ainsi que la qualité des groupes témoins ont également été retenus comme pouvant être limitant. (70)

En raison des divers aspects de la fibromyalgie, le modèle biopsychosocial est soutenu dans ce rapport et permettrait d'expliquer une hétérogénéité rencontrée chez les patients.

## K- Modèle biopsychosocial

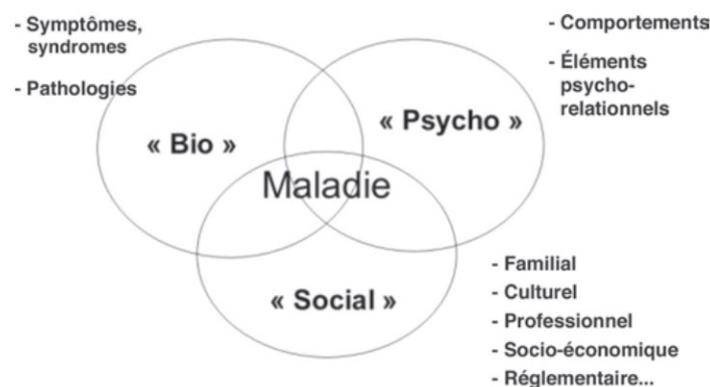


Figure 5- Modèle biopsychosocial (70)

Ce modèle prend en compte plusieurs aspects de la fibromyalgie permettant de ne plus la considérer comme uniquement d'origine psychologique. Il reprend donc un aspect biologique non encore déterminé dont il existe seulement les hypothèses vues précédemment, un aspect psychologique rejoignant l'hypothèse psychologique et traumatique et enfin un aspect social.

Cet aspect social se rapporte à plusieurs éléments comme une partie qui concerne l'environnement du patient (famille, proches, etc.) qui peut avoir un impact. Mais également une partie socio-économique que l'on retrouve chez les patients fibromyalgiques et qui peut

rejoindre la partie professionnelle. En effet, un certain nombre de patients présente un niveau socio-économique modeste ou un travail physique, difficilement adaptable, à faible revenu. (70) Dans leur étude, Goldenberg et al. ont pu observer que l'éducation, le statut professionnel ou encore la capacité d'adaptation avaient un impact sur la gravité et les symptômes de la fibromyalgie. (120)

Ou encore, la culture qui, d'après ce rapport, peut se rapporter à la minimisation des douleurs des femmes par le monde médical. (70)

## **5- Diagnostic de la Fibromyalgie**

Plusieurs critères de diagnostic ont vu le jour avec cette pathologie, le premier fut celui de l'ACR de 1990 suite à des critères élaborés par Wolfe et al. pour une étude. Il s'agissait initialement de critères de classification. (3)

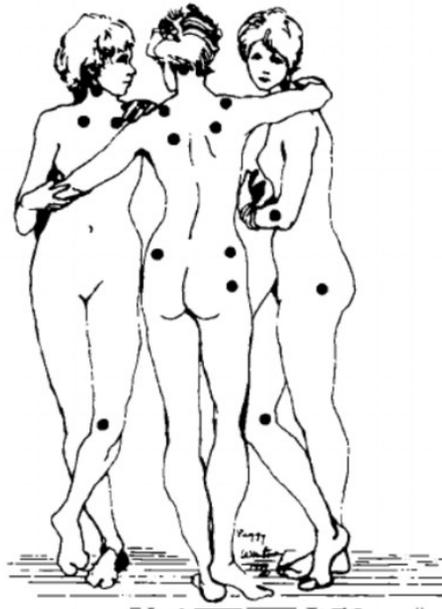
Actuellement, il est encore difficile d'établir un diagnostic certain en raison du manque de biomarqueurs ou d'éléments déterminants. On agit donc à l'aide de questionnaires et par exclusion d'autres pathologies.

### **A- Critères de diagnostic de l'ACR**

Etaient donc fibromyalgiques en **1990**, les personnes répondant aux critères suivant (121) :

- Présence de douleurs diffuses chroniques, depuis plus de 3 mois, présentes dans les hémicorps droit et gauche, au dessus et en dessous de la ceinture, au niveau axial comme périphérique ;
- Douleur présente sur au moins 11 des 18 points définis par Yunus en 1981 (donnant le nom des points de Yunus) (Figure 5) :
  - Occiput, au niveau des insertions des muscles sous-occipitaux,
  - Rachis cervical inférieur, aux faces antérieures des espaces intertransversaires de C5-C7,
  - Trapèze, au milieu du bord supérieur,

- Sus-épineux, aux origines de l'épine de l'omoplate (scapula) près du bord médian paraspinieux de 3 cm latéralement à la ligne médiane au niveau de la mi-omoplate,
- Deuxième côte, au niveau des deuxièmes jonctions costo chondrales, à côté de la face supérieure de l'articulation,
- Epicondyle, 2 cm en dessous des épicondyles,
- Fessier, au niveau des quadrants externes supérieurs des fesses dans le pli antérieur du muscle,
- Grand trochanter, juste en arrière de la proéminence du trochanter
- Genoux, au niveau de la face interne en regard des condyles fémoraux.



**Figure 3.** Tender point locations for the 1990 classification criteria for fibromyalgia (The Three Graces, after Baron Jean-Baptiste Regnault, 1793, Louvre Museum, Paris). See Table 8 for details of the tender point site locations.

**Figure 6- Points de Yunus (121)**

Ces points sont évalués de manière bilatérale avec une pression au doigt d'environ 4 kg par cm<sup>2</sup> sur le point. Au cours de leur étude, Wolfe et al. ont démontré une sensibilité de 88.4% de leur méthode et une spécificité de 81.1%.

Cependant, cette méthode n'est pas satisfaisante, les douleurs des patients peuvent fluctuer en fonction de divers facteurs mais aussi d'un jour à l'autre de leur vie.

Il est à noter la subjectivité qu'il peut y avoir quant à la réalisation de la recherche des points douloureux. En fonction de la personne qui va réaliser les pressions ou de la sensibilité du

patient en lui-même, les résultats seront différents avec un risque de passer à côté d'un diagnostic ou de considérer un patient fibromyalgique à tort. On voit également que l'aspect trouble du sommeil et fatigue chronique, qui font partie de la triade représentative de ce syndrome, ne sont pas présents, tout comme les symptômes pouvant être associés (anxiété, dépression, intestin irritable, etc.). (3)

Cette méthodologie était donc utile pour l'étude et a été prise pour référence pendant plusieurs années, il fut cependant nécessaire de trouver une alternative.

C'est pourquoi, en **2010** l'ACR propose de nouveaux critères de diagnostics élaborés par l'équipe de Wolfe et al. Lors de cette étude il a été démontré que 25% des patients fibromyalgiques inclus n'étaient pas diagnostiqués avec les critères de l'ACR 1990. (122)

Plusieurs éléments ont donc été mis en place et étudiés, ne nécessitant plus un examen physique des points douloureux du patient.

L'index de douleurs diffuses, WPI (Widespread Pain Index) donne une mesure quantitative de la douleur. Les patients indiquent parmi les 19 zones lesquelles leur sont douloureuses.

Les dix-neuf zones sont au niveau de : (Figure 7)

- La ceinture scapulaire gauche et droite
- Les bras gauche et droit
- Les avant-bras gauche et droit
- La hanche (fesse, trochanter) gauche et droite
- La cuisse gauche et droite
- La jambe gauche et droite
- La mâchoire gauche et droite
- Le thorax
- L'abdomen
- La région dorsale
- La région lombaire
- La nuque

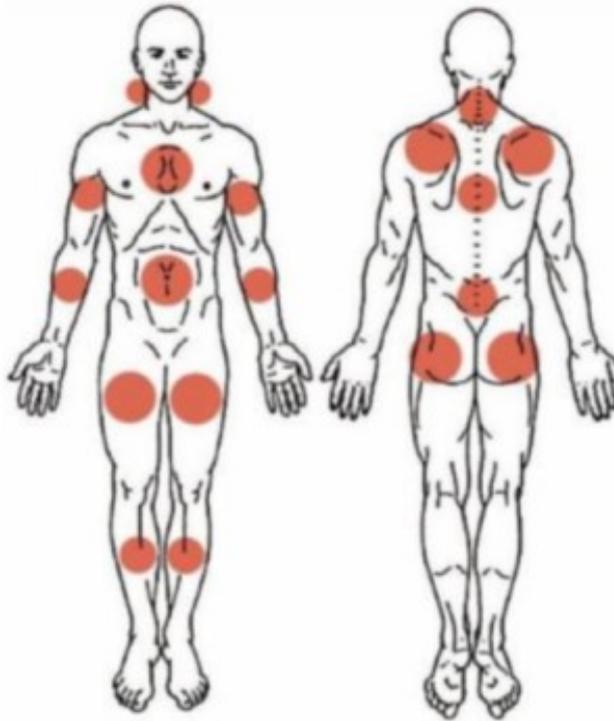


Figure 7- Zones douloureuses (3)

Pour évaluer la sévérité des symptômes, il y aura la Symptom Severity Scale (SS scale). Elle va se séparer en deux tableaux. L'un va regrouper des symptômes principaux (fatigues, sensation de fatigue au réveil et symptômes cognitifs) avec une évaluation de leur intensité donnant un score de 0 à 3 pour chaque. (3) (122) (123)

L'autre tableau regroupe des symptômes pouvant être associés à la maladie (maux de tête, intestin irritable, problèmes de concentration ou de mémoire, constipation, etc.). En fonction du nombre de symptômes associés, un score sera obtenu : 0 = aucun symptôme, 1 = peu de symptômes, 2 = un nombre modéré de symptômes, 3 = beaucoup de symptômes.

Avec ces différents éléments, un score sur 31 va être obtenu et suivant la répartition des points, le patient est retenu fibromyalgique ou non.

Le nouveau diagnostic établi était donc fonction de :

- Une douleur diffuse de plus de 3 mois ;
- Un score WPI  $\geq 7$  et un SS Scale  $\geq 5$  OU un score WPI entre 3 et 6 et un SS Scale  $\geq 9$  ;
- Exclusion de toute autre pathologie.

Cette méthode permettait de classer 88.1% des patients fibromyalgiques.

En 2011 ces critères ont été revus, incluant une nouvelle échelle, la Fibromyalgia Symptom scale (FS), qui va regrouper le WPI et la SS scale. La question sur les symptômes somatiques du SS scale a été modifiée en 3 items concernant la présence ou absence de maux de tête, de crampes ou de douleurs dans le bas de l'abdomen ainsi que la présence de dépression au cours des 6 mois précédent l'évaluation. Le but de cette modification était de réaliser un questionnaire pour des études cliniques ou épidémiologiques. (124)

Les critères de l'ACR 2010/2011 ont été révisés encore une fois en **2016** en raison du manque de prise en compte de la distribution des régions douloureuses pouvant fausser le diagnostic. (125) Les 19 zones douloureuses du WPI ont donc été séparées en 5 régions qui seront prises en compte dans la validation d'un diagnostic de fibromyalgie. Les critères à remplir sont :

- Présence des symptômes depuis au moins 3 mois, à un niveau similaire,
- Des douleurs généralisées dans au moins 4 des 5 régions définies,
- Un score WPI  $\geq 7$  et un SS Scale  $\geq 5$  OU un score WPI entre 4 et 6 et un SS Scale  $\geq 9$ .

Ce diagnostic de la fibromyalgie est indépendant d'autres diagnostics, il ne va pas exclure la possibilité qu'une autre pathologie concomitante existe.

## **B- Outil de dépistage clinique**

Un questionnaire d'auto-diagnostic a été réalisé pour les patients souffrant de douleurs diffuses chroniques de plus de 3 mois. Il s'agit du Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST) développé par Perrot et al. avec le cercle d'étude de la douleur en rhumatologie en 2011. Cet outil permet de détecter, en répondant à seulement 6 questions, si la personne est atteinte de fibromyalgie ou non avec une sensibilité avancée de 90.5% et une spécificité de 85.7%. Si la personne répond positivement à 5 réponses sur 6 il sera possible d'en déduire une fibromyalgie. (126)

## Version française du Questionnaire FIRST

	<b>Depuis au moins 3 mois</b>	<b>Oui</b>	<b>Non</b>
<b>1</b>	Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps		
<b>2</b>	Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente		
<b>3</b>	Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes		
<b>4</b>	Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales, comme des fourmillements, des picotements, ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps		
<b>5</b>	Mes douleurs s'accompagnent d'autres problèmes de santé comme des problèmes digestifs, des problèmes urinaires, des maux de tête, ou des impatiences dans les jambes		
<b>6</b>	Mes douleurs ont un retentissement important dans ma vie : en particulier sur mon sommeil, ma capacité à me concentrer avec une impression de fonctionner au ralenti		

Perrot S et Bouhassira D, *Pain* 2010;150; 250-56

Tableau 2- Questionnaire FIRST (126)

### C- Questionnaire pour l'intensité de la Fibromyalgie (QIF)

Pour évaluer la sévérité de la pathologie chez le patient, le Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ) a été mis en place par Burckhardt et al. en 1991. Ce questionnaire prend en compte plusieurs éléments (états des symptômes, le ressenti du patient, etc.) au travers de 10 questions. (127)

Il a été traduit et adapté en français, on le retrouve sous l'appellation Questionnaire de mesure d'Impact de la Fibromyalgie. Les questions regroupent des informations sur la qualité de vie des patients (possibilité d'effectuer des tâches quotidiennes), l'intensité des douleurs, de la fatigue, de la qualité de sommeil, des raideurs, de leur moral, etc. En fonction des réponses, on obtient un score entre 0 et 100. Aux environs de 50 la fibromyalgie est qualifiée de modérée et à partir de 59 on aura une forme sévère de fibromyalgie. Ce questionnaire a, par la suite, été validé en 2007 par l'Académie de Médecine. (128)

## **D-Diagnostic différentiel**

Il est important lors de la réalisation du diagnostic d'une fibromyalgie de garder à l'esprit qu'il peut y avoir une origine autre. Plusieurs maladies partagent les mêmes symptômes qu'une fibromyalgie, dont les douleurs chroniques diffuses. Un diagnostic différentiel est essentiel, avec la prise en compte de différents examens et de l'historique du patient. Hauser et al. ont regroupé les différents éléments pouvant être à l'origine d'une douleur diffuse chronique et à regarder avant de diagnostiquer une fibromyalgie. (129)

Il faudra ainsi s'assurer qu'il ne s'agit pas de maladies inflammatoires rhumatismales (polyarthrite inflammatoire, polymyalgie rhumatismale, spondylarthrite inflammatoire), de maladies musculo-squelettiques non inflammatoires (syndrome de la douleur myofasciale, syndrome d'hyperlaxité), d'affections non rhumatismales (troubles endocriniens et métaboliques, des troubles gastro-intestinaux, des maladies infectieuses, ou encore des cancers) mais également de pathologies neurologiques (sténoses, myélopathies, etc.).

Un traitement peut également être à l'origine de douleurs diffuses. On aura les statines qui peuvent induire des myopathies, les opioïdes pouvant être à l'origine d'hyperalgie, les chimiothérapies avec des neuropathies périphériques, les anti-aromatases responsables de certaines arthralgies ou encore les biphosphonates qui induisent des douleurs osseuses.

Cependant, il est possible qu'une fibromyalgie soit présente en association avec une autre pathologie présentant des douleurs chroniques. On pourra donc observer une comorbidité avec des pathologies rhumatismales, chez des patients atteints d'arthrose, de spondylarthrite ou bien avec des pathologies neurologiques. (129)

Il peut exister une cohabitation entre une pathologie entraînant des douleurs chroniques diffuses et une fibromyalgie. Il sera important de ne pas mal interpréter la présence des douleurs qui peut provenir parfois d'une absence de contrôle d'une pathologie primaire et non de la fibromyalgie.

De plus, la fibromyalgie reste difficile à diagnostiquer : on peut tout autant observer des cas de sur-diagnostic comme de sous-diagnostic. Nous avons vu les modifications faites tout au long des années sur les critères de diagnostic relevant de cette difficulté à évaluer la présence ou non de fibromyalgie chez les patients.

Lors de son étude publiée en 2016 sur la population Américaine, Walitt et al. ont pu constater que les 73.5% des patients ayant reçu un diagnostic de fibromyalgie ne répondaient pas aux critères modifiés de 2011 de l'ACR. A l'inverse, sur les patients répondant aux critères de la fibromyalgie, seuls 27% avaient eu ce diagnostic. (130)

Cette difficulté à diagnostiquer une fibromyalgie reste une problématique toujours actuelle.

## **6- Traitements**

Ne connaissant pas l'origine de la fibromyalgie, les traitements fournis aux patients ne cherchent pas à guérir le patient mais sont utilisés pour atténuer leurs symptômes et mieux supporter leur quotidien. On retrouve des traitements médicamenteux mais également non médicamenteux adaptés aux patients, comme par exemple l'activité sportive, des séances de relaxation, des massages.

En effet, en observant le nombre d'hypothèses et les résultats obtenus pouvant varier d'un individu à l'autre, il existe probablement des origines diverses concernant la fibromyalgie. La prise en charge doit donc être personnalisée pour chaque patient.

En 2016, la ligue européenne contre le rhumatisme (EULAR) a publié les dernières recommandations sur la prise en charge de la fibromyalgie. Elles ont été élaborées par un groupe de 18 experts provenant de 12 pays européens après études de 107 revues et méta-analyses ainsi que de 275 articles. Les dernières recommandations dataient de 2007, manquaient d'études et devaient s'adapter aux nouveaux critères de diagnostics. (131)

La prise en charge initiale lors du diagnostic de la fibromyalgie est l'éducation du patient pour qu'il puisse bien connaître son trouble, anticiper ses symptômes, gagner en autonomie, diminuer son anxiété, etc. Si cette éducation se trouve être insuffisante, des méthodes non médicamenteuses sont à favoriser en premier temps. Si les résultats sont jugés insuffisants, alors il est mis en place une prise en charge médicamenteuse. La prise en charge va pouvoir être multidisciplinaire, il faudra associer ces deux méthodes et les adapter à chaque patient, être à son écoute.

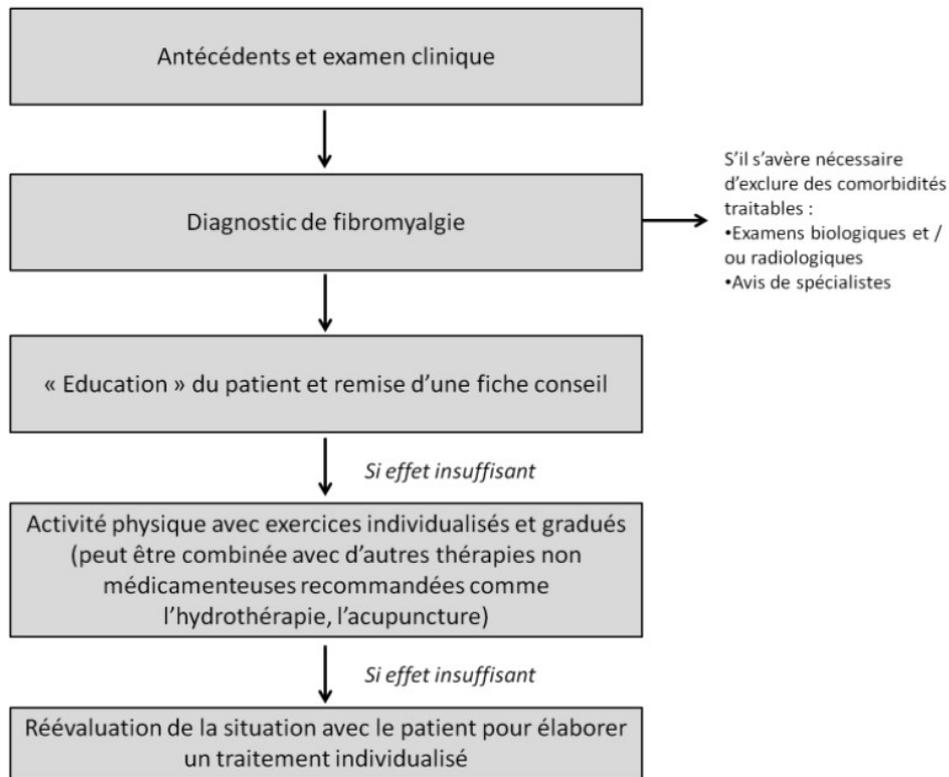


Figure 8- Arbre décisionnel de prise en charge des patients fibromyalgiques (132)

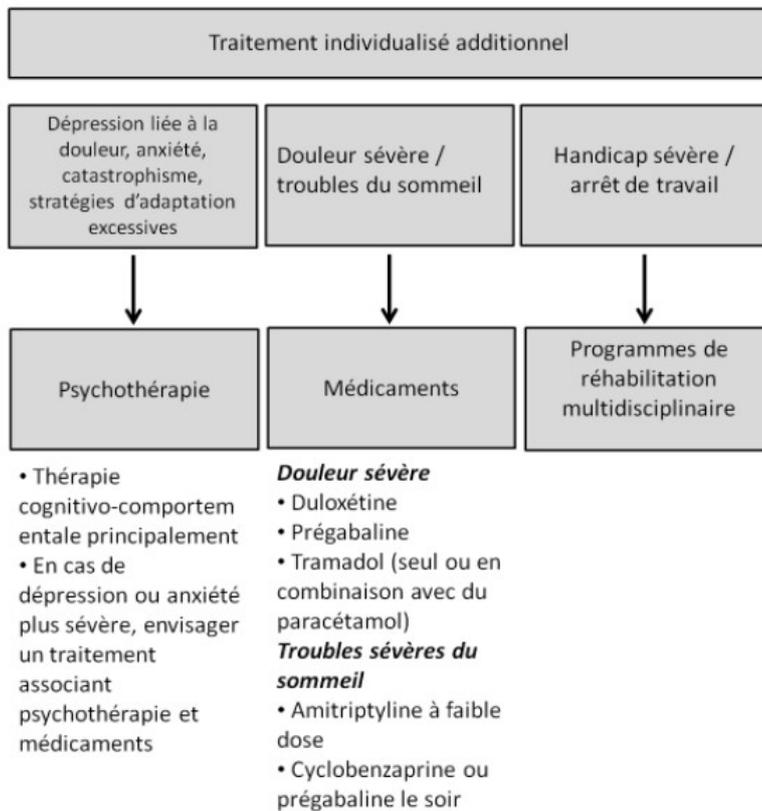


Figure 9- Traitement individualisé additionnel (132)

## **A- Les traitements médicamenteux**

Leur utilisation semble surtout bénéfique à court terme en raison des divers effets indésirables que peuvent présenter certains médicaments à long terme. L'EULAR a « faiblement approuvé » l'utilisation de certains médicaments pour la fibromyalgie, d'autres ont clairement été déconseillés.

Aucun n'a reçu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour l'indication de la fibromyalgie en France. Ce n'est qu'aux Etats Unis que trois d'entre eux ont cette autorisation : la prégabaline, la duloxétine et milnacipran. (70)

### **a- Antalgiques**

Afin de traiter la douleur chronique, la question sur l'utilisation des antalgiques s'est posée.

Dans cette classe, seul de la Tramadol a été validé mais « faiblement » par l'EULAR. Il s'agit d'un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) qui va également se fixer sur les récepteurs mu opioïdes permettant une action sur la transmission de l'information nociceptive. L'augmentation du taux de sérotonine et noradrénaline agit dans le mécanisme de rétrocontrôle de la douleur et est à l'origine de son action antalgique.

Ce médicament entraîne fréquemment des effets secondaires de type nausée et vomissement. Il peut également entraîner une sécheresse buccale, des céphalées, des sudations accrues ainsi que des troubles digestifs (vomissement, constipation). A long terme, le Tramadol peut être à l'origine d'une dépendance légère (plus faible que pour la morphine) pouvant provoquer chez les patients un syndrome de sevrage lors de l'arrêt du traitement. (133)

Lors de leurs études, Bennett et al. en 2005 et Roskelley et al. en 2011, ont obtenu des résultats intéressants pour l'association du paracétamol au tramadol dans la diminution de la douleur chez les patients. (134)

L'utilisation d'opioïdes puissants, de cannabinoïdes et de corticostéroïdes ont été fortement déconseillés par le comité de l'EULAR en raison de leurs effets secondaires dont la dépendance qu'ils peuvent induire et du manque de preuves pour avoir un intérêt. (131)

## **b- Antidépresseurs**

Chez une partie des patients atteints de fibromyalgie on retrouve des cas de dépression, ce qui a mené à l'utilisation d'antidépresseurs (les douleurs chroniques pouvant également entraîner des troubles psychiques). Nous allons voir les antidépresseurs évalués et recommandés par l'EULAR pour la fibromyalgie.

### ➤ Amitriptyline :

Ce médicament est un antidépresseur tricyclique, inhibiteur non sélectif qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline augmentant leur taux dans le système nerveux central. Elle possède une activité anticholinergique responsable des effets indésirables (sécheresse buccale, migraine, vertiges, somnolence, ...).

L'Amitriptyline est utilisée depuis de nombreuses années dans la fibromyalgie (dès la fin des années 1980) car elle présentait un intérêt sur la réduction de la douleur mais également sur le sommeil et légèrement sur la fatigue des patients fibromyalgiques. (12) Ce n'est donc pas son effet antidépresseur qui est utilisé mais ses autres propriétés. Les doses sont d'ailleurs plus faibles que celles recommandées pour la dépression : entre 25 et 50 mg par jour, on retrouvera un effet positif pour la fibromyalgie mais l'effet ne sera pas retrouvé au bout des 12 semaines d'utilisation et aura tendance à s'estomper. Les faibles doses sont également utiles pour éviter les effets indésirables rencontrés avec ce médicament. (131)

### ➤ Duloxétine :

Ce médicament est un antidépresseur inhibiteur mixte de la sérotonine, de la noradrénaline mais également de la dopamine. Il possède cependant de nombreux effets indésirables comme les céphalées, nausées, somnolence, sécheresse buccale, troubles cutanés, etc. qui vont être à l'origine de l'arrêt du traitement chez certains patients. (135)

Lors de leur analyse de revue, le comité de l'EULAR n'a pas relevé d'effet pour des doses à 20-30 mg par jour. Les doses utilisées pour la fibromyalgie sont donc entre 60 et 120 mg par jour. (131)

➤ Milnacipran :

Le Milnacipran, est un antidépresseur par action d'inhibition mixte de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline avec une action anti-NMDA. Il présente lui aussi de nombreux effets indésirables : agitation, anxiété, vertiges, somnolence, dépression, troubles cardiaques, troubles digestifs, etc.

Il aurait un bénéfice sur la douleur pour certains patients, la fatigue ne serait quant à elle que faiblement améliorée mais aucun effet notable sur le sommeil n'a été relevé. La posologie retenue est de 100 à 200 mg par jour pour observer un effet sur la fibromyalgie. (131)

➤ Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine :

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, comme le citalopram, la fluoxétine ou la paroxétine sont des antidépresseurs dont l'intérêt dans la fibromyalgie a été évalué globalement.

Jung et al. ont regroupé des études sur les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine et il en ressortait des résultats contradictoires sur les bénéfices de la fibromyalgie ne permettant pas de montrer leur intérêt dans pathologie. (136)

Ces antidépresseurs font partie des traitements classés comme « faiblement déconseillés » par le comité de l'EULAR en raison d'un manque de preuve sur leur efficacité. (131)

➤ Les Inhibiteurs de Monoamine Oxydase (IMAO) :

Ces médicaments ont une action sur la MonoAmine Oxydase qui dégrade plusieurs amines comme la sérotonine, la tyramine, les tryptamines, les catécholamines (la dopamine, noradrénaline et adrénaline). Leur mécanisme sur la dépression vient de l'augmentation de la sérotonine, de la dopamine et de la noradrénaline dans les synapses. Les principaux effets indésirables vont être sur la tension (hypo et hypertension), des psychoses et syndromes sérotoninergiques pouvant survenir suite à une interaction médicamenteuse ou bien alimentaire avec des produits contenant de la tyramine (retrouvée dans le fromage par exemple). Ils peuvent également faire apparaître des états végétatifs chez le patient, des états de confusion ou encore des épisodes maniaques. (137)

Le comité de l'EULAR, lors de ses analyses n'a relevé qu'une action sur la douleur modérée mais aucune sur le sommeil ou la fatigue. Ils ne sont donc pas recommandés dans cette indication en raison de cette faible amélioration alors qu'ils peuvent provoquer de graves effets indésirables en raison de leur forte interaction avec divers produits (alimentaires et médicaments dont plusieurs sont utilisés dans la fibromyalgie). (131)

### **c- Antiépileptiques**

Ces antiépileptiques ont été utilisés chez les patients fibromyalgiques en raison de leurs propriétés sur les douleurs neuropathiques. Les douleurs chroniques pouvaient s'en voir améliorées grâce à leur prise.

#### ➤ Prégabaline :

La prégabaline est un antiépileptique de 2<sup>ème</sup> génération, analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA). Elle va agir sur les canaux calciques voltage dépendant, sur la sous-unité alpha2-delta qui va inhiber la libération de neuromédiateurs dont le glutamate. Cette inhibition va réduire l'excitabilité neuronale. (138)

Cette molécule va aussi présenter un nombre important d'effets indésirables pouvant limiter son utilisation : somnolence, étourdissement, irritabilité, confusion, troubles moteurs, troubles de la marche, etc. La posologie retenue va varier de 150 à 600 mg par jour pour la fibromyalgie. (131)

Elle est employée ici pour ses actions sur les douleurs d'origine neuropathique qui ont été retrouvées pour une partie des patients fibromyalgiques. Il a également été retenu lors de cette revue, un léger bénéfice sur le sommeil et sur la fatigue, elle se voit donc attribuer une recommandation mais qui reste « faible » dans la pathologie

#### ➤ Gabapentine :

La gabapentine est également un antiépileptique de 2<sup>ème</sup> génération mais son mode d'action exacte n'est pas encore bien connu.

Elle se lie elle aussi à la sous-unité alpha2-delta des canaux calciques ce qui inhibe la libération de neuromédiateurs, dont le glutamate. Elle est également utilisée pour son action sur les douleurs neuropathiques ajustées à celles présentes dans la fibromyalgie. (139)

Concernant ses effets indésirables, on en retrouve un nombre important comme des somnolences, étourdissements, perte de coordination, fatigue, gonflements, etc.

Dans la revue de l'EULAR, il a été relevé son effet sur la réduction de la douleur, un léger effet sur le sommeil et une amélioration notable sur le handicap quotidien des patients. Cependant elle n'est pas recommandée dans la fibromyalgie en raison d'un manque de preuves et d'études. (131)

#### **d- AINS**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) agissent par inhibition des cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et COX-2). Ces COX agissent sur la synthèse des prostaglandines qui ont un rôle dans l'inflammation, l'agrégation plaquettaire (pro ou anti en fonction de la COX-1 ou COX-2). (140)

Par leur action antalgique on voit leur potentiel pour ce syndrome, or dans ses recommandations, le comité de l'EULAR déconseille leur utilisation dans la fibromyalgie. Les effets ne seraient pas significatifs face à un placebo et les preuves trop faibles. (131) Leur utilisation à long terme n'est d'ailleurs pas recommandée en raison des effets indésirables qui ont plus de chance d'apparaître sur des périodes de traitement longues (risques d'ulcère, hémorragies, réaction allergique, etc.). Ils restent cependant très utilisés par les populations de patients. (141)

#### **e- Hormone de croissance**

L'hormone de croissance (GF) est souvent plus faible chez les patients atteints de fibromyalgie. On l'a vu précédemment, cette hormone a un impact sur plusieurs éléments dans l'organisme. Des études sur l'administration de GF ont été mises en place et malgré les résultats positifs, ils ne présentent pas de preuves significatives pour le comité de l'EULAR. De plus les effets secondaires étant préoccupants (augmentation du syndrome du canal carpien et apnée du sommeil), cette GF n'est pas recommandée pour la fibromyalgie et même fortement déconseillée. (93,94,131)

#### **f- Oxybate de sodium**

Il s'agit d'un narcotique qui va agir sur le sommeil en réduisant le sommeil fragmenté, la somnolence diurne en rallongeant la durée du sommeil, en augmentant le sommeil profond (Phases 3 et 4) et réduit le temps de sommeil paradoxal. Ces médicaments ont été étudiés pour voir l'amélioration des troubles du sommeil que peuvent rencontrer les patients fibromyalgiques. Normalement utilisés pour traiter la narcolepsie et la cataplexie, les premières recherches montraient des résultats positifs dans leur utilisation cependant ils ont été déconseillés. (142–144)

En effet, pendant l'analyse de l'EULAR, les études valides pour leur revue n'ont pas relevé d'améliorations de la douleur chez les fibromyalgiques, ni sur leur fatigue ou leurs troubles du sommeil. Les oxybates de sodium ont donc été fortement déconseillés et refusés dans la fibromyalgie par la Food and Drug Administration et par l'European Medicine Agency (EMA). Ils présentaient des risques pour la santé comme des troubles sur le système nerveux central, des risques liés aux abus, des risques de crises épileptiques, de dépression respiratoire ou encore des baisses de vigilance. (131)

#### **g- Cyclobenzaprine**

La Cyclobenzaprine est un relaxant musculaire, non commercialisé en France, qui agit sur les spasmes musculaires. (145)

Au cours de leur analyse, le comité de l'EULAR a observé des revues montrant un taux important d'effets indésirables (85% des 312 patients présentaient des effets indésirables). Cette molécule a montré une amélioration significative sur le sommeil mais qui est restée faible, il n'y a pas eu d'effets sur la douleur, ce qui peut expliquer sa recommandation « faible » pour la fibromyalgie.(131)

#### **h- Autres molécules**

##### ➤ Capsaïcine :

Cette molécule est un principe actif issu du piment. Il est utilisé comme antalgique par action sur les récepteurs vanilloïdes. Cette réaction entraîne une augmentation de la stimulation des fibres C et la libération de plusieurs molécules (dont la substance P et le glutamate). Son

action antalgique se base sur la désensibilisation des fibres nerveuses permettant une augmentation de la résistance à la douleur.

Des études ont montré des améliorations à la douleur lors d'utilisation de capsaïcine à 0.025% durant 4 semaines ou 0.075% pendant 12 semaines. Cependant, le manque de preuve pour le comité de l'EULAR n'a pas permis de donner de recommandation dans la fibromyalgie (nombre de patients dans les essais trop faible). Lors de l'utilisation, des patients ont pu ressentir des sensations de brûlures (notamment en raison du mécanisme d'action de la capsaïcine). (131,146)

➤ S-adénosyl méthionine :

La S-adénosylméthionine est une molécule qui entre dans la production de plusieurs composants dans l'organisme (des protéines, des hormones, des neurotransmetteurs, etc.). Aussi appelée SAM-e on la retrouve normalement dans l'organisme mais peut être utilisée en suppléments dans des cas de douleurs rhumatismales, de dépression ou encore de maladie du foie. (147)

Des améliorations sur la douleur et la fatigue ont pu être observées dans des études mais en raison du faible nombre de patients inclus, le comité de l'EULAR n'a, là non plus, pas recommandé son utilisation. (131)

## **B- Traitements non médicamenteux**

Les traitements médicamenteux montrent des limites dans leur efficacité dans la fibromyalgie d'autant qu'ils s'accompagnent de nombreux effets indésirables. Ils ne sont recommandés qu'en 2<sup>ème</sup> intention. Lorsqu'un patient est diagnostiqué comme étant fibromyalgique ce sont les traitements non médicamenteux et l'éducation thérapeutique qui sont mis en place en première intention. La thérapie utilisée est multidisciplinaire, on peut associer différentes méthodes et les adapter à chaque patient pour avoir le meilleur suivi possible.

## a- L'exercice physique

### ➤ Exercice aérobie et renforcement musculaire :

L'exercice physique est la seule thérapie avec une recommandation « forte » en raison de ses résultats significatifs sur la douleur. Recommandée en thérapie de première intention, elle nécessite de s'adapter à chaque patient par son intensité, sa durée ou bien sa forme.

Nous avons évoqué le fait que le manque d'activité physique peut augmenter les douleurs chez les patients atteints de fibromyalgie. On remarque cependant une plus faible condition physique chez ces personnes en raison de leur baisse d'activité. Cette baisse d'activité va également pouvoir entraîner des cas de dépression. (148) Même chez les personnes autrefois actives, il peut y avoir une diminution d'activité physique liée à la douleur par la peur de ressentir des douleurs à l'effort. Il est donc important de mettre en place une activité physique ou sa reprise. Cette remise en forme aura un impact sur les douleurs mais également sur le vécu du quotidien, améliorant la possibilité de réaliser les tâches quotidiennes avec des difficultés amoindries.

Les exercices d'aérobie (d'endurance et intensité modérée sans chocs) ont montré des résultats significatifs sur l'amélioration de la douleur chez les patients. Ces activités peuvent se réaliser aussi bien dans l'eau que hors de l'eau et seront dans les 50 à 80% des capacités cardiaques pour éviter des activités trop fortes risquant d'augmenter les fatigues déjà perçues. La durée des séances dépend des capacités du patient, il est possible de commencer par des petites séances de 20 min pouvant être fractionnées pour arriver jusqu'à 45 min dans une séance (idéalement 30 à 45 min mais il est également possible d'adapter à 60 min par séances). Leur réalisation 2 à 3 jours dans la semaine est idéale tout comme leur régularité dans le temps. (149) Il est possible de commencer avec de la marche pour ensuite évoluer vers d'autres activités sportives plus poussées lors de cas fibromyalgiques trop sévères.

Comme les exercices d'aérobie, on peut proposer des exercices de renforcement musculaire avec ou sans poids qui vont être tout aussi efficaces que les exercices aérobies avec des séances adaptées au patient. Les exercices d'étirements vont eux agir principalement sur la qualité de vie et le mental du patient mais n'ont pas montré d'effets sur les douleurs. (149)

La pratique d'exercice physique va avoir un impact sur la douleur mais également au niveau du bien être, du mental, du sommeil, de l'acceptation de la douleur ou encore de la qualité de vie. (150)

➤ Marche nordique :

L'impact de la marche nordique sur les patients fibromyalgiques a été évaluée lors d'études dont celle de Mannerkorpi et al. qui ont constaté que cet exercice aérobique permettait une amélioration des capacités cardiaques et physiques. Ces résultats étaient obtenus après 15 semaines composées de séances de 45 min deux fois par semaine. Les patients de cette étude pratiquant une marche de faible intensité avec la même fréquence d'entraînement n'ont pas obtenu ces résultats. Il n'y a pas eu de différences entre ces deux pratiques sur la douleur, les deux apportant une amélioration similaire. (150,151)

➤ Tai chi, yoga, qi-gong, pilate :

Ces pratiques étudiées dans la fibromyalgie ont l'avantage de permettre une activité physique tout en apportant de la relaxation au patient. Le comité de l'EULAR leur a accordé une recommandation en raison de leur côté abordable et des faibles risques qu'elles comportent. Ces pratiques ont cependant une recommandation qui reste « faible ». La fréquence et la durée des séances dépendent du patient et de sa condition physique et les bénéfices seront principalement au niveau des douleurs, de la fatigue, du sommeil et de la perception de la qualité de vie. Il est à noter que ces pratiques sont très souvent utilisées pour la relaxation. (131)

Le Tai chi, art martial provenant de Chine, est une pratique qui associe la méditation avec les mouvements lents, un travail sur la respiration. Avec ses propriétés corps-esprit, il aurait présenté des améliorations sur la qualité de vie des patients ainsi que sur les douleurs des patients. (150,152)

Le yoga est également une pratique corps-esprit qui se base sur de la méditation, de la respiration et des poses traditionnelles qui présente des avantages au niveau des douleurs, de la fatigue et de la qualité de vie des patients fibromyalgiques.

Le qi-gong originaire de Chine se base principalement sur un travail de respiration qui va ajouter des mouvements lents de gymnastique. Cette pratique fait partie des mouvements méditatifs pouvant améliorer les symptômes des patients.

Le pilate est une activité qui associe des techniques occidentales et asiatiques. Elle regroupe des travaux de respiration, de renforcement des muscles profonds et d'étirements. Des

améliorations ont été observées sur la douleur des patients, mais il semble que les bénéfices soient significatifs à court terme (peu au-delà de 12 semaines) en comparaison à des exercices d'étirement et relaxation. (150,153)

Il existe des programmes d'Activité Physique Adaptée appelées APA réalisés avec des éducateurs spécialisés qui peuvent aider à l'adhésion du patient, aider à atteindre des objectifs fixés et avoir une activité physique. Les activités proposées vont être diverses en fonction des besoins du patients qui peut retrouver ces APA auprès de diverses structures : associations de patients, groupements sportifs locaux, réseaux départementaux de sport santé bien-être ou encore les Agences Régionales de Santé et la Direction régionale et départementale de la jeunesse, des sports et de la cohésion sociale. (154)

La pratique de l'activité physique va pouvoir être associée à d'autres disciplines comme la thérapie cognitivo-comportementale qui vont améliorer le physique, les douleurs et le psychique des patients, leur confiance en soi. (155)

#### **b- Thérapie cognitivo-comportementale**

Cette pratique a pour but de faire prendre conscience au patient de ses capacités, de développer la confiance en soi et sa résistance face à la douleur par l'acceptation. Les patients atteints de fibromyalgie pouvant également être confrontés à des troubles de catastrophisme ou encore des pensées négatives, de la dépression, de l'anxiété, les thérapies cognitivo-comportementales vont permettre de les aider à avoir une approche différente sur leurs pensées et attitudes. Souvent utilisée dans les douleurs chroniques, elle a été étudiée dans la fibromyalgie. Le but va être de modifier la réaction et les pensées face à la douleur par des techniques d'adaptation, ou encore d'autogestion.

Lors de l'évaluation de l'impact de la thérapie cognitivo-comportementale, il a été constaté une légère amélioration du seuil de la douleur, de l'invalidité et de l'humeur (moins de pensées négatives) qui se retrouve sur le long terme. Le comité de l'EULAR recommande cette pratique mais cette recommandation reste « faible ». Il est intéressant d'associer cette thérapie avec des activités physiques qui permettent une optimisation des résultats sur la fibromyalgie. (131,156)

### **c- Hydrothérapie et cure thermale**

L'hydrothérapie regroupe plusieurs activités utilisant les bienfaits de l'eau (qu'elle soit douce, salée, sous forme de vapeur, en bain et de diverses températures) dans le but de traiter ou améliorer la santé des patients. Une partie des patients atteints de fibromyalgie utilisent les piscines pour leur thérapie (la flottabilité pouvant aider à la réalisation d'exercices physiques en enlevant la contrainte du poids, à la relaxation, etc.) ainsi que la chaleur (relâchement musculaire), la balnéothérapie a été étudiée. (157)

Cette pratique souvent utilisée contre les pathologies rhumatismales, les pathologies douloureuses ou pour la relaxation, utilise de l'eau de source minérale thermale principalement chauffée. L'eau soulage les patients par l'exercice de la pression hydrostatique sur l'organisme, les muscles, les articulations et la combinaison de la chaleur va agir sur les terminaisons nerveuses et provoquer une relaxation. Il est possible de retrouver l'emploi de gaz naturels mais aussi de boues aux propriétés analgésiques et anti-spastiques lors de ces cures. (157)

Lors d'une méta-analyse de plusieurs revues sur l'intérêt de l'hydrothérapie et la balnéothérapie sur la fibromyalgie, il a été observé une légère amélioration de la douleur chez les patients ainsi qu'une légère amélioration de la qualité de vie mais pas d'effets sur l'aspect dépressif. (157)

Le comité de l'EULAR a recommandé « faiblement » cette pratique, en ayant observé des séances généralement de 240 min (pouvant aller de 200 à 300 min) lors de bain de boues à 36-37°C donnant des effets bénéfiques à long terme (environ 14 semaines). (131)

### **d- Acupuncture**

Cette technique d'origine chinoise consiste en l'application d'aiguilles dans la peau sur des zones spécifiques appelées points d'acupuncture. Elle met en jeu différents systèmes de l'organisme pour déclencher une analgésie chez le patient, dont la libération de peptides opioïdes endogènes, les structures inhibitrices de la corne postérieure et le système de contrôle inhibiteur nocif diffus par l'activation des fibres A $\delta$  et C. (158)

Elle peut avoir un intérêt si elle est associée à d'autres traitements, le comité observe une amélioration de 30% de la douleur chez les patients pour une acupuncture manuelle. Il existe également une méthode électrique qui entraîne l'amélioration de la douleur mais également de la fatigue. Avec cette pratique, les effets indésirables rencontrés sont transitoires et peu importants. (131)

#### **e- Massages**

L'utilisation des massages, pour améliorer les douleurs perçues par les fibromyalgiques, s'est posée en raison de leurs bénéfices sur les douleurs musculaires, sur la relaxation, sur le bien-être qu'ils peuvent apporter : libération de plusieurs neurotransmetteurs par le toucher comme la sérotonine. Il aurait également un impact sur plusieurs troubles que l'on retrouve chez les patients atteints de fibromyalgie (trouble du sommeil, anxiété, dépression). (159)

Durant son analyse, l'EULAR a étudié des revues et une méta-analyse sur l'effet de la massothérapie lors de séances sur plus de 5 semaines. Elle n'apporterait pas d'amélioration significative. La méta-analyse présentait des résultats immédiats mais en raison du manque de preuve d'efficacité et de contradiction de résultats avec d'autres études, les massages n'ont pas été recommandés pour la fibromyalgie. (131,159)

#### **f- Hypnothérapie**

L'hypnothérapie est utilisée par certains patients pour soulager leur douleur, cette pratique a donc été évaluée. L'hypnose pousse le patient à répondre à des suggestions (faites par une personne tierce ou bien par le patient lui-même) ou guide le patient dans une imagination à but thérapeutique. Il est possible de produire des changements dans la perception du patient sur sa douleur ou ses symptômes, sur ses pensées concernant la pathologie ou sa situation, etc. (160)

En raison d'un manque de preuve de son efficacité, cette pratique n'a pas été recommandée par le comité. (131)

### **g- Biofeedback**

Une autre discipline évaluée par le comité est le biofeedback. Il s'agit d'une pratique qui fait prendre conscience au patient de divers paramètres de son corps (fréquence cardiaque, activité musculaire, température corporelle) à l'aide d'un appareil qui donnera des signaux sonores ou visuels. Le patient s'entraîne ensuite à agir sur les différents signaux qu'il perçoit, c'est de la rétroaction électromyographique. (161)

En raison de bons résultats sur d'autres pathologies (douleurs de diverses origines, maux de tête...) présentant des symptômes retrouvés dans la fibromyalgie, la méthode a été étudiée. Des bénéfices à court terme sur la douleur uniquement étaient retrouvés mais le manque de preuves et la faible qualité des essais a mené le comité de l'EULAR à ne pas recommander cette pratique. (131)

### **h- Chiropraxie**

Il s'agit d'une pratique manuelle à but thérapeutique, diagnostic ou préventif sur l'appareil locomoteur par manipulation des vertèbres.

La chiropraxie a fortement été déconseillée par l'EULAR pour la fibromyalgie en raison du nombre important d'effets indésirables retrouvés pour un grand nombre de patients (environ 50%) suite à une intervention au niveau vertébral. De plus, il n'y a pas eu de bénéfices rencontrés lors de l'évaluation des revues. (131)

### **i- Autres recommandations**

Nous avons vu les recommandations de l'EULAR mais il existe d'autres recommandations dans différents pays, notamment en Allemagne, au Canada et en Israël, qui vont chacune s'accorder sur l'importance d'avoir un traitement adapté pour chaque patient. Les thérapies non médicamenteuses vont également être proposées en première intention. Des différences vont être retrouvées sur les forces de recommandations de certaines thérapies comme pour l'indication des IRSN et anticonvulsivants qui sont « faiblement » recommandées par l'EULAR et l'Allemagne mais « fortement » au Canada et en Israël. (131)

Ce n'est qu'en deuxième intention que nous allons retrouver les thérapies médicamenteuses. En France aucun médicament n'a d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) pour la fibromyalgie. Cependant aux Etats-Unis, la prégabaline, la duloxétine et le milnacipran ont reçu l'AMM pour cette indication par la Food and Drug Administration (FDA). (70)

Le rapport de l'INSERM de 2020 devait donner une nouvelle vision de ces recommandations. Il conforte les observations de l'EULAR et d'autres techniques ont été évaluées pour la fibromyalgie dont la neurostimulation non invasive (ou TENS) qui a retenu l'attention des experts.

L'utilisation de stimulation nerveuse électrique transcutanée (TENS) qui libère des courants électriques dans l'organisme pour stimuler les nerfs périphériques dans le but de soulager la douleur. Il peut être auto-administré mais il est préférable de le réaliser auprès de professionnels de santé. Cependant, l'utilisation de TENS dans la fibromyalgie n'a pas montré de bénéfices, même lors d'études réalisées après la publication des recommandations de l'EULAR et n'est donc pas recommandée. (162)

### **C- Prise en charge possible ?**

On a vu que pour améliorer leurs symptômes, les patients fibromyalgiques vont utiliser des thérapies diverses pouvant être prises en charge lorsque la maladie est reconnue comme ALD (Affections de Longue Durée), comme pour les balnéothérapies, les cures thermales, les activités physiques (dont l'INSERM souhaite voir se développer un programme adapté), ou des traitements coûteux.

Cependant, malgré sa chronicité, la fibromyalgie n'est pas reconnue comme ALD du fait de la fluctuation de l'intensité de ses symptômes. Les patients qui ont une forme grave de fibromyalgie et qui ont besoin de soins coûteux vont devoir faire une demande de ALD Hors-Liste : la ALD 31. Elle concerne les maladies invalidantes graves dont le traitement est coûteux et dure plus de six mois. Cette demande est faite auprès du médecin traitant qui soumet le formulaire au médecin conseil de l'Assurance Maladie. Elle n'est pas accordée à chaque fois et sa délivrance semble rester subjective. (70,163)

En ce qui concerne les invalidités (catégorie 1, 2 ou 3), elle prendra en charge à 100% les soins médicaux qui ont un service médical important (donc modéré et faible service médical ne sont pas compris). L'invalidité est accordée indépendamment de l'ALD par un médecin

conseil. De plus, lorsque la maladie est trop invalidante, le patient peut faire une demande pour être reconnu comme étant une personne en situation de handicap auprès de la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH). (163)

## **7- Conséquences sociales et économiques**

La fibromyalgie va avoir un impact chez les patients à divers niveaux.

### **A- Impact sur le quotidien**

#### **a- Qualité de vie**

La fibromyalgie va avoir différentes conséquences dans la vie des patients. Ils vont être confrontés à des difficultés dès le début lors de l'élaboration du diagnostic, la fibromyalgie étant difficile à diagnostiquer. Elle est souvent diagnostiquée par l'exclusion de toute autre pathologie et potentiellement après consultations de nombreux professionnels de santé ne trouvant pas l'origine des troubles.

Un changement de comportement, de personnalité peut être ressentie en raison de l'intensité des douleurs chroniques et symptômes pouvant varier de manière imprévisible (fatigue, qualité du sommeil, impact sur les capacités individuelles, etc.). Les patients peuvent ressentir un sentiment d'incompréhension de la part de leur entourage qui est souvent impuissant face à leur détresse et changement d'humeur ce qui va altérer la sphère familiale et amicale. Peut également se développer une marginalisation et une coupure avec la vie sociale d'avant la fibromyalgie, ce qui va avoir des conséquences sur le moral des patients qui peuvent ne plus se reconnaître. (12)

Les difficultés du quotidien peuvent aller jusque dans la réalisation des tâches les plus simples : tâches ménagères, déplacements, jardinage, s'occuper des enfants, etc. Elles vont se retrouver chez plus de la moitié des patients, ce qui a un réel impact psychologique. (164)

Cette altération de la qualité de vie de ces patients va souvent être accentuée par l'absence de traitements. Il est observé que l'entourage peut avoir un impact positif chez les patients. Lorsque le patient est soutenu par son entourage, qu'il est écouté, on peut voir un impact positif sur la dépression, l'acceptation de la fibromyalgie, la douleur, la qualité de vie. Un

faible soutien, au contraire, a montré un impact négatif sur les symptômes et le vécu du patient. (165)

Au vu des difficultés rencontrées par ces patients, on constate un taux plus élevé de suicides. Les patients atteints de fibromyalgie primaire sans comorbidité, présentent des taux de suicide plus élevés que la population générale mais semblables aux autres pathologies à douleurs chroniques. Si à cette fibromyalgie s'ajoute des comorbidités telles que : l'anxiété, des maux de tête, une dépression, une insuffisance cardiaque, etc. alors le taux de suicide va nettement s'accroître. Les jeunes adultes (< 35 ans) auraient un taux plus élevé d'événements suicidaires en raison de l'impact social de la maladie. Ces éléments montrent l'importance que ces patients aient un soutien, qu'il soit familial, amical ou médical réalisé avec un professionnel de santé. (166)

#### **b- Activité professionnelle**

Cette incapacité se traduit également au niveau professionnel avec la nécessité d'adapter leur poste ou bien l'augmentation des arrêts maladie.

Guymer et al. ont réalisé une étude en 2016 montrant l'impact de la fibromyalgie sur les capacités de travail chez 287 patients Australiens. On peut voir qu'à cause de l'incapacité due à la fibromyalgie, 24.3% des patients ont arrêté de travailler, 32.6% ont diminué leur temps de travail dans les 5 ans qui ont suivi l'apparition des symptômes. Il y avait 15.3% des patients qui ont arrêté de travailler et 17.4% qui ont diminué leur temps de travail dès l'apparition des symptômes en raison de l'invalidité que la fibromyalgie induit. (167)

Suivant le poste occupé et si aucun aménagement est possible, il est très compliqué pour un patient atteint de fibromyalgie sévère de continuer de travailler (principalement pour les postes peu qualifiés pouvant être pénibles physiquement nécessitant un effort musculaire répété ou intense, une concentration prolongée, etc.). Or continuer à avoir une activité professionnelle a un impact positif pour le patient, psychologiquement mais aussi physiquement et apporte une sphère sociale. (70)

## **B- Coût de la fibromyalgie**

Peu d'études ont été réalisées en France pour évaluer le coût de la fibromyalgie. Ducs et al. ont réalisé une étude sur la base de données de l'Assurance Maladie des patients Américains pendant 3 ans. Elle a relevé une augmentation des comorbidités et présentait une consommation en antidouleurs plus élevée (65% face à 34% des personnes du groupe témoins). Le coût moyen des patients fibromyalgiques était 3 fois plus élevé que les cas témoins. (168)

En Espagne le coût évalué de la maladie s'élèverait à plus de 12 Millions d'euros par an d'après l'étude de Cabo-Meseguer en 2017. (169)

Lors de son rapport, l'INSERM a repris des études permettant d'évaluer les coûts directs et indirects de la fibromyalgie en Allemagne (sur 211 patients), France (sur 88 patients) et Etats-Unis (sur 203 patients). Les coûts directs sont liés à la maladie et à sa prise en charge. Les coûts indirects sont ceux liés à la perte de productivité du patient et donc ses répercussions au niveau national. (Tableau 3)

Les dépenses pour les fibromyalgies vont dépendre de la sévérité des symptômes en fonction de l'invalidité qu'ils entraînent chez le patient. Il serait cependant impossible de savoir si ces coûts correspondent à un traitement adapté au patient ou à des frais liés aux difficultés de prise en charge. (70)

**Tableau V : Coûts médicaux directs et indirects (pertes de productivité) en Allemagne, en France et aux États-Unis par patient et par an en fonction de la sévérité du syndrome évaluée à l'aide de l'outil FIQ<sup>42</sup>**

Sévérité / Pays	Fibromyalgie légère		Fibromyalgie modérée		Fibromyalgie sévère	
	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane	Moyenne (écart-type)	Médiane
<b>Allemagne* (211 patients)</b>	52		66		93	
Coûts médicaux directs	1 133 (737)	989	1 133 (1 098)	876	1 995 (2 534)	1 235
Coûts indirects	786 (2 004)	0	5 004 (11 108)	0	8 466 (15 015)	0
<b>France* (88 patients)</b>						
Coûts médicaux directs	564 (440)	528	949 (1842)	504	794 (636)	595
Coûts indirects	4 816 (12 433)	0	5 576 (12 736)	0	9 190 (16 808)	0
<b>États-Unis** (203 patients)</b>						
Coûts médicaux directs	4 854 (3 509)	4 600	5 662 (4 159)	4 861	9 318 (8 304)	7 040
Coûts indirects	5 366 (13 449)	0	20 556 (31 505)	6 719	33 139 (36 570)	28 118

\* en EUR2008 ; \*\* en USD2009.

**Tableau 3- Tableau du rapport de l'INSERM sur le coût de la maladie (70)**

Le coût exact de la fibromyalgie resterait difficile à évaluer pour plusieurs raisons. Les moyens habituels qui permettraient d'identifier les patients atteints ne sont pas concluants ici (avec les diagnostics par biologie, radiologie ou encore les traitements traceurs, car aucun a d'AMM en France). Ces patients ont également recours à des méthodes non médicamenteuses ou pluri-professionnelles rendant l'impact plus compliqué à évaluer. Les patients possédant une ALD ne vont pas avoir une ALD spécifique à la pathologie et leur identification parmi la population sera donc plus difficile. (12)

# PARTIE 2 - Micronutrition et Nutrition dans la Fibromyalgie

## 1- Tube digestif et microbiote

### A- Le tube digestif

L'absorption des micronutriments et des macronutriments va être possible grâce à notre appareil digestif, le tube digestif. Il s'agit d'un tube creux de plusieurs mètres se composant de différentes parties dont le centre est appelé la lumière intestinale.

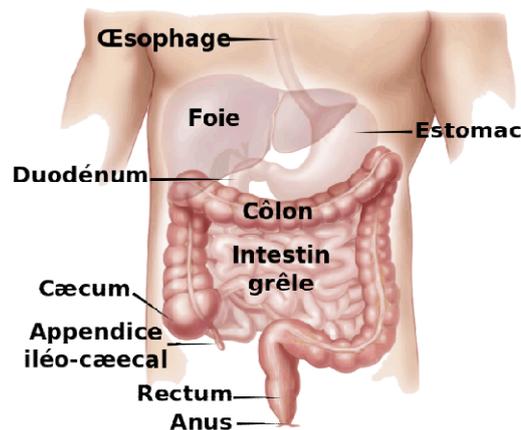


Figure 10- Appareil digestif (170)

On retrouve tout d'abord la **cavité buccale** qui participe à l'ingestion des aliments ainsi qu'à une première dégradation par mastication et par l'action de la salive qui débute la digestion chimique. Les aliments continuent leur chemin au niveau du pharynx puis se retrouvent dans l'œsophage. (171,172)

L'**œsophage** est la première partie du tube digestif et participe à l'acheminement des aliments de la bouche à l'estomac.

L'entrée de l'**estomac** est délimitée par le cardia et on retrouve à sa sortie le pylore. L'estomac correspond à une poche divisée en plusieurs parties, du haut vers le bas : le cardia, le fundus, le corps, l'antrum et le canal pylorique. Sa paroi est composée de 4 couches ou

membranes de la plus externe à la plus interne : la séreuse (ou adventice), la couche musculieuse, la sous muqueuse et la muqueuse comprenant l'épithélium intestinal et le chorion.

L'épithélium intestinal est sous forme de crypte, des plis permettant d'obtenir une plus grande surface d'échange avec la lumière intestinale. Ces cryptes peuvent s'enfouir dans le chorion et ainsi former des glandes appelées glandes gastriques. Ces glandes gastriques et leur muqueuse diffèrent en fonction de leur localisation dans l'estomac.

Au niveau du fundus, sont retrouvées les glandes fundiques composées de plusieurs cellules possédant des fonctions différentes. Il y a les cellules principales, retrouvées au fond de la glande, qui assurent la sécrétion du précurseur de l'enzyme protéolytique la pepsine, le pepsinogène. Il y a les cellules argentaffines le long de la glande, tout comme les cellules bordantes qui elles, par la présence de pompe à protons, vont sécréter de l'acide chlorhydrique mais aussi, libèrent le facteur intrinsèque qui participe à l'absorption de la vitamine B12. Au niveau du col de ces glandes on a la présence de cellules souches qui assurent le renouvellement des cellules de la muqueuse et également des cellules à mucus (aussi appelées cellules caliciforme ou cellule en gobelet) qui, comme leur nom l'indique, vont assurer la sécrétion du mucus dans la lumière intestinale. (171,172)

Au niveau du cardia, sont retrouvées les glandes cardiales composées de mucocytes ou cellules à mucus. Parmi ces cellules à mucus, il y a les cellules entérochromaffines qui stimulent la sécrétion de l'acide chlorhydrique des glandes fundiques par leur sécrétion de gastrine. La sécrétion d'acide chlorhydrique est également contrôlée par l'acétylcholine et l'histamine qui l'activent mais également par les anti-histaminiques qui inhibent sa sécrétion.

Au niveau du pylore on retrouvera des glandes pyloriques également composées de cellules à mucus et de cellules endocrines.

L'estomac est innervé par le nerf vague et le système nerveux sympathique ce qui assure un contrôle de ses sécrétions et contractions.

L'estomac présente donc plusieurs fonctions. Il va tout d'abord participer à la digestion par ses diverses sécrétions (le facteur intrinsèque, le pepsinogène et l'acide chlorhydrique). Par sa sécrétion de mucus, il assure une protection de la muqueuse des composants acides et forme une barrière pour l'organisme. Certains nutriments commencent à être absorbés à ce niveau là

et le bol alimentaire restant, présent sous forme liquide, appelé chyme, passe par le pylore dans l'intestin grêle.

L'intestin grêle est un long tube d'environ 6 mètres recouvert de villosités et de microvillosités ce qui lui permet d'avoir une surface d'échange d'environ 350 m<sup>2</sup>. Il est divisé en trois parties : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. On retrouve la séreuse et la musculuse au niveau de l'intestin. (171,172)

Pour la sous muqueuse du duodénum, on note la présence des glandes Brunner sécrétant une mucine alcaline. Cette substance permet de réguler le pH du chyme provenant de l'estomac et donc de protéger l'intestin.

L'épithélium de la muqueuse intestinale présente des cellules caliciformes qui participent à la sécrétion du mucus, des entérocytes qui participent à l'absorption des nutriments mais aussi l'étanchéité de la paroi intestinale par présence de jonction serrées entre elles.

Les glandes de cet épithélium sont appelées les glandes de Lieberkühn. (Figure 11) On retrouve des cellules entérochromaffine qui participent à la production de motiline (qui agit sur l'activité motrice de l'intestin) et de monoamines dont la sérotonine (plus de 90% de la sérotonine est produite au niveau intestinal (173)), des cellules entérocytes, des cellules à mucus mais également des cellules de Paneth. Ces cellules de Paneth participent à la protection de l'organisme par leur sécrétion de substances antimicrobiennes (lysozymes, phospholipase A2 et défensines). Pour renouveler les cellules de l'épithélium, les cellules souches sont également présentes au niveau du col de ces glandes.

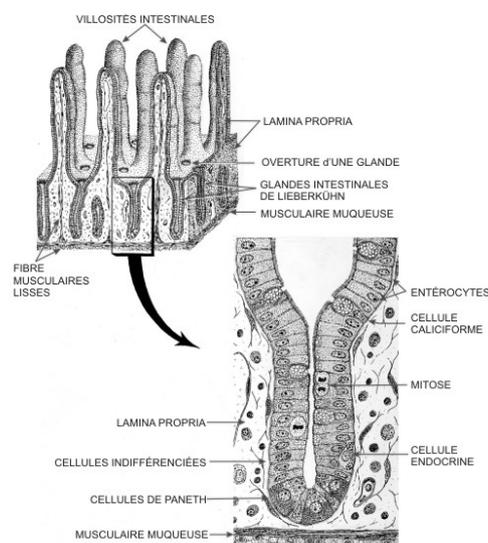


Figure 11- Epithélium intestinal (174)

Plus on se rapproche de l'iléon, plus on observe une augmentation du nombre de glandes de Lieberkühn et de cellules caliciformes mais elles restent moins nombreuses que les entérocytes. C'est à ce niveau que l'on retrouve les plaques de Peyer, amas de follicules lymphoïdes assurant la protection de la muqueuse. On trouve au sein de ces plaques, les cellules M qui récupèrent les antigènes pouvant être présents dans la lumière intestinale pour les présenter au système lymphoïde sous épithélial où se trouvent les lymphocytes. (Figure 12)

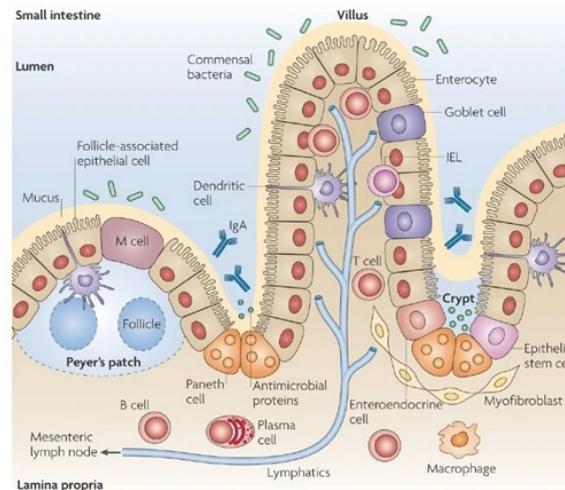


Figure 12- Anatomie du système immunitaire intestinal (175)

L'intestin grêle participe donc à la digestion et à l'absorption (produit de la digestion de l'intestin grêle pour passer dans le sang par les canaux lymphatiques est le chyle) mais présente lui aussi une action protectrice et endocrine (sécrétion de neurotransmetteur et hormones).

Les composants non digérés se retrouvent dans le **côlon** divisé en différentes parties : on aura le caecum, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde, le rectum et l'anus. Son rôle est d'assécher les composants pour les transformer en fèces qui sont stockées au niveau du rectum. Pour cela la muqueuse est composée d'entérocytes qui absorbent l'eau et de cellules sécrétrices de mucus (les cellules à mucus et des glandes de Lieberkühn) qui permettent d'assurer l'avancée du reste de bol alimentaire dans le côlon. (171,172)

## B- Le microbiote intestinal

On trouve plusieurs microbiotes dans notre organisme : cutané, buccal, vaginal, intestinal ou encore pulmonaire. Le microbiote intestinal, aussi appelé flore intestinale, est considéré comme un organe à part entière et correspond à l'ensemble des micro-organismes non pathogènes (bactéries, microchampignons, virus, etc.) qui se trouvent dans le tube digestif, entre la lumière du tube digestif et le mucus présent sur l'épithélium intestinal. Ces micro-organismes ne sont pas répartis de façon homogène tout au long du tube digestif et sont majoritairement présents au niveau du côlon et de l'intestin grêle. Leur nombre est important, on compte environ  $10^{14}$  micro-organismes dans le microbiote intestinal composé d'environ 1000 espèces, ce qui correspond à un poids d'environ 2 kg. Les bactéries sont les principales espèces retrouvées dans ce microbiote. (176) Les phyla des bactéries les plus retrouvés sont ceux des *Firmicutes* (bactéries à Gram+ dont les genres sont *Clostridium*, *Eubacterium*, *Ruminococcus*, *Faecalibacterium*, etc.), des *Bacteroidetes* (bactéries à Gram - dont les genres sont *Prevotella*, *Bacteroides* et *Porphyromonas*) et des *Actinobacteria* (bactéries Gram + dont les genres sont *Bifidobacterium*, *Actinomyces*, etc.). (177)

Le microbiote possède plusieurs rôles pour l'organisme :

➤ Digestif et métabolique :

Lorsque l'organisme ne peut pas digérer certains nutriments, ce sont les micro-organismes du microbiote qui réalisent la digestion par fermentation dans le côlon et ainsi faciliter leur absorption. Le microbiote produit des enzymes que l'organisme de l'individu ne peut pas sécréter. On retrouve notamment les carbohydrydrate-active enzymes (CAZymes), famille enzymatique, qui permettent la dégradation de polysaccharides. Cela permet au microbiote la dégradation de plusieurs éléments, dont l'amidon (présent dans les fruits, graines, tubercules, etc.), les fibres (polysaccharide de plante), la cellulose des cellules végétales (composant de la paroi cellulaire), les glycosaminoglycanes (polysaccharides des matrices extracellulaires des tissus d'origine animale) mais également des composants de l'individu comme les mucines, présent dans le mucus, qui servent de barrière entre les cellules des muqueuses et le milieu extérieur (la lumière du tube digestif). (177) Le microbiote participe également à la synthèse de vitamines essentielles (la vitamine B12, la vitamine B8, la vitamine B9 et la vitamine K ayant un rôle dans la coagulation). Le microbiote participe à la fermentation et au stockage d'acides gras à chaîne courte (AGCC) dont le butyrate, le propionate et l'acétate qui entrent

dans le métabolisme énergétique. Ce butyrate a une grande importance pour les cellules épithéliales du côlon en étant leur source énergétique principale. Il a un rôle dans la synthèse de protéines de jonction serrée de ces cellules, favorise leur résistance à l'apoptose et pourrait agir sur l'immunité au travers des lymphocytes T. (178–180)

➤ Barrière de protection :

Le microbiote participe à la protection, avec les cellules épithéliales et leur sécrétion de mucus, contre certaines bactéries étrangères, des virus, ou autres substances pouvant être nocives (comme les toxines). Ce microbiote empêche également la colonisation du milieu intestinal par d'autres bactéries pathogènes. On peut voir, par exemple, lors d'utilisation d'antibiotique une altération des bactéries commensales qui composent le microbiote et il y a un risque d'apparition d'infection bactérienne.

➤ Immunitaire :

A la naissance, le microbiote d'un individu n'est pas encore développé. Il doit être colonisé progressivement par les bactéries qui assurent le recrutement d'autres micro-organismes afin d'obtenir une protection efficace contre les éléments pathogènes. Le développement du microbiote peut être influencé par divers paramètres comme la génétique, la diversification alimentaire mise en place ou encore les traitements médicaux reçus à cette période. Cette colonisation a un fort impact sur la composition des micro-organismes présents dans le microbiote, leur quantité et la quantité de mucus également (que l'on retrouve en plus grande quantité au niveau du côlon en raison d'une plus grande concentration en bactéries, permettant d'éviter leur contact avec l'épithélium). Ce mucus libère des peptides microbicides. Ce sont en fait les cellules de Paneth, présentes dans les cryptes de l'épithélium du tube digestif qui vont les sécréter avec les bactéries présentes.

Des échanges ont lieu entre le microbiote et l'épithélium dès le début de cette colonisation et notamment avec le système immunitaire de l'individu. Il existe plusieurs cellules impliquées dans l'immunité qui sont régulées par le microbiote qui cherche à maintenir une homéostasie. Par exemple, le microbiote, par la synthèse d'AGCC peut réguler la voie des NF-kB (nuclear factor-kappaB) et ainsi limiter la réponse inflammatoire.

Au niveau intestinal on retrouve deux immunités : innée et adaptée.

L'immunité innée implique plusieurs cellules : les macrophages, les cellules lymphoïdes innées, les cellules épithéliales et les cellules dendritiques. Les macrophages acquièrent leur activité en se différenciant et en phagocytant les éléments qui traversent l'épithélium tout en produisant des IL-10, anti-inflammatoire, permettant d'éviter une réponse inadaptée risquant d'altérer l'organisme. Les cellules lymphoïdes innées de types 3 participent à la sécrétion de peptide microbicide et de mucus par l'épithélium ainsi que sa réparation par la sécrétion d'IL-22 (interleukine 22). Cette IL-22 est produite par les cellules lymphoïdes innées suite à l'activation de cytokines épithéliales ou dendritiques (respectivement l'IL-25 ou l'IL-23). Ces cytokines sont sécrétées en réponse aux messages envoyés par l'épithélium et les bactéries lors d'une agression. Elles participent également à la formation de tissu lymphoïde indispensable pour la réponse immune adaptative. Les cellules dendritiques agissent sur le recrutement de Lymphocytes T pro ou anti-inflammatoires en fonction des signaux qu'elles reçoivent.

L'immunité adaptée est plus lente à mettre en place et va impliquer les lymphocytes T et B.

Il y a des zones épithéliales spécifiques à cette immunité (plaque de Peyer et follicules lymphoïdes isolés) et avec de nombreuses cellules M. Ces différents éléments vont capter les antigènes et les présenter aux cellules dendritiques qui vont activer les Lymphocytes.

Le rôle du microbiote dans cette immunité est de rendre mature le Lymphocyte T naïf en Th17 (Lymphocytes T helper 17) qui pourra sécréter des IL-17. Les IL-17 vont stimuler les cellules épithéliales à sécréter des peptides antimicrobiens et à recruter des PNN (polynucléaires neutrophiles).

Les Lymphocytes B sont également influencés par le microbiote à travers la sécrétion d'IL-17. Cet IL-17 va faciliter le passage des IgA sécrétés par les Lymphocytes B à travers la muqueuse intestinale et donc assurer sa fonction inflammatoire. Mais ce ne sont pas les seuls qui vont être mobilisés : il y a également des Lymphocytes T régulateurs (Treg) dont l'activité permet d'éviter l'emballement des réponses immunitaires, tout comme les Th1, assurant le contrôle de la réaction.

Une catégorie de bactéries dans le microbiote est particulière : les bactéries segmentées filamenteuses. En se développant au niveau épithélial, elles favorisent le développement des plaques de Peyer et des follicules lymphoïdes isolés et donc la réponse immunitaires liée aux lymphocytes et aux Th17. (181–183)

➤ Neurologique :

En raison de ces nombreux échanges avec le cerveau, le microbiote va également avoir un impact au niveau neurologique. En effet, plusieurs maladies ont relevé un lien possible avec le microbiote. On retrouve les troubles bipolaires, la dépression, l'anxiété, la gravité de la maladie de Parkinson et d'Alzheimer ou encore certains cas d'autismes. Il participe également à la production de certaines hormones comme la sérotonine (90% de sa fabrication est intestinale). (176)

On constate donc que le microbiote agit à plusieurs niveaux et une altération de ce milieu peut donc avoir plusieurs conséquences. Ces altérations sont appelées des dysbioses. (Figure 13)

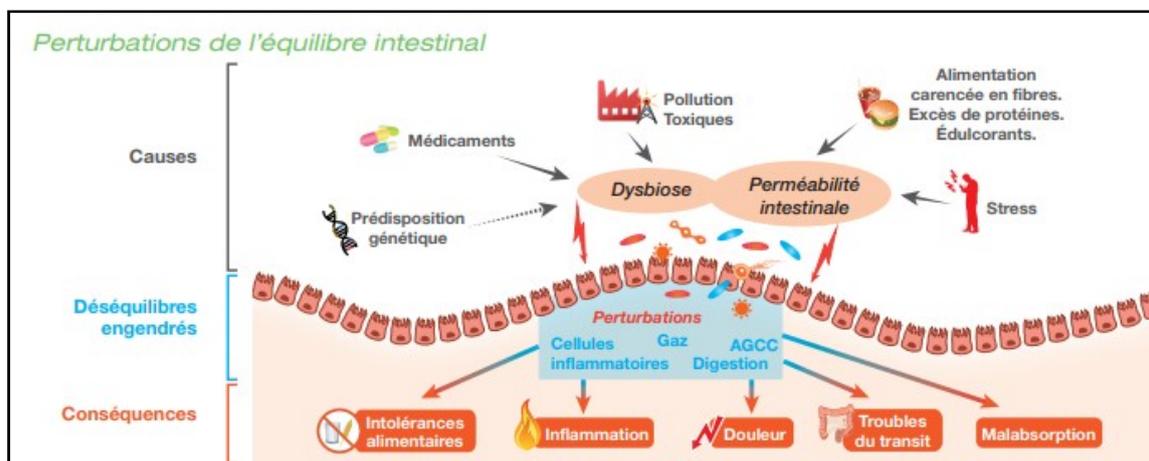


Figure 13- Déséquilibre intestinal (184)

## C- Relations entre l'intestin et le cerveau

Il existe entre l'intestin et le cerveau de nombreux échanges que l'on peut regrouper sous le terme d'axe intestin-cerveau. Cet axe inclut les communications entre le système nerveux central, périphérique et autonome (comprenant les voies sympathiques, parasympathiques et le système nerveux entérique) avec les voies intestinales. D'autres acteurs vont également entrer dans ces échanges : le système immunitaire et le microbiote intestinal interagissent fortement avec le tube digestif.

Plusieurs éléments entrent dans cette communication et participent aux différents échanges. (Figure 14)

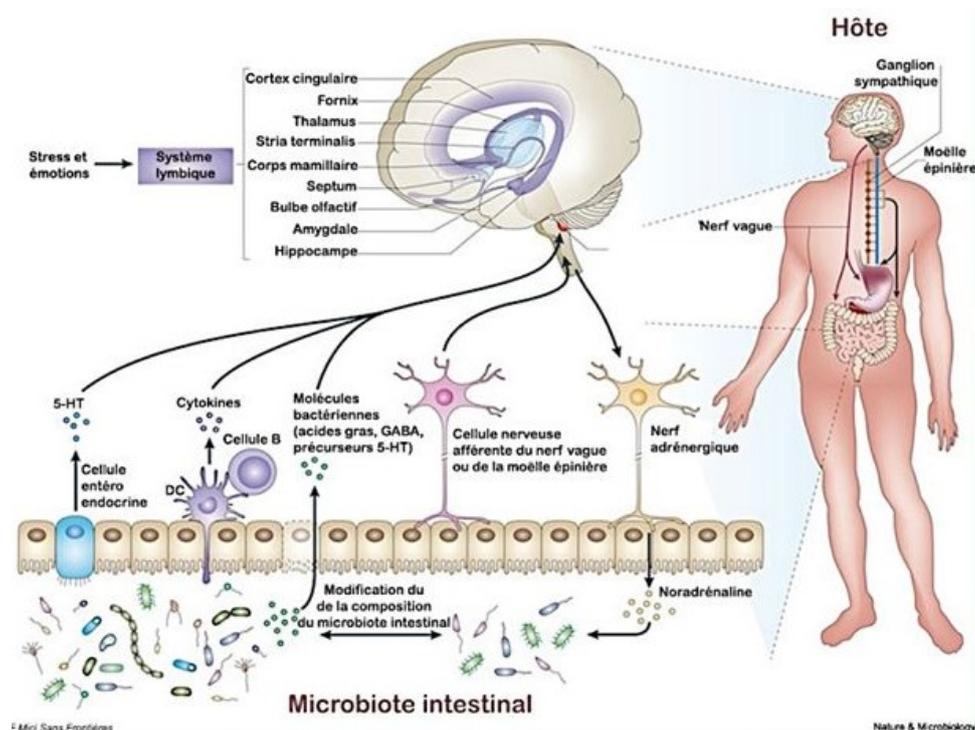


Figure 14- Interaction intestin cerveau (185)

Le **système nerveux** est très présent au niveau intestinal. On retrouve donc un nombre important de neurones à ce niveau (plus de 100 millions de neurones). Le système nerveux permet notamment le péristaltisme et la motilité par le système nerveux entérique retrouvé au niveau de l'œsophage, de l'estomac (bien que contrôlé par le système nerveux central) et de l'intestin. Ce système nerveux entérique participe également à la sécrétion de mucus et des substances intestinales ou leur absorption ainsi que celle des aliments. Il est contrôlé par le système nerveux autonome sympathique qui a une action excitatrice et parasympathique qui a plutôt un rôle de frein. Le nerf principal du système parasympathique est le **nerf vague** qui, en plus de l'intestin et l'estomac, va innerver les poumons, le cœur, le pharynx, le larynx, etc. 80% des messages sont transmis de manière afférente (de l'intestin vers le cerveau) et sont responsables par exemple de la sensation de satiété. (186)

On trouve des communications par utilisation de la **signalisation neuro-endocrine**. En effet, au niveau intestinal, la muqueuse intestinale et le microbiote participent à la sécrétion de divers neuropeptides et hormones pouvant interagir avec le système nerveux. Les bactéries du microbiote sécrètent des précurseurs de neurotransmetteurs (comme le glutamate pour le GABA) tout comme les cellules de l'épithélium, les cellules entérochromaffines responsables de la sécrétion de sérotonine (agissant sur la mémorisation et les émotions). On trouve la

sécrétion locale de plusieurs neuropeptides ou hormones comme la cholécystokinine, sécrétée par les cellules I du duodénum et du jéjunum, elle agit sur la sensation de satiété et sur les sécrétions biliaires et pancréatiques. Le neuropeptide Y (NPY) participe à la sensation de faim et serait un facteur d'obésité. Sa concentration hypothalamique augmente et entraîne la libération d'insuline et de corticostérone. La leptine permet l'inhibition du neuropeptide Y et la diminution d'insuline. (187) Le peptide YY est sécrété par les cellules de l'épithélium intestinal et participe également à la sensation de satiété. On retrouve également la substance P synthétisée par des cellules endocrines de l'intestin (les cellules Amine Precursor Uptake and Decarboxylation, APUD) avec pour action intestinal, l'augmentation du péristaltisme. (188) Ainsi plusieurs molécules entrent en jeu et échangent des informations pour assurer le bon fonctionnement de l'organisme. (189–191)

Le système endocrinien avec l'axe **hypothalamo-hypophyso-surrénalien** transmet les informations liées à la mémoire, aux émotions et au stress, il est donc activé par la sécrétion de cytokines inflammatoires et entraîne la libération de corticotropine hypothalamique qui à son tour entraîne la sécrétion de l'hormone adrénocorticotrope (ou ACTH) issus de la glande pituitaire. Cette ACTH va agir au niveau des surrénales et entraîner la libération de cortisol. Le cortisol est une hormone du stress ayant également un rôle dans l'équilibre glucidique et augmente la synthèse du glucose par néoglucogénèse. (191)

Le **système immunitaire** participe à la communication de l'axe intestin-cerveau. Comme vu précédemment, ce système est très présent au niveau du tube digestif qui regroupe la majorité du système lymphoïde. L'immunité innée et adaptative va répondre aux différents signaux : par exemple l'IL-6 est pro-inflammatoire et augmente lors de situation de stress prolongée, induisant une inflammation locale. Des études ont relevé le lien entre cette interleukine et des troubles comme la fatigue et le sommeil ainsi que de la dépression. (186,192)

Ainsi on voit l'étendue des connexions que l'intestin peut avoir dans l'organisme et comment il est relié au système nerveux. La perméabilité intestinale peut donc avoir des conséquences sur le système nerveux.

Ces communications sont mises en jeu à différents moments, lors de présence de bactéries pathogènes par exemple, responsable de la production de toxines. Dans ces situations, la toxine est captée par les cellules immunitaires mais également par le nerf vague qui avertit le cerveau de l'infection. Il peut y avoir plusieurs réponses en retour (vomissement, fièvre, etc.). Cependant une région en relation avec les émotions est également impliquée : l'amygdale. Un

comportement, une humeur peuvent donc être modifiés en cas d'infection à certaines bactéries. L'anxiété est une de ces réponses émotionnelles : par exemple, en présence de *Campylobacter jejuni*, on voit apparaître des signes d'anxiétés chez l'individu (sans signe d'inflammations) qui, lors de prise de probiotique, vont diminuer. (186,193)

En cas de stress produit par un facteur externe (situation provoquant un stress chronique, traumatisme physique ou psychologique...) il y aura une réaction au niveau intestinal, utilisant les différents acteurs vu précédemment. Le stress va provoquer une inhibition du nerf vague, qui lui-même agit sur la perméabilité de la barrière intestinale, ce qui peut provoquer alors une inflammation.

Lorsque le stress est induit par un facteur interne (inflammation, allergies alimentaires, altération du microbiote, etc.), on retrouve une perturbation au niveau du système nerveux central. On peut donc voir apparaître dans certains cas des troubles comme de la dépression, de l'anxiété, de la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson. (186)

Les échanges se font bien dans les deux sens, l'un va influencer l'autre et inversement. (Figure 15)

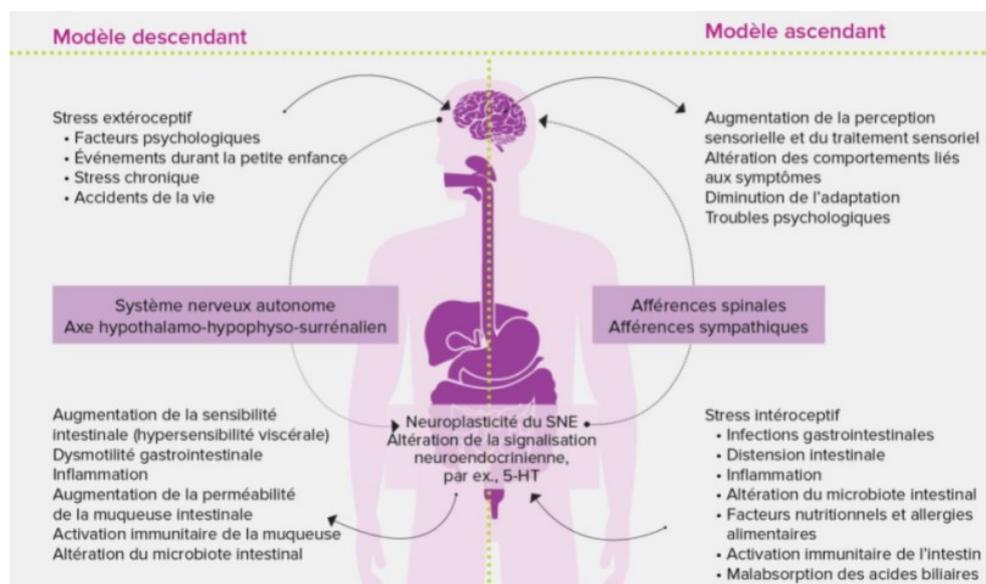


Figure 15- Communication bidirectionnelle de l'axe intestin-cerveau (194)

En effet, si on observe l'impact de l'inflammation au niveau intestinal, les réactions peuvent se répercuter au niveau du système nerveux central.

Lors d'agression du milieu intestinal par des agents pathogènes, les bactéries commensales peuvent être impactées, tout comme les cellules épithéliales et il peut y avoir une altération de la barrière intestinale. Le système immunitaire présent sous l'épithélium induit une réponse,

l'inflammation. Cette inflammation agit contre les agents pathogènes mais peut également attaquer les cellules hôtes. Tous ces éléments participent à l'altération de la barrière intestinale et peuvent provoquer une perméabilité intestinale laissant entrer les agents pathogènes dans l'organisme. Ces agents vont être en contact avec le système immunitaire, l'activer, mais risquent également par la suite de se disperser dans l'organisme en raison du réseau sanguin très présent.

Cette dispersion peut mener les agents pathogènes au niveau du cerveau, déjà avertis de l'inflammation par le système neuronal. En cas de passage de la barrière neuronale, il y aura une inflammation au niveau du cerveau. Il est donc très important de conserver l'état de la barrière intestinale et des acteurs qui participent à son maintien. (186)

## **D-Lien avec la Fibromyalgie ?**

Des études ont montré la présence d'altération du microbiote intestinal chez les patients atteints de fibromyalgie.

Une récente étude menée par Clos-Garcia et al. en 2019, sur 105 patients fibromyalgiques et 54 témoins. Il a été observé une baisse de la diversité au sein du microbiote des patients fibromyalgiques ainsi qu'une plus faible quantité en bactéries du genre *Bifidobacterium*, *Eubacterium* (impliquées dans le métabolisme de neurotransmetteurs, notamment du GABA par transformation du glutamate) et d'autres du phylum des *Firmicutes*. Il a également été observé une augmentation du glutamate, pouvant être lié à la diminution des bactéries impliquées dans son métabolisme. Or on a vu que le glutamate a un rôle dans la transmission des messages nociceptifs et les auteurs supposent que la fragilité de la barrière intestinale par altération du microbiote pourrait favoriser le passage de glutamate dans l'organisme. De plus, une diminution d'AGCC et de leurs bactéries peut produire une modification des jonctions serrées et la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique. D'autres neurotransmetteurs ou précurseurs pourraient passer plus facilement, une étude serait nécessaire pour mettre en évidence ce mécanisme. (195)

La diminution de Firmicutes est également retrouvée dans les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin qui regroupent des symptômes communs avec la fibromyalgie au niveau des troubles digestifs.

Il y a une diminution de la barrière intestinale, ce qui peut induire une inflammation locale qui pourrait expliquer certains symptômes que présentent des patients atteints de fibromyalgie (douleurs abdominales, troubles digestifs, etc.). Il a été observé une diminution des bactéries responsables de la production de butyrate, les *Lachnospiracées*. Or le butyrate est une source d'énergie importante pour les bactéries du microbiote qui forme une protection. (195)

Il est difficile de savoir si cette altération du microbiote est la cause ou une conséquence de la fibromyalgie mais elle donne un champ d'action possible pour aider les patients.

De plus, comme évoqué dans la première partie, beaucoup de patients fibromyalgiques présentent des troubles digestifs comme les constipations, les diarrhées, etc. Les troubles digestifs (30% des patients présentent ces troubles) (196) ainsi que le syndrome de l'intestin irritable (jusqu'à 70% des patients selon les études) peuvent suggérer la présence d'une atteinte intestinale.

Des pathologies peuvent être confondues avec l'intestin irritable et devront être à différencier.

On retrouve également des troubles psychologiques qui pourraient, pour certains, être une réponse de la communication entre l'intestin et le cerveau (la dépression, l'anxiété, etc.). La diminution de neurotransmetteurs peut être synthétisées au niveau intestinal (exemple la sérotonine) ou leur augmentation (exemple la substance P) pourrait être lié à ces troubles.

Certains symptômes pourraient donc être améliorés par la nutrition, et on verra également qu'il existe des carences ou des taux plus faibles de micronutriments chez ces patients (magnésium, vitamines B12, etc.) (197), responsables de symptômes, qui pourraient être comblées à l'aide de la micronutrition.

Des chercheurs ont observé l'impact que pourraient avoir l'utilisation de la micronutrition et de certains régimes alimentaires sur la fibromyalgie.

## **2- La Micronutrition**

La micronutrition est une branche de la nutrition. Elle se concentre sur l'action des micronutriments dans l'organisme. Les besoins en micronutriments vont être différents en fonction de chaque individu et il est possible d'adapter les apports pour chacun. (198,199)

Dans la nutrition il y a les macronutriments qui vont apporter de l'énergie à l'organisme et les micronutriments qui eux vont aider à son fonctionnement de divers métabolismes.

Les micronutriments vont regrouper :

- les vitamines : 13 vitamines sont essentielles dont 9 sont hydrosolubles (vitamines B1, B2, B3, B5, B6, B8, B9, B12 et C) et 4 sont liposolubles (vitamines A, D, E et K). Elles vont avoir des actions dans divers mécanismes (action de cofacteur enzymatique, de messenger ou encore un rôle antioxydant).
- les minéraux : le calcium, le magnésium, le potassium, le phosphore le sodium, etc. Ces divers éléments participent à la minéralisation du tissu osseux, aux équilibres osmotiques, à la contraction des muscles, etc.
- les oligo-éléments sous forme de traces : fer, iode, sélénium, zinc, chlore, fluor, manganèse, etc. Ils participent à des réactions enzymatiques, à la constitution de tissus (exemple : le fluor avec les tissus osseux) ou interagissent avec des hormones (exemple de l'iode avec l'hormone thyroïdienne). Ils sont bénéfiques sous forme de trace mais peuvent devenir toxique en cas d'apport trop important et entraîner des troubles en cas de carence.
- les acides gras polyinsaturés aident à la protection contre les maladies cardiaques, au bon fonctionnement du cerveau. On a des acides gras polyinsaturés essentiels dont l'oméga 3 qui entre dans la composition des membranes cellulaires et l'oméga 6 (acide linoléique et acide gamma-linoléique). (200)
- les acides aminés au nombre de 20, dont 9 sont dits essentiels. Ces éléments constituent les protéines et peuvent être à l'origine de certaines hormones. Ils ont une

structure de base commune composée d'une fonction carboxylique et d'une fonction amine et se différencient par leur chaîne latérale.

- les polyphénols, flavonoïdes et caroténoïdes qui sont des antioxydants présents dans les fruits et légumes. Les polyphénols sont des molécules composées de noyaux benzéniques avec des fonctions hydroxyle, regroupant plusieurs classes dont les flavonoïdes. Les flavonoïdes regroupent de très nombreuses molécules et vont être à l'origine des couleurs rouges, bleues et brunes des fruits. Par leur action antioxydante, ils possèdent des propriétés de préventions des maladies cardiovasculaires, de certains cancers, des maladies liées à l'âge, d'aide à la perte de poids, etc. (201) Les caroténoïdes sont également des antioxydants issus des fruits, des légumes, des fleurs et des algues, c'est eux qui sont à l'origine d'un nombre important de leurs couleurs (le rouge, le vert, le jaune et le orange). Les propriétés avancées sur les caroténoïdes vont également porter sur les maladies cardiovasculaires, les maladies liées à l'âge (principalement les yeux avec la lutéine...) et sur l'immunité en raison de son lien avec la vitamine A. En effet, ils se divisent en plusieurs groupes dont les provitamines A qui sont les précurseurs de la vitamine A. (202)
- les probiotiques et les prébiotiques vont également entrer dans les micronutriments. Les probiotiques sont des micro-organismes (ensemble de bactéries et levures) utilisés pour rééquilibrer la flore intestinale, le microbiote (exemple après une prise d'antibiotique), aider à l'amélioration des troubles intestinaux, de l'immunité, etc. (203) Les prébiotiques permettraient de stimuler l'activité des probiotiques, leur croissance et ont un rôle de nourriture pour les bactéries intestinales. On les retrouve dans les aliments riches en fibres. (204)

Les différents composants présentés comme « essentiels » indiquent que l'organisme ne peut pas les synthétiser et que l'on doit les apporter par l'alimentation.

La micronutrition s'intéresse aux besoins de l'individu en micronutriments, de ses carences ou des troubles liés à ces micronutriments. Cette discipline est donc utilisée dans différents domaines pour améliorer les troubles du sommeil, les troubles de l'humeur, les troubles digestifs, le bien-être, les maladies dues au vieillissement, la fatigue, l'accompagnement des sportifs ou l'augmentation de leurs performances. Les actions peuvent passer des conseils

alimentaires à la supplémentation (prise de compléments alimentaires par exemple) pour diminuer les troubles ou encore combler des carences. Les carences peuvent être à l'origine de plusieurs pathologies comme les anémies avec le fer, le scorbut en cas de carences en vitamine C. (199) la micronutrition est également nécessaire en raison de l'augmentation des calories vides dans notre alimentation et de la perte en micronutriment de ces aliments. Elle peut prévenir l'apparition de troubles ou alors intervenir en complément d'un traitement.

On va retrouver plusieurs principes dans cette discipline d'après l'Institut Européen de Diététique et de Micronutrition (IEDM) fondé en 1997 (199) :

- les individus ont des métabolismes et besoins différents, ce qui explique que les apports sont différents pour chacun ;
- l'individu dans son intégralité est à prendre en compte : il faut connaître l'état de santé de la personne ;
- le profil de la personne est également à prendre en compte pour pouvoir adapter la prise en charge et l'alimentation proposée ;
- une alimentation équilibrée n'est parfois pas suffisante.

Concernant les besoins, il est important d'avoir conscience qu'ils peuvent évoluer tout au long de la vie d'un individu (exemples lors d'une grossesse les besoins vont augmenter), il peut également avoir des modifications en cas de maladie ou bien lors de situations stressantes prolongées, etc. (205)

Certaines carences ont été retrouvées chez les patients atteints de fibromyalgie. Des études ont donc cherché à vérifier s'il y aurait un effet bénéfique pour les patients par l'apport de ces divers éléments.

## **A- Minéraux et oligo-éléments**

### **a- Magnésium**

#### ➤ Généralités :

Ce minéral entre dans de nombreux mécanismes d'action de l'organisme, dont celui de plus de 300 enzymes. Il est le cofacteur de plusieurs réactions et participe également à la synthèse de protéines. On retrouve en moyenne 25 g de magnésium dans l'organisme avec une recommandation d'apport journalier de 420 mg pour les hommes et 320 mg pour les femmes

(ces valeurs sont pour des personnes adultes, les apports pouvant changer tout au long de la vie de l'individu). (206,207)

Il s'agit du deuxième cation intracellulaire après le potassium et il a une action au niveau énergétique dans l'organisme par formation du complexe actif de l'Adénosine TriPhosphate (ATP), le  $Mg^{2+}$ -ATP, que l'on retrouve dans beaucoup de réactions dans l'organisme. Il va également se retrouver comme cofacteur dans des réactions de la glycolyse. (207,208)

Il entre en interaction avec plusieurs récepteurs nerveux, donc le NMDA que nous avons déjà évoqué et bloque les canaux calciques, permettant la diminution de l'excitabilité des activités neuronales, ce qui pourrait expliquer les effets rencontrés lors de carences : augmentation de la substance P (ayant un rôle de médiateur de l'inflammation) dans l'organisme et de l'activité des NMDA pouvant augmenter la douleur et les sensations de stress. (209)

Le magnésium présente également un rôle au niveau musculaire lors de la régulation des contractions musculaires en agissant comme antagoniste de l'ion calcium. Lors d'une contraction c'est la liaison du calcium à une molécule (la troponine C) qui induit la contraction (par mouvement de la troponine-tropomyosine sur le filament d'actine). Le magnésium agit sur la libération du calcium des cellules musculaires. Un manque de magnésium sera ressenti par des crampes, des spasmes ou une hypercontractibilité au niveau musculaire. (207,210)

On retrouve une action au niveau du tissu osseux pour le magnésium : il agit sur la solubilité des cristaux d'hydroxyapatite (formés de calcium et de phosphate inorganique) en se mettant à leur surface ce qui impactera leur taille. Si l'organisme manque de magnésium, les cristaux seront plus gros et fragiliseront l'os. Dans ce tissu osseux il existe des cellules, appelées ostéoblaste, qui permettent la formation d'os. Le magnésium est impliqué dans la stimulation de la production de ces cellules. Un manque en magnésium peut favoriser l'apparition d'ostéoporose d'autant que 50 à 60% de la quantité totale de ce minéral se trouve dans les os. (207)

Le magnésium va souvent être lié au calcium mais aussi au potassium, les changements de concentration de l'un va donc souvent entraîner des modifications de concentration et de métabolisme sur les autres. (208)

Lors d'un état de carence, d'hypomagnésémie, on peut constater la présence de divers troubles comme des maux de tête, de migraines, de la fatigue, de l'anxiété, des crampes, des

troubles digestifs (diarrhées, vomissements, etc.). Certains troubles retrouvés sont présents chez les patients atteints de fibromyalgie.

➤ Etudes sur la fibromyalgie :

Des études ont montré que les patients atteints de fibromyalgie ont un taux de magnésium sérique plus faible. (211)

Lors d'une étude en 2019, Andretta et al. ont observé l'impact potentiel des taux de magnésium et calcium obtenus par apport alimentaire chez 53 patientes fibromyalgiques et un groupe témoin de 50 individus sains. Les apports en magnésium étaient plus faibles pour les deux groupes (il s'agit sûrement d'un lien avec la qualité des nutriments absorbés par l'augmentation de consommation des aliments transformés) mais le taux des patients fibromyalgiques restait significativement inférieur au groupe témoins. Les résultats ont montré que l'apport de magnésium pouvait avoir un rôle sur le nombre de zones douloureuses et le seuil de la douleur : plus l'apport était important, plus le seuil de la douleur était élevé chez les patients. (209)

Durant cette étude la méthode de mesure magnésium (sérique, intracellulaire ou par l'apport alimentaire) va avoir une importance : ici le taux de magnésium sérique ne présentait pas de différences avec les témoins or d'autres études avaient trouvé une différence significative.

Lors d'études se basant sur le taux sérique de magnésium, Faruk Sendur et al. ont trouvé un lien avec la fatigue ressentie par les patients qui peut être dû à l'implication du magnésium dans la production d'énergie. (212)

Le problème qui peut se présenter pour les études se basant uniquement sur le taux sérique est que l'organisme va chercher à avoir un taux constant de magnésium, ce qui ne sera pas représentatif de la concentration totale de magnésium dans le corps. On pourrait donc passer à côté de taux réels plus faibles. Il est possible de trouver des taux sériques normaux mais lorsqu'on regarde la concentration dans les érythrocytes, on constate une concentration basse en magnésium. (209)

On a donc certaines études qui ne vont trouver aucune différence concernant les taux de magnésium entre les patients fibromyalgiques et le groupe témoins.

La première étude faite sur les bénéfices d'un apport en magnésium chez les patients fibromyalgiques est une étude faite en 1995 par Russel et al. portant sur l'effet de l'acide malique associé à du magnésium. 24 patients fibromyalgiques ont été inclus dans cette étude. Les premiers résultats ne montraient pas d'effets lors d'une utilisation à faible dose mais lorsque la durée de traitement a été prolongée et les doses augmentées, une amélioration a été constatée sur la sensibilité et sur la sévérité de la douleur des patients. (213)

On peut également voir l'étude de Bagis et al., réalisée sur 60 femmes fibromyalgiques face à un groupe témoin. Ces patientes ont été divisées en 3 groupes : un groupe a reçu du citrate de magnésium (300 mg par jour), un groupe a reçu de l'amitriptyline (10 mg par jour) et le dernier groupe a reçu du citrate de magnésium (300 mg par jour) ainsi que de l'amitriptyline (10 mg par jour). On retrouvait un taux sérique et érythrocytaire en magnésium plus faible chez les patientes que chez les témoins. En plus de montrer que l'association du magnésium de l'amitriptyline était plus efficace que l'amitriptyline seule, il a été observé un lien entre le magnésium et certains symptômes : le nombre de zones douloureuses, l'indice de points sensibles, le score d'anxiété et de dépression, le FIQ mais aussi la fatigue, le seuil de douleur, la fatigue et les maux de têtes. (214)

L'apport de magnésium par passage transdermique a également été évalué chez les patients fibromyalgiques. Engen et al. ont observé l'impact du chlorure de magnésium appliqué au niveau des membres chez des patients fibromyalgiques et ont observé une amélioration de la fibromyalgie chez certains patients. (215)

Diverses études ont montré un intérêt dans l'apport de magnésium chez certains patients fibromyalgiques. Il est donc intéressant de leur proposer d'avoir des apports supplémentaires en magnésium pour aider à diminuer les symptômes dans leur quotidien.

Ce minéral peut être apporté par l'alimentation : il est retrouvé dans les légumes verts (dont les épinards, les brocolis, etc.), les oléagineux (comme les amandes, les noix ou noisettes), les légumineuses (haricots, pois cassés, etc.), les graines (courge, chia, etc.), les céréales, les aliments riches en fibres mais aussi dans le chocolat noir, certains poissons et dans les eaux minérales enrichies en magnésium. Il sera également possible d'utiliser des compléments alimentaires pour obtenir un apport en magnésium suffisant. (206) Nous verrons par la suite qu'il existe plusieurs formes de magnésium.

## **b- Le fer**

### ➤ Généralités :

Le fer est un oligo-élément présent sous forme de trace qui joue un rôle dans l'oxygénation du sang du fait qu'il entre dans la composition de l'hémoglobine. Au niveau du muscle, le fer est un composant de la myoglobine qui permet le transport de l'oxygène de ce tissu. On retrouve au niveau du foie, de la rate et de la moelle osseuse un stock de fer sous forme de ferritine. Pour transporter cet élément dans l'organisme il existe une protéine qui est la transferrine et pour réguler son absorption ainsi que sa distribution, il y a une hormone peptidique appelée hepcidine qui joue ce rôle. (216)

Cette hepcidine agit sur une molécule, la ferroportine, retrouvée au niveau des cellules qui stockent le fer, au niveau du duodénum pour son absorption digestive. Lorsque la quantité de fer est trop importante, le foie synthétise de l'hepcidine pour diminuer l'absorption intestinale de fer et sa libération dans l'organisme par les cellules (exemple les macrophages). (217)

Le fer participe à la synthèse de l'ADN mais également à celle d'enzymes entrant dans les mécanismes de respiration. L'organisme contient 3 à 4 g de fer dont la majorité est sous forme stockée au niveau des hémoglobines (80% du fer se retrouve dans les hémoglobines). (217,218)

Au niveau de l'apport alimentaire le fer est présent sous forme héminique (lié à l'hème dont le précurseur est la protoporphyrine) ou non héminique. On retrouve dans les viandes et les poissons à la fois du fer héminique et non héminique alors que dans les légumes, les céréales, et autres apports végétaux, on ne retrouve que du fer sous forme non héminique. (216)

Les apports nutritionnels journaliers varient au cours de la vie des personnes et peuvent dépendre, pour les femmes, de leur condition (menstruation, grossesse, lactation). On va donc avoir pour un homme adulte une recommandation de 8 mg par jour et pour une femme adulte 18 mg par jour. Le fer est difficilement assimilé dans l'organisme : environ 14 à 18% seulement du fer alimentaire est absorbé et si la source alimentaire est uniquement végétale, elle passe de 5 à 12% d'absorption. En effet, le fer non héminique est encore moins bien absorbé que le fer héminique. Ces quantités restent cependant suffisantes pour répondre aux besoins de l'organisme qui utilise 1 mg de fer pour un homme adulte et 2 mg de fer pour une femme adulte. Si on souhaite augmenter l'absorption du fer déjà présent dans l'alimentation

d'une personne, la vitamine C (aussi appelée acide ascorbique) facilite l'absorption du fer non hémérique et peut donc être prise dans ce but. (216)

Un autre rôle du fer est son intervention au niveau de la production de certains neurotransmetteurs. Le fer entre en jeu comme cofacteur lors de réactions enzymatiques : pour la synthèse de sérotonine avec la tryptophane hydroxylase et pour la dopamine et la noradrénaline avec la tyrosine hydroxylase. Une carence en fer va donc pouvoir être à l'origine de symptômes semblables à la dépression chez certaines personnes.

En cas de carence en fer, pouvant aller jusqu'à l'anémie ferriprive, il est possible de voir apparaître des symptômes comme : de la fatigue, une altération des fonctions intellectuelles comme physique, des palpitations, des sensations de vertiges, des maux de tête, une fatigue psychologique, émotionnelle, etc. (216)

➤ Fer et fibromyalgie :

Des études ont été menées et ont observé que les patients atteints de fibromyalgie possédaient un taux en fer plus faible.

Lors de son étude en 2010, Ortancil et al. ont évalué les échantillons de sang de 46 patients fibromyalgiques à 46 témoins sains en essayant de voir s'il y avait un lien entre le taux de ferritine sérique et la fibromyalgie. Les taux retrouvés étaient plus faibles pour les patients fibromyalgiques tout en restant dans les valeurs normales. Le taux de fer pouvant induire une diminution des neurotransmetteurs, les états de dépression et le syndrome des jambes sans repos (par diminution de la production de dopamine lié à ce syndrome) ont été évalués. Le lien avec une diminution du taux de fer étant connu, les sujets présentant ces symptômes pouvant être liés au taux de fer ont été exclus et on pouvait encore observer une diminution significative du taux de fer face au groupe témoins. (219)

Pamuk et al. ont observé la prévalence de patients fibromyalgiques chez les personnes atteintes d'anémie ferriprive et de thalassémie dite mineure. Leurs résultats ont montré une prévalence plus forte de fibromyalgie chez les personnes atteintes de carences en fer, que ce soit chez les patients anémiés (17.6%) ou en thalassémie mineure (20%) que dans le groupe témoins (on retrouvait 6% de patients fibromyalgiques). (220)

Cependant on trouve également des études n'observant pas de différences en taux de fer chez les patients fibromyalgiques non anémiés et un groupe témoin. (221)

➤ Etudes sur la prise de fer chez les patients fibromyalgiques :

Peu d'études ont été faites sur le bénéfice d'une supplémentation en fer chez ces patients. Boomershine et al. ont réalisé une étude sur 80 patients fibromyalgiques et présentant un déficit en fer. L'apport en carboxymaltose ferrique a été comparé à un placebo. Il a été observé une amélioration des symptômes de la fibromyalgie dont l'intensité de la douleur, de la fatigue, le FIQ ainsi que le taux de fer, cependant les résultats n'étaient pas suffisamment significatifs. (222,223)

L'apport en fer serait utile seulement pour les patients présentant des carences en fer et non systématique en raison des résultats pouvant être contradictoires selon les études. Il est nécessaire de réaliser d'autres études sur ce sujet afin de compléter les données sur l'intérêt de l'apport en fer.

**c- Autres oligo-éléments envisagés**

Une diminution d'autres oligo-éléments a pu être observée chez les patients fibromyalgiques et en raison de leur caractéristique on a pu se demander quel serait l'intérêt de leur apport. Ici nous allons voir les cas du sélénium et du zinc.

Le **sélénium** est présent sous forme de trace qui présente une activité antioxydante. Il possède divers rôles, entre dans la composition de protéines, participe à la synthèse de l'ADN et sa réparation, à la synthèse de certaines hormones (exemple des hormones thyroïdiennes) mais aussi à la protection de l'organisme. En effet, de par son implication avec l'enzyme de glutathion peroxydase, il participe à la protection contre l'oxydation par la réduction des peroxydes.

Dans l'organisme le sélénium va principalement se retrouver au niveau des muscles squelettiques (28 à 46%). Et on trouve, en cas de carence, une augmentation de la prévalence de certaines pathologies comme les cardiomyopathies, la maladie de Keshan, des infertilités masculines, de l'arthrose ainsi que des douleurs et fragilités musculaires, etc. (224,225)

Le sélénium pouvant améliorer les maladies présentant des douleurs ou des fatigabilités musculaires suite à une carence, des recherches ont été menées pour voir s'il existait un taux plus faible de ce minéral chez les patients fibromyalgiques. (197) Lors de leur étude, Reinhard et al. ont observé le taux sérique de sélénium chez 68 patients fibromyalgiques face à 97 témoins sains et ont constaté une différence significative entre les deux groupes. (226)

Cependant, les résultats des études divergent. Certains retrouvent des taux inférieurs chez les patients fibromyalgiques alors que d'autres études ne trouvent aucune différence significative avec le groupe témoin. C'est le cas des études de Eisinger et al. ainsi que de Sendur et al. qui, lors de leurs études n'ont pas trouvé de diminution du taux sélénium chez les patients fibromyalgiques. Il n'est donc pas pertinent, au vu des données sur le sujet, d'apporter une supplémentation en sélénium chez ces patients. (212,227)

Les taux de **zinc** ont également été observés. Cet oligoélément est un antioxydant qui entre dans la composition de plus d'une centaine d'enzymes. Ses rôles vont donc être multiples et il va être impliqué dans le mécanisme de cicatrisation, dans l'immunité, dans la synthèse de l'ADN, de l'ARN, dans la transformation des lymphocytes T, dans la croissance, etc. Le zinc n'est pas stocké par l'organisme, il est donc important d'avoir des apports quotidiens suffisants (les apports recommandés sont de 11 mg pour un homme adulte et 8 mg pour une femme adulte). (228,229)

Ayant un rôle antioxydant et dans la récupération musculaire suite à une lésion même physiologique, le taux de zinc sérique chez les patients fibromyalgiques a été observé par Sendur et al. chez 32 fibromyalgiques face à un groupe témoin de 32 personnes. Les taux sériques des patients étaient significativement plus faibles et il a été observé que le taux de zinc influait sur le nombre de points sensibles. (212)

Des études supplémentaires seraient nécessaires pour voir si la baisse du taux de zinc sérique se confirme. De plus, il n'y a pas d'étude sur l'effet d'un apport en zinc chez les patients atteints de fibromyalgie, on ne retiendra donc pas cet élément.

## B- Vitamines

### a- Vitamine D

#### ➤ Généralités :

La vitamine D, appelée calciférol, est présente sous deux formes principales : la vitamine D<sub>2</sub> (ergocalciférol) issue de la transformation par exposition aux ultra violets de l'ergostérol (stérol synthétisé par les végétaux et levures) et la vitamine D<sub>3</sub> (le cholécalciférol) présente dans l'alimentation d'origine animale ou par transformation du 7-déhydrocholestérol, précurseur du cholestérol, au niveau de la peau lors de son exposition aux ultraviolets B. En raison de la possibilité de synthèse par la peau, la vitamine D est en réalité plus une hormone. (Figure 16)

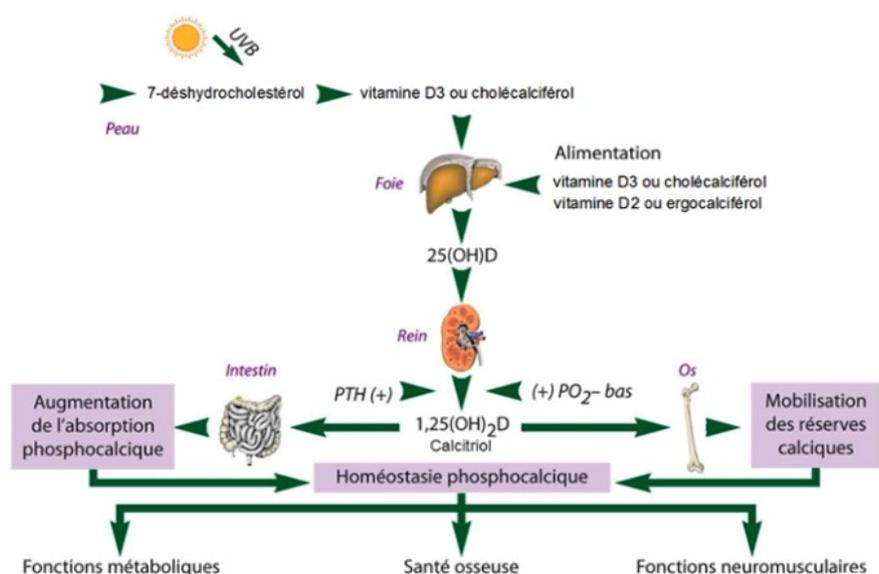


Figure 16- Mécanisme d'action de la vitamine D (230)

A partir de ces deux vitamines, il va pouvoir être formée la forme active qui est l'hormone 1,25-dihydroxyvitamine D, suite à deux hydroxylations (la première a lieu dans le foie et la deuxième au niveau du rein). Son rôle principal est de réguler les taux en calcium et phosphore dans l'organisme. Pour cela, elle agit au niveau de l'intestin, et augmente l'absorption du calcium alimentaire par l'augmentation de la synthèse de la protéine de transport du calcium, la CaT1. Par cette absorption de calcium on aura un changement de concentration qui va induire l'absorption passive de phosphate. (231,232)

En cas d'apport insuffisant par l'alimentation, la vitamine D active peut agir au niveau du tissu osseux qui contient des réserves en calcium. Elle stimule la différenciation des ostéoclastes pour résorber le tissu osseux avec l'aide de l'hormone parathyroïdienne (PTH). Ces deux hormones, avec la prostaglandine Pg E2, entraînent le retrait des cellules bordantes qui protègent la matrice osseuse des ostéoclastes. On a une libération de calcium et de phosphore avec cette résorption. (233)

Par son action sur le tissu osseux, cette vitamine participe à son maintien. Elle joue un rôle important lors de la croissance des individus et prévient de plusieurs maladies comme le rachitisme chez les enfants ou bien l'ostéoporose chez les personnes âgées. (234)

La vitamine D active a également une action au niveau rénal sur la calcémie. Elle agit sur la réabsorption tubulaire du calcium au niveau des canaux calciques. Cette action est dépendante de la PTH et, comme au niveau intestinal, permet un passage passif du phosphore pour sa réabsorption. (232)

Par son action sur les taux de calcium dans l'organisme, elle a donc un rôle au niveau du tissu osseux mais également dans la transmission (exemple comme vu précédemment avec la transmission d'information nociceptive avec les récepteurs NMDA), dans le mécanisme de contraction musculaire (par liaison à la troponine) mais également sur la coagulation (le calcium étant un cofacteur).

La vitamine D active aurait également un rôle dans la réduction de l'inflammation, le contrôle de la prolifération de certaines cellules et de leur différenciation ce qui donne lieu à des recherches pour certaines maladies (exemple pour le cancer). (231,232)

➤ Etudes sur la fibromyalgie :

Il a souvent été rapporté dans certaines études qu'un nombre important de patients atteints de fibromyalgie présentaient une carence en vitamine D. (235)

Armstrong et al. ont réalisé une étude chez 75 patients fibromyalgiques face à un groupe témoin. En plus d'observer cette diminution de vitamine D, ils ont pu constater un lien avec l'anxiété et la dépression. Il est difficile de savoir si cette diminution est une cause ou une conséquence de la pathologie. Il y a dans un premier temps l'idée qui serait que l'anxiété et la dépression puisse avoir un impact dans le sens où les personnes présentant ces troubles sortent

moins (moins d'activité physique, sociables, etc.), sont moins exposées au soleil et possèdent une alimentation plus faible en vitamine D, moins équilibrée ou végétarienne, végétalienne. Dans l'autre hypothèse, c'est suite à la carence qu'apparaîtraient les troubles de l'humeur mais ce mécanisme n'est pas déterminé. Le faible taux de vitamine D chez les patients fibromyalgiques a un impact sur leur tissu osseux (remodelage, augmentation d'hospitalisation pour fracture, etc.). (236)

La fibromyalgie peut être vue comme un facteur de risque (ostéoporose, fracture, etc.). Ce point a notamment été relevé au cours de l'étude de Olama et son équipe. (237)

Lors d'étude observant l'impact d'un apport en vitamine D chez des patients atteints de douleurs musculo-squelettiques chroniques non spécifiques (dont la fibromyalgie), Yilmaz et al. ont constaté une amélioration de la qualité de vie des patients, de leur dépression ainsi que les symptômes musculo-squelettiques. (238) Par ses divers bénéfices, plusieurs études ont été menées pour observer quel serait l'intérêt chez les patients fibromyalgiques spécifiquement.

Arnold et al. ont étudié l'impact d'une supplémentation en vitamine D (par apport de cholécalciférol, vitamine D3) à des patients fibromyalgiques carencés. L'observation s'est faite sur 8 semaines et a été comparée à l'apport d'un placebo. Les résultats ont montré une faible amélioration globale des symptômes de la fibromyalgie. De plus, les effets étaient visibles à court terme et n'ont pas porté sur les symptômes musculo-squelettiques ni sur le quotidien du patient. (239)

Dogru et al. ont également réalisé une étude sur la supplémentation chez 70 patients fibromyalgiques face à 65 témoins. Les patients en situation de carence ont reçu pendant 12 semaines une supplémentation en vitamine D et il a été observé une amélioration de la qualité de vie des patients et de leur mobilité. (240)

La combinaison vitamine D et Trazodone (à faible dose agit comme un antidépresseur, utilisé pour améliorer le sommeil) a été étudiée par Mirzaei et al. chez 74 patients fibromyalgiques. Deux groupes ont été étudiés : ceux prenant le Trazodone 25 mg avec de la vitamine D 50 000 UI et ceux prenant le Trazodone 25 mg avec un placebo pendant 8 semaines. Les deux groupes ont présenté des améliorations sur la douleur, cependant le groupe prenant de la vitamine D a également eu une amélioration de la qualité de vie mais aussi des scores physiques des patients. Elle pourrait donc potentialiser les effets de certains traitements médicamenteux. (241)

Il existe cependant des études ne montrant pas de bénéfice à l'apport de cette vitamine pour les patients fibromyalgiques mais les auteurs se rejoignent sur l'intérêt de traiter l'hypocalcémie si elle est présente car le risque de trouble osseux existe en cas de carence. (222,242)

On pourra proposer aux patients présentant des carences en vitamine D ou un taux faible différents apports. L'exposition au soleil va transmettre des rayons ultraviolets B qui vont servir au niveau cutané à synthétiser la vitamine D : une exposition de 5 à 30 minutes suffit. Au contraire, une exposition trop longue peut entraîner une dégradation de la vitamine D3 et il est recommandé d'utiliser une protection solaire.

Pour les apports alimentaires, on retrouve de la vitamine D dans les poissons gras, l'huile de foie de poisson étant parmi les meilleurs apports. Elle est également présente dans les champignons, plus faiblement dans les produits laitiers, les œufs, les viandes (principalement leur foie) ou des aliments enrichis. Il est également possible d'utiliser des compléments alimentaires pour combler une carence. (231,234) La vitamine D3 présente une affinité avec leur protéine de transport plus importante que celle de la vitamine D2. Elle nécessite également une dose moins importante pour obtenir une même concentration et possède une demi-vie plasmatique supérieure à la vitamine D2 la rendant plus intéressante lors du choix du complément alimentaire. (243)

Les recommandations journalières indiquent une consommation de 15 microgrammes par jour chez les adultes. (234)

## **b- Vitamine B12**

### ➤ Généralités :

La vitamine B12, aussi appelée cobalamine en raison du cobalt qu'elle contient, fait partie des huit vitamines B. On la retrouve sous 4 formes : la méthylcobalamine et 5-désoxyadénosylcobalamine sont les formes actives de la vitamine B12 puis on a l'hydroxocobalamine et la cyanocobalamine qui peuvent être transformées en forme active.

Dans l'alimentation on retrouve la vitamine B12 liée à des protéines. Lorsqu'elle est ingérée, cette vitamine est libérée par les enzymes présentes dans la salive. Parmi ces enzymes on a l'haptocorrine (appelée transcobalamine-1) qui se lie à la vitamine B12 pour la protéger de

l'acidité de l'estomac. Une fois présente dans le duodénum, l'haptocorrine est dégradée par les enzymes et libère la vitamine. Là encore elle se retrouve liée au facteur intrinsèque jusqu'à sa zone d'absorption l'iléon, pour ensuite être de nouveau liée à une transcobalamine.

Cette vitamine B12 entre dans plusieurs mécanismes. Elle agit comme cofacteur de plusieurs enzymes, notamment pour la méthionine synthase qui permet ensuite d'obtenir la méthionine à partir d'homocystéine. Cette méthionine, par sa participation à la formation de S-adénosylméthionine, agit sur la distribution de méthyle dans l'organisme pour les protéines, les lipides, l'ADN ou encore l'ARN. La vitamine B12 est également un cofacteur de la L-méthylmalonyl-CoA mutase qui donne du succinyl-CoA, acteur du cycle de Krebs.

On voit donc que la vitamine B12 participe à plusieurs mécanismes comme la synthèse d'ADN, mais on la retrouve également dans la myélinisation et l'entretien de la gaine de myéline des neurones, elle participe à la synthèse des globules rouges, au métabolisme énergétique, etc.

En cas de carence, on observe une anémie, mais également des troubles digestifs (diarrhée, constipation), de la fatigue, une perte de poids et même des troubles neurologiques (sensation de picotement, fourmillement, douleurs, trouble de l'humeur, etc.). Chez les personnes âgées on peut voir des troubles de la mémoire et/ou de la sénilité. (244)

On retrouve cette vitamine uniquement dans les aliments d'origine animale, ce qui demandera un suivi pour les personnes qui ont une alimentation végétalienne.

➤ Etudes sur la fibromyalgie :

Un taux plus faible en vitamine B12 a pu être observé chez certains patients fibromyalgiques. (197)

En 1997, Regland et al. ont réalisé une étude sur des patients fibromyalgiques et présentant un syndrome de fatigue chronique. Ces deux pathologies présentent des similitudes que nous avons vu dans une précédente partie. Les concentrations d'homocystéine ont été observées dans le liquide céphalo-rachidien de 12 patients et ont mis en évidence un taux plus élevé. Ce taux plus élevé a montré un lien avec la fatigabilité des patients, de plus un taux plus faible en vitamine B12 a également été trouvé (en absence de cette vitamine, l'homocystéine n'est plus transformée en méthionine). (245)

En 2015, Regland et al. ont cette fois observé la réponse de patient atteints de syndrome de fatigue chronique dont 40% présentaient une fibromyalgie, à la vitamine B12 associée à l'acide folique (vitamine B9, impliquée dans l'hématopoïèse, la fatigue, la synthèse d'acides aminés et nucléiques ainsi que dans la régulation de l'homocystéine). Il a été observé pour les patients présentant les deux syndromes, une amélioration légère des troubles. De plus, il existe une interaction avec les traitements médicamenteux que l'on retrouve dans la fibromyalgie (exemple le tramadol et la duloxétine). Dans leur étude, les personnes retrouvées comme « bon répondeurs » avec les meilleures réponses au traitement comprenaient 80% de patients uniquement atteints de fatigue chronique et dans ces bons répondeurs, ils n'utilisaient pas d'analgésiques puissants. Il est possible que ce soit en lien avec le fait que les patients soient traités par des médicaments entrant en interaction avec la vitamine B12 et B9 ou bien que peu de patients fibromyalgiques y soient sensibles. (246)

Malgré ces améliorations, quoique légères, des recherches supplémentaires sur le sujet sont nécessaires pour savoir si cette piste pourrait être utilisée. Il n'est donc pas souhaité de proposer l'utilisation de vitamine B12 pour les patients atteints de fibromyalgie.

### **c- Vitamines antioxydantes**

D'autres vitamines ont pu être étudiées par rapport à leurs bénéfices sur la santé mais n'ont pas présenté de données suffisantes.

Ces vitamines vont protéger l'organisme des radicaux libres qui vont altérer les cellules. Ces radicaux libres sont des molécules instables possédant un électron libre très réactif. Cet électron va réagir avec l'oxygène et produire une espèce réactive en oxygène (ERO) qui peut endommager les cellules. Les antioxydants protègent de cette réaction.

La **vitamine E** existe sous 8 formes. Seule la forme alpha-tocophérol est utilisée par l'organisme et va être stockée au niveau du foie. Les carences en vitamine E sont rares (il faut plusieurs années avant d'avoir une carence). Elle serait bénéfique pour protéger des radicaux libres mais aussi prévenir la survenue de maladies cardiovasculaires, certains cancers par ses propriétés antiprolifératives, la dégénérescence maculaire liée à l'âge, la maladie d'Alzheimer et le déclin cognitif. Il faut cependant faire attention lors de son utilisation car elle présente des actions anticoagulantes. (247)

La **vitamine C**, aussi appelée acide ascorbique, participe à plusieurs mécanismes dont la cicatrisation, la synthèse de neurotransmetteurs, du collagène (fibre élastique essentielle pour plusieurs tissus : vaisseaux sanguins, gencives d'où son rôle dans la prévention du scorbut, les tendons, le derme, etc.) ou encore de la L-carnitine. Il s'agit également d'un antioxydant qui va permettre de régénérer des antioxydants (dont la vitamine E), aider à la fonction immunitaire, participer à la prévention de certaines maladies (cardiovasculaires, cancers...), agir contre la fatigue. Comme vu précédemment avec le fer, cette molécule va contribuer à son absorption intestinale (la forme non héminique). Lors de carence il est possible de voir apparaître du scorbut chez les individus, une fatigue généralisée, des tissus fragilisés (ceux utilisant le collagène où intervient la vitamine C). (248)

Par leurs caractéristiques, une étude sur l'apport combiné de vitamine E et C a été menée par Nazıroğlu et al. sur 32 patients fibromyalgiques. Ils ont été séparés en trois groupes : l'un recevant l'apport de vitamine C et E, l'autre recevant l'apport de vitamines C et E avec de l'exercice physique et le dernier ne réalisant que les exercices physiques. Les marqueurs de stress oxydatif ont été mesurés pendant 12 semaines et les résultats n'ont pas montré de bénéfices significatifs malgré l'amélioration plus élevée pour l'association d'apport de vitamines et l'activité physique. (249)

De plus, il n'a pas été observé de baisse du taux de ces vitamines chez les patients, ce qui ne suggère pas d'apporter une supplémentation en vitamine C et E chez les patients fibromyalgiques. (222)

## **C- Probiotiques et prébiotique**

Les prébiotiques sont des molécules dont vont se nourrir les bactéries du microbiote et sont administrés pour stimuler leur prolifération ou leur activité. Il s'agit de fibres alimentaires non digérées par l'individu lui-même (très présents dans les fruits, les légumineuses et les légumes). (250)

Les probiotiques eux, sont des micro-organismes vivants qui vont être apportés pour compléter le microbiote intestinal, le rééquilibrer, modifier sa composition et ainsi avoir une activité différente selon les souches de bactéries ou levures apportées. Les effets recherchés peuvent être différents, on peut choisir de soigner des troubles digestifs (diarrhées,

constipation, régurgitation chez le nourrisson, maladies inflammatoires au niveau de l'intestin, etc.) ou leur prévention suite à la prise d'antibiotique par exemple. Leur efficacité est liée à leur quantité ingérée dans l'organisme, il faut un nombre suffisant de bactéries ou levures ingérées pour obtenir l'efficacité voulue. Ces probiotiques sont souvent retrouvés dans des produits fermentés, des produits enrichis ou encore sous forme de compléments alimentaires. (203,250)

Au vu de l'impact du microbiote sur l'organisme (tant un niveau digestif que neurologique) et le fait que celui des patients atteints de fibromyalgie soit impacté, Roman et al. ont observé l'impact de l'apport de probiotiques à des patients pendant 8 semaines en comparaison à un placebo. Il a été observé une amélioration au niveau de la prise de décision des patients fibromyalgiques et l'impulsivité (moins de comportements obsessionnels). La baisse de comportements impulsifs pourrait être liée à l'action des probiotiques sur les neurotransmetteurs (par l'intermédiaire du GABA par exemple). Cependant, les deux groupes ont montré une diminution de l'état dépressif, une amélioration de la qualité de vie et de l'impact de la fibromyalgie. Une des limites de l'étude est la difficulté à suivre l'alimentation des patients qui ont pu modifier leur régime alimentaire et ainsi consommer plus d'aliments fermentés qu'habituellement. (251)

Une revue systématique a été menée sur l'apport des probiotiques chez les patients fibromyalgiques. L'équipe de Roman a pu observer que, lorsque les patients recevaient du *Lactobacillus casei* pendant 8 semaines, ceux-ci constataient une diminution de leur anxiété. Un apport de *Bifidobacterium infantis* 35624 a permis une diminution des biomarqueurs inflammatoires des patients, donc d'une inflammation présente. (252)

Il faudrait plus d'études sur l'utilisation de probiotique qui pourrait apporter un intérêt dans l'amélioration de la pathologie, faire des essais avec des souches plus diversifiées. Il est à noter que les probiotiques ne vont pas être proposés en première intention.

## **D-Oméga 3**

Les oméga 3 sont une famille d'acides gras polyinsaturés (AGPI), dont les formes les plus retrouvées sont l'acide eicosapentaénoïque (EPA) et l'acide docosahexaénoïque (DHA). Il existe un précurseur, l'acide alpha-linolénique (ALA) mais présent en trop faible quantité,

un apport alimentaire est donc indispensable nous le faisant considérer comme acide gras essentiel.

L'EPA est le précurseur d'une prostaglandine, la PGI3 ayant une action antiagrégante, et de la Thromboxane (TXA3). Cet EPA induit également la production de leucotriènes et est le précurseur du DHA qui a un rôle important dans la structure des membranes cellulaires ainsi que dans le fonctionnement du cerveau (dont la mémoire) et du développement de la rétine. (253)

Les oméga 6 sont également importants dans l'organisme. Il faut prendre en compte le ratio entre les oméga 6 et 3. En cas de déséquilibre entre les deux acides gras essentiels de ces familles, il peut y avoir une mise en compétition de leurs mécanismes. L'alimentation actuelle est souvent plus riche en oméga 6 pouvant déséquilibrer ce ratio, pouvant expliquer le besoin d'apport en oméga 3.

L'acide gras essentiel de la famille des oméga 6 est l'acide linoléique qui donnera l'acide arachidonique, précurseur de prostaglandines, des thromboxanes A2 (TXA2) proagrégantes et la prostacycline (PGI2) antiagrégante. (Figure 17)

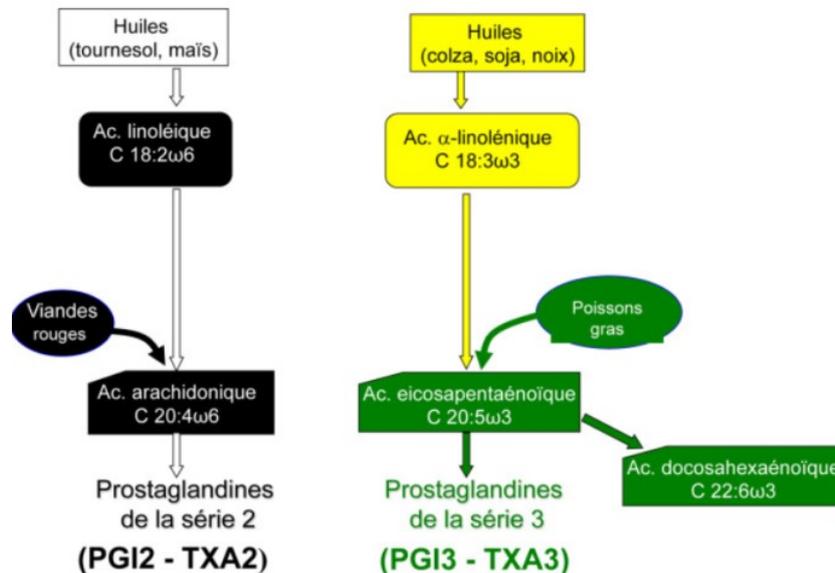


Figure 17- Métabolisme des oméga 3 et 6 (253)

L'apport en oméga 3 est souvent proposé pour les patients atteints de fibromyalgie mais il n'y a pas d'études sur l'efficacité de cet apport sur les symptômes des patients.

Plusieurs caractéristiques pourraient expliquer cette proposition à ces patients. Les oméga 3 participent à plusieurs niveaux de l'inhibition de l'inflammation, point qui, selon certaines hypothèses concernant l'origine de la fibromyalgie et pourrait donc avoir un avantage. Les EPA et DHA évoqués précédemment, participent à la sécrétion d'autres molécules anti-inflammatoires (résolvines qui inhibent la cascade inflammatoire et les protectines) qui permettent l'inhibition du facteur de transcription nucléaire pro-inflammatoire NF- $\kappa$ B ainsi que l'inhibition de la sécrétion des chimiokines et cytokines inflammatoires et l'activation de gènes du récepteur  $\gamma$  anti-inflammatoires. Des essais ont démontré un certain bénéfice pour l'apport d'oméga 3 dans des maladies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde. (254)

Les apports en oméga 3 ont également révélé un intérêt dans la dépression, potentiellement due à leur interaction dans le mécanisme de certains neurotransmetteurs (dont la sérotonine et la dopamine). Les mécanismes d'action ne sont pas bien connus mais des hypothèses existent sur les mécanismes entre la dépression et les oméga 3. (255)

Par exemple, ces acides gras auraient, par leur action sur la fluidité membranaire, de nombreux effets sur les cellules participant à la neurotransmission de la sérotonine et de la dopamine. Lors de dépression, cette neurotransmission est déficiente. Cette fluidité peut jouer sur des enzymes membranaires ou améliorer l'action de certaines protéines (dont la protéine G responsable du transfert d'information) impliquées dans ces mécanismes. Une modification de la densité des récepteurs en sérotonine a pu être observée dans le cortex frontal de rats en cas de carences en oméga 3. Des changements ont également été observés avec la dopamine lors d'une étude réalisée sur des rats. Les résultats ont relevé une augmentation des liaisons au récepteur de dopamine et une augmentation du taux de dopamine au niveau du cortex préfrontal de 40% lors d'apport d'oméga 3. Il semble donc y avoir un lien avec ces acides gras et les systèmes dopaminergiques et sérotoninergiques. (255)

D'autres mécanismes pourraient être impliqués mais doivent être étudiés.

Des études spécifiques sur la fibromyalgie permettraient de voir l'impact sur les symptômes comme la douleur ou la dépression. On peut toutefois observer que les oméga 3 permettent une protection cardio-vasculaire, assurent un maintien de la santé mentale et du fonctionnement cérébral, bénéfique pour tous les individus. Cela pourrait justifier l'apport de ces acides gras d'autant plus qu'il évite un déséquilibre du ratio oméga 6 / oméga 3. On en retrouve en grande quantité dans les poissons gras (comme le maquereau, les sardines ou le

saumon) mais aussi dans des produits végétaux (huiles de colza, de soja, de lin, les noix, etc.) et animaux (œufs, viandes, etc.). (256)

### **3- La Nutrition**

Selon l'OMS la nutrition est « l'apport alimentaire répondant aux besoins de l'organisme ». (257) Ces apports permettent à l'organisme d'être en bonne santé et d'absorber les nutriments dont il a besoin pour fonctionner et se construire. Ces nutriments donnent donc l'énergie et la matière dont l'organisme a besoin. Ayant vu la micronutrition plus haut, nous allons ici voir les macronutriments. (258)

On retrouve dans les macronutriments :

- Les protéines : elles participent à la structure d'éléments de l'organisme (architecture cellulaires dont les muscles, le squelette...), participent aux réactions hormonales, énergétiques et enzymatiques ainsi qu'aux contractions musculaires. Les protéines se composent d'un assemblage d'acides aminés. (259)
- Les glucides (hydrates de carbone simples et complexes) : il s'agit de la source d'énergie majeure apportée à l'organisme. Ils possèdent un noyau composé d'une fonction aldéhyde ou une fonction cétone avec une fonction alcool et une chaîne carbonée. La longueur de la chaîne définit la classe de ces glucides (monosaccharide, polysaccharide...). (260) Parmi ces glucides, on trouvera la famille des fibres qui sont des glucides complexes non digérés par l'organisme seul.
- Les lipides : composés d'acides gras, les lipides occupent deux rôles. Ils participent à la structure des membranes des cellules, au stockage énergétique dans le tissu adipeux ainsi qu'à la synthèse de certaines hormones notamment à l'aide du cholestérol. En fonction du nombre de doubles liaisons présentes sur leur chaîne, on peut classer les acides gras en acide gras saturés, mono insaturés, polyinsaturés. (261)

En fonction de la qualité et de la diversité des aliments que nous consommons, il y a un impact sur notre organisme. Plusieurs maladies peuvent être liées à notre type d'alimentation, les favoriser ou bien nous en protéger : on peut prendre l'exemple du diabète de type 2 qui peut être évité avec une alimentation équilibrée associée à des règles hygiéno-diététiques ou

encore dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) pour lesquelles une alimentation spécifique peut apporter des bénéfices aux patients.(258)

On peut également noter l'impact d'une alimentation composée de produits industriels transformés, voire ultra-transformés. Faciles d'accès et très souvent consommés, ces produits sont riches en additifs, en composant pouvant provenir de l'emballage et présentent une qualité nutritionnelle plus faible que les produits non transformés (plus riche en graisses, en sel, en sucres, plus faible en vitamines, etc.) favorisant des troubles comme l'obésité, les dyslipidémies, etc. Une étude sur 104 980 personnes a relevé qu'une consommation de ces produits ultra-transformés augmentée de 10% pouvait entraîner une augmentation de 12% des risques d'apparition de cancer ainsi que de 11% pour le cancer du sein. (262)

Il a également été relevé qu'une augmentation de 10% de produits ultra-transformés favorise la survenue de maladies cardiovasculaires de 12%. (263) Ces produits sont donc à limiter dans notre alimentation de manière générale.

Dans ce contexte, des chercheurs ont essayé d'appliquer ce principe à des groupes de patients fibromyalgiques et voir si des régimes spécifiques pouvaient apporter une amélioration.

## **A- Le régime faible en FODMAP**

Les FODMAP, pour Fermentable Oligo-, Di-, Monosaccharides and Polyols, correspondent à des glucides à chaîne courte. Ces hydrates de carbone sont mal absorbés (peu absorbés dans l'intestin grêle et se retrouvent donc en grande quantité dans le côlon) et entraînent un afflux d'eau par action osmotique, ce qui produit une distension de l'intestin. Ils sont utilisés par les bactéries pour leur fermentation et leur trop grand nombre produit une augmentation de la production de gaz, entraînant de nouveau une augmentation de la distension intestinale, des ballonnements et des douleurs intestinales. (264)

Dans les oligo-saccharides on retrouve les Fructo-oligosaccharides (FOS) ou fructanes et les Galacto-oligosaccharides (GOS) ou galactanes qui ont un rôle de prébiotiques pour les bactéries du microbiote et peut contribuer à l'amélioration des cas de constipation. Les FOS sont composés de deux sucres, glucose et fructose, alors que les GOS sont eux composés de glucose et galactose. (265) Les disaccharides sont représentés par le lactose, composés de glucose et de galactose (il est un précurseur des galacto-oligosaccharides). Les

monosaccharides sont des oses, des sucres simples et nous nous intéresserons dans le cas des FODMAP au fructose. Ce fructose peut entrer dans la composition d'autres sucres complexes. Parmi les polyols on retrouve les sorbitols et mannitols qui sont des édulcorants peu caloriques au pouvoir sucrant. (266)

FODMAP		Exemple aliments riches en FODMAP
<b>Oligosaccharides</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fructo-oligosaccharide (FOS) fructosaccharides</li> <li>• Galacto-oligosaccharides (GOS) galactane</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ail, blé, seigle, orge, oignon, artichaut, échalote, lentilles, pois chiches, noix de cajou ...</li> <li>• Légumineuses</li> </ul>
<b>Disaccharides</b>	Lactose	Lait
<b>Monosaccharides</b>	Fructose	Miel, pomme, poire, mangue, cerise, pastèque, asperge ...
<b>Polyols</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sorbitol</li> <li>• Mannitol</li> <li>• Xylitol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pomme, poire, abricot, pêche, nectarine, ...</li> <li>• champignon, chou-fleur, bonbons, chewing-gum...</li> </ul>

Tableau 4- Aliments contenant des FODMAP (264)

Ces régimes faibles en FODMAP ont montré un intérêt dans des troubles comme le syndrome de l'intestin irritable que l'on retrouve chez un certain nombre de patients fibromyalgiques (30 à 70% selon les études). (267)

En 2016, Marum et al. ont observé sur plusieurs semaines l'effet du régime faible en FODMAP chez 38 patients. Ils ont pu constater une diminution significative des troubles digestifs ainsi que des douleurs liés à la fibromyalgie ainsi qu'une diminution de la sévérité de 50% avec cette méthode. (268)

En 2017, cette même équipe a de nouveau réalisé une étude sur ce régime chez des patients fibromyalgiques en incluant un facteur : l'obésité. L'obésité dans la fibromyalgie s'avère être un facteur aggravant. En effet, comme le montre l'étude de Gota et al., les patients souffrant de fibromyalgie et d'obésité sont plus handicapés dans leur quotidien et présentent plus de symptômes (dépression, comorbidités...) et avaient plus recours aux médicaments que les patients fibromyalgiques de poids normal. De plus, lors de leur inclusion de patients, ils ont pu observer une prévalence de patients obèses chez les fibromyalgiques (29.9% des patients étaient en surpoids, 43.8% étaient obèses et 25.9% présentaient un indice de masse corporel normal). (269) Ces résultats sont retrouvés lors d'une étude espagnole en 2020 qui a observé un nombre plus important de patients fibromyalgiques dans la population obèse. (270)

Donc pour leur deuxième étude en 2017, Marum et al. ont observé 38 patients atteints de fibromyalgie en réalisant le même schéma de mise en place du régime FODMAP et ont pu observer de nouveau une diminution des symptômes de la fibromyalgie ainsi que de leur intensité accompagnée d'une perte de poids des patients qui pourrait aider à la diminution de la gravité des symptômes. (271)

Les résultats présentés peuvent être encourageants pour les patients, cependant il reste un régime difficile à suivre car très restrictif (on retrouve des FODMAP dans de nombreux aliments) et qui nécessite un suivi par une personne qualifiée. Il est donc généralement suivi pour une période de 4 semaines et les aliments contenant des FODMAP sont réintroduits petit à petit pour repérer ceux qui ne sont pas tolérés par le patient. Il n'est pas recommandé pour du long terme et pourrait à l'inverse entraîner des dysbioses. (272)

## **B- Le régime hypocalorique**

La diminution du poids pouvant être un facteur d'amélioration des symptômes de la fibromyalgie, des chercheurs ont réalisé des études sur la mise en place d'un régime hypocaloriques chez ces personnes. Des douleurs chroniques peuvent être liées à l'obésité.

Un régime hypocalorique consiste à diminuer le nombre de calories journalières sans en modifier la qualité. L'organisme au niveau nutritionnel possède plusieurs besoins (énergétique, protéique, lipidique, glucidique et hydrique). Les besoins énergétiques servent à couvrir les dépenses énergétiques de chaque individu. Il va prendre en compte les dépenses pour le métabolisme de base (pour assurer les fonctions de base du corps), pour la thermorégulation et les exercices physiques. (273)

En fonction de l'âge, de la taille, du poids, du sexe et de l'activité physique d'un individu, les besoins énergétiques ne vont pas être les mêmes. Pour un homme adulte on aura un besoin énergétique allant de 2400 kilocalories par jour à 2600 kilocalories et les besoins pour une femme adulte allant de 1800 cal à 2200 kilocalories par jour. Au niveau qualitatif quelque soit l'individu, les apports recommandés se répartissent avec 55% d'apports caloriques provenant des glucides, 30% provenant des lipides et 15% issus des protéines. (274)

L'Harvard T.H. Chan School of Public Health a réalisé cette assiette santé afin de donner une meilleure visualisation de composition de plats équilibrés tout en incluant l'importance de l'activité physique pour la santé. (275)

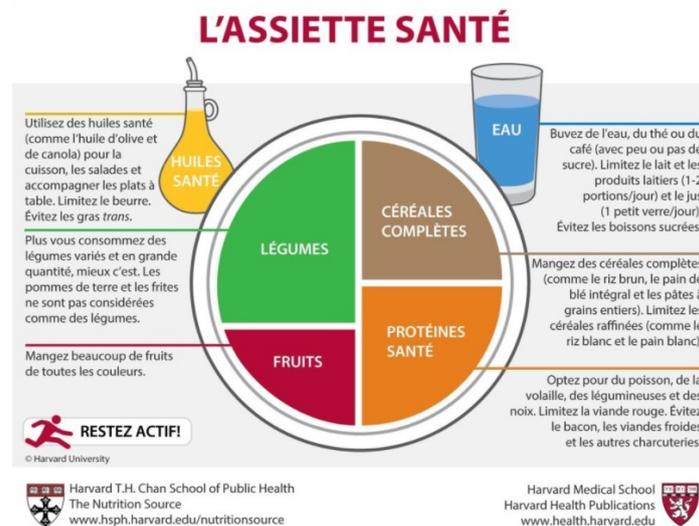


Figure 18- L'assiette santé (275)

En 2005, Shapiro et al. ont réalisé une étude sur 52 patientes sur 20 semaines. Leur régime alimentaire a donc été modifié pour un régime hypocalorique (entre 1200 et 1500 kilocalories par jour) et une activité physique a été mise en place (30 minutes d'activité physique par jour et une modification des habitudes du quotidien comme favoriser l'escalier à l'ascenseur). Sur les 52 patientes, seules 31 ont fini les 20 semaines de l'étude. Dans leurs résultats, une corrélation a été relevée entre le poids et la douleur ainsi qu'entre la douleur et les états dépressifs, anxieux et à la qualité de vie. La perte de poids a permis de diminuer les douleurs des patientes et par conséquent d'autres symptômes (comme la dépression). Il est possible que la perte de poids et la douleur soient justifiées par l'augmentation de l'énergie physique, la diminution de la fatigue, la diminution de la pression exercée au niveau des articulations. (276) Cependant, malgré les bons résultats observés, ce régime reste difficile à suivre sur le long terme et une grande partie des patients ont repris entre 35% et 50% du poids perdu.

En 2012 l'équipe de Senna a réalisé une étude sur des patients fibromyalgiques obèses dont 41 ont suivi un régime hypocalorique d'environ 1200 kilocalories par jour durant 6 mois et 42 ont servi de témoin. Lors de leurs résultats, plusieurs modifications ont été observées en plus de la perte de poids. On peut noter la diminution d'IL-6 pro-inflammatoire et de Protéine C pouvant être liés à certains troubles présents dans la fibromyalgie dont la sensibilité à la

douleur. D'autres effets bénéfiques ont été observés chez les patients ayant perdu du poids : une diminution de la douleur, de la dépression, une amélioration de la qualité de sommeil ainsi que de la qualité de vie ont été constatés de manière significative. (277)

La mise en place d'un régime hypocalorique ou une perte de poids chez les patients fibromyalgiques semble donc intéressante à proposer en cas d'obésité ou de surpoids. Elle permettrait de diminuer les douleurs, l'anxiété et la dépression, la qualité de vie ainsi que la qualité du sommeil. D'autres études ont effectivement rapporté un lien entre la qualité du sommeil et l'obésité dans la fibromyalgie. (278)

## **C- Le régime végétarien**

Le régime végétarien est un régime alimentaire qui va exclure des produits d'origine animale : les viandes animales, les poissons et les fruits de mers. Mais d'autres produits seront toujours consommés comme les œufs, les produits laitiers et le miel. On peut parler d'ovo-lacto-végétariens.

Il y a plusieurs niveaux de régime végétarien, il existe des variations comme les pescovégétariens qui eux consomment toujours poissons et fruits de mer mais il existe aussi les lacto-végétariens qui consomment que des végétaux et des produits laitiers ainsi que les semi-végétariens qui excluent seulement la viande rouge de leur alimentation.

A l'inverse, il existe des régimes plus restrictifs et on pourra parler de régime végétalien lorsque l'on exclut toute source animale de son alimentation et de véganisme en cas d'exclusion totale de produits animaux dans son alimentation et son quotidien (cuir, laine...).

Le nombre de personnes suivant ces régimes est en augmentation mais cela reste une faible partie de la population (1 à 3%). Les régimes végétaliens, en éliminant toutes sources animales vont être confrontés à des risques importants de carences (en vitamines B12, vitamines D mais également en calcium, en fer et protéines dont certains acides aminés). Le risque de carence sera moins élevé chez les personnes suivant un régime végétarien mais il est important d'avoir un suivi diététique.

Des risques d'anémies peuvent voir le jour dans ces deux types de régimes (carence martiale, anémie ferriprive ...). Les protéines animales et le fer hémique (présent dans la viande) sont

plus facilement assimilables. Ils doivent donc consommer en plus grande quantité des produits riches en ces éléments tout comme pour les végétaux contenant du calcium. La vitamine B12 n'est retrouvée que dans l'alimentation d'origine animale, les végétaliens devront être à chaque fois supplémentés en cette vitamine et les végétariens devront surveiller l'apparition d'une éventuelle carence.

Les produits animaux vont être remplacés par des sources d'origines végétales apportant un plus grand nombre d'antioxydants dans l'alimentation. Il est à noter que plusieurs bénéfices ont été observés avec ces régimes : ils pourraient aider au contrôle du diabète de type 2, de l'hypertension artérielle, des maladies cardiaques ou encore certaines dyslipidémies. Mais il est important que ces personnes aient un suivi particulier par des professionnels afin de s'assurer d'avoir des apports suffisants. (279,280)

Des chercheurs ont réalisé des études sur l'impact du régime végétarien sur les patients atteints de fibromyalgie en raison du bénéfice antioxydant et anti-inflammatoire qu'il présente. (222)

Dès 1993 des études sur le régime végétarien ont été réalisées sur de petits échantillons de patients durant plusieurs semaines et présentaient déjà des résultats bénéfiques pour les patients. Cependant l'échantillon de patient restait faible (10 patients inclus). (281)

En 2000, Kaartinen et al. ont observé l'effet d'un régime végétalien strict (composé d'aliments non cuits, pauvres en sel et riches en lactobactéries) chez 18 patients fibromyalgiques. L'étude a duré 3 mois et comptait un groupe témoins composé de 15 personnes. Leurs résultats ont présenté des avantages significatifs au niveau de la douleur des patients ayant suivi le régime végétarien mais aussi de leur qualité de sommeil, de la raideur articulaire et ont observé une diminution de leur IMC ainsi que du taux de cholestérol. La majorité des patients étant en surpoids, ce régime semblait donc présenter un certain nombre d'avantages pour les patients et sur le facteur de risque qu'est l'obésité dans la fibromyalgie. (282)

Dans la même année, Hanninen et al. ont réalisé une étude sur plusieurs patients présentant des pathologies différentes dont la fibromyalgie et la polyarthrite rhumatoïde. Leur objectif était d'observer l'impact d'un régime végétalien non cuit pendant 3 mois sur les troubles rhumatismaux (la fibromyalgie ayant souvent été associée à ces troubles). Cette étude a

regroupé 33 fibromyalgiques, 42 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde et un groupe de 20 volontaires pour une observation sur du long terme (14 ans).

Une augmentation d'antioxydants dans l'organisme des personnes ayant suivi le régime végétalien non cuit a été observée. En effet, ils ont relevé un taux plus élevé en caroténoïdes, en vitamine E et C. Ces vitamines ont un rôle dans la protection de l'oxydation du cholestérol. Au niveau symptomatologique, une amélioration des douleurs et raideurs articulaires ainsi que de l'état général a été observé par les fibromyalgiques. Il est possible que l'augmentation des antioxydants soit responsable de la diminution de la douleur chez les patients fibromyalgiques mais également la perte de poids que ceux-ci ont constaté et peut diminuer les pressions exercées sur les articulations par la charge pondérale. On peut noter qu'au moment où les patients ont arrêté le régime spécifique, ils ont vu réapparaître les différents symptômes évalués (douleurs et raideurs articulaires). (283) Ce régime présente bien des intérêts pour les patients qui doivent cependant, s'ils choisissent de suivre ce régime au long terme, être suivis par un diététicien en raison des carences qu'il peut engendrer, notamment en vitamine B12.

Une autre étude de l'impact d'un régime végétarien cru sur 30 patients a été réalisée sur une période de 7 mois. Donaldson et al. ont, lors de leurs résultats, relevé une amélioration du FIQ (questionnaire d'impact de la fibromyalgie) de 33% 2 mois après la mise en place de ce régime chez les patients fibromyalgiques et de 46% après les 7 mois. Au niveau de la qualité de vie, une amélioration significative a été constatée (avec participation à des loisirs des organisations, retour de la socialisation...), tout comme sur les douleurs, la santé mentale, émotionnelle, la vitalité des patients, leur activité physique. Dans cette étude il y a eu des patients dits non répondeurs (8 sur 22) en raison d'une amélioration trop faible du FIQ. La raison de cette non réponse n'est pas bien déterminée. Les chercheurs de l'étude ont fait l'hypothèse d'un manque d'adhésion par des résultats trop tardifs ayant entraîné une perte de motivation mais elle doit être vérifiée. (284)

En 2018, Martinez-Rodriguez a réalisé une étude sur le régime lacto-végétarien chez 21 patientes fibromyalgiques présentant des douleurs au niveau des lombaires. 3 groupes ont été mis en place : un groupe réalisant des exercices de stabilisation basique et suivant le régime lacto-végétarien, un groupe prenant un placebo et le régime lacto-végétarien et un dernier groupe témoin. L'étude a duré 4 semaines et a montré que l'association d'exercices et du régime lacto-végétarien présentait un avantage face aux autres groupes : une diminution de la

douleur et une amélioration de la composition corporelle (augmentation de la masse musculaire et diminution de la masse grasse). (285) Associer un régime présentant des bénéfices à une activité physique chez les patients fibromyalgiques pourrait être proposé.

Cependant une étude a comparé l'impact d'un régime végétarien chez 37 patients fibromyalgiques face à 41 patients qui ont suivi un traitement par amitriptyline. Les résultats ont montré que l'amitriptyline présentait des améliorations plus importantes que le régime végétarien au niveau de la douleur. (286)

Ces régimes semblent apporter des résultats intéressants pour les patients. Il pourrait être combiné avec d'autres solutions thérapeutiques mais un suivi doit être mis en place pour éviter les risques de carences au long terme et peut être difficile à tenir sur la durée en fonction des restrictions choisies. Il est possible que la perte de poids engendrée (comme retrouvé avec le régime hypocalorique) et la présence supplémentaire d'antioxydants bénéfiques pour la santé dans l'alimentation soient la raison de leur efficacité.

## **D- Le régime sans gluten**

Le gluten correspond aux protéines retrouvées dans quelques céréales, principalement le blé, l'avoine, le seigle et l'orge mais également le kamut et l'épeautre. On retrouve 2 classes de protéines qui vont former le gluten au contact de l'eau : les prolamines (gliadines, hordénines, avénines...) et les glutélines (gluténines) qui sont des protéines non solubles dans l'eau. (287)

Parmi les prolamines il existe les gliadines qui, lorsqu'on hydrate les céréales sous forme de farine, vont être à l'origine de l'extensibilité de la pâte. Ces gliadines sont à l'origine de certaines maladies dont la maladie cœliaque. En présence de cette gliadine, l'organisme des patients atteints de cette maladie va avoir des réactions inflammatoires au niveau du tube digestif qui vont entraîner des lésions des tissus sains et provoquer des atrophies villositaires de la paroi intestinale, pouvant entraîner des malabsorptions. Il s'agit d'une maladie auto-immune dans laquelle seront retrouvés des anticorps antitransglutaminase dirigés contre le gluten mais aussi contre la transglutaminase tissulaire qui agit dans la cicatrisation. Les lymphocytes vont être plus présents dans l'épithélium intestinal de ces patients et il y aura une hyperplasie des cryptes. Tous ces éléments vont entraîner une altération de la digestion ainsi

que de l'absorption de certains nutriments et micronutriments comme le fer, le calcium, des vitamines (D, B9...). (288,289)

Il existe une prédisposition génétique à cette maladie, par modification des gènes des molécules HLA-DQ2 (Human Leucocyte Antigen) et HLA-DQ8 des cellules présentatrices d'antigène qui reconnaissent les fragments de protéines de gluten et vont entraîner l'inflammation par présentation aux Lymphocytes T. Il existe aussi des prédispositions par certaines pathologies qui peuvent être un facteur de risque (trisomie 21, maladie auto-immune et le diabète de type 1). (290)

Dans cette pathologie on va retrouver des troubles digestifs (diarrhées chroniques, constipation, nausées, douleurs abdominales ou encore des ballonnements) et non digestifs (fatigue chronique, carences en fer, risques d'ostéoporose, troubles de l'humeur, etc.).

Des chercheurs ont testé l'impact du régime sans gluten chez les patients atteints de fibromyalgie. Rodrigo et al. ont réalisé une étude d'un an sur 97 patientes atteintes de fibromyalgie et du syndrome du côlon irritable dont 58 présentaient une entérite lymphocytaire (caractéristique de la maladie cœliaque). Des améliorations significatives (de 26 à 30%) des troubles digestifs, de la douleur, de la fatigue, ainsi qu'au niveau des conditions physiques et de l'aspect mental (de 27.2%) ont pu être observées pour les patients présentant l'entérite lymphocytaire (EL). Il a donc eu une diminution des troubles de la fibromyalgie mais également lié à l'EL. Cependant, aucune amélioration significative n'a été observée pour les patients présentant une fibromyalgie associée à un syndrome de l'intestin irritable sans EL. Ce régime ne serait donc pas à recommander pour tous les patients, il nécessiterait une sélection avant d'être mis en place pour un sous groupe de patients. D'autres études contrôlées avec un placebo pourraient être intéressantes pour voir le bénéfice réel que peut avoir ce régime sur le sous-groupe concerné. (291,292)

Une autre étude menée en 2014 par Isasi et al. durant une période moyenne de 16.4 mois (allant de 5 à 31 mois de régime sans gluten) sur 20 patients fibromyalgiques sévères ne présentant pas de maladie cœliaque mais avec lymphocytose intraépithéliale duodénale (autre nom de l'EL) mais sans atrophie villositaire. Ces patients présentaient donc une sensibilité au gluten non cœliaque. Il s'agit de personnes souffrant de troubles digestifs et non digestifs après consommation de produits contenant du gluten mais dont le diagnostic sera établi après exclusion de la maladie cœliaque et de l'allergie au blé. (289) Les résultats de l'étude ont montré une amélioration significative de la fibromyalgie de ces patients, des douleurs, de leur

fatigue ainsi que des troubles digestifs et neurologiques. Pour 7 de ces patients, une réintroduction du gluten a été étudiée et ils ont présenté une rechute de la fibromyalgie qui s'est améliorée lors de la reprise du régime sans gluten. (293) Il est à noter que cette étude est le rapport anticipé d'une étude ayant sélectionné 246 patients fibromyalgiques dont 90 ont répondu positivement au régime sans gluten.

Le régime sans gluten apporte donc des bénéfices pour les patients fibromyalgiques atteints de maladie cœliaque ou sensible au gluten, au niveau des symptômes liés au gluten mais également sur la fibromyalgie en elle-même.

Les études étant réalisées sur des patients présentant un trouble lié au gluten (que ce soit une maladie cœliaque ou encore une sensibilité au gluten) en plus d'une fibromyalgie. Il est difficile de voir l'impact sur l'ensemble des patients fibromyalgiques ne présentant pas ces troubles, des études supplémentaires sont nécessaires.

Slim et al. ont réalisé en 2017 une étude de 24 semaines qui comparait le régime sans gluten au régime hypocalorique dans la fibromyalgie. 75 patients présentant une sensibilité au gluten en plus de la fibromyalgie ont été inclus à partir desquels deux groupes ont été formés : l'un recevant le régime sans gluten et l'autre le régime hypocalorique. Nous avons vu précédemment les effets bénéfiques du régime hypocalorique et les améliorations de nombreux symptômes. Ici plusieurs points ont été observés : les symptômes liés à la sensibilité au gluten, l'IMC, l'impact de la fibromyalgie, la qualité du sommeil, la douleur ainsi que la qualité de vie globale, le niveau de dépression et d'anxiété des patients. Leurs résultats ont montré que ces deux régimes présentaient des améliorations pour ces symptômes mais il n'y a pas eu de différences significatives entre les deux, malgré la spécificité du régime sans gluten. (294)

## E- Le régime méditerranéen

Le régime méditerranéen, aussi appelé régime Crétois, correspond à un modèle alimentaire de plusieurs pays méditerranéens. Il entre en 2010 au patrimoine culturel immatériel de l'humanité à l'UNESCO (Organisation des Nations Unies pour l'Éducation, la Science et la Culture) regroupant plusieurs pays que sont l'Italie, l'Espagne, la Grèce et le Maroc. En 2013, sont ajoutés trois autres pays : le Portugal, la Croatie et Chypre. (295)

Il se compose d'une grande partie de fruits et légumes frais, de céréales complètes, de fruits à coques ainsi que de légumineuses qui sont présents quotidiennement dans l'alimentation. La consommation d'œufs, de poisson et de volaille est faite de manière ponctuelle au cours de la semaine et la consommation de viande, notamment de viande rouge et charcuterie est limitée. On peut retrouver la présence de vin rouge au cours du repas mais celle-ci reste modérée. L'utilisation d'huile d'olive au quotidien et d'herbes aromatiques fait également partie de ce régime. (296) (Figure 19)

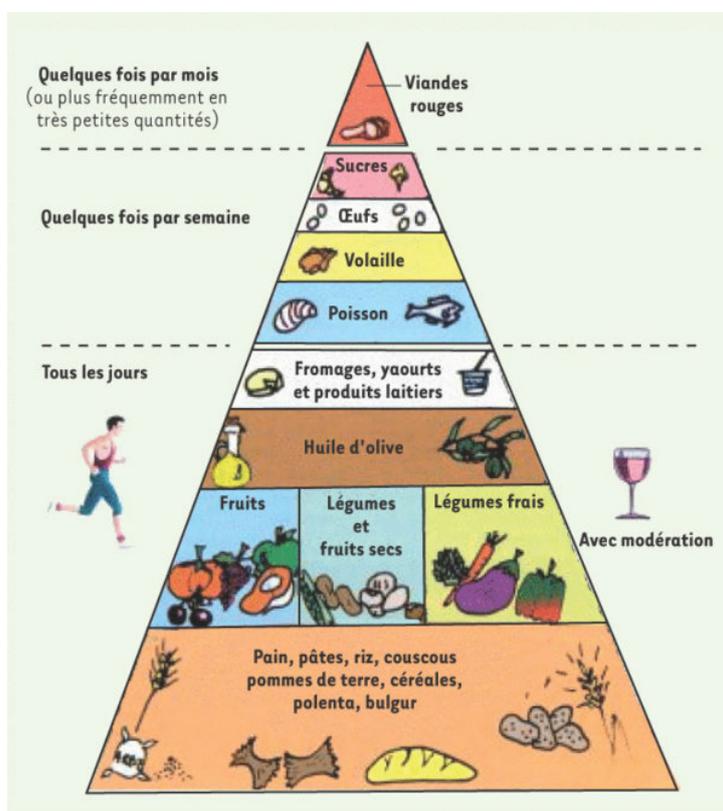


Figure 19- Pyramide du régime méditerranéen (297)

Plusieurs bénéfices ont été attribués à ce régime alimentaire. On retrouve une action préventive au niveau cardiaque, comme le montre l'étude espagnole PREDIMED présentant une diminution des risques cardiovasculaires de 30%, principalement dans le cas des accidents vasculaires cérébraux (AVC). Ce bénéfice pourrait être lié à la consommation d'huile d'olive et fruits secs (amandes, noisettes, noix, etc.) retrouvés en plus grande quantité dans le régime méditerranéen. (298). Il possède également des propriétés intéressantes dans la prévention de l'ostéoporose en raison de la richesse en micronutriments et antioxydants. (297)

Des chercheurs ont souhaité observer les bénéfices que peut apporter ce régime aux patients atteints de fibromyalgie. En 2019, Correa-Rodriguez et son équipe ont réalisé une étude sur 95 patientes et ont suivi l'impact du régime méditerranéen et de l'activité physique sur la composition corporelle des participantes. Leurs résultats ont relevé un avantage dans la prévention de l'ostéoporose et la santé osseuse des patients fibromyalgiques. (222,299)

Nous avons vu précédemment que la fibromyalgie pouvait être un facteur de risque au niveau osseux, il pourrait donc être proposé de suivre un régime méditerranéen pour ces patients ou bien de comparer l'intérêt de ce régime face à une supplémentation en vitamine D.

En 2020, Martinez-Rodriguez et al. ont mis en place une étude dans le but d'observer les possibles effets du régime méditerranéen sur l'état psychologique et le sommeil des patients fibromyalgiques. Il y a eu une supplémentation de 60 mg en tryptophane, précurseur de sérotonine possédant différentes actions (modulation d'un message nociceptif, libération de dopamine, etc.), et une supplémentation de 60 mg en magnésium. On retrouve dans le régime méditerranéen des aliments riches en magnésium (amandes, poisson, noix, etc.). Le tryptophane est présent dans de nombreux aliments dont la viande, or les résultats précédents ont montré que la diminution de consommation de produits d'origine animale présentait des effets bénéfiques chez les patients. Cependant le régime méditerranéen comporte aussi des aliments riches en tryptophane, intéressants pour l'étude. 22 patientes ont été réparties en deux groupes pendant 16 semaines : l'un avec le régime méditerranéen supplémenté en tryptophane et magnésium, l'autre étant le groupe témoin. Les résultats ont montré une diminution des instabilités émotionnelles, de tristesse, de sensation de solitude, de peur, une baisse de l'anxiété et des possibles troubles alimentaires des patients ayant suivi le régime supplémenté. Les taux de fatigue et de dépression ont été améliorés tout comme la qualité du sommeil. (300)

Des équipes ont mis en place des études pour observer s'il y avait un impact du microbiote mais aucune différence n'avait été relevée dans leurs résultats. (222)

## **F- Le régime sans glutamate monosodique**

Le glutamate monosodique est un additif alimentaire et un exhausteur de goût très utilisé par les industriels, on le retrouve sous la dénomination E621. C'est la forme du glutamate qui a le fort pouvoir exhausteur de goût et la plus stable. Nous avons vu précédemment que le glutamate a un rôle dans la transmission de messages nociceptifs et des chercheurs ont mis en place des études afin d'observer un éventuel bénéfice. (301)

En 2012, Holton et al. ont réalisé une étude sur 57 patients fibromyalgiques présentant également un syndrome de l'intestin irritable. Pendant 4 semaines ils ont suivi un régime sans excitotoxines additives (dont fait partie le glutamate monosodique). Sur ces 57 patients, 37 sont arrivés au terme du régime et 84% d'entre eux ont observé une amélioration de leurs symptômes. Les patients ayant observé une amélioration ont été inclus dans une deuxième phase de l'étude. Ils ont suivi un nouveau régime alimentaire présentant un apport de glutamate monosodique face à la prise d'un placebo. Les résultats ont montré une aggravation des symptômes, de la qualité de vie et de la sévérité de la maladie lors de la reprise de glutamate. Leur étude soutient donc l'idée que le glutamate pourrait être un facteur aggravant pour la fibromyalgie et qu'il y aurait un intérêt à limiter son apport alimentaire. (302)

D'autres études ont constaté cette amélioration lors de la limitation de l'apport de glutamate monosodique cependant l'inverse a également été retrouvé. Vellisca et al. ont réalisé une étude sur 72 patients fibromyalgiques séparés en deux groupes dont l'un éliminait le glutamate monosodique ainsi que d'aspartame et l'autre comme groupe témoin. Leurs résultats n'ont pas montré d'améliorations. (303) D'autres études seraient nécessaires pour confirmer les résultats de ces études.

## **G- Autres**

### **a- Hormone : La mélatonine**

La mélatonine (ou N-acétyl-5-méthoxytryptamine) est une hormone qui participe à l'endormissement. Sécrétée principalement par la glande pinéale en période nocturne (mais également en faible quantité au niveau de la rétine, du tube digestif), elle va assurer les rythmes circadiens : sa sécrétion va commencer au tomber de la nuit pour être maximale vers 2 à 4 heures du matin (pic dix fois supérieur aux taux diurnes) puis diminuer tout au long de la nuit jusqu'au levé du jour.

La synthèse de la mélatonine va débuter avec le tryptophane : le tryptophane est hydroxylé en 5-hydroxytryptophane puis décarboxylé en sérotonine. Cette sérotonine est ensuite acétylée en N-acétylsérotonine pour enfin donner la mélatonine par méthylation. L'enzyme responsable de l'acétylation de la sérotonine est la N-acétyl-transférase (NAT) dont l'activité est maximale en période nocturne, expliquant la synthèse majoritairement nocturne de la mélatonine.

Le signal lumineux inhibe la transmission d'un message neuronal aux noyaux suprachiasmatiques situés dans l'hypothalamus. En période nocturne, ce signal n'est plus inhibé ce qui entraîne la libération de norépinéphrine qui va agir sur les récepteurs alpha et bêta-adrénergique des pinéalocytes ainsi que sur l'adénylate cyclase. Cette adénylate cyclase va augmenter la formation d'AMP cyclique dans les cellules ce qui va activer la NAT et donc la synthèse de mélatonine. (304)

La mélatonine présente des bénéfices dans plusieurs domaines dont les troubles du sommeil, la fatigue, la dépression ou encore l'anxiété qui sont des symptômes que l'on retrouve dans la fibromyalgie. De plus, certains patients fibromyalgiques présentent des taux plus faibles en mélatonine, ce qui a conduit des chercheurs à s'intéresser à cette hormone. (305)

En 2000, Citera et al. réalisent une étude de 4 semaines sur 21 patients fibromyalgiques. 19 arriveront à la fin de l'étude, mais 2 arrêteront avant : un en raison de maux de tête et un perdu de vue. Durant l'essai, ils recevront 3 mg de mélatonine au coucher. Les résultats ont montré une amélioration au niveau de la gravité de la douleur des patients, du nombre de points sensibles et leur sommeil présentant un intérêt quant à son utilisation. (306)

Castaño et al. réalisent en 2018 une étude sur 33 personnes atteintes de fibromyalgie dans laquelle les patients reçoivent un placebo pendant 10 jours entre les différentes doses de mélatonines (6, 9, 12 et 15 mg) administrées pendant 10 jours. La mélatonine a permis une amélioration significative du sommeil et de sa qualité chez les patients. En effet, la qualité du sommeil a été mesurée par actigraphie et 6 des 7 points se sont retrouvés améliorés (latence du sommeil, efficacité du sommeil, immobilité, temps de sommeil réel et présumé), principalement avec des doses de 12 à 15 mg. La qualité subjective du sommeil (évaluée par l'indice de qualité de Pittsburgh) a elle aussi été améliorée par la prise de mélatonine. Il a été observé une amélioration du score total FIQ présentant une diminution de la douleur, une amélioration de la qualité de vie ainsi que de l'humeur des patients avec les prises de 9 mg de mélatonine à 15 mg. L'anxiété a elle été améliorée lors des prises de 12 mg de mélatonines. Des résultats dose dépendants ont également été observés pour les taux d'antioxydants retrouvés chez les patients. (307)

En 2014, Zanette et son équipe mettent en place une étude comparant l'effet de la mélatonine à l'amitriptyline et l'association des deux. 63 patientes fibromyalgiques ont été réparties en 3 groupes : 21 patientes ont reçu de l'amitriptyline à 25 mg, 21 ont reçu de la mélatonine à 10 mg et de l'amitriptyline à 25 mg et enfin 21 autre ont reçu de la mélatonine à 10 mg sur une période de 6 semaines. Il a été constaté que la mélatonine, qu'elle soit seule ou associée à l'amitriptyline a permis une amélioration significative de la douleur (plus que l'amitriptyline seule). L'association des deux molécules présentait une amélioration du FIQ des patients et pourrait avoir une action sur leurs voies de la douleur en plus de l'amélioration du sommeil. (308)

Hussain et al. ont observé l'effet de la mélatonine, pendant 8 semaines, 101 patients atteints de fibromyalgie répartis en 4 groupes. Le groupe A a reçu 20 mg de fluoxétine par jour (24 patients), le groupe B a reçu 5 mg de mélatonine (27 patients), le groupe C a reçu 20 mg de fluoxétine et 3 mg de mélatonine (27 patients) et le groupe D a reçu 20 mg de fluoxétine et 5 mg de mélatonine (23 patients). Il a été constaté une amélioration du score FIQ dans tous les groupes, avec une amélioration plus importante pour les groupes C et D (respectivement 28.8% et 28.9% alors que le groupe A a eu une amélioration de 21.5% et le groupe B une amélioration de 18.9%). L'association fluoxétine et mélatonine s'est avérée plus efficace mais on n'a pas eu d'amélioration liée à la différence de dose entre le groupe C et D. La fluoxétine seule a permis d'améliorer la fibromyalgie au global sauf l'anxiété, la fatigue ni la qualité de sommeil tout comme la mélatonine qui n'a pas amélioré l'anxiété des patients ; cependant

lorsque les patients ont reçu les deux molécules, tous les points se sont retrouvés améliorés. (309)

La mélatonine améliore la qualité du sommeil, et semble avoir un intérêt en association avec la fluoxétine et un effet plus important que l'amitriptyline. Des études supplémentaires pour voir l'intérêt de la mélatonine dans la douleur de la fibromyalgie pourrait être intéressant.

### b- Coenzyme Q10

Nous avons déjà évoqué cette enzyme lors de l'hypothèse mitochondriale. Le coenzyme Q10, aussi appelée Ubiquinone, participe au fonctionnement de la chaîne respiratoire des mitochondries dans leur membrane (Figure 20). Il permet le transport d'ions entre différents complexes (I, II et III) de cette chaîne. Des taux plus faibles sont retrouvés chez certains patients fibromyalgiques, ce qui pourrait être à l'origine d'inflammation et de l'augmentation de stress oxydatif. Des chercheurs ont donc évalué l'apport de CoQ10, pouvant rétablir les taux normaux. (310)

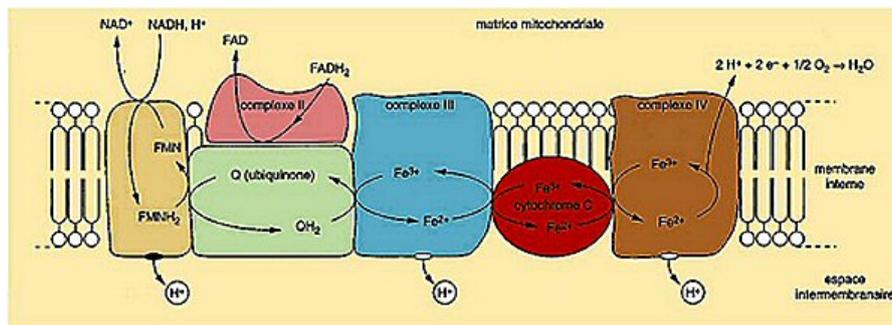


Figure 20- Chaîne respiratoire mitochondriale (311)

En 2013, Cordero et al. ont réalisé une étude randomisée en double aveugle et contrôlée par placebo sur 20 patients atteints de fibromyalgie. Les patients ont reçu 300 mg de CoQ10 par jour sur une période de 40 jours. Les résultats ont présenté des améliorations importantes au niveau de la douleur, de la fatigue (dont la fatigue matinale) ainsi qu'une diminution des points sensibles. L'inflammation a également été diminuée et un retour de la régulation des enzymes oxydantes et de la biogénèse des mitochondries ont été constatés. (312)

En 2019 une étude sur 11 patients fibromyalgiques traités par prégabaline a été réalisée par l'équipe de Sawaddiruk. Les patients ont été répartis en 2 groupes : l'un sous prégabaline et CoQ10 pendant 40 jours, l'autre sous prégabaline et placebo pendant 40 jours. Les résultats

ont montré une diminution de la douleur, de l'anxiété et de l'activité cérébrale dans le groupe recevant le CoQ10 mais aussi du stress oxydatif mitochondrial et de l'inflammation. Le glutathion (antioxydant intracellulaire) et le superoxyde dismutase (enzyme antioxydante assurant la capture de radicaux libres) ont également présenté des taux plus élevés avec l'apport de coenzyme. (313)

Le CoQ10 est souvent retrouvée en plus faible quantité chez les patients fibromyalgiques, pouvant induire une inflammation et l'augmentation de stress oxydatif. L'apport de CoQ10 pourrait donc être intéressant pour ces patients en complément de leur traitement.

**c- Exemple de complément alimentaire développé spécifiquement pour la fibromyalgie**

D'après le décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires, on entend par complément alimentaire « les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés, commercialisés sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre, les ampoules de liquide, les flacons munis d'un compte-gouttes et les autres formes analogues de préparations liquides ou en poudre destinées à être prises en unités mesurées de faible quantité». (314)

Ils n'ont donc pas pour vocation de remplacer un apport nutritionnel adapté, un régime alimentaire équilibré, mais d'aider à avoir des apports suffisants pour l'organisme.

Ils sont à différencier des médicaments qui eux, peuvent affirmer apporter un effet thérapeutique. Les compléments alimentaires vont donc devoir suivre une liste d'allégation qui leurs sont autorisées.

Plusieurs compléments alimentaires décrits comme spécifiques pour la fibromyalgie existent (FibroDéfense®, Fibromyalgia®...). Nous verrons la composition d'un complément possédant une étude d'efficacité. Peu de ces compléments alimentaires possèdent ce genre d'études en raison de leur statut d'aliment.

En 2015, Bertin et al. ont réalisé une étude sur l'efficacité de ce complément alimentaire face à un placebo. Sa prise en continue pendant 6 mois améliorerait la fatigue, la qualité de vie et la dépression des patients de l'étude. (315)

Ce complément alimentaire regroupe une sélection de plantes, vitamines et d'acide aminé pensée pour améliorer les symptômes des patients. Il s'agit d'un duo de gélules avec une composition tonique pour le matin et une composition adaptée pour le sommeil le soir.

Composition active de **Fibromyalgine Classique®** (316) :

<b>Gélule du Matin :</b>		<b>Gélule du Soir :</b>	
Gingembre racine	50 mg	Camomille	80 mg
Gelée royale lyophilisée	40 mg	Passiflore	80 mg
Vitamine C	120 mg	Reine des près	40 mg
Acérola	240 mg	Chiendent	100 mg
Reine des près	40 mg	L-Tyrosine	45 mg
<b>Excipients :</b>			
Stéarate de magnésium (anti-coagulant), Silice colloïdale, Gélule végétale			
Flacon en plastique PEHD			

Tableau 5- Composition des gélules de **Fibromyalgine Classique®**

Composition des gélules du matin :

La **racine de Gingembre**, utilisée dans l'alimentation comme épice, fait également partie de la médecine traditionnelle asiatique où on lui donne des propriétés sur la fatigue, le tonus mais aussi au niveau des maladies respiratoires. Le gingembre possède plusieurs actions dont celle sur les nausées et les vomissements, mais il existe aussi des bénéfices au niveau digestif et inflammatoire pour les douleurs rhumatismales. (317) En effet, il a une action inhibitrice de la cyclooxygénase COX-2 grâce à ses molécules actives, dont le gingérol, ce qui va diminuer la quantité de prostaglandine et thromboxane. Ce mécanisme d'action va lui donner des propriétés contre les migraines. Le gingembre agit également au niveau de l'inhibition de la production de cytokines inflammatoires par les macrophages. (318,319)

Le gingembre va donc apporter une énergie matinale et va aider à diminuer les douleurs articulaires.

La **Gelée Royale** est une substance blanche à texture gélifiée, produite par les abeilles pour nourrir leurs larves durant les premiers jours et leur reine tout au long de sa vie, lui permettant d'avoir une durée de vie plus longue. Riche en vitamine B et minéraux, plusieurs bénéfices lui ont été attribués au niveau des douleurs inflammatoires, de l'amélioration du tonus, de la résistance au stress ainsi qu'au renforcement de l'immunité voir des actions anti-bactériennes, anti-allergiques ou encore immunomodulatrices. (320)

La **Vitamine C**, comme nous l'avons déjà évoquée précédemment, possède plusieurs propriétés. C'est un antioxydant qui entre dans les mécanismes de cicatrisation et la synthèse de divers tissus (grâce à la synthèse de collagène) et va participer à la réduction de la fatigue. C'est pour ces propriétés énergisantes qu'elle est utilisée dans la formule du matin. (248)

Il y a également de l'**Acérola**, fruit d'un arbuste, qui ressemble à une petite cerise. Ils sont très concentrés en vitamine C, bien plus que les oranges. Il s'agit de la deuxième source de Vitamine C de cette formule : sur 240 mg d'acérola, il y a ici un apport de 60 mg de vitamine C. L'apport quotidien conseillé en cette vitamine est de 110 mg / jour pour un adulte, on a donc une quantité supérieure à cette recommandation (avec un total de 180 mg). (321)

Cette formule ne peut cependant pas prétendre améliorer l'immunité des patients (cela aurait été le cas pour un apport supérieur à 300 mg de vitamine C). (321)

La **Reine des prés** est une plante contenant l'acide salicylique, un précurseur de l'acide acétylsalicylique (molécule de l'aspirine). Elle est donc utilisée pour les douleurs rencontrées dans la fibromyalgie.(322)

Cependant elle est contre-indiquée en cas d'allergie aux salicylés, dans la grossesse et également dans l'allaitement. Si un traitement à base d'acide acétylsalicylique est pris, il faudra prendre en compte les doses de ce complément alimentaire, sachant que les doses restent faibles.

La composition du matin a donc pour but de donner de l'énergie au patient et de diminuer la douleur.

#### Composition des gélules du soir :

La **Camomille** (il n'est pas précisé de quelle camomille il s'agit) participe au sommeil, d'où sa présence dans la composition du soir avec la Passiflore.

La **Passiflore** est une plante sédatrice d'Amérique du Sud ayant une action sur l'anxiété, les palpitations mais également sur l'insomnie. Sa prise avant le coucher devrait aider à avoir un meilleur sommeil. (323)

On voit aussi la présence de **Reine des prés** dans la composition de la gélule du soir, qui va aider à diminuer les douleurs.

Le **Chiendent** est une herbe vivace diurétique et un anti-inflammatoire aussi utilisé pour les calculs rénaux et la goutte. (324) Le laboratoire avance la présence de 5-HTP. Il s'agit de sérotonine comme nous l'avons vu précédemment, qui a un rôle dans la modulation des messages nociceptifs et se retrouve en taux plus faible chez les patients fibromyalgiques.

Nous retrouvons également de la **L-Tyrosine** qui est un acide aminé précurseur de la dopamine et de la noradrénaline. Elle est hydrolysée en L-DOPA (dihydroxyphénylalanine) puis décarboxylée en dopamine. Ensuite une hydrolase (la dopamine  $\beta$ -hydrolase) va agir sur cette dopamine et on obtient la noradrénaline. Nous avons vu que cette dopamine a également un rôle dans la douleur et un taux plus faible de ce neurotransmetteur est retrouvé chez ces patients. (325)

La formule du soir aide donc à faciliter le sommeil tout en aidant à diminuer les douleurs (par les neurotransmetteurs et la reine des prés).

Il faudra faire attention aux allergies et certaines de ces plantes sont déconseillées chez la femme enceinte et allaitante.

Cependant, même si des patients peuvent voir un effet efficace par l'utilisation de ce complément alimentaire, il faut garder à l'esprit qu'il ne se substitue pas à une alimentation adaptée.

# **PARTIE 3 - Enquête sur le rapport des patients Fibromyalgiques à la nutrition et la micronutrition**

## **1- Principe et but**

Nous avons vu que la nutrition et la micronutrition pourraient avoir des bénéfices pour les patients fibromyalgiques.

Le but de cette enquête était d'observer l'impact que peuvent avoir la micronutrition et la nutrition dans le quotidien des patients vis-à-vis de leur fibromyalgie et quelles sont leurs habitudes face à ces deux thématiques.

## **2- Méthode**

Pour obtenir ces informations, j'ai réalisé un questionnaire avec l'outil Google Form® facilement diffusable sur internet. Ce questionnaire devait être assez rapide à compléter tout en regroupant les divers thèmes abordés précédemment. Il s'agit d'un questionnaire semi-ouvert se divisant en plusieurs parties allant des généralités aux habitudes alimentaires. (Annexe)

Nous avons vu que le nombre de patients atteints de fibromyalgie correspond environ à 2 – 5% de la population. Afin de toucher un plus grand nombre de ces patients, je me suis tournée vers l'association FibromyalgieSOS qui a accepté de diffuser le questionnaire sur ses réseaux sociaux, ainsi que par mail à ses différents adhérents.

Il s'agit d'une association de patients agréée par le Ministère des Solidarités et de la Santé depuis 2014. Créée en 2005, elle apporte aide, information, soutien, écoute à des patients qui pourraient être perdus avec leur fibromyalgie ou se sentir incompris. Très active, elle participe à de nombreuses actions pour la reconnaissance de ce syndrome et à des travaux de recherches.

On la retrouve membre de plusieurs associations : l'Association Française de Lutte AntiRhumatismale, l'Association de Recherche sur les Troubles neurofonctionnels et la Spasmophilie et membre fondateur de l'association France Assos Santé. (326)

Le questionnaire a été diffusé du 08 au 19 mai 2021. Un total de 684 réponses a pu être obtenu durant cette période. Les résultats ont ensuite été extraits sur le logiciel Excel® me permettant d'approfondir l'analyse de ces réponses.

### **3- Analyse des résultats**

#### **A- Généralités**

Sur les 684 patients ayant participé à cette enquête, on retrouve une majorité de personnes entre 40 et 60 ans (55%), puis entre 60 et 70 ans (16%) et entre 30 et 40 ans (11%). Très peu avaient moins de 30 ans (3%) ou plus de 70 ans (5%).

En effet, bien que des formes juvéniles existent, ce n'est pas la majorité des patients qui vont se retrouver dans cette classe d'âge. Le nombre plus important pour les personnes entre 40 et 60 ans est peut être dû au diagnostic de fibromyalgie qui peut être tardif. Cela rejoint les données précédentes mentionnant une majeure partie des patients entre 30 et 50 ans. Il est également possible pour les patients de plus de 70 ans, qu'ils n'aient pas accès à des ordinateurs ou aux réseaux sociaux.

Concernant le sexe des participants, 96.2% étaient des femmes et 3.8% étaient des hommes, ce qui renvoie à la forte prédominance féminine de la fibromyalgie que nous avons vu dans la première partie de cette thèse.

Au sujet de l'intensité de la fibromyalgie, les résultats se sont surtout concentrés sur les intensités sévères (48.7%) à modérées (47.4%), très peu de patients présentaient une fibromyalgie d'intensité légère (3.9%).

Cela c'est également retrouvé au niveau de l'activité physique :

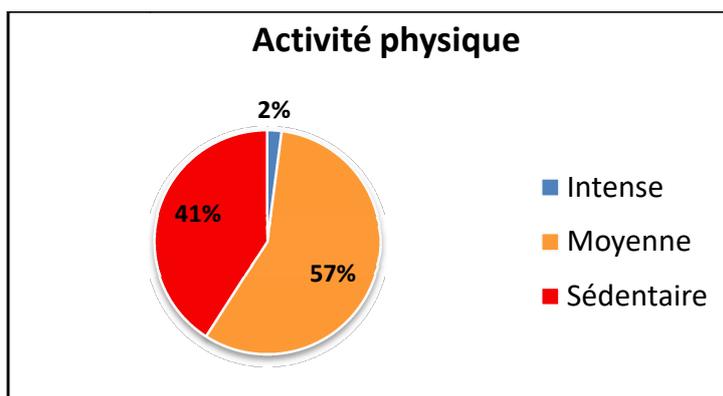


Figure 21- Fréquence de l'activité physique des participants

En effet, une fibromyalgie sévère peut être source de fort handicap, limitant la possibilité d'exercer un sport. Il s'agit toutefois, à ce jour, de la thérapie la plus efficace pour ces patients. Leur prise en charge pour qu'ils puissent avoir une activité physique adaptée à leurs capacités et leurs envies est donc importante.

On pourrait penser que les patients qui exercent une activité physique intense soient les patients avec la fibromyalgie d'intensité la plus faible, cependant parmi ces 2% correspondant à 14 patientes, 8 avaient une fibromyalgie sévère et 6 présentaient une fibromyalgie d'intensité moyenne.

De plus, le taux d'activité physique moyen et sédentaire reste tout de même assez réparti entre les patients présentant une fibromyalgie d'intensité physique moyenne et sévère.

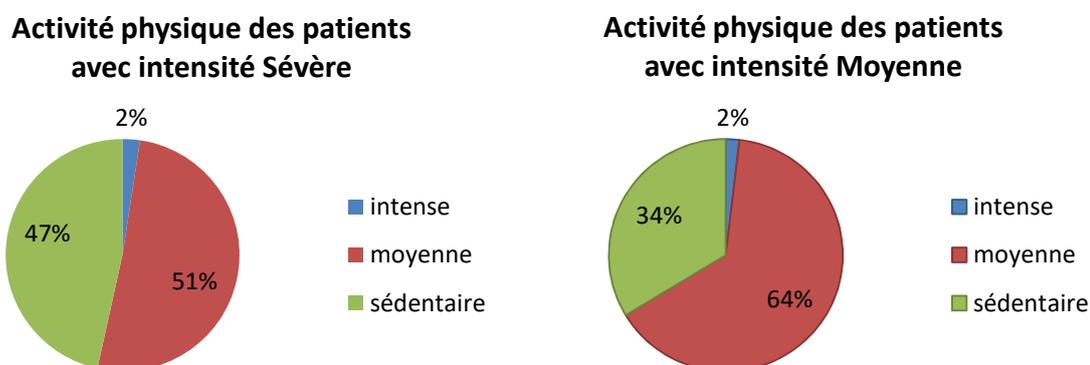


Figure 22- Répartition de l'activité physique pour les patients à fibromyalgie moyenne et sévère

## B- Habitudes alimentaires et avis sur la nutrition / micronutrition

A la question « votre alimentation a-t-elle changé après le diagnostic ? », **45.6%** affirment avoir changé leur alimentation contre **54.4%** qui n'ont pas changé leurs habitudes alimentaires.

Afin de voir comment celles-ci ont changé et la tendance qui en ressort, deux questions leur étaient posées sur leurs habitudes alimentaires avant et après diagnostic de la fibromyalgie. On voit une forte augmentation de la mise en place de régime équilibré prenant le pas sur les autres régimes.

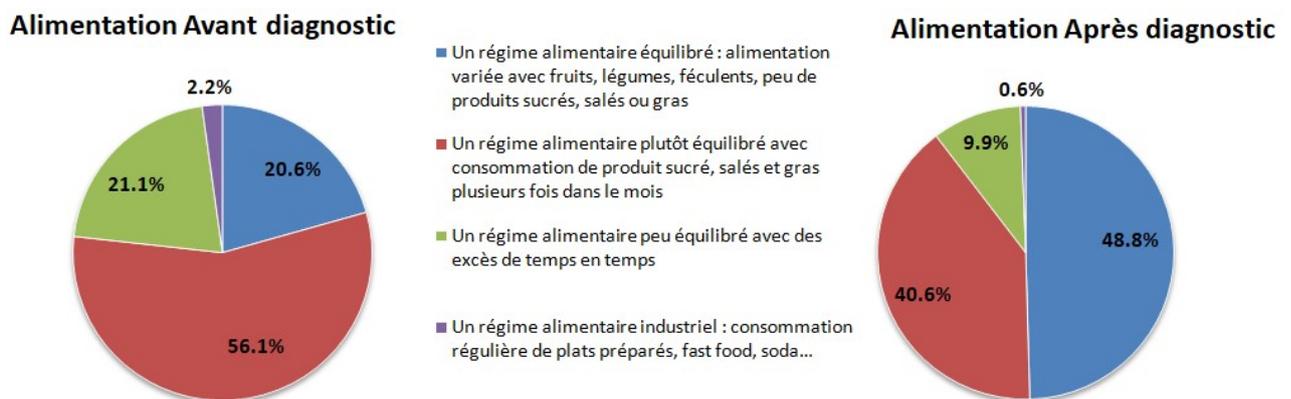


Figure 23- Changements des habitudes alimentaires après diagnostic de la Fibromyalgie

Si on se concentre sur les patients ayant affirmé avoir modifié leur alimentation, on observe une forte amélioration de la qualité de l'alimentation, une majorité passant à un régime équilibré avec une diminution des régimes alimentaires pouvant présenter quelques excès. Seuls 12% présentaient une alimentation très équilibrée, contre 68% après diagnostic. On peut constater que le nombre de patients avec une alimentation très industrielle se trouvait toujours très faible.

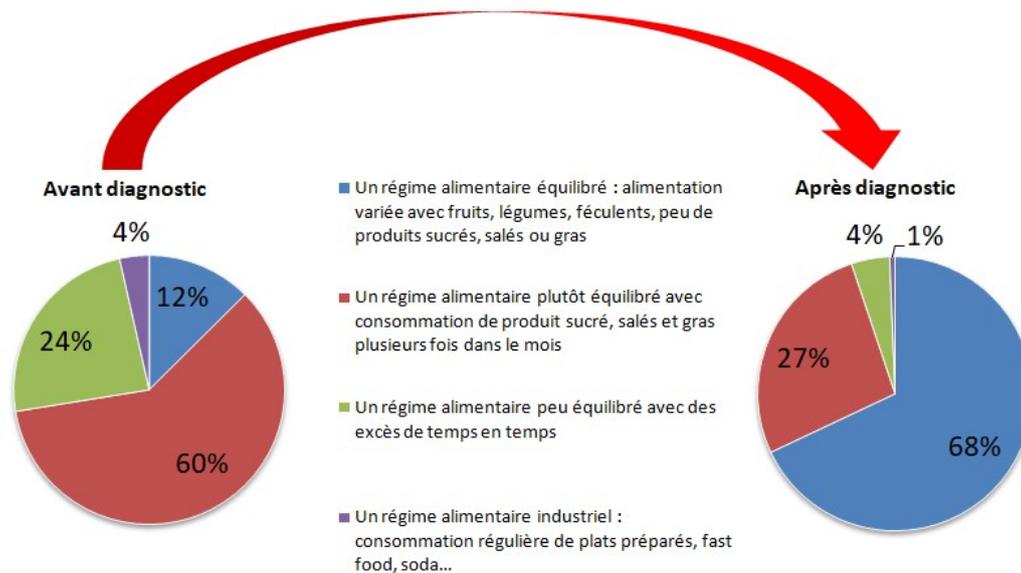


Figure 24- Modification chez les patients ayant modifié leur alimentation.

Les personnes n'ayant pas changé leur alimentation présentaient en majorité (53%) un régime équilibré pouvant présenter quelques excès et 27% un régime très équilibré. Très peu sont donc restés avec une alimentation peu équilibrée ou industrielle.

Concernant leur avis au sujet de l'utilité de l'alimentation sur les symptômes de la fibromyalgie :

- **58%** pensent que l'alimentation peut avoir un effet bénéfique,
- 16.5% pensent que l'alimentation n'a pas d'effet bénéfique,
- 25.4% n'ont pas d'avis tranché sur le sujet.

Une autre question a cette fois porté sur l'utilité de la prise de compléments alimentaires sur les symptômes de la fibromyalgie :

- **48.1%** pensent que les compléments alimentaires peuvent avoir un effet bénéfique
- 20.2% pensent que les compléments alimentaires n'ont pas d'effets bénéfiques
- 31.7% n'ont pas d'avis sur le sujet

On constate qu'une grande partie des patients pense qu'il peut y avoir un effet bénéfique avec l'alimentation et la prise de compléments alimentaires, tout en notant un taux légèrement plus élevé sur l'impact que pourrait avoir l'alimentation.

Il est possible que cette plus grande proportion d'effets bénéfiques attribués à l'alimentation soit due à la non expérience d'un régime adapté à la fibromyalgie, alors qu'ils ont observé un manque d'efficacité avec les compléments alimentaires comme nous allons le voir dans cette analyse.

## **C- Micronutrition et prise de compléments alimentaires**

Parmi les participants, **47.5%** avaient déjà entendu parler de micronutrition et **30.7%** avaient déjà utilisé des compléments alimentaires avant l'apparition de leur fibromyalgie dans des buts variés : apport d'énergie, combler des carences, diminuer des douleurs, améliorer son immunité et son transit ou encore pour des raisons esthétiques.

### **a- Utilisation des compléments alimentaires et supplémentation**

Dans le cadre de leur fibromyalgie, une sélection de micronutriments, hormones et enzymes leur a été proposée avec possibilité de rajouter d'autres produits utilisés par chacun. Ont été repris les éléments vus précédemment pour voir quelle efficacité les patients en tiraient et si d'éventuelles combinaisons se retrouvaient.

Parmi les participants, **86.2%** utilisent ou ont utilisé des compléments alimentaires contre 13.7% qui n'en ont jamais utilisé. On voit donc que ce sont des produits vers lesquels les patients se tournent facilement.

Concernant l'efficacité observée sur leurs symptômes, **47%** des participants ayant utilisé des compléments alimentaires ont observé des bénéfices contre **53%** qui n'en ont pas constatés.

Nous allons voir comment se répartissent les résultats :

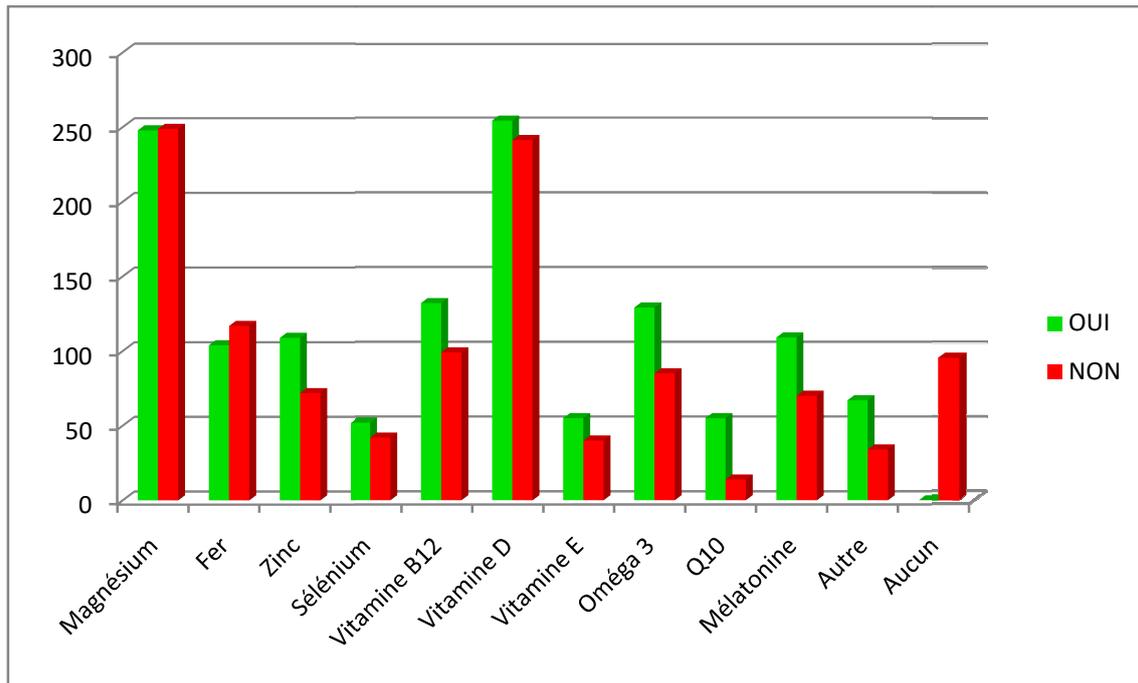


Figure 25- Compléments alimentaires utilisés et efficacité ressentie par les patients

Nous avons ici le taux de personnes ayant trouvé un effet bénéfique ou non par complément. Les compléments les plus utilisés sont le magnésium et la vitamine D, qui, comme vu dans les parties précédentes, sont retrouvés en plus faible quantité chez les patients fibromyalgiques.

Si on observe le taux d'efficacité et de non efficacité, on observe par exemple pour les compléments les plus utilisés, qu'il y a autant de personnes qui voient des bénéfices que ceux qui n'en voient pas.

Or certains vont présenter un taux plus important d'efficacité, notamment le Coenzyme Q10 vu pour l'hypothèse mitochondriale, ou légèrement plus fort pour les Oméga 3, le Zinc, la Vitamine B12, la Mélatonine.

Parmi les autres compléments alimentaires utilisés, ce sont majoritairement des produits de phytothérapie qui ont été retrouvés (utilisation de Spiruline, de Curcuma, de Desmodium, de Chlorelle, etc.) démontrant l'intérêt des patients dans ces produits. En effet, il s'agit de thérapie de plus en plus demandée par les patients en recherche de produits d'origine naturelle. Il y avait également des associations avec diverses vitamines et minéraux.

Nous avons ensuite observé le nombre moyen de compléments pris par les participants :

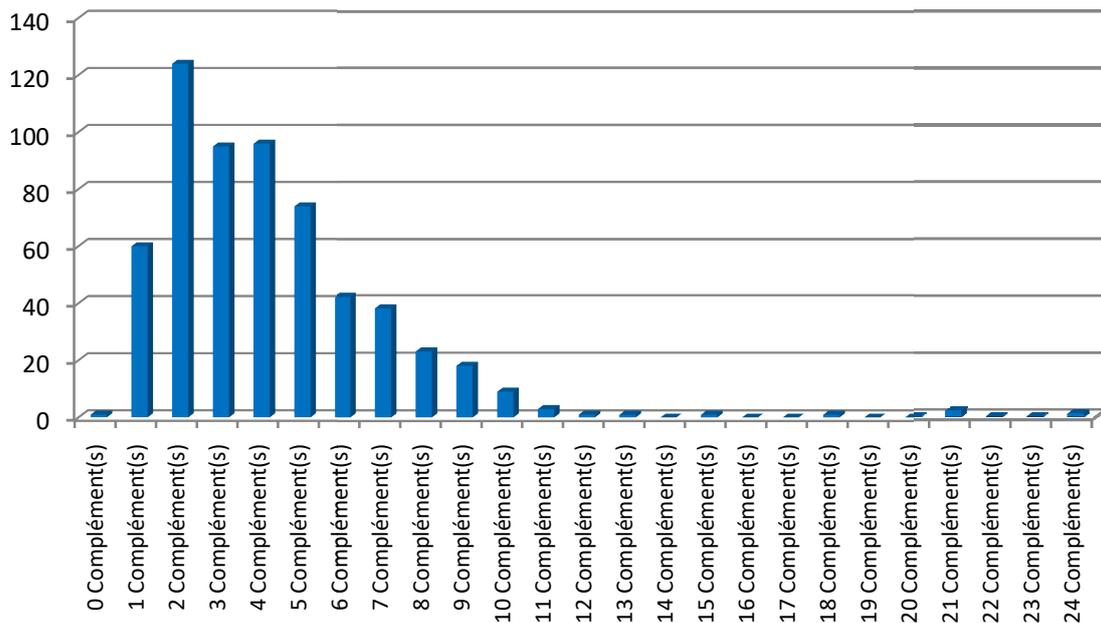


Figure 26- Nombre de compléments alimentaires utilisés par patient

La majorité des participants prennent entre 2 et 5 compléments avec une moyenne de 3.7 compléments. Nous avons donc voulu observer si cela pouvait avoir un impact sur la réponse des patients concernant l'amélioration de leurs symptômes.

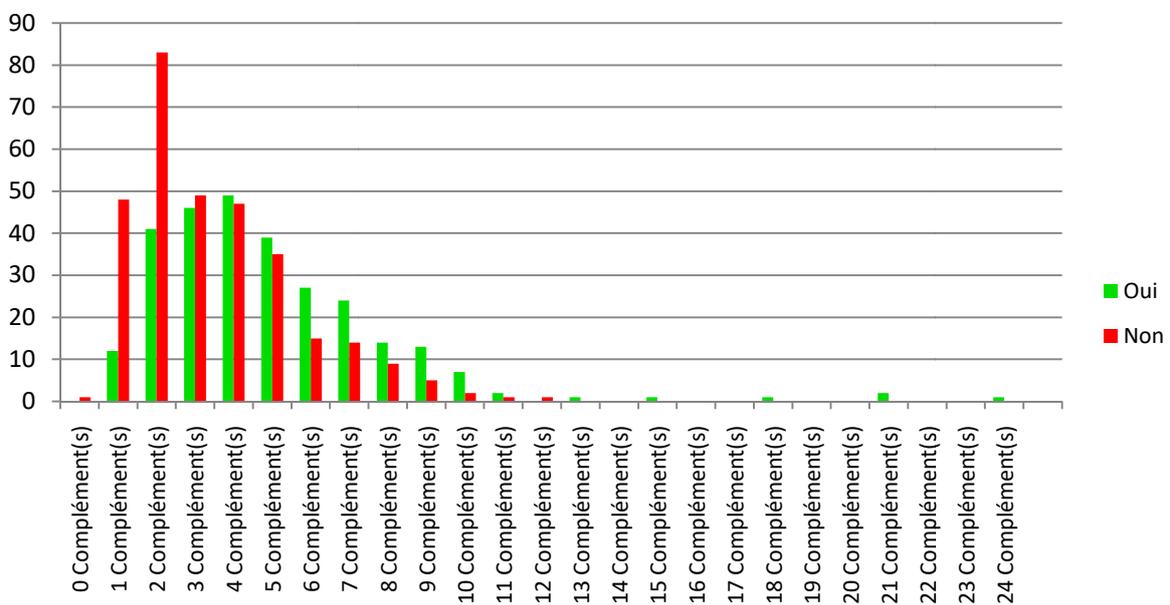


Figure 27- Efficacité ressentie par nombre de compléments

Ce graphique montre bien que le nombre de compléments utilisés pourrait avoir un impact sur les bénéfices ressentis par le patient. La prise de 1 ou 2 compléments rapportent un taux d'inefficacité bien plus important que le taux d'efficacité.

C'est à partir de 4 compléments alimentaires que la tendance s'inverse et que le nombre de patients observant un effet bénéfique est supérieur à ceux qui n'en voient pas.

Une combinaison de différents compléments alimentaires, choisis de manière réfléchie et adaptée au patient, pourrait donc potentialiser leur efficacité.

Nous avons ensuite regardé les associations faites en fonction du nombre de compléments :

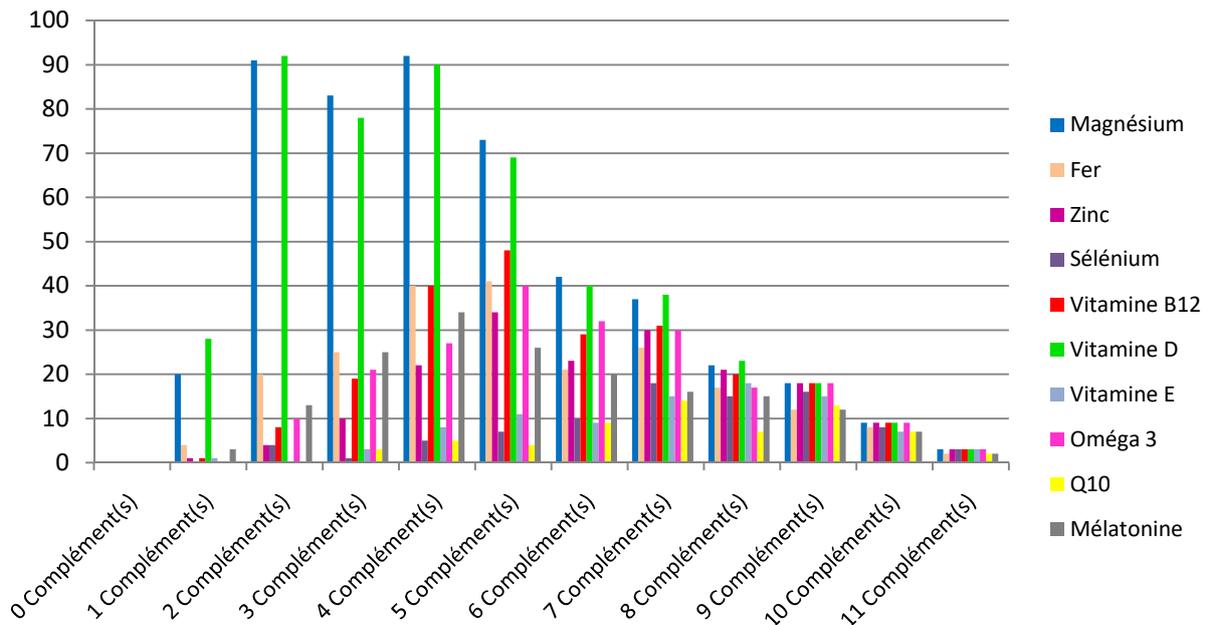


Figure 28- Compléments alimentaires utilisés en fonction du nombre de compléments

Les personnes prenant 1 ou 2 compléments alimentaires utilisaient principalement du magnésium et de la vitamine D, ce qui correspond aux compléments alimentaires les plus utilisés par nos participants.

A partir de 4 compléments, la diversité de compléments s'agrandit, on peut relever un plus grand nombre de personnes utilisant de la vitamine B12, de fer, de mélatonine, d'oméga 3, etc.

C'est à partir de l'association de 6 compléments alimentaires, qu'on note un écart moins important dans la répartition des différents compléments.

Il est possible, vu que le nombre de complément joue un rôle dans l'efficacité, que l'efficacité du magnésium et de la vitamine D ou autres, puisse être améliorée par l'élaboration d'une combinaison adaptée de complément. Mais également par sa forme. En effet, la forme du

minéral, de la vitamine, du complément, etc., va avoir un rôle important dans l'absorption par l'organisme et donc sur l'effet.

➤ Magnésium :

Si on prend l'exemple du **magnésium**, il en existe plusieurs formes différentes sur le marché. Les magnésiums retrouvés sont des « sels de magnésium », une combinaison entre un minéral et un magnésium. Si une combinaison n'est pas adaptée à la personne, alors son absorption ne sera pas optimale et il est possible que le patient ne voit pas d'efficacité. Il est possible que ce soit le cas ici. (327,328)

Il existe différentes associations avec des sels organiques, des sels inorganiques ou encore des complexes.

Les sels inorganiques sont assez mal absorbés et peuvent entraîner des troubles digestifs s'ils sont ingérés en grande quantité car ils peuvent augmenter la vitesse de digestion (effet laxatif).

Parmi les sels inorganiques on retrouve des sels insolubles dont l'oxyde et l'hydroxyde de magnésium qui possèdent une forte teneur en magnésium mais sont peu absorbés et peuvent entraîner des troubles digestifs. Il s'agit des formes qui composent le magnésium marin qui est la forme naturelle de magnésium issue de l'eau de mer.

Il y a également des sels solubles comme le chlorure de magnésium et le sulfate de magnésium. Le chlorure de magnésium est bien absorbé, cependant il va acidifier l'organisme et peut également causer des troubles digestifs (laxatif).

Les sels organiques sont eux mieux absorbés et entraînent moins de troubles. Parmi ces sels, on retrouve le citrate de magnésium qui a une bonne absorption mais peut entraîner de légers effets laxatifs. Il y a aussi le lactate de magnésium présentant une bonne absorption, mais dont le sel correspond à l'acide lactique qui est une molécule responsable des crampes et des douleurs musculaires après un exercice physique.

Le malate de magnésium est une forme très bien absorbée et bien tolérée tout comme le bisglycinate de magnésium. Ce sont deux formes chélatées.

Mais on trouve également des associations à base de neuro-excitateur, comme l'aspartate de magnésium, qui sont plutôt des formes à éviter.

Il faut également prendre en compte qu'en plus de l'absorption qui va être différente, la teneur en magnésium n'est pas la même en fonction des associations :

Forme de Mg	Teneur en Mg	Biodisponibilité, absorption
Oxyde de magnésium	60.3%	Faible
Hydroxyde de magnésium	41.5%	Faible
Chlorure de magnésium	12.4%	Elevé
Lactate de magnésium	12%	Elevé
Aspartate de magnésium	7.5%	Très élevé
Citrate de magnésium	16.2%	Très élevé
Bisglycinate de magnésium	16%	Très élevé

Tableau 6- Teneur et biodisponibilité du magnésium en fonction de sa forme (327,328)

De plus, l'association avec la vitamine B6 peut aider à l'action du magnésium. En effet, des études ont démontré que cette vitamine en grande quantité améliore l'absorption de magnésium avec une action plus forte chez les patients présentant un stress important. (329,330)

La vitamine B6 ou pyridoxine, participe à différents mécanismes dont l'activité neuronale, hormonale, le bon fonctionnement du système immunitaire ainsi qu'à la réduction des fatigues physiques. Il faut cependant faire attention aux excès qui peuvent entraîner des cas de faiblesse musculaire ou des troubles de la coordination ainsi qu'une perte de sensibilité au niveau de l'extrémité des membres. (331)

Une autre molécule serait bénéfique à associer à la prise de magnésium, il s'agit de la taurine, souvent retrouvée dans les boissons énergétiques. En effet, elle permettrait de garder le magnésium à l'intérieur des cellules. (327) Présente dans l'organisme au niveau du cerveau, des muscles et de la rétine..., elle participe à l'absorption des lipides et de leur digestion, ainsi qu'à la contraction musculaire. La taurine agirait sur le développement du cerveau et sur sa stimulation. (332)

➤ Fer :

Nous avons vu, lors de la partie sur le fer, qu'il existait une forme héminique et non héminique du fer. Leur absorption n'est pas la même : le fer héminique va avoir une absorption d'environ 25% contre 5% pour la forme non héminique. Cette forme non héminique alimentaire est principalement sous forme ferrique (ou  $Fe^{3+}$ , forme oxydés) mal absorbée et insoluble, qui devra être transformée en fer ferreux ( $Fe^{2+}$ , forme réduite) à l'aide de l'acide gastrique. Cette forme est plus facilement absorbée. (333,334)

Son absorption est potentialisée avec la prise de vitamine C (l'acide ascorbique favorise le passage du fer ferrique en fer ferreux). Elle peut au contraire être diminuée avec la consommation de café et considérablement diminuée par la consommation de thé qui doit donc être pris à distance. Le jaune d'œuf contient de la phosvitine qui diminue également l'absorption du fer (entre 16 à 50%) par création d'un complexe phosphate et fer. (335)

➤ Vitamine D :

Nous avons parlé des différentes formes ( $D_2$  et  $D_3$ ) de cette vitamine qui est également produite par notre peau. Une étude a montré que la prise de vitamine D (en l'occurrence la  $D_3$ ) lors d'un repas contenant 30% de calories sous forme de gras contre un repas sans gras, permettait une amélioration significative de son absorption. (336)

Chaque complément va avoir une forme qui va agir sur son absorption mais l'alimentation peut aussi avoir une influence. Avec ces divers éléments, il serait donc intéressant de voir quelles formes les patients ont utilisé et si cela a bien eu un impact sur l'efficacité ressentie.

Pour revenir aux questions du questionnaire, il a ensuite été demandé aux participants ayant observé un effet bénéfique, quelle était la durée de cet effet :

- 6.4% ont ressenti les effets pendant une longue période après arrêt
- **39.6%** ont ressenti les effets pendant une courte période après arrêt
- 14.6% ont vu les effets disparaître dès l'arrêt des prises
- **39.3%** n'ont pas arrêté la prise de compléments

La fibromyalgie étant un syndrome chronique et les effets bénéfiques des compléments alimentaires étant à durée limitée, ceux-ci doivent donc être poursuivis. Effectivement, ils ne vont pas soigner, ils permettent de diminuer les troubles mais peuvent avoir un coût non négligeable, ce qui pourrait être une raison de cet arrêt tout comme un manque d'efficacité.

L'intensité des effets observée par les patients :

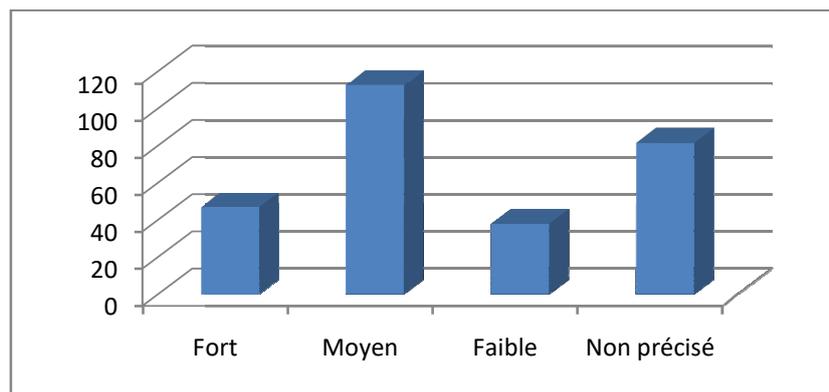


Figure 29- Intensité des effets ressentis par les patients avec la prise de compléments alimentaires

La prise de compléments alimentaires entraîne une amélioration principalement moyenne des symptômes. Au niveau des effets observés, ils concernent différents points : principalement sur l'état général, mais aussi les douleurs, la qualité du sommeil, la fatigue physique et musculaire, les crampes, la vitalité, le stress et quelques personnes ont observé un effet sur leur transit.

## **b- Compléments alimentaires élaborés pour les patients fibromyalgiques**

Nous avons déjà parlé des compléments alimentaires élaborés pour les patients fibromyalgiques. Seuls **8.9%** des participants indiquent avoir utilisé ces produits.

Le nom de complément alimentaire spécifique qui est ressorti est la Fibromyalgine® dont nous avons détaillé la composition.

Sur les 19 personnes ayant utilisé ce produit, 9 personnes n'ont pas constaté d'effet, 4 ont vu une légère amélioration des symptômes, 3 ont noté une amélioration moyenne et 3 présentaient une amélioration forte. Ce produit affirmant avoir des propriétés sur le long terme, il est possible que ces résultats soient dus à une prise récente du complément (le manque d'efficacité pour ces patients n'est cependant pas à exclure).

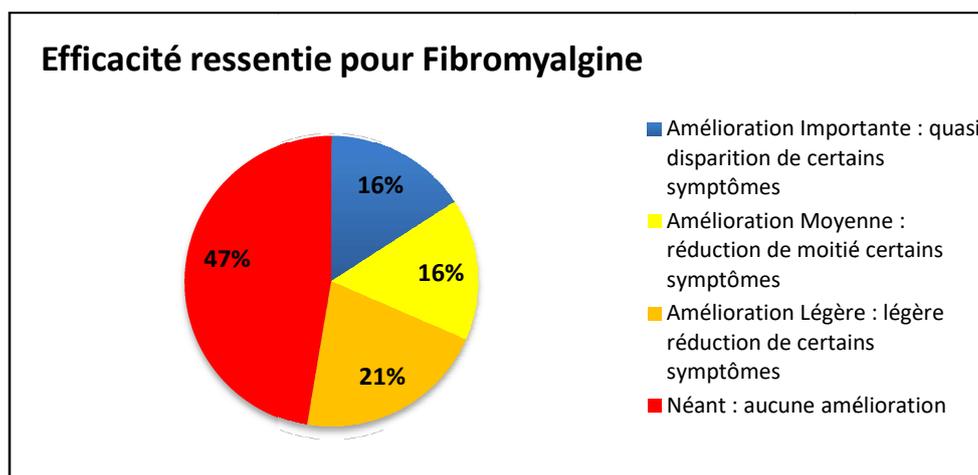


Figure 30- Efficacité ressentie avec la Fibromyalgine®

Ensuite venaient différents produits non élaborés spécifiquement pour la fibromyalgie, dont des magnésiums associés à des compléments que nous venons de voir.

Il y avait également la prise de CBD, utilisé pour les douleurs. Il s'agit d'une molécule, le cannabidiol, issue du cannabis ayant des propriétés sur l'anxiété, le stress et pouvant aider à l'endormissement ainsi que diminuer des douleurs. A la différence du THC (tétrahydrocannabinol) qui va entraîner une dépendance et des effets psychotropes, le CBD n'est pas addictif et présente des effets psychotropes plus faibles. (337)

Ou encore l'utilisation de plantes :

- Griffonia : plante très riche en 5-HTP qui lui donne des propriétés contre la dépression mais elle aide aussi à l'endormissement, la diminution des migraines et des douleurs. Ces propriétés en font une plante adaptée pour la fibromyalgie. Elle présente également des effets contre les troubles du comportement alimentaire. (338)
- Rhodiola : plante adaptogène permettant une meilleure adaptation aux situations stressantes et anxieuses ainsi qu'une amélioration des performances physique et intellectuelles. Elle a des actions sur la fatigue et la récupération après l'effort. (339)
- Gaulthérie : sous forme d'huile essentielle elle est utilisée pour les douleurs articulaires et musculaires. Elle contient du salicylate de méthyle qui lui donne des propriétés anti-inflammatoires et analgésiques. (340)

Lorsque l'on regarde l'efficacité ressentie de l'ensemble de ces produits, on observe 68.9% de patients ayant constaté un effet (allant de 42.6% de faible à 6.6% de fort).

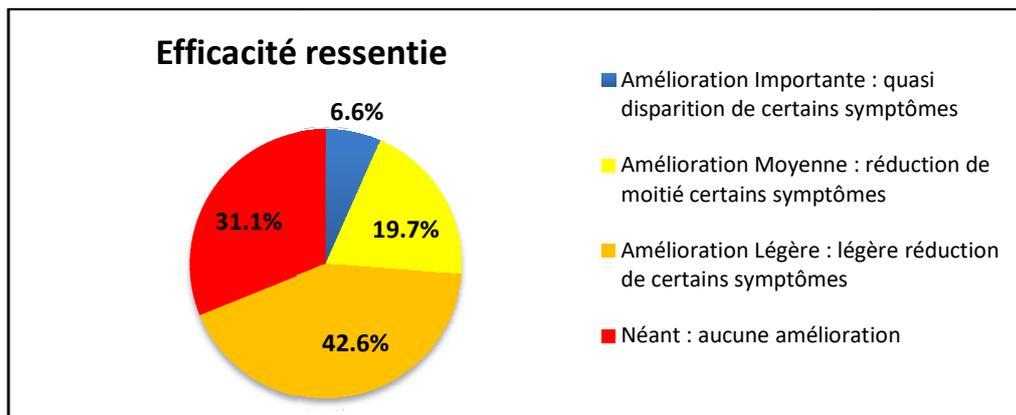


Figure 31- Efficacité ressentie pour les produits spécifiques pour la fibromyalgie

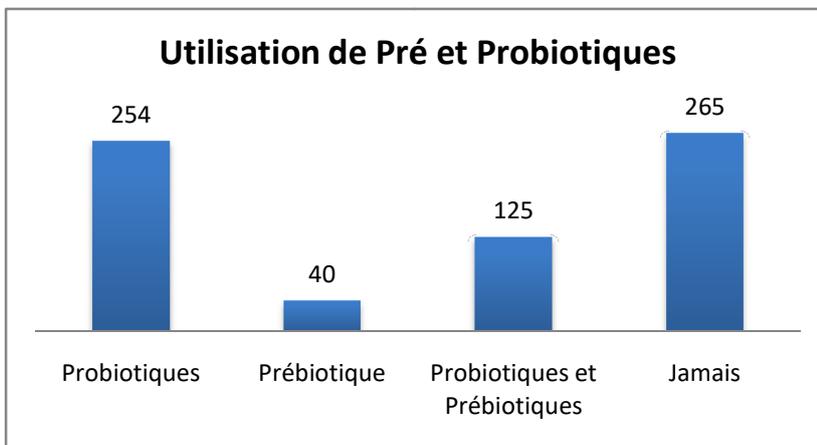
Les effets bénéfiques des divers produits utilisés se rapportaient principalement à l'amélioration du sommeil, de la douleur et de l'énergie.

### c- Trouble digestif et Syndrome de l'Intestin Irritable

Les troubles digestifs sont très fréquemment retrouvés dans la fibromyalgie. **68.4%** des participants présentaient un syndrome de l'intestin irritable et **61.7 %** présentaient d'autres troubles digestifs (constipation, ballonnement, reflux gastro-œsophagien, brûlures d'estomac, difficultés digestives, douleurs, diarrhées ou encore nausées).

Lors de l'observation de ces deux points, **seuls 107** patients ne présentaient ni syndrome de l'intestin irritable ni d'autres troubles digestifs.

### d- Prébiotiques et Probiotiques



On compte **55.4%** de patients ayant déjà utilisé des probiotiques contre **24.1%** de prébiotiques (dont **18.3%** ont utilisé ces deux produits) et **38.9 %** n'en ont jamais utilisé.

Figure 32- Utilisation des prébiotiques et/ou probiotiques chez les patients

Au sein des patients ayant utilisé des probiotiques et/ou des prébiotiques, **39.18%** ont constaté des effets bénéfiques pour leur fibromyalgie contre **60.81%** qui n'ont pas vu d'effets. Cela se répartit de la façon suivante :

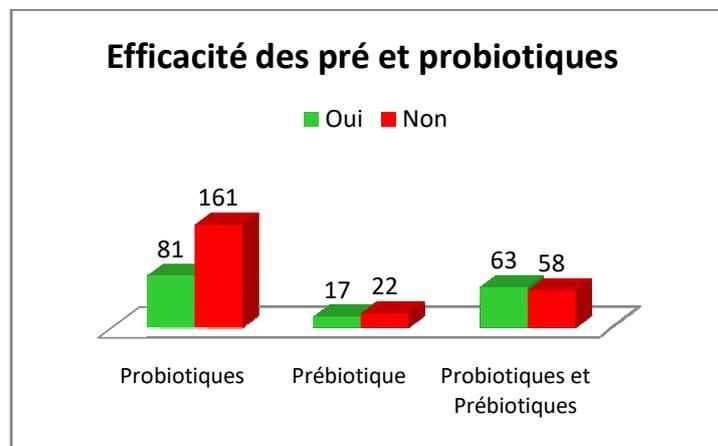


Figure 33- Efficacité ressentie avec la prise de prébiotiques et/ou probiotiques

On constate que la répartition de l'efficacité et de l'inefficacité pour les prébiotiques est relativement équivalente tout comme avec la prise de prébiotique et probiotique.

Cependant les probiotiques voient une proportion d'inefficacité plus importante. Environ 2/3 des patients constatent une inefficacité avec la prise de probiotique seule.

Après observation d'un éventuel facteur lié à la présence ou non d'un trouble digestif ou du syndrome de l'intestin irritable, aucun lien n'a été relevé.

Les questions ne donnaient pas de précisions sur les souches de probiotiques utilisées par les patients, il est possible que celles-ci aient eu un impact sur l'amélioration ou non des symptômes.

En effet, chaque souche de probiotique va avoir un effet et des caractéristiques différentes (comme la résistance plus ou moins grande à l'acidité gastrique ...) qui, si elles ne sont pas adaptées au patient, ne vont pas être efficaces voir pourraient être néfastes.

La plupart des probiotiques vont contenir des souches de Lactobacilles et de Bifidobactéries. Il existe un grand nombre de souches de probiotiques, nous allons en voir quelques rapides exemples :

- *Lactobacillus acidophilus* : cette souche de probiotique permettrait d'améliorer les troubles digestifs comme la diarrhée et le syndrome de l'intestin irritable, d'améliorer la régulation de la réponse immunitaire (elle pourrait agir avec les cellules dendritiques au niveau de l'intestin) mais aussi au niveau des symptômes allergique. (341,342)
- *Lactobacillus grassei* : cette souche est plutôt reconnue pour ses actions sur la perte de poids et améliore la digestion, elle participe aussi au renforcement de la barrière intestinale. (341)
- *Lactobacillus rhamnosus* : souche qui participe à l'immunité intestinale, la diminution de troubles digestifs ainsi que sur la sécrétion de mucus et les jonctions serrées assurant une protection du tube digestif. Elle aurait également des actions contre le *Candida albicans* ou encore *Escherichia coli*. (343,344)
- *Bifidobacterium infantis* : cette souche a une action sur l'intestin irritable, certains troubles digestifs dont la constipation par action sur la motilité intestinale, les douleurs abdominales... (345)

Le choix de la souche est donc important tout comme la décision de prise ou non de probiotique. Il serait donc intéressant de pouvoir observer l'efficacité en fonction des souches utilisées pour une étude ultérieure.

Parmi les participants ayant observé une efficacité avec l'utilisation de ces produits, la majorité ont observé une efficacité moyenne sur leurs symptômes :

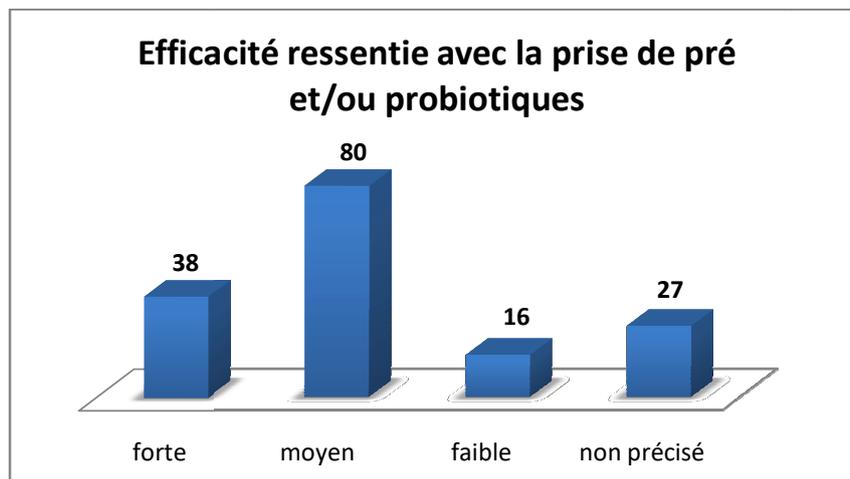


Figure 34- Efficacité ressentie avec la prise de pré et/ou probiotiques

Il leur a été demandé si, lors de l'arrêt du traitement, les effets persistaient ou non :

- 24.5% des patients ont continué la prise de prébiotiques ou probiotiques,
- 9.8% ont ressenti les effets bénéfiques sur une longue période,
- **48.5%** ont eu des effets bénéfiques sur une courte durée,
- 17.2% ont vu les effets s'arrêter directement après l'arrêt.

Une majeure partie voit les effets persister sur une courte période avant de voir réapparaître les effets indésirables. Ils ne sont pas faits pour être pris sur une période indéfinie mais la prise ponctuelle pour diminuer les symptômes peut être envisagée. Cependant, il faut faire attention à ce que leur prise soit adaptée au patient, de préférence après avis d'un professionnel de santé et ne fait pas partie des produits pris en première intention.

La remarque d'un participant a cependant attiré mon attention : l'intestin irritable dont souffrent les patients pourrait en fait cacher un **Small Intestinal Bacterial Overgrowth (SIBO)**.

Le SIBO correspond à une prolifération bactérienne anormale au niveau de l'intestin grêle entraînant des troubles semblables à l'intestin irritable : diarrhées, ballonnements, gaz, crampes intestinales, constipation, etc. Ce sont généralement les bactéries du côlon qui se retrouvent au niveau de l'intestin grêle et prolifèrent, ce qui entraîne une augmentation de la fermentation intestinale ainsi qu'une perméabilité de la paroi intestinale. Il peut être issu d'une prolifération anormale de *Candida albicans*, levure présente dans l'organisme. Il est possible de voir apparaître dans des cas sévère de SIBO, des carences en vitamine B12 avec anémie, des carences en vitamine D, une malabsorption, des lésions hépatiques, des douleurs articulaires mais aussi des troubles cutanés et une acidose D-lactique. (346,347)

Chez les personnes présentant un syndrome du côlon irritable, le SIBO est souvent observé et il en serait de même pour la fibromyalgie. En effet, une étude réalisée en 2004 par Pimentel et al. a recherché la présence de SIBO chez 111 patients atteints du syndrome du côlon irritable, 42 patients fibromyalgiques et 15 témoins. Les résultats ont relevé sa présence chez 84% des patients avec un syndrome du côlon irritable, chez 100% des patients fibromyalgiques et chez 20% des témoins. Il serait toutefois utile de réaliser d'autres études sur un nombre plus grand de patients afin de confirmer ce résultat. (348)

On peut également voir ce trouble lors de prise prolongée d'inhibiteurs de pompe à protons, qui peut prédisposer à la prolifération de bactéries par diminution de l'acidité.

Concernant la prise de probiotiques pour ce trouble, les avis sont partagés. Des méta-analyses montrent qu'il y aurait des effets bénéfiques lors d'utilisation de probiotiques, face à la non-utilisation de probiotiques ou la prise de placebos. Cependant, ils n'auraient pas d'efficacité sur la prévention de cette prolifération. (349,350) Une étude réalisée en 2018 par Rao et al. a relevé que la prise de probiotique pourrait favoriser son apparition par colonisation non volontaire de l'intestin grêle ainsi que le brouillard cérébral. (351)

Il serait utile, en cas de doute, de réaliser un test pour éliminer cette cause, cependant ces tests restent contraignants et peu réalisés en France.

### e- Produits fermentés

La consommation de produits fermentés (fromage, yaourt, kéfir, chou fermenté, produits fermenté au soja, kombucha, etc.) reste très variable en fonction des individus.

#### Consommation aliments fermentés

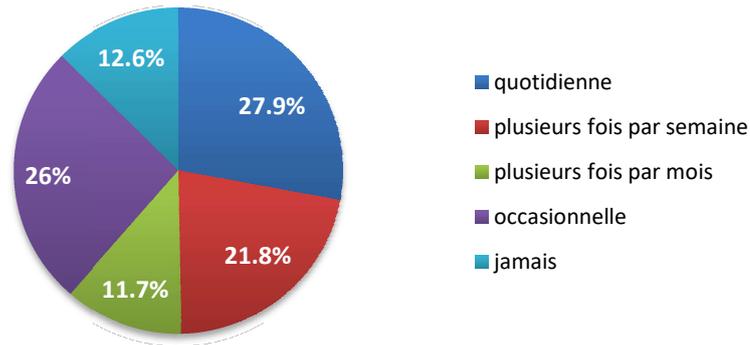


Figure 35- Répartition de la fréquence de la consommation de produits fermentés des participants

Seuls 27.2% des participants ont observé un intérêt avec la prise de ces aliments portant principalement sur l'amélioration de la qualité du transit. Cependant d'autres participants ont observé l'effet inverse avec apparition de douleur et de troubles digestifs. En effet, on note que 58.6% n'ont pas trouvé de bénéfices à leur consommation (que ce soit par apparition d'effets indésirables ou bien par juste intérêt gustatif et non bénéfique sur leurs symptômes). 14.2% n'en consomment pas.

La consommation de ces produits va donc être à adapter à chaque individu, en fonction de sa tolérance et des bénéfices qu'il peut obtenir. Tous ne vont pas avoir la même sensibilité à ces produits.

La répartition des personnes ayant observé un intérêt dans la prise de produits fermentés :

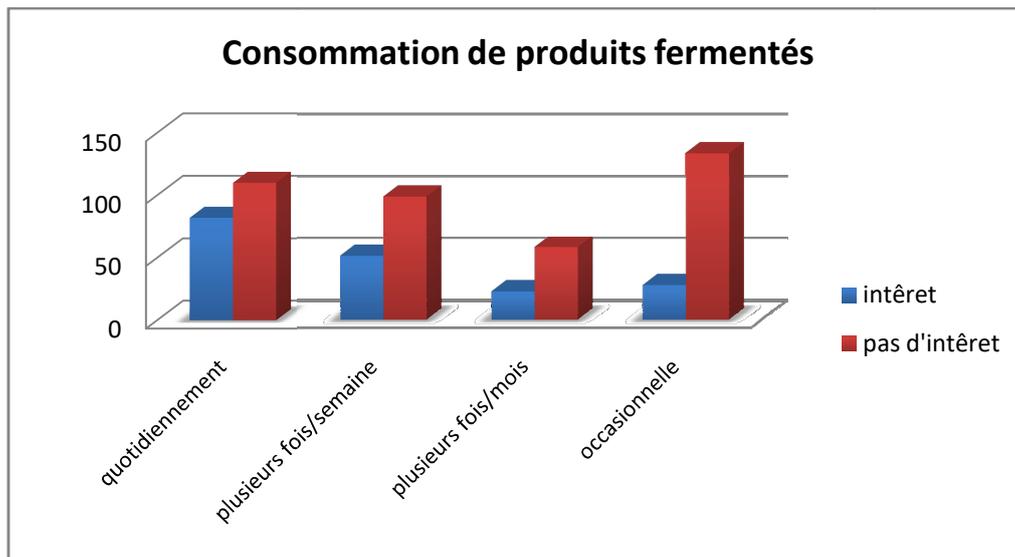


Figure 36- Intérêt des participants face à la consommation de produits fermentés

On constate que pour les personnes trouvant un intérêt, plus la consommation est fréquente, plus l'intérêt est grand. En effet, une personne qui consomme de manière occasionnelle ces produits peut avoir plus de mal à observer un impact sur ses symptômes.

Il est à noter que parmi ces individus, l'intérêt pouvait être gustatif et pas uniquement sur l'amélioration des symptômes.

L'intérêt reste faible pour la consommation de produits fermenté dans l'objectif d'améliorer la fibromyalgie, pouvant même faire apparaître des troubles dans certains cas. Il s'agit majoritairement d'une consommation par plaisir.

Malgré les comparaisons avec divers points (la sévérité de la pathologie ou de l'amélioration des effets des probiotiques, etc.), il n'y a pas eu de réel point relevé.

## D-Nutrition et régimes alimentaires

### a- Régimes alimentaires

22.1% des patients se sont vu proposer un régime alimentaire adapté à leur fibromyalgie, or on constate que 43.6% ont suivi un régime. Il y a donc bien une recherche de bénéfices par l'alimentation, mais peu de professionnels de santé le propose. On voit donc un nombre de personnes qui utilise les régimes alimentaires pour améliorer leurs symptômes, deux fois plus faibles qu'avec les compléments alimentaires.

Parmi les participants ayant suivi un régime pour leur fibromyalgie, 52% ont constaté un effet bénéfique sur leurs symptômes contre 48% qui n'ont pas vu d'amélioration.

Nous avons observé la répartition des régimes suivis :

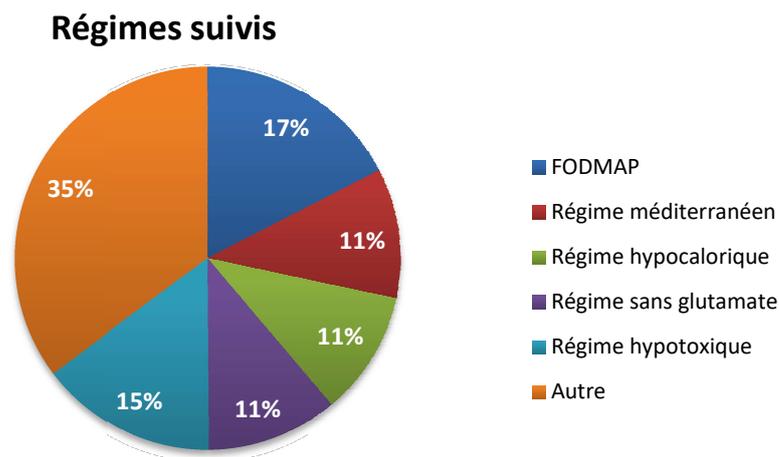


Figure 37- Répartition des régimes suivis par les participants

On observe que parmi les régimes proposés, ceux qui ressortent le plus sont le régime faible en FODMAP et le régime hypotoxique. Cependant un grand nombre de patients utilise des régimes autres que ceux proposés.

Nous avons ensuite observé l'efficacité ressentie par régime :

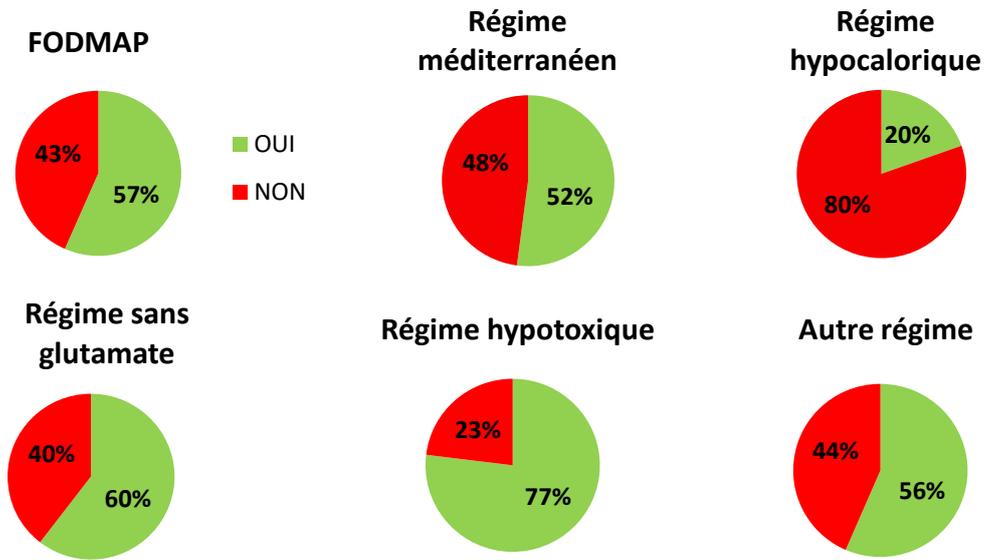


Figure 38- Efficacité ressentie en fonction du régime alimentaire

On constate que l'efficacité pour le régime hypocalorique est très faible en comparaison à celui hypotoxique. Ce graphe permet d'avoir une meilleure vision de l'efficacité et de l'inefficacité ressentie par les patients : pour les régimes sans FODMAP, sans glutamate et autres, on obtient des résultats similaires.

On s'aperçoit également que ce sont les régimes ayant un effet sur le microbiote ou les troubles digestifs (comme le syndrome de l'intestin irritable) qui ont les meilleurs taux d'efficacité.

Au vue des études que nous avons observées dans la Partie 2, on pouvait s'attendre à de meilleurs résultats pour le régime hypocalorique. Il est possible que dans le contexte d'une étude, les patients soient plus adhérents au régime, or dans le cadre de la vie quotidienne il n'est pas simple de suivre ce régime très restrictif et pourrait être une raison de ce résultat.

Il a été demandé aux patients ayant observé un effet bénéfique avec le suivi d'un régime alimentaire, quelle était l'intensité ressentie :

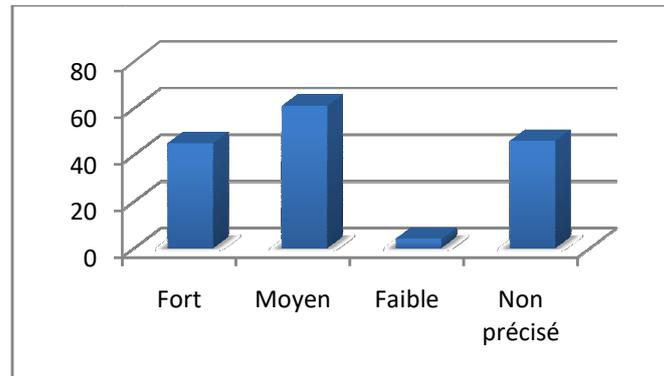


Figure 39- Efficacité ressentie avec le suivi des régimes

On note que l'intensité des effets bénéfiques obtenus était principalement ressentie comme moyenne et forte.

Les effets bénéfiques constatés portaient sur l'état général, la digestion et les différents troubles digestifs rencontrés, sur les douleurs, la fatigue, l'énergie.

Un point a cependant été constaté : une question portait sur la perte de poids pour les personnes ayant constaté un effet bénéfique. L'intensité de l'effet a été comparée avec la perte ou non de poids et a révélé une intensité plus forte pour les personnes ayant perdu du poids.

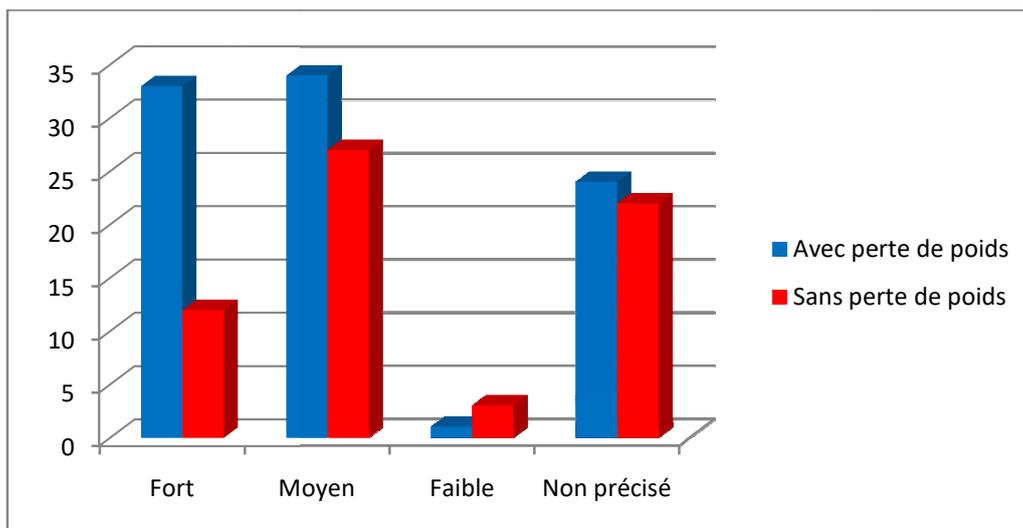


Figure 40- Intensité du bénéfice ressentie en fonction de la perte de poids

Lorsque l'on regarde l'IMC des participants, on note que 26% étaient en obésité, 29% en surpoids. Cependant, 41% présentaient un poids normal et 4% étaient en insuffisance pondérale, démontrant que la perte de poids ne peut pas être proposée à chaque patient souhaitant optimiser ses résultats.

Nous avons également demandé aux participants s'ils avaient observé l'apparition d'effets indésirables en suivant leur régime : 16.7% ont répondu positivement.

La difficulté pour suivre les régimes pouvant être **très restrictifs**, difficiles à suivre et atteindre leur vie sociale, a été perçue comme un effet indésirable. En effet, lors de sorties ou de moments de convivialité il peut être difficile de trouver des menus qui correspondent à leur régime et sachant que la vie sociable peut déjà être atteinte (comme vu précédemment), ce point peut diminuer leur adhésion au régime. De plus, ces personnes vivent possiblement avec leur famille, le fait de devoir réaliser plusieurs menus différents pour un même repas ou voir d'autres personnes sans les mêmes restrictions peut également rendre difficile son maintien.

Ce point pourrait expliquer l'apparition de dépression pour quelques individus tout comme les frustrations.

D'autres personnes ont constaté une perte de poids, mais étant de corpulence normale, ce point est apparu comme indésirable. En effet, le but de tous ces régime n'est pas forcément la perte de poids, certains sont fait pour être suivis à long terme (pas le FODMAP qui lui ne doit être suivis que sur une courte période).

Quelques personnes ont vu apparaître des troubles digestifs supplémentaires ou s'aggraver ainsi que l'apparition d'une fatigue et de perte d'énergie.

➤ Le régime hypotoxique :

Le régime hypotoxique, bien qu'il n'y ait pas d'études publiées, a été inclus dans les propositions de régime en raison de son référencement. En effet, si un patient recherche un régime adapté aux patients fibromyalgiques, il trouvera facilement celui-ci.

Il s'agit d'un régime se basant une alimentation plutôt ancestrale avec :

- Exclusion des laits animaux, quelle que soit la forme (lait, fromage, yaourt, crème...),
- Exclusion des céréales dites mutées, ne sont conservées que le riz, le sarrasin et le sésame,
- Exclusion des huiles raffinées, utilisation d'un mélange d'huiles biologiques (bio) d'olive, de noix et d'onagre,
- Consommer des produits très peu cuits (<100°C) ou crus,
- Favoriser les produits bios.

L'association avec des vitamines, minéraux et ferments lactiques est également préconisée dans ce régime. (352)

D'après les résultats obtenus, des études sur l'efficacité de ce régime pourraient être intéressantes pour obtenir plus d'informations.

➤ Sans lactose et sans gluten :

Dans la catégorie des autres régimes, 30% comprenaient un régime sans lactose dans lequel est inclus 18% de patients suivant un régime sans lactose et sans gluten.

Le lactose, digéré à l'aide de la lactase, fait partie des FODMAP. En effet, il s'agit d'un disaccharide qui est éliminé dans ces régimes.

De plus, lorsque l'on s'intéresse au lait, on peut voir qu'il se compose également de protéines pouvant avoir un effet pro-inflammatoire. Il peut donc y avoir un double intérêt : soit les patients sont sensibles aux FODMAP soit ils sont sensibles aux protéines pro-inflammatoires pouvant perturber le microbiote (ou bien les deux). Si le microbiote des patients fibromyalgie est déjà perturbé, la présence de ces molécules pourrait accentuer les troubles.

On retrouve dans le lait 2 types de  $\beta$ -caséine (qui représente 30% des protéines du lait), un type A1 et A2. Le type A1 contient un acide aminé d'histidine qui est remplacé par une proline dans le type A2 dans en position 209 de la protéine. Cette  $\beta$ -caséine A1 va libérer des peptides, des  $\beta$ -casomorphines (BCM) dont le BCM-7 qui est pro-inflammatoire pour certaines personnes. On ne retrouve pas ce peptide pro-inflammatoire avec les  $\beta$ -caséines A2. Il existe également une  $\beta$ -caséine de type B qui elle aussi est pro-inflammatoire comme le type A2 et contient une histidine.

Le type A1 peut induire des troubles gastro-intestinaux et est très présent dans les gènes de certains troupeaux de vaches. Il serait toutefois moins présent dans le lait de chèvre et brebis ainsi que dans certaines races de vache n'ayant pas subi de modification ou de sélection génétique (exemple : les races asiatiques et africaines). Il existe des races où l'on cherche à sélectionner les gènes A2 pour diminuer la présence du type A1. (353)

Ensuite, lorsqu'on regarde certains aliments contenant des FODMAP, on s'aperçoit qu'il y a des aliments contenant du gluten (blé, seigle, orge...) : les fructanes.

On peut comprendre que des patients suivent des régimes sans lactose et sans gluten : leur limitation, en plus de l'intérêt pour les personnes sensibles, pourrait être d'avoir un « régime faible en FODMAP simplifié » avec élimination des FODMAP non utiles et plus simple à suivre. Il peut également être suivi sur du long terme.

➤ Régime sans sucre :

L'élimination de sucre a également été suivie par des patients qui ont relevé une amélioration de leur symptôme, ceux-ci réapparaissent lors de consommation de produits sucrés.

➤ Lien entre utilisation de compléments alimentaires et suivi d'un régime alimentaire :

Nous avons ensuite recherché s'il existait un lien entre l'efficacité des compléments avec le suivi d'un régime alimentaire :

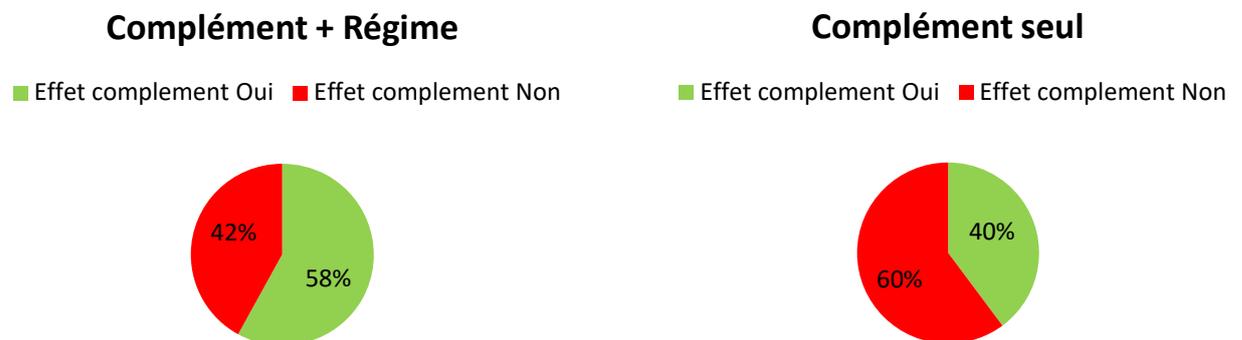


Figure 41- Impact d'un régime alimentaire sur l'efficacité ressentie des compléments alimentaires

Ces graphiques montrent que le suivi ou non d'un régime alimentaire va influencer l'efficacité du complément alimentaire : on passe de 58% d'efficacité ressentie à 40% lorsque le patient prend un complément alimentaire seul. (Figure 41)

Si le régime alimentaire améliore l'état du microbiote, il semble normal que l'absorption des compléments soit augmentée.



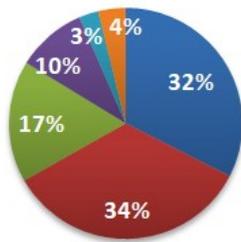
Figure 42- Impact des compléments sur l'efficacité du régime

Les deux éléments semblent liés, en effet, avec ces graphiques on observe que l'efficacité ressentie des régimes peut être influencée par la prise ou non de complément. On peut cependant prendre en compte que l'effet du complément alimentaire peut s'ajouter aux effets du régime et qu'il peut être difficile de voir à qui l'effet bénéfique est attribué. (Figure 42)

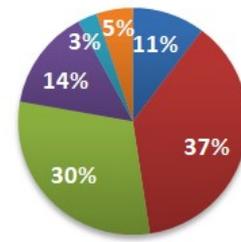
**b- Alimentation**

36.1% des participants ont affirmé avoir changé leur niveau de consommation de viande après leur diagnostic de fibromyalgie contre 63.9% qui ne l'ont pas modifié.

**Répartition des participants n'ayant pas modifié leur consommation de viande**



**Répartition des participants ayant modifié leur consommation de viande**



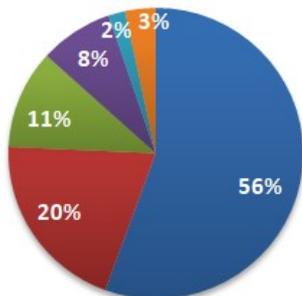
- quotidienne
- 3-5 fois par semaine
- 1-2 fois par semaine
- quelques fois par mois
- quelques fois par an
- jamais

Figure 43- Répartition de la fréquence de consommation de viande chez les participants

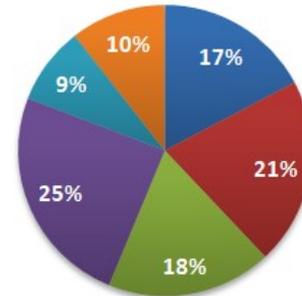
On voit que la modification portait sur une diminution de la consommation de viande avec une diminution de la consommation quotidienne pour une consommation à 1 ou 2 fois par semaine (3 à 5 fois par semaine restant stable).

Au niveau des laitages, on observe un changement un peu plus important, avec 44.9% des participants affirmant avoir changé leur consommation contre 55.1% qui ne l'ont pas modifiée après diagnostic.

**Pas de modification de la consommation de laitages**



**Changement de la consommation de laitages**



- quotidienne
- 3-5 fois par semaine
- 1-2 fois par semaine
- quelques fois par mois
- quelques fois par an
- jamais

Figure 44- Répartition de la fréquence de laitages chez les participants

On passe d'une majorité de personnes avec une consommation quotidienne de laitage à une répartition plus diverse.

Observer l'impact de ces modifications sur l'efficacité des régimes, bien que démontrant des efficacités plus grandes pour les personnes ayant fait des changements, semble inadapté : en effet, lors de ces régimes alimentaires il peut déjà y avoir une modification de leur fréquence de consommation.

### c- Régimes végétarien, végétalien, pesco-végétarien

Peu de patients suivent ces régimes :

- 15.4% ont suivis ces régimes
- 84.6% ne suivent pas ces régimes

Parmi les personnes ayant suivi ces régimes, seules 36% ont observé un effet bénéfique sur leurs symptômes contre 64% qui n'ont pas constaté de différences.

Au niveau de l'intensité de l'efficacité, il a été observé une amélioration moyenne des symptômes :

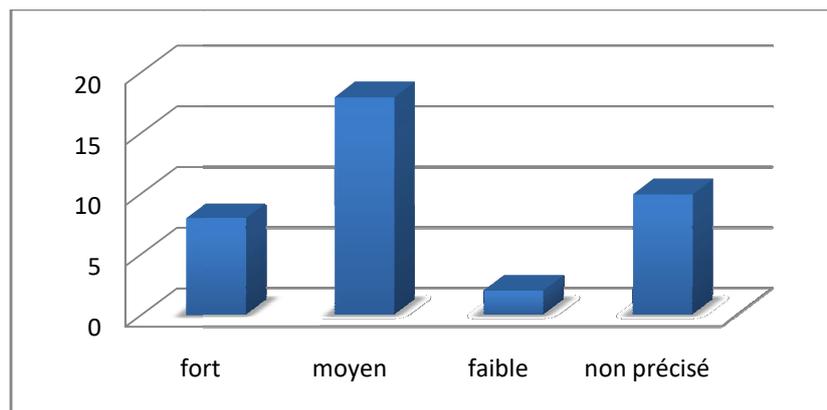


Figure 45- Intensité ressentie des effets bénéfiques pour les régimes végétariens, pesco-végétariens et végétaliens

Les effets bénéfiques ressentis se sont portés sur différents points dont l'état général, les douleurs, les troubles digestifs et le moral.

Il a pu être noté par des patients l'apparition de fatigue et de carence avec ces régimes.

#### **d- Régime sans gluten**

Il y avait dans le questionnaire une question spécifique sur ce régime, bien que mentionnée par les patients dans les choix libres.

Tout d'abord nous avons demandé aux participants si ceux-ci présentaient une pathologie qui nécessite un régime sans gluten :

- 1.8% présentaient une maladie cœliaque
- 18.6% présentaient une sensibilité au gluten non cœliaque
- 2.6% présentaient une allergie au blé
- **74.3%** ne présentaient pas de pathologie spécifique
- 2.7% autre

Ensuite nous avons constaté que **34.6%** des patients ont suivi un régime sans gluten, donc plus que le nombre de personnes dont le régime s'impose, et rejoint ce que nous avons vu précédemment indiquant ce régime comme axé pour la fibromyalgie.

Parmi les patients ayant suivi un régime sans gluten, l'efficacité ressentie s'est traduite de la manière suivante :

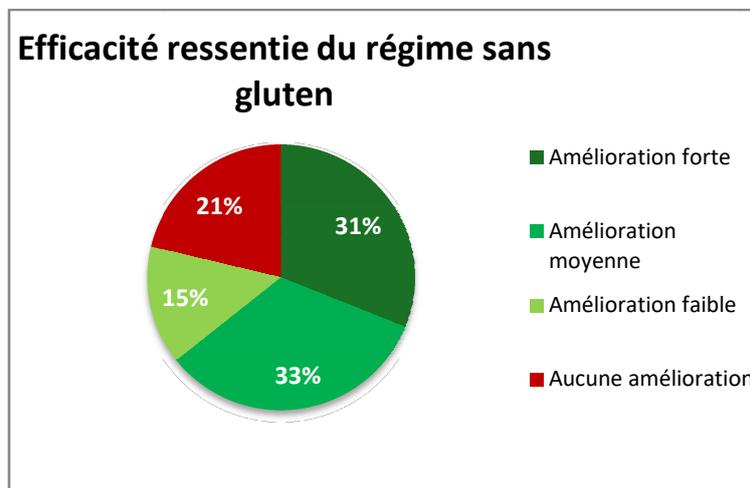


Figure 46- Efficacité ressentie avec le régime sans gluten

Il faut bien sûr prendre en compte que parmi ces patients, **67.5%** présentent une pathologie qui justifie le suivi de ce régime. Cela rejoint bien ce que nous avons vu précédemment dans

les études : un patient fibromyalgique avec une pathologie liée au gluten peut observer des améliorations plus importantes lors d'un régime sans gluten.

Comme vu précédemment le suivi de ce régime, pour des maladies autres que maladie cœliaque, allergie au blé, etc. permet de diminuer un peu la quantité de FODMAP.

10.5% des utilisateurs ont observé des effets indésirables avec ce régime. On peut relever des troubles digestifs (gonflement au niveau du ventre principalement, diarrhées, etc.), une perte de poids importante qui comme avec les autres régimes s'est avéré être indésirable pour des personnes de corpulence normale à faible, ou encore la sensation de frustration.

## **4- Conclusion**

Nous voyons donc que l'efficacité de la nutrition et de la micronutrition restent limitée, toutefois il est sûrement possible d'optimiser les résultats chez certains patients.

Les compléments alimentaires sont très utilisés par les patients fibromyalgiques et nous avons vu qu'il serait possible de potentialiser leurs effets par divers moyens : mettre en place un régime alimentaire qui améliore l'état du microbiote, bien choisir la forme de la molécule du complément, élaborer une association de complément pouvant optimiser les effets de chacun tout en améliorant un panel de symptôme varié. La prise elle-même est un élément qui peut avoir un impact pour l'absorption du complément (composition du repas, éviter la prise de thé en même temps que du fer, etc.).

On peut donc proposer aux patients de vérifier leurs carences et ainsi voir quelle serait l'association adaptée pour ensuite rajouter les molécules en fonction des bénéfices recherchés.

Cependant, les effets ne durent pas dans le temps. Il faudrait donc utiliser certains de ces compléments à long terme, tout en faisant attention à ne pas faire de surdosage (réaliser des bilans pour voir si la personne présente des carences ou non : exemple du fer qui ne se donne pas sans raison !).

En dehors des compléments, choisir des aliments enrichis en ces micronutriments est également possible. En effet, la plupart des micronutriments sont déjà présents une alimentation équilibrée et cela peut être envisagé avant la prise de complément, ceux-ci pouvant être coûteux.

Si les patients ne vont pas tous suivre un régime alimentaire pour diminuer leurs symptômes (57.5% des personnes qui ont affirmé avoir modifié leur alimentation contre 37.4% qui ne l'ont pas changé ont suivi un régime alimentaire), ils vont cependant tendre à une meilleure alimentation, plus équilibrée, changer leur consommation de viande et de laitage (certains arrêtent même totalement l'apport en lactose).

Il faut avoir conscience que ce qui fonctionne pour un patient fibromyalgique ne fonctionnera pas forcément pour un autre. En effet, chaque patient va devoir, s'il décide de passer par l'alimentation pour obtenir des effets bénéfiques, observer à quels aliments il peut être plus ou moins sensible, voir les effets bénéfiques qu'il en tire, voire passer à un régime.

Il est possible que les patients se tournent plus facilement vers les compléments alimentaires que vers un régime adapté en raison de l'accessibilité des compléments qui, de plus, sont moins contraignants que des restrictions alimentaires. En effet, prendre une gélule ou bien suivre un régime qui tolère mal les écarts n'est pas aussi facile et peut dans certains cas avoir un impact sur le moral.

Les probiotiques sont les produits qui ont présenté le taux le plus faible d'efficacité. Avant de prendre un de ces produits, il est important de connaître l'état du microbiote de la personne (notamment si présence d'un SIBO) et de demander à un professionnel de santé quelle souche utiliser.

Il serait intéressant d'étudier des différentes propositions d'optimisation d'efficacité pour les patients et quels ont été les bénéfices de chacune.

## CONCLUSION

Au cours de l'élaboration de cette thèse, portant sur l'intérêt de la nutrition et micronutrition chez les patients fibromyalgiques, force a été de constater la complexité de ce trouble tant par sa difficulté à poser un diagnostic précis, en raison de l'origine qui reste à ce jour encore inconnue, que par la multitude de profils et par les limites des traitements proposés.

Les multithérapies semblent être les plus bénéfiques, dont l'activité sportive apporte les meilleurs résultats. L'association de l'alimentation et de la supplémentation en micronutriments semble pouvoir apporter des résultats positifs pour une partie des patients.

Cependant, comme il n'existe pas une fibromyalgie type, chaque patient qui choisit cette option, devra adapter sa supplémentation et son régime alimentaire en fonction de ses ressentis et effets qu'il observe.

Une harmonisation des régimes et des compléments alimentaires semble donc être difficile à suivre pour les patients, au regard de l'existence de nombreuses variations de ce syndrome. Ainsi, d'autres études et recherches permettraient de trouver des facteurs communs basés sur des similitudes à partir de sous-groupes de patients, pour proposer un schéma efficace pour chaque individu.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Universalis E. FIBROMYALGIE [Internet]. Encyclopædia Universalis. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.universalis.fr/encyclopedie/fibromyalgie/>
2. RAPPORT-ACADEMIE-MEDECINE-JANV-07.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2012/03/RAPPORT-ACADEMIE-MEDECINE-JANV-07.pdf>
3. Belgrand L, So A. Critères de diagnostic de la fibromyalgie [Internet]. Revue Médicale Suisse. 2011 [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2011/revue-medicale-suisse-286/criteres-de-diagnostic-de-la-fibromyalgie>
4. Fibromyalgie-FRfrPub10465.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Fibromyalgie-FRfrPub10465.pdf>
5. Fibromyalgie : symptômes et diagnostic [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/fibromyalgie/causes>
6. Douleur: mais pourquoi j'ai mal? [Internet]. generations-plus.ch. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.generations-plus.ch/?q=magazine/sant%C3%A9forme/se-soigner/douleur-mais-pourquoi-j%E2%80%99ai-mal>
7. COMPARAISON-SFC-FIBROMYALGIE.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2012/03/COMPARAISON-SFC-FIBROMYALGIE.pdf>
8. ORPHANET-FATIGUE-CHRONIQUE.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2016/01/ORPHANET-FATIGUE-CHRONIQUE.pdf>
9. Cherin P. Actualités dans la fibromyalgie. Médecine Longévité. 1 mars 2011;3(1):3-14.
10. Fibromyalgie révélatrice d'un syndrome des mouvements périodiques du sommeil. Rev Médecine Interne. 1 mai 1995;16(5):373-4.
11. La\_FIBROMYALGIE-\_image\_reelle.pdf [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2012/05/La\\_FIBROMYALGIE-\\_image\\_reelle.pdf](https://fibromyalgiesos.fr/rdv2/wp-content/uploads/2012/05/La_FIBROMYALGIE-_image_reelle.pdf)
12. syndrome\_fibromyalgique\_de\_ladulte\_-\_rapport\_dorientation.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/syndrome\\_fibromyalgique\\_de\\_ladulte\\_-\\_rapport\\_dorientation.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-10/syndrome_fibromyalgique_de_ladulte_-_rapport_dorientation.pdf)
13. Reconnaître le syndrome de l'intestin irritable [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/syndrome-intestin-irritable/reconnaitre-syndrome-intestin-irritable>
14. Syndrome de l'intestin irritable (SII) | SNFGE.org - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/content/syndrome-de-lintestin-irritable-sii>
15. Sperber AD, Akiva S, Leshno M, Halpern Z, Buskila D. Validation of New Symptom-Based Fibromyalgia Criteria for Irritable Bowel Syndrome Co-morbidity Studies. J Neurogastroenterol Motil. janv 2011;17(1):67-72.
16. Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell IJ, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. Arthritis Rheum. janv 1995;38(1):19-28.
17. Perrot S, Vicaut E, Servant D, Ravaud P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). BMC Musculoskelet Disord. 7 oct 2011;12:224.
18. Yunus MB, Inanici F, Aldag JC, Mangold RF. Fibromyalgia in men: comparison of clinical features with women. J Rheumatol. févr 2000;27(2):485-90.
19. Yunus MB. Gender differences in fibromyalgia and other related syndromes. J Gend-Specif Med JGSM Off J Partnersh Womens Health Columbia. avr 2002;5(2):42-7.

20. Yavne Y, Amital D, Watad A, Tiosano S, Amital H. A systematic review of precipitating physical and psychological traumatic events in the development of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum.* août 2018;48(1):121-33.
21. Cohen H, Neumann L, Haiman Y, Matar MA, Press J, Buskila D. Prevalence of post-traumatic stress disorder in fibromyalgia patients: Overlapping syndromes or post-traumatic fibromyalgia syndrome? *Semin Arthritis Rheum.* 1 août 2002;32(1):38-50.
22. Terminologie IASP - IASP [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.iasp-pain.org/Education/Content.aspx?ItemNumber=1698#Pain>
23. Bases neurophysiologiques des douleurs composantes des douleurs. Faculté de Médecine Strasbourg. 2003.
24. Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://anesthesiologie.umontreal.ca/wp-content/uploads/sites/33/Chap-1-Les-Voies-de-la-Douleur.pdf>
25. Aphysionado - Nociception [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://sites.google.com/site/aphysionado/home/fonctionssn/somesthesie/nociception>
26. Hache G. Physiopathologie de la transmission douloureuse. 2014; Faculté de pharmacie de la Timone, Marseille.
27. Calvino B. Substance P et douleur : ne pas céder au réductionnisme pharmacologique. *médecine/sciences.* 1998;14(6-7):805.
28. Payen PJ-F. Bases physiopathologiques et évaluation de la douleur [Internet]. 2002; Faculté de Médecine de Grenoble. Disponible sur: <http://www-sante.ujf-grenoble.fr/SANTE/corpus/disciplines/rea/anesthesie/65/leconimprim.pdf>
29. Sol J-C, Chaynes P, Lazorthes Y. CHAPITRE 2 DOULEURS : BASES ANATOMIQUES, PHYSIOLOGIQUES ET PSYCHOLOGIQUES. :27.
30. Baron R, Binder A, Wasner G. Neuropathic pain: diagnosis, pathophysiological mechanisms, and treatment. *Lancet Neurol.* 1 août 2010;9(8):807-19.
31. Gielen M. Fonctionnement des récepteurs-canaux du glutamate - Des protéines responsables de la transmission synaptique excitatrice. *médecine/sciences.* 1 janv 2010;26(1):65-72.
32. Les voies ascendantes de la douleur [Internet]. Le cerveau à tous les niveaux. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i\\_03/i\\_03\\_cl/i\\_03\\_cl\\_dou/i\\_03\\_cl\\_dou.html](https://lecerveau.mcgill.ca/flash/i/i_03/i_03_cl/i_03_cl_dou/i_03_cl_dou.html)
33. Houvenagel É. Physiopathologie de la douleur de la fibromyalgie. *Rev Rhum.* 1 avr 2003;70(4):314-20.
34. Arroyo JF, Cohen ML. Abnormal responses to electrocutaneous stimulation in fibromyalgia. *J Rheumatol.* nov 1993;20(11):1925-31.
35. Gibson SJ, Littlejohn GO, Gorman MM, Helme RD, Granges G. Altered heat pain thresholds and cerebral event-related potentials following painful CO2 laser stimulation in subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain.* août 1994;58(2):185-93.
36. Staud R, Cannon RC, Mauderli AP, Robinson ME, Price DD, Vierck CJ. Temporal summation of pain from mechanical stimulation of muscle tissue in normal controls and subjects with fibromyalgia syndrome. *Pain.* mars 2003;102(1-2):87-95.
37. Besson M, Cedraschi C, Piguet V, Desmeules J. Rôle de la sensibilisation centrale dans la fibromyalgie. *Douleur Analgésie.* 1 déc 2007;20(4):234-8.
38. Graven-Nielsen T, Kendall SA, Henriksson KG, Bengtsson M, Sörensen J, Johnson A, et al. Ketamine reduces muscle pain, temporal summation, and referred pain in fibromyalgia patients. *Pain.* avr 2000;85(3):483-91.
39. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* oct 2007;11(5):343-51.
40. Normand E, Potvin S, Gaumont I, Cloutier G, Corbin J-F, Marchand S. Pain inhibition is deficient in chronic widespread pain but normal in major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* févr 2011;72(2):219-24.

41. Yunus MB, Dailey JW, Aldag JC, Masi AT, Jobe PC. Plasma tryptophan and other amino acids in primary fibromyalgia: a controlled study. *J Rheumatol.* janv 1992;19(1):90-4.
42. Russell IJ, Vaeroy H, Javors M, Nyberg F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* mai 1992;35(5):550-6.
43. Offenbaecher M, Bondy B, de Jonge S, Glatzeder K, Krüger M, Schoeps P, et al. Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Arthritis Rheum.* nov 1999;42(11):2482-8.
44. Gürsoy S, Erdal E, Herken H, Madenci E, Alaşehirli B. Association of T102C polymorphism of the 5-HT<sub>2A</sub> receptor gene with psychiatric status in fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* oct 2001;21(2):58-61.
45. Färber L, Stratz T, Brückle W, Späth M, Pongratz D, Lautenschläger J, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia--a highly selective and competitive 5-HT<sub>3</sub> receptor antagonist. German Fibromyalgia Study Group. *Scand J Rheumatol Suppl.* 2000;113:49-54.
46. Ledermann K, Hasler G, Jenewein J, Sprott H, Schnyder U, Martin-Soelch C. 5'UTR polymorphism in the serotonergic receptor HTR<sub>3A</sub> gene is differently associated with striatal Dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptor availability in the right putamen in Fibromyalgia patients and healthy controls-Preliminary evidence. *Synap N Y N.* mai 2020;74(5):e22147.
47. Wood PB. Role of central dopamine in pain and analgesia. *Expert Rev Neurother.* mai 2008;8(5):781-97.
48. Wood PB, Schweinhardt P, Jaeger E, Dagher A, Hakyemez H, Rabiner EA, et al. Fibromyalgia patients show an abnormal dopamine response to pain. *Eur J Neurosci.* juin 2007;25(12):3576-82.
49. Ledermann K, Jenewein J, Sprott H, Hasler G, Schnyder U, Warnock G, et al. Relation of dopamine receptor 2 binding to pain perception in female fibromyalgia patients with and without depression – A [<sup>11</sup>C] raclopride PET-study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1 févr 2016;26(2):320-30.
50. Wood PB, Holman AJ. An Elephant Among Us: The Role of Dopamine in the Pathophysiology of Fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1 févr 2009;36(2):221-4.
51. Albrecht DS, MacKie PJ, Kareken DA, Hutchins GD, Chumin EJ, Christian BT, et al. Differential dopamine function in fibromyalgia. *Brain Imaging Behav.* sept 2016;10(3):829-39.
52. Elsevier. Pharmacologie du système noradrénergique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique>
53. Späth M. Fibromyalgie. *Z Für Rheumatol.* 8 sept 2011;70(7):573.
54. Russell IJ, Orr MD, Littman B, Vipraio GA, Alboukrek D, Michalek JE, et al. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance P in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* nov 1994;37(11):1593-601.
55. Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu W-C, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol.* févr 2004;31(2):364-78.
56. Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* mai 2002;46(5):1333-43.
57. Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA, et al. Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis Rheum.* juill 1995;38(7):926-38.
58. Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, Lussato D, de Laforte C, Niboyet J, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* janv 2007;34(1):130-4.

59. Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, Dupont P, Vidal E, Dropinski J-P, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med.* nov 2008;49(11):1798-803.
60. Granier S. Structure des récepteurs mu et delta des opiacés. *médecine/sciences.* 1 oct 2012;28(10):870-5.
61. Harris RE, Clauw DJ, Scott DJ, McLean SA, Gracely RH, Zubieta J-K. Decreased central mu-opioid receptor availability in fibromyalgia. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 12 sept 2007;27(37):10000-6.
62. Schrepf A, Harper DE, Harte SE, Wang H, Ichesco E, Hampson JP, et al. Endogenous opioidergic dysregulation of pain in fibromyalgia: a PET and fMRI study. *Pain.* oct 2016;157(10):2217-25.
63. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, Wood PB, Chizh BA, Bushnell MC. Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 11 avr 2007;27(15):4004-7.
64. Cagnie B, Coppieters I, Denecker S, Six J, Danneels L, Meeus M. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin Arthritis Rheum.* août 2014;44(1):68-75.
65. Bengtsson A, Henriksson KG. The muscle in fibromyalgia--a review of Swedish studies. *J Rheumatol Suppl.* nov 1989;19:144-9.
66. Simms RW. Fibromyalgia is not a muscle disorder. *Am J Med Sci.* juin 1998;315(6):346-50.
67. Ruggiero L, Manganelli F, Santoro L. Muscle pain syndromes and fibromyalgia: the role of muscle biopsy. *Curr Opin Support Palliat Care.* sept 2018;12(3):382-7.
68. Evdokimov D, Frank J, Klitsch A, Unterecker S, Warrings B, Serra J, et al. Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype. *Ann Neurol.* oct 2019;86(4):504-16.
69. Kosmidis ML, Koutsogeorgopoulou L, Alexopoulos H, Mamali I, Vlachoyiannopoulos PG, Voulgarelis M, et al. Reduction of Intraepidermal Nerve Fiber Density (IENFD) in the skin biopsies of patients with fibromyalgia: a controlled study. *J Neurol Sci.* 15 déc 2014;347(1-2):143-7.
70. Inserm\_EC\_2020\_Fibromyalgie\_RapportComple.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.inserm.fr/sites/default/files/2021-04/Inserm\\_EC\\_2020\\_Fibromyalgie\\_RapportComple.pdf](https://www.inserm.fr/sites/default/files/2021-04/Inserm_EC_2020_Fibromyalgie_RapportComple.pdf)
71. Cordero MD, de Miguel M, Carmona-López I, Bonal P, Campa F, Moreno-Fernández AM. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in fibromyalgia. *Neuro Endocrinol Lett.* 2010;31(2):169-73.
72. Rodríguez-Hernández A, Cordero MD, Salviati L, Artuch R, Pineda M, Briones P, et al. Coenzyme Q deficiency triggers mitochondria degradation by mitophagy. *Autophagy.* janv 2009;5(1):19-32.
73. Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM, Carmona López IM, Garrido Maraver J, Cotán D, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(1):R17.
74. Coenzyme Q10 - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/coenzyme-q10-coq10-ubiquinone.html>
75. Favero G, Bonomini F, Franco C, Rezzani R. Mitochondrial Dysfunction in Skeletal Muscle of a Fibromyalgia Model: The Potential Benefits of Melatonin. *Int J Mol Sci.* 11 févr 2019;20(3).
76. Sauvanet C, Arnauné-Pelloquin L, David C, Belenguer P, Rojo M. Dynamique et morphologie mitochondriales - Acteurs, mécanismes et pertinence fonctionnelle. *médecine/sciences.* 1 oct 2010;26(10):823-9.
77. Cao Y-L, Meng S, Chen Y, Feng J-X, Gu D-D, Yu B, et al. MFN1 structures reveal nucleotide-triggered dimerization critical for mitochondrial fusion. *Nature.* févr 2017;542(7641):372-6.

78. Mourier A, Motori E, Brandt T, Lagouge M, Atanassov I, Galinier A, et al. Mitofusin 2 is required to maintain mitochondrial coenzyme Q levels. *J Cell Biol.* 16 févr 2015;208(4):429-42.
79. Soriano FX, Liesa M, Bach D, Chan DC, Palacín M, Zorzano A. Evidence for a mitochondrial regulatory pathway defined by peroxisome proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1 alpha, estrogen-related receptor-alpha, and mitofusin 2. *Diabetes.* juin 2006;55(6):1783-91.
80. Tiraby C, Langin D. PGC-1 $\alpha$ , un co-activateur transcriptionnel impliqué dans le métabolisme. *médecine/sciences.* 1 janv 2005;21(1):49-54.
81. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, Culic O, Carrión AM, de Miguel M, Díaz-Parrado E, et al. NLRP3 inflammasome is activated in fibromyalgia: the effect of coenzyme Q10. *Antioxid Redox Signal.* 10 mars 2014;20(8):1169-80.
82. Gros Lambert M, Py BF. NLRP3, un inflammasome sous contrôle. *médecine/sciences.* 1 janv 2018;34(1):47-53.
83. Geenen R, Jacobs JWG, Bijlsma JJJ. Evaluation and management of endocrine dysfunction in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am.* mai 2002;28(2):389-404.
84. Les circuits du stress [Internet]. *medecine.unige.* [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.medecine.unige.ch/enseignement/apprentissage/module3/pec/apprentissage/n euroana/stress/stress2.htm>
85. Crofford LJ, Pillemer SR, Kalogeras KT, Cash JM, Michelson D, Kling MA, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* nov 1994;37(11):1583-92.
86. Crofford LJ, Engleberg NC, Demitrack MA. Neurohormonal perturbations in fibromyalgia. *Baillieres Clin Rheumatol.* mai 1996;10(2):365-78.
87. de Jaeger C. Anomalies endocriniennes au cours de la fibromyalgie et du syndrome de fatigue chronique. *Médecine Longévité.* 1 mars 2011;3(1):15-25.
88. McLean SA, Williams DA, Harris RE, Kop WJ, Groner KH, Ambrose K, et al. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* nov 2005;52(11):3660-9.
89. Bennett RM, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* juill 1997;24(7):1384-9.
90. Le Cam A, Lebraverend C. Mode d'action de l'hormone de croissance. *médecine/sciences.* 1993;9(12):1352.
91. Chanson P, Salenave S. Traitement par l'hormone de croissance des adultes présentant un déficit en hormone de croissance. *Ann Endocrinol.* 1 sept 2007;68(4):231-6.
92. Bennett RM, Clark SR, Campbell SM, Burckhardt CS. Low levels of somatomedin C in patients with the fibromyalgia syndrome. A possible link between sleep and muscle pain. *Arthritis Rheum.* oct 1992;35(10):1113-6.
93. Bennett RM, Clark SC, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med.* mars 1998;104(3):227-31.
94. Cuatrecasas G, Riudavets C, Güell MA, Nadal A. Growth hormone as concomitant treatment in severe fibromyalgia associated with low IGF-1 serum levels. A pilot study. *BMC Musculoskelet Disord.* 30 nov 2007;8:119.
95. Lange M, Petermann F. [Influence of depression on fibromyalgia : A systematic review]. *Schmerz Berl Ger.* août 2010;24(4):326-33.
96. Alok R, Das SK, Agarwal GG, Salwahan L, Srivastava R. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* déc 2011;29(6 Suppl 69):S70-72.
97. Troubles du stress post-traumatique [Internet]. *Inserm - La science pour la santé.* [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/troubles-stress-post-traumatique>

98. Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. [Physical trauma and fibromyalgia--is there a true association?]. *Harefuah*. sept 2008;147(8-9):712-6, 749.
99. Wolfe F, Häuser W, Walitt BT, Katz RS, Rasker JJ, Russell AS. Fibromyalgia and physical trauma: the concepts we invent. *J Rheumatol*. sept 2014;41(9):1737-45.
100. Amir M, Kaplan Z, Neumann L, Sharabani R, Shani N, Buskila D. Posttraumatic stress disorder, tenderness and fibromyalgia. *J Psychosom Res*. juin 1997;42(6):607-13.
101. Arnold LM, Hudson JI, Hess EV, Ware AE, Fritz DA, Auchenbach MB, et al. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. mars 2004;50(3):944-52.
102. Markkula R, Järvinen P, Leino-Arjas P, Koskenvuo M, Kalso E, Kaprio J. Clustering of symptoms associated with fibromyalgia in a Finnish Twin Cohort. *Eur J Pain Lond Engl*. août 2009;13(7):744-50.
103. Ablin JN, Aloush V. Causes of familial aggregation of fibromyalgia: comment on the article by Arnold et al. *Arthritis Rheum*. sept 2004;50(9):3059-60; author reply 3060.
104. Craddock N, Owen MJ, O'Donovan MC. The catechol- O -methyl transferase ( COMT ) gene as a candidate for psychiatric phenotypes: evidence and lessons. *Mol Psychiatry*. mai 2006;11(5):446-58.
105. Martínez-Jauand M, Sitges C, Rodríguez V, Picornell A, Ramon M, Buskila D, et al. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur J Pain Lond Engl*. janv 2013;17(1):16-27.
106. Stades III et IV: le sommeil lent et profond [Internet]. Université Lyon. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <http://sommeil.univ-lyon1.fr/articles/savenir/3type/stade34.php>
107. Moldofsky H, Scarisbrick P, England R, Smythe H. Musculoskeletal symptoms and non-REM sleep disturbance in patients with « fibrositis syndrome » and healthy subjects. *Psychosom Med*. août 1975;37(4):341-51.
108. Prinz PN, Moe KE, Dulberg EM, Larsen LH, Vitiello MV, Toivola B, et al. Higher plasma IGF-1 levels are associated with increased delta sleep in healthy older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. juill 1995;50(4):M222-226.
109. Dauvilliers Y, Touchon J. Le sommeil du fibromyalgique : revue des données cliniques et polygraphiques. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1 févr 2001;31(1):18-33.
110. Bigatti SM, Hernandez AM, Cronan TA, Rand KL. Sleep disturbances in fibromyalgia syndrome: relationship to pain and depression. *Arthritis Rheum*. 15 juill 2008;59(7):961-7.
111. Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. janv 2001;44(1):222-30.
112. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Cazzola M. Chronic widespread pain and fibromyalgia: could there be some relationships with infections and vaccinations? *Clin Exp Rheumatol*. déc 2011;29(6 Suppl 69):S118-126.
113. Rodriguez-Pintó I, Agmon-Levin N, Howard A, Shoenfeld Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol Lett*. oct 2014;161(2):200-3.
114. Kadetoff D, Lampa J, Westman M, Andersson M, Kosek E. Evidence of central inflammation in fibromyalgia-increased cerebrospinal fluid interleukin-8 levels. *J Neuroimmunol*. 18 janv 2012;242(1-2):33-8.
115. Peck MM, Maram R, Mohamed A, Ochoa Crespo D, Kaur G, Ashraf I, et al. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review. *Cureus*. 6 sept 2020;12(9):e10276.
116. Sluka KA, Clauw DJ. Neurobiology of fibromyalgia and chronic widespread pain. *Neuroscience*. 3 déc 2016;338:114-29.
117. Bazzichi L, Rossi A, Massimetti G, Giannaccini G, Giuliano T, De Feo F, et al. Cytokine patterns in fibromyalgia and their correlation with clinical manifestations. *Clin Exp Rheumatol*. avr 2007;25(2):225-30.
118. Mastrangelo F, Frydas I, Ronconi G, Kritas SK, Tettamanti L, Caraffa A, et al. Low-grade chronic inflammation mediated by mast cells in fibromyalgia: role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents*. avr 2018;32(2):195-8.

119. Conti P, Gallenga CE, Caraffa A, Ronconi G, Kritas SK. Impact of mast cells in fibromyalgia and low-grade chronic inflammation: Can IL-37 play a role? *Dermatol Ther.* janv 2020;33(1):e13191.
120. Goldenberg DL, Mossey CJ, Schmid CH. A model to assess severity and impact of fibromyalgia. *J Rheumatol.* déc 1995;22(12):2313-8.
121. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* févr 1990;33(2):160-72.
122. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia and Measurement of Symptom Severity. *Arthritis Care Res.* 23 févr 2010;62(5):600-10.
123. Score-WPI-et-SSS.pdf [Internet]. [cité 26 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.douleur-info.com/wp-content/uploads/2018/06/Score-WPI-et-SSS.pdf>
124. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RS, et al. Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J Rheumatol.* juin 2011;38(6):1113-22.
125. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2016;46(3):319-29.
126. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain.* août 2010;150(2):250-6.
127. Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J Rheumatol.* mai 1991;18(5):728-33.
128. Perrot S, Dumont D, Guillemin F, Pouchot J, Coste J, French Group for Quality of Life Research. Quality of life in women with fibromyalgia syndrome: validation of the QIF, the French version of the fibromyalgia impact questionnaire. *J Rheumatol.* mai 2003;30(5):1054-9.
129. Häuser W, Perrot S, Sommer C, Shir Y, Fitzcharles M-A. Diagnostic confounders of chronic widespread pain: not always fibromyalgia. *Pain Rep.* mai 2017;2(3):e598.
130. Walitt B, Katz RS, Bergman MJ, Wolfe F. Three-Quarters of Persons in the US Population Reporting a Clinical Diagnosis of Fibromyalgia Do Not Satisfy Fibromyalgia Criteria: The 2012 National Health Interview Survey. *PloS One.* 2016;11(6):e0157235.
131. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* févr 2017;76(2):318-28.
132. Prise en charge thérapeutique de la fibromyalgie : nouvelles recommandations européennes (Eular) [Internet]. VIDAL. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/19739-prise-en-charge-therapeutique-de-la-fibromyalgie-nouvelles-recommandations-europeennes-eular.html>
133. Tramadol : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tramadol-15308.html>
134. Bennett RM, Schein J, Kosinski MR, Hewitt DJ, Jordan DM, Rosenthal NR. Impact of fibromyalgia pain on health-related quality of life before and after treatment with tramadol/acetaminophen. *Arthritis Rheum.* 15 août 2005;53(4):519-27.
135. Duloxétine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/duloxetine-22918.html>
136. Jung AC, Staiger T, Sullivan M. The efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors for the management of chronic pain. *J Gen Intern Med.* juin 1997;12(6):384-9.
137. IMAO comme antidépresseurs [Internet]. Pharmacomédecine.org. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedecine.org/medicaments/par-specialites/item/imao-comme-antidepresseurs>

138. Pregabaline [Internet]. PharmacoMédicale.org. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline>
139. Gabapentine : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 27 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/gabapentine-7048.html>
140. Anti-inflammatoires non-stéroïdiens [Internet]. PharmacoMédicale.org. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anti-inflammatoires-non-steroidiens>
141. Bien utiliser les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/utilisation/bon-usage/paracetamol-aspirine-ains/anti-inflammatoires-non-steroidiens-ains.html>
142. Oxybate de sodium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/oxybate-de-sodium-4515.html>
143. Russell IJ, Perkins AT, Michalek JE, Oxybate SXB-26 Fibromyalgia Syndrome Study Group. Sodium oxybate relieves pain and improves function in fibromyalgia syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum.* janv 2009;60(1):299-309.
144. Spaeth M, Bennett RM, Benson BA, Wang YG, Lai C, Choy EH. Sodium oxybate therapy provides multidimensional improvement in fibromyalgia: results of an international phase 3 trial. *Ann Rheum Dis.* juin 2012;71(6):935-42.
145. Monographie de Cyclobenzaprine [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: [https://pdf.hres.ca/dpd\\_pm/00038945.PDF](https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00038945.PDF)
146. de Souza Nascimento S, Desantana JM, Nampo FK, Ribeiro EAN, da Silva DL, Araújo-Júnior JX, et al. Efficacy and safety of medicinal plants or related natural products for fibromyalgia: a systematic review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2013;2013:149468.
147. S- adénosyl-L-méthionine (SAM-e) - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/s-adenosyl-l-methionine-sam-e.html>
148. McLoughlin MJ, Colbert LH, Stegner AJ, Cook DB. Are women with fibromyalgia less physically active than healthy women? *Med Sci Sports Exerc.* mai 2011;43(5):905-12.
149. Sosa-Reina MD, Nunez-Nagy S, Gallego-Izquierdo T, Pecos-Martín D, Monserrat J, Álvarez-Mon M. Effectiveness of Therapeutic Exercise in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *BioMed Res Int.* 2017;2017:2356346.
150. Busch AJ, Webber SC, Brachaniec M, Bidonde J, Bello-Haas VD, Danyliw AD, et al. Exercise therapy for fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* oct 2011;15(5):358-67.
151. Mannerkorpi K, Nordeman L, Cider A, Jonsson G. Does moderate-to-high intensity Nordic walking improve functional capacity and pain in fibromyalgia? A prospective randomized controlled trial. *Arthritis Res Ther.* 2010;12(5):R189.
152. Wang C, Schmid CH, Roncs R, Kalish R, Vinh J, Goldenberg DL, et al. A randomized trial of tai chi for fibromyalgia. *N Engl J Med.* 19 août 2010;363(8):743-54.
153. Langhorst J, Klose P, Dobos GJ, Bernardy K, Häuser W. Efficacy and safety of meditative movement therapies in fibromyalgia syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int.* janv 2013;33(1):193-207.
154. Activité physique adaptée, fibromyalgie et syndrome de fatigue chronique [Internet]. France Assos Santé. 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.france-assos-sante.org/2019/01/21/activite-physique-adaptee-fibromyalgie-et-syndrome-de-fatigue-chronique/>
155. Koullil S van, Lankveld W van, Kraaimaat FW, Helmond T van, Vedder A, Hoorn H van, et al. Tailored cognitive-behavioral therapy and exercise training for high-risk patients with fibromyalgia. *Arthritis Care Res.* 2010;62(10):1377-85.

156. Bernardy K, Klose P, Busch AJ, Choy EH, Häuser W. Cognitive behavioural therapies for fibromyalgia. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 10 sept 2013 [cité 29 mai 2021];2013(9). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6481397/>
157. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Res Ther*. 7 juill 2014;16(4):R141.
158. Kawakita K, Okada K. Acupuncture therapy: mechanism of action, efficacy, and safety: a potential intervention for psychogenic disorders? *Biopsychosoc Med*. 20 janv 2014;8(1):4.
159. Li Y, Wang F, Feng C, Yang X, Sun Y. Massage therapy for fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2014;9(2):e89304.
160. Bernardy K, Füber N, Klose P, Häuser W. Efficacy of hypnosis/guided imagery in fibromyalgia syndrome--a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *BMC Musculoskelet Disord*. 15 juin 2011;12:133.
161. Glombiewski JA, Bernardy K, Häuser W. Efficacy of EMG- and EEG-Biofeedback in Fibromyalgia Syndrome: A Meta-Analysis and a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM*. 2013;2013:962741.
162. Johnson MI, Claydon LS, Herbison GP, Jones G, Paley CA. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 9 oct 2017;10:CD012172.
163. Prise en charge administrative de la fibromyalgie | Site de l'association FibromyalgieSOS [Internet]. 2011 [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://fibromyalgiesos.fr/prise-en-charge/administrative/>
164. Jasson DM-C. Mieux connaître et diagnostiquer la fibromyalgie par l'étude de la symptomatologie clinique. 2007;12.
165. Freitas RP de A, Andrade SC de, Spyrides MHC, Micussi MTABC, Sousa MBC de. Impacts of social support on symptoms in Brazilian women with fibromyalgia. *Rev Bras Reumatol*. juin 2017;57(3):197-203.
166. Lan C-C, Tseng C-H, Chen J-H, Lan J-L, Wang Y-C, Tsay GJ, et al. Increased risk of a suicide event in patients with primary fibromyalgia and in fibromyalgia patients with concomitant comorbidities: A nationwide population-based cohort study. *Medicine (Baltimore)*. nov 2016;95(44):e5187.
167. Guymer EK, Littlejohn GO, Brand CK, Kwiatek RA. Fibromyalgia onset has a high impact on work ability in Australians. *Intern Med J*. sept 2016;46(9):1069-74.
168. Berger A, Dukes E, Martin S, Edelsberg J, Oster G. Characteristics and healthcare costs of patients with fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pract*. sept 2007;61(9):1498-508.
169. Cabo-Meseguer A, Cerdá-Olmedo G, Trillo-Mata JL. Fibromyalgia: Prevalence, epidemiologic profiles and economic costs. *Med Clin (Barc)*. 22 nov 2017;149(10):441-8.
170. Crochot W. Digestive appareil [Internet]. 2014 [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive\\_appareil-fr.svg?uselang=fr](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Digestive_appareil-fr.svg?uselang=fr)
171. Kohler C. L'appareil digestif [Internet]. Université Numérique Virtuelle francophone. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/histologie-et-embryologie-medicales/enseignement/histologie13/site/html/2.html#2>
172. Larousse É. appareil digestif - LAROUSSE [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/appareil\\_digestif/43467](https://www.larousse.fr/encyclopedie/divers/appareil_digestif/43467)
173. Oury F, Karsenty G. La sérotonine d'origine intestinale - Une nouvelle hormone régulant le remodelage osseux. *médecine/sciences*. 1 mai 2009;25(5):445-6.
174. Clermont Y, Lalli M, Bencsath-Makkai Z. Appareil Digestif [Internet]. Atlas d'Histologie en microscopie optique. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/dig\\_29\\_F.html](http://audilab.bmed.mcgill.ca/HA/html/dig_29_F.html)
175. Abreu MT. Erratum: Toll-like receptor signalling in the intestinal epithelium: how bacterial recognition shapes intestinal function. *Nat Rev Immunol*. mars 2010;10(3):215-215.

176. Microbiote intestinal (flore intestinale) [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/microbiote-intestinal-flore-intestinale>
177. Kaoutari AE, Armougom F, Raoult D, Henrissat B. Le microbiote intestinal et la digestion des polysaccharides. *médecine/sciences*. 1 mars 2014;30(3):259-65.
178. Bisaccia J, Soudja S. Le butyrate, un médiateur métabolique bactérien salutaire pour la réaction du greffon contre l'hôte. *médecine/sciences*. 1 oct 2017;33(10):862-4.
179. Le microbiote [Internet]. Leem. 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.leem.org/le-microbiote>
180. Delzenne NM, Cani PD. Implication de la flore intestinale dans le métabolisme énergétique. *médecine/sciences*. 1 mai 2008;24(5):505-10.
181. Gaboriau-Routhiau V, Cerf-Bensussan N. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *médecine/sciences*. 1 nov 2016;32(11):961-7.
182. Rôle du microbiote intestinal dans la régulation immunitaire [Internet]. Biocodex Microbiota Institute. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/dossiers-thematiques/role-du-microbiote-intestinal-dans-la-regulation-immunitaire-chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf> [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/immunité-et-vaccination/ressources-logicielles/college/un-modele-de-microbiote-intestinal-1/pdf/chap-13-fondamentaux-pathologie-digestive-octobre.pdf>
184. Laboratoire Nutergia. Autour des probiotiques : l'équilibre intestinal. 2015;8.
185. Dr Jacques Bassier. L'intestin, notre 2ème cerveau... [Internet]. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://slideplayer.fr/slide/11131152/>
186. Pigué P. L'AXE INTESTIN-CERVEAU: LES PISTES ACTUELLES. 2019.
187. Neuropeptide Y [Internet]. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=neuropeptide+Y>
188. Substance P [Internet]. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://dictionnaire.academie-medecine.fr/index.php?q=P%20%28substance%29>
189. The Simplified Guide to the Gut-Brain Axis - How the Gut Talks to the Brain [Internet]. Psych Scene Hub. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://psychscenehub.com/psychinsights/the-simplified-guide-to-the-gut-brain-axis/>
190. Foster JA, Rinaman L, Cryan JF. Stress & the gut-brain axis: Regulation by the microbiome. *Neurobiol Stress*. 1 déc 2017;7:124-36.
191. Carabotti M, Scirocco A, Maselli MA, Severi C. The gut-brain axis: interactions between enteric microbiota, central and enteric nervous systems. *Ann Gastroenterol Q Publ Hell Soc Gastroenterol*. 2015;28(2):203-9.
192. Rohleder N, Aringer M, Boentert M. Role of interleukin-6 in stress, sleep, and fatigue. *Ann N Y Acad Sci*. juill 2012;1261:88-96.
193. Goehler LE, Park SM, Opitz N, Lyte M, Gaykema RPA. *Campylobacter jejuni* infection increases anxiety-like behavior in the holeboard: possible anatomical substrates for viscerosensory modulation of exploratory behavior. *Brain Behav Immun*. mars 2008;22(3):354-66.
194. Focus : axe intestin-cerveau [Internet]. Biocodex Microbiota Institute. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.biocodexmicrobiotainstitute.com/pro/services/publications/dossiers-thematiques/focus-axe-intestin-cerveau>
195. Clos-Garcia M, Andrés-Marin N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, et al. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine*. août 2019;46:499-511.

196. Laroche F. La fibromyalgie : diagnostic positif, diagnostics différentiels et diagnostics associés. *Rev Rhum Monogr.* 1 sept 2018;85(4):287-94.
197. Bjørklund G, Dadar M, Chirumbolo S, Aaseth J. Fibromyalgia and nutrition: Therapeutic possibilities? *Biomed Pharmacother Biomedecine Pharmacother.* juill 2018;103:531-8.
198. Qu'est-ce que les micronutriments ? [Internet]. PiLeJe. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/micronutriments-organisme>
199. Qu'est-ce que la micronutrition ? [Internet]. IEDM. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.iedm.asso.fr/la-micronutrition/definition-de-la-micronutrition/>
200. Les acides gras saturés, insaturés et trans [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/lipides-energie/acides-gras-satures-insatures-trans.html>
201. Flavonoïdes - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/flavonoides-polyphenols.html>
202. Caroténoïde - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/carotenoide.html>
203. Probiotiques - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/probiotiques-bifidobacteries-saccharomycetes.html>
204. ReflORir ou faire flORir : C'est quoi les probiotiques et les prébiotiques ? [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/c-est-quoi/reflorir-ou-faire-florir-c-est-quoi-probiotiques-et-prebiotiques>
205. État des lieux des connaissances actuelles sur la micronutrition [Internet]. PiLeJe. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/expertises/micronutrition/connaissances>
206. Magnesium [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Magnesium-HealthProfessional/>
207. de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: implications for health and disease. *Physiol Rev.* janv 2015;95(1):1-46.
208. Sztark F, Cochard J. Le magnésium en anesthésie-réanimation [Internet]. Elsevier. 1998 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: [http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR\\_2008/ca98/html/ca98\\_46/98\\_046.htm](http://jpmis2.free.fr/Divers/SFAR_2008/ca98/html/ca98_46/98_046.htm)
209. Andretta A, Dias Batista E, Madalozzo Schieferdecker ME, Rasmussen Petterle R, Boguszewski CL, Dos Santos Paiva E. Relation between magnesium and calcium and parameters of pain, quality of life and depression in women with fibromyalgia. *Adv Rheumatol Lond Engl.* 11 déc 2019;59(1):55.
210. Mécanismes de la contraction [Internet]. Institut de Myologie. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.institut-myologie.org/enseignement/connaissances-sur-le-muscle/mecanismes-de-la-contraction/>
211. Kasim AA. Calcium, Magnesium and Phosphorous Levels in Serum of Iraqi Women with Fibromyalgia. 2011;4.
212. Sendur OF, Tastaban E, Turan Y, Ulman C. The relationship between serum trace element levels and clinical parameters in patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 22 mai 2008;28(11):1117.
213. Russell IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: a randomized, double blind, placebo controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol.* mai 1995;22(5):953-8.
214. Bagis S, Karabiber M, As İ, Tamer L, Erdogan C, Atalay A. Is magnesium citrate treatment effective on pain, clinical parameters and functional status in patients with fibromyalgia? *Rheumatol Int.* 1 janv 2013;33(1):167-72.
215. Engen DJ, McAllister SJ, Whipple MO, Cha SS, Dion LJ, Vincent A, et al. Effects of transdermal magnesium chloride on quality of life for patients with fibromyalgia: a feasibility study. *J Integr Med.* sept 2015;13(5):306-13.

216. Office of Dietary Supplements - Iron [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Iron-HealthProfessional/>
217. HAS rapport devaluation bilan martial carence\_2011-11-09\_17-21-31\_723.pdf [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport\\_devaluation\\_bilan\\_martial\\_carence\\_2011-11-09\\_17-21-31\\_723.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-11/rapport_devaluation_bilan_martial_carence_2011-11-09_17-21-31_723.pdf)
218. Hémochromatose [Internet]. Université Numérique Virtuelle francophone. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://campus.cerimes.fr/hepato-gastro-enterologie/enseignement/item242/site/html/1.html>
219. Ortancil O, Sanli A, Eryuksel R, Basaran A, Ankarali H. Association between serum ferritin level and fibromyalgia syndrome. *Eur J Clin Nutr.* mars 2010;64(3):308-12.
220. Pamuk GE, Pamuk ON, Set T, Harmandar O, Yeşil N. An increased prevalence of fibromyalgia in iron deficiency anemia and thalassemia minor and associated factors. *Clin Rheumatol.* sept 2008;27(9):1103-8.
221. Mader R, Koton Y, Buskila D, Herer P, Elias M. Serum iron and iron stores in non-anemic patients with fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* avr 2012;31(4):595-9.
222. Pagliai G, Giangrandi I, Dinu M, Sofi F, Colombini B. Nutritional Interventions in the Management of Fibromyalgia Syndrome. *Nutrients.* 20 août 2020;12(9).
223. Boomershine CS, Koch TA, Morris D. A Blinded, Randomized, Placebo-Controlled Study to Investigate the Efficacy and Safety of Ferric Carboxymaltose in Iron-Deficient Patients with Fibromyalgia. *Rheumatol Ther.* juin 2018;5(1):271-81.
224. Sélénium : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/selenium-3156.html>
225. Selenium [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Selenium-HealthProfessional/>
226. Reinhard P, Schweinsberg F, Wernet D, Kötter I. Selenium status in fibromyalgia. *Toxicol Lett.* 1 août 1998;96-97:177-80.
227. Eisinger J, Plantamura A, Marie PA, Ayavou T. Selenium and magnesium status in fibromyalgia. *Magnes Res.* déc 1994;7(3-4):285-8.
228. Zinc [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/Zinc-HealthProfessional/>
229. Zinc : substance active à effet thérapeutique [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/zinc-3729.html>
230. Agarra J. Focus sur la vitamine D [Internet]. Docteur Jean-Pierre Agarra de l'institut de Therascience. 2017 [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.jeanpierre-agarra.com/agarra-vitamine-d-hormone/>
231. Intakes I of M (US) SC on the SE of DR. Vitamin D [Internet]. Dietary Reference Intakes for Calcium, Phosphorus, Magnesium, Vitamin D, and Fluoride. National Academies Press (US); 1997 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK109831/>
232. Tissandié E, Guéguen Y, A.Lobaccaro J-M, Aigueperse J, Souidi M. Vitamine D : Métabolisme, régulation et maladies associées. *médecine/sciences.* 1 déc 2006;22(12):1095-100.
233. Histologie : les tissus squelettiques [Internet]. Médecine Sorbonne Université. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/histo/histoP1/POLY.Chp.5.2.4.html>
234. Vitamin D [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminD-HealthProfessional/>
235. Makrani AH, Afshari M, Ghajar M, Forooghi Z, Moosazadeh M. Vitamin D and fibromyalgia: a meta-analysis. *Korean J Pain.* oct 2017;30(4):250-7.
236. Armstrong DJ, Meenagh GK, Bickle I, Lee ASH, Curran E-S, Finch MB. Vitamin D deficiency is associated with anxiety and depression in fibromyalgia. *Clin Rheumatol.* avr 2007;26(4):551-4.
237. Olama SM, Senna MK, Elarman MM, Elhawary G. Serum vitamin D level and bone mineral density in premenopausal Egyptian women with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* janv 2013;33(1):185-92.

238. Yilmaz R, Salli A, Cingoz HT, Kucuksen S, Ugurlu H. Efficacy of vitamin D replacement therapy on patients with chronic nonspecific widespread musculoskeletal pain with vitamin D deficiency. *Int J Rheum Dis*. déc 2016;19(12):1255-62.
239. Arvold DS, Odean MJ, Dornfeld MP, Regal RR, Arvold JG, Karwoski GC, et al. Correlation of symptoms with vitamin D deficiency and symptom response to cholecalciferol treatment: a randomized controlled trial. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. avr 2009;15(3):203-12.
240. Dogru A, Balkarli A, Cobankara V, Tunc SE, Sahin M. Effects of Vitamin D Therapy on Quality of Life in Patients with Fibromyalgia. *Eurasian J Med*. juin 2017;49(2):113-7.
241. Mirzaei A, Zabihyeganeh M, Jahed SA, Khiabani E, Nojomi M, Ghaffari S. Effects of vitamin D optimization on quality of life of patients with fibromyalgia: A randomized controlled trial. *Med J Islam Repub Iran*. 2018;32:29.
242. Warner AE, Arnsperger SA. Diffuse musculoskeletal pain is not associated with low vitamin D levels or improved by treatment with vitamin D. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. févr 2008;14(1):12-6.
243. Mistretta VI, Delanaye P, Chapelle J-P, Souberbielle J-C, Cavalier É. Vitamine D2 ou vitamine D3 ? *Rev Médecine Interne*. 1 oct 2008;29(10):815-20.
244. Vitamin B12 [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminB12-HealthProfessional/>
245. Regland B, Andersson M, Abrahamsson L, Bagby J, Dyrehag LE, Gottfries CG. Increased concentrations of homocysteine in the cerebrospinal fluid in patients with fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Scand J Rheumatol*. 1997;26(4):301-7.
246. Regland B, Forsmark S, Halaouate L, Matousek M, Peilot B, Zachrisson O, et al. Response to Vitamin B12 and Folic Acid in Myalgic Encephalomyelitis and Fibromyalgia. *PLOS ONE*. 22 avr 2015;10(4):e0124648.
247. Vitamin E [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/>
248. Vitamin C [Internet]. National Institutes of Health- Office of Dietary Supplements. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminC-HealthProfessional/>
249. Nazıroğlu M, Akkuş S, Soyupek F, Yalman K, Çelik Ö, Eriş S, et al. Vitamins C and E treatment combined with exercise modulates oxidative stress markers in blood of patients with fibromyalgia: a controlled clinical pilot study. *Stress Amst Neth*. nov 2010;13(6):498-505.
250. Le microbiote intestinal, acteur clé de la santé [Internet]. PiLeJe. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/microbiote-intestinal-acteur-sante>
251. Roman P, Estévez AF, Miras A, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Vivas AB, et al. A Pilot Randomized Controlled Trial to Explore Cognitive and Emotional Effects of Probiotics in Fibromyalgia. *Sci Rep*. 19 juill 2018;8(1):10965.
252. Roman P, Carrillo-Trabalón F, Sánchez-Labraca N, Cañadas F, Estévez AF, Cardona D. Are probiotic treatments useful on fibromyalgia syndrome or chronic fatigue syndrome patients? A systematic review. *Benef Microbes*. 15 juin 2018;9(4):603-11.
253. Schlienger J-L, Monnier L. Acides gras oméga 3 : une trop belle histoire encore en quête de preuves. *Médecine Mal Métaboliques*. 1 oct 2020;14(6):567-75.
254. Calder PC. Omega-3 fatty acids and inflammatory processes: from molecules to man. *Biochem Soc Trans*. 15 oct 2017;45(5):1105-15.
255. Grosso G, Galvano F, Marventano S, Malaguarnera M, Bucolo C, Drago F, et al. Omega-3 fatty acids and depression: scientific evidence and biological mechanisms. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014:313570.
256. Les acides gras oméga 3 [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-acides-gras-om%C3%A9ga-3>
257. Nutrition [Internet]. World Health Organisation. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.who.int/topics/nutrition/fr/>

258. Nutrition et santé [Internet]. Inserm - La science pour la santé. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/nutrition-et-sante>
259. Les protéines [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/proteines.html>
260. Les glucides : de l'énergie facilement utilisable [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/corps-aliments/glucides-energie.html>
261. Les lipides [Internet]. Anses - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-lipides>
262. Fiolet T, Srour B, Sellem L, Kesse-Guyot E, Allès B, Méjean C, et al. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*. 14 févr 2018;360:k322.
263. Consommation d'aliments ultra-transformés et risque de maladies cardiovasculaires [Internet]. Salle de presse | Inserm. 2019 [cité 16 juin 2021]. Disponible sur: <https://presse.inserm.fr/consommation-daliments-ultra-transformes-et-risque-de-maladies-cardiovasculaires/35086/>
264. Ducrotté P. REGIME PAUVRE EN SUCRES FERMENTESCIBLES LES « FODMAPs ». :3.
265. Niittynen L, Kajander K, Korpela R. Galacto-oligosaccharides and bowel function. *Scand J Food Nutr*. juin 2007;51(2):62-6.
266. Mannitol Plus Sorbitol - an overview [Internet]. Science Direct. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/pharmacology-toxicology-and-pharmaceutical-science/mannitol-plus-sorbitol>
267. Böhn L, Störsrud S, Liljebo T, Collin L, Lindfors P, Törnblom H, et al. Diet low in FODMAPs reduces symptoms of irritable bowel syndrome as well as traditional dietary advice: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. nov 2015;149(6):1399-1407.e2.
268. Marum AP, Moreira C, Saraiva F, Tomas-Carus P, Sousa-Guerreiro C. A low fermentable oligo-di-mono saccharides and polyols (FODMAP) diet reduced pain and improved daily life in fibromyalgia patients. *Scand J Pain*. oct 2016;13:166-72.
269. Gota CE, Kaouk S, Wilke WS. Fibromyalgia and Obesity: The Association Between Body Mass Index and Disability, Depression, History of Abuse, Medications, and Comorbidities. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis*. sept 2015;21(6):289-95.
270. Font Gayà T, Bordoy Ferrer C, Juan Mas A, Seoane-Mato D, Álvarez Reyes F, Delgado Sánchez M, et al. Prevalence of fibromyalgia and associated factors in Spain. *Clin Exp Rheumatol*. févr 2020;38 Suppl 123(1):47-52.
271. Marum AP, Moreira C, Tomas-Carus P, Saraiva F, Guerreiro CS. A low fermentable oligo-di-mono-saccharides and polyols (FODMAP) diet is a balanced therapy for fibromyalgia with nutritional and symptomatic benefits. *Nutr Hosp*. 5 juin 2017;34(3):667-74.
272. Jouët P, Morel N. Régime pauvre en FODMAPS, ce que doivent savoir les nutritionnistes. *Nutr Clin Métabolisme*. 1 sept 2019;33(3):199-204.
273. Besoins nutritionnels [Internet]. Université Numérique Virtuelle francophone. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: [http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition\\_18/site/html/2.html](http://campus.cerimes.fr/nutrition/enseignement/nutrition_18/site/html/2.html)
274. Les recommandations nutritionnelles de 18 à 75 ans [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/sante/nutrition/equilibre-alimentaire-adulte/recommandations-nutritionnelles-adulte.html>
275. L'Assiette Santé (French – Canada) [Internet]. Harvard T.H. CHAN. 2015 [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: [https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/french\\_canada/](https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/healthy-eating-plate/translations/french_canada/)
276. Shapiro JR, Anderson DA, Danoff-Burg S. A pilot study of the effects of behavioral weight loss treatment on fibromyalgia symptoms. *J Psychosom Res*. nov 2005;59(5):275-82.

277. Senna MK, Sallam RA-ER, Ashour HS, Elarman M. Effect of weight reduction on the quality of life in obese patients with fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial. *Clin Rheumatol.* nov 2012;31(11):1591-7.
278. Okifuji A, Donaldson GW, Barck L, Fine PG. Relationship between fibromyalgia and obesity in pain, function, mood, and sleep. *J Pain.* déc 2010;11(12):1329-37.
279. Larpin C, Wozniak H, Genton L, Serratrice J. Alimentations végétariennes et véganes : quelles conséquences sur la santé? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2019 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2019/revue-medicale-suisse-667/alimentations-vegetariennes-et-veganes-quelles-consequences-sur-la-sante>
280. Melina V, Craig W, Levin S. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Vegetarian Diets. *J Acad Nutr Diet.* 1 déc 2016;116(12):1970-80.
281. Høstmark AT, Lystad E, Vellar OD, Hovi K, Berg JE. Reduced plasma fibrinogen, serum peroxides, lipids, and apolipoproteins after a 3-week vegetarian diet. *Plant Foods Hum Nutr Dordr Neth.* janv 1993;43(1):55-61.
282. Kaartinen K, Lammi K, Hypen M, Nenonen M, Hanninen O, Rauma AL. Vegan diet alleviates fibromyalgia symptoms. *Scand J Rheumatol.* 2000;29(5):308-13.
283. Hänninen null, Kaartinen K, Rauma AL, Nenonen M, Törrönen R, Häkkinen AS, et al. Antioxidants in vegan diet and rheumatic disorders. *Toxicology.* 30 nov 2000;155(1-3):45-53.
284. Donaldson MS, Speight N, Loomis S. Fibromyalgia syndrome improved using a mostly raw vegetarian diet: an observational study. *BMC Complement Altern Med.* 2001;1:7.
285. Martínez-Rodríguez A, Leyva-Vela B, Martínez-García A, Nadal-Nicolás Y. [Effects of lacto-vegetarian diet and stabilization core exercises on body composition and pain in women with fibromyalgia: randomized controlled trial]. *Nutr Hosp.* 1 mars 2018;35(2):392-9.
286. Azad KA, Alam MN, Haq SA, Nahar S, Chowdhury MA, Ali SM, et al. Vegetarian diet in the treatment of fibromyalgia. *Bangladesh Med Res Counc Bull.* août 2000;26(2):41-7.
287. Le gluten des farines — Site des ressources d'ACCES pour enseigner les Sciences de la Vie et de la Terre [Internet]. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/biodiversite/dossiers-thematiques/poacees/la-domestication-du-double/des-propositions-dactivites-pour-ce-theme/comparaison-des-bles-actuels/le-gluten-des-farines>
288. Abadie V. Atrophie villositaire intestinale dans un nouveau modèle murin de la maladie cœliaque. *médecine/sciences.* 1 nov 2020;36(11):969-72.
289. Coattrevec Y, Harr T, Pichard C, Nendaz M. Bienfaits du régime sans gluten : mythe ou réalité ? [Internet]. *Revue Médicale Suisse.* 2015 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-490/bienfaits-du-regime-sans-gluten-mythe-ou-realite>
290. Comprendre l'intolérance au gluten ou maladie cœliaque [Internet]. *ameli.fr.* [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/intolerance-gluten-maladie-coeliaque/definition-causes-facteurs-favorisants>
291. Rodrigo L, Blanco I, Bobes J, de Serres FJ. Effect of one year of a gluten-free diet on the clinical evolution of irritable bowel syndrome plus fibromyalgia in patients with associated lymphocytic enteritis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 27 août 2014;16(4):421.
292. Volta U. Gluten-free diet in the management of patients with irritable bowel syndrome, fibromyalgia and lymphocytic enteritis. *Arthritis Res Ther.* 23 déc 2014;16(6):505.
293. Isasi C, Colmenero I, Casco F, Tejerina E, Fernandez N, Serrano-Vela JI, et al. Fibromyalgia and non-celiac gluten sensitivity: a description with remission of fibromyalgia. *Rheumatol Int.* nov 2014;34(11):1607-12.
294. Slim M, Calandre EP, Garcia-Leiva JM, Rico-Villademoros F, Molina-Barea R, Rodriguez-Lopez CM, et al. The Effects of a Gluten-free Diet Versus a Hypocaloric Diet Among Patients With Fibromyalgia Experiencing Gluten Sensitivity-like Symptoms: A Pilot, Open-Label Randomized Clinical Trial. *J Clin Gastroenterol.* juill 2017;51(6):500-7.

295. La diète méditerranéenne [Internet]. UNESCO. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://ich.unesco.org/fr/listes>
296. Le régime méditerranéen en pratique [Internet]. Assurance Prévention. 2020 [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.assurance-prevention.fr/regime-mediterraneen.html>
297. Puel C, Coxam V, Davicco M-J. Régime méditerranéen et ostéoporose. *médecine/sciences*. 1 août 2007;23(8-9):756-60.
298. Régime méditerranéen en prévention cardiovasculaire : oui, mais avec de l'huile d'olive et des noix ! [Internet]. VIDAL. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/5911-regime-mediterraneen-en-prevention-cardiovasculaire-oui-mais-avec-de-l-huile-d-olive-et-des-noix.html>
299. Correa-Rodríguez M, El Mansouri-Yachou J, Tapia-Haro RM, Molina F, Rus A, Rueda-Medina B, et al. Mediterranean Diet, Body Composition, and Activity Associated With Bone Health in Women With Fibromyalgia Syndrome. *Nurs Res*. oct 2019;68(5):358-64.
300. Martínez-Rodríguez A, Rubio-Arias JÁ, Ramos-Campo DJ, Reche-García C, Leyva-Vela B, Nadal-Nicolás Y. Psychological and Sleep Effects of Tryptophan and Magnesium-Enriched Mediterranean Diet in Women with Fibromyalgia. *Int J Environ Res Public Health*. 26 mars 2020;17(7).
301. Henry-Unaeze HN. Update on food safety of monosodium l-glutamate (MSG). *Pathophysiology*. 1 déc 2017;24(4):243-9.
302. Holton KF, Taren DL, Thomson CA, Bennett RM, Jones KD. The effect of dietary glutamate on fibromyalgia and irritable bowel symptoms. *Clin Exp Rheumatol*. déc 2012;30(6 Suppl 74):10-7.
303. Vellisca MY, Latorre JI. Monosodium glutamate and aspartame in perceived pain in fibromyalgia. *Rheumatol Int*. juill 2014;34(7):1011-3.
304. La mélatonine, pour quoi faire ? [Internet]. Académie Nationale de Médecine. [cité 29 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/la-melatonine-pour-quoi-faire/>
305. Hemati K, Amini Kadijani A, Sayehmiri F, Mehrzadi S, Zabihyeganeh M, Hosseinzadeh A, et al. Melatonin in the treatment of fibromyalgia symptoms: A systematic review. *Complement Ther Clin Pract*. févr 2020;38:101072.
306. Citera G, Arias MA, Maldonado-Cocco JA, Lázaro MA, Rosemffet MG, Brusco LI, et al. The effect of melatonin in patients with fibromyalgia: a pilot study. *Clin Rheumatol*. 2000;19(1):9-13.
307. Castaño MY, Garrido M, Rodríguez AB, Gómez MÁ. Melatonin Improves Mood Status and Quality of Life and Decreases Cortisol Levels in Fibromyalgia. *Biol Res Nurs*. janv 2019;21(1):22-9.
308. de Zanette SA, Vercelino R, Laste G, Rozisky JR, Schwertner A, Machado CB, et al. Melatonin analgesia is associated with improvement of the descending endogenous pain-modulating system in fibromyalgia: a phase II, randomized, double-dummy, controlled trial. *BMC Pharmacol Toxicol*. 23 juill 2014;15:40.
309. Hussain SA-R, Al-Khalifa II, Jasim NA, Gorial FI. Adjuvant use of melatonin for treatment of fibromyalgia. *J Pineal Res*. 2011;50(3):267-71.
310. Mazat J-P, Ransac S. Le complexe bc1 de la chaîne respiratoire mitochondriale fonctionne selon l'hypothèse du cycle Q de Mitchell - La preuve par une approche stochastique ? *médecine/sciences*. 1 déc 2010;26(12):1079-86.
311. Antioxydants essentiels : le Coenzyme Q10 [Internet]. Nutralica. [cité 17 juin 2021]. Disponible sur: <https://www.nutralica.eu/dossiers-scientifiques/antioxydants-essentiels-le-coenzyme-q10.html>
312. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 20 oct 2013;19(12):1356-61.
313. Sawaddiruk P, Apaijai N, Paiboonworachat S, Kaewchur T, Kasitanon N, Jaiwongkam T, et al. Coenzyme Q10 supplementation alleviates pain in pregabalin-treated fibromyalgia patients

- via reducing brain activity and mitochondrial dysfunction. *Free Radic Res.* août 2019;53(8):901-9.
314. Décret n°2006-352 du 20 mars 2006 relatif aux compléments alimentaires. 2006-352 mars 20, 2006.
  315. Bertin P, Barmaki M, Fardellone P, Nizard J, Giniès P, Conrozier T, et al. PE.Di-008 - Étude multicentrique, prospective, contrôlée comparant un traitement de phytothérapie (CAF-19.01) à un complément alimentaire et un bras non supplémenté chez des patientes souffrant de fibromyalgie. *Rev Rhum.* 1 nov 2016;83:A166.
  316. ▷ Fibromyalgine® Classique 2 mois- Améliore la qualité générale de vie [Internet]. Labrha. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.boutique-labrha.com/fr/fibromyalgine-classique/10-fibromyalgine-classique.html>
  317. Phytothérapie : Gingembre [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/gingembre-zingiber-officinalis.html>
  318. van Breemen RB, Tao Y, Li W. Cyclooxygenase-2 inhibitors in ginger (*Zingiber officinale*). *Fitoterapia.* janv 2011;82(1):38-43.
  319. Tripathi S, Maier KG, Bruch D, Kittur DS. Effect of 6-gingerol on pro-inflammatory cytokine production and costimulatory molecule expression in murine peritoneal macrophages. *J Surg Res.* avr 2007;138(2):209-13.
  320. Pasupuleti VR, Sammugam L, Ramesh N, Gan SH. Honey, Propolis, and Royal Jelly: A Comprehensive Review of Their Biological Actions and Health Benefits. *Oxid Med Cell Longev.* 2017;2017:1259510.
  321. Vitamine C - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/vitamine-c-acide-ascorbique.html>
  322. Reine des prés : La plante de l'articulation gonflée ! [Internet]. PiLeJe. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/reine-pres>
  323. Passiflore - Phytothérapie [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/phytotherapie-plantes/passiflore-passiflora-incarnata.html>
  324. Rombi M, Robert D. *Le Dictionnaire des plantes médicinales.* Alpen. 2015. 824 p.
  325. Métabolismes des Catécholamines [Internet]. Médecine Sorbonne Université. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/MMbioch/POLY.Chp.1.html>
  326. Présentation | Site de l'association FibromyalgieSOS [Internet]. FibromyalgieSOS. 2011 [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://fibromyalgiesos.fr/lassociation/presentation/>
  327. Comment bien choisir son magnésium ? [Internet]. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/quel-magnesium-choisir>
  328. Quelle forme de magnésium choisir ? [Internet]. Laboratoires COPMED. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.copmed.fr/fr/content/92-quelle-forme-de-magnesium-choisir->
  329. Pouteau E, Kabir-Ahmadi M, Noah L, Mazur A, Dye L, Hellhammer J, et al. Superiority of magnesium and vitamin B6 over magnesium alone on severe stress in healthy adults with low magnesemia: A randomized, single-blind clinical trial. *PLoS One.* 2018;13(12):e0208454.
  330. Eisinger J, Dagorn J. Vitamin B6 and magnesium. *Magnesium.* 1986;5(1):27-32.
  331. Vitamine B6 : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. PiLeJe. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-vitamine-b6>
  332. Taurine - Complément alimentaire [Internet]. VIDAL. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/taurine.html>
  333. Savoye G. Absorption intestinale et métabolisme du fer. :5.
  334. Fer : Rôle, Références Nutritionnelles, Sources & Apports [Internet]. PiLeJe. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/definition-fer>

335. Herran OF, Bermúdez JN, Del Pilar Zea M. Red meat and egg intake and serum ferritin concentrations in Colombian children: results of a population survey, ENSIN-2015. *J Nutr Sci* [Internet]. 2020 [cité 17 juin 2021];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103465/>
336. Dawson-Hughes B, Harris SS, Lichtenstein AH, Dolnikowski G, Palermo NJ, Rasmussen H. Dietary fat increases vitamin D-3 absorption. *J Acad Nutr Diet*. févr 2015;115(2):225-30.
337. Tiegna H. Enjeux sanitaires du cannabis. Senat. 2019.
338. Griffonia : La plante des troubles de l'humeur et du comportement [Internet]. PiLeJe. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/griffonia>
339. Rhodiole : La plante de la résistance et de l'adaptation [Internet]. PiLeJe. [cité 30 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.pileje.fr/revue-sante/rhodiole>
340. Liu W-R, Qiao W-L, Liu Z-Z, Wang X-H, Jiang R, Li S-Y, et al. Gaultheria: Phytochemical and pharmacological characteristics. *Mol Basel Switz*. 30 sept 2013;18(10):12071-108.
341. Chamberlain CA, Hatch M, Garrett TJ. Metabolomic profiling of oxalate-degrading probiotic *Lactobacillus acidophilus* and *Lactobacillus gasseri*. *PLoS One*. 2019;14(9):e0222393.
342. Thomas M, Langella P, Neyrolles O. *Lactobacillus acidophilus*, un futur outil thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ? médecine/sciences. 1 août 2015;31(8-9):715-7.
343. Dube Y, Khan A, Marimani M, Ahmad A. *Lactobacillus rhamnosus* cell-free extract targets virulence and antifungal drug resistance in *Candida albicans*. *Can J Microbiol*. déc 2020;66(12):733-47.
344. Capurso L. Thirty Years of *Lactobacillus rhamnosus* GG: A Review. *J Clin Gastroenterol*. mars 2019;53 Suppl 1:S1-41.
345. Allen AP, Clarke G, Cryan JF, Quigley EMM, Dinan TG. *Bifidobacterium infantis* 35624 and other probiotics in the management of irritable bowel syndrome. Strain specificity, symptoms, and mechanisms. *Curr Med Res Opin*. juill 2017;33(7):1349-51.
346. Bures J, Cyraný J, Kohoutová D, Förstl M, Rejchrt S, Kvetina J, et al. Small intestinal bacterial overgrowth syndrome. *World J Gastroenterol*. 28 juin 2010;16(24):2978-90.
347. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol*. oct 2019;10(10):e00078.
348. Pimentel M, Wallace D, Hallegua D, Chow E, Kong Y, Park S, et al. A link between irritable bowel syndrome and fibromyalgia may be related to findings on lactulose breath testing. *Ann Rheum Dis*. avr 2004;63(4):450-2.
349. Didari T, Mozaffari S, Nikfar S, Abdollahi M. Effectiveness of probiotics in irritable bowel syndrome: Updated systematic review with meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 14 mars 2015;21(10):3072-84.
350. Zhong C, Qu C, Wang B, Liang S, Zeng B. Probiotics for Preventing and Treating Small Intestinal Bacterial Overgrowth: A Meta-Analysis and Systematic Review of Current Evidence. *J Clin Gastroenterol*. avr 2017;51(4):300-11.
351. Rao SSC, Rehman A, Yu S, Andino NM de. Brain fogginess, gas and bloating: a link between SIBO, probiotics and metabolic acidosis. *Clin Transl Gastroenterol*. 19 juin 2018;9(6):162.
352. Seignalet J. Soigner par l'alimentation. Rocher. 2017. 200 p. (Equilibre).
353. Brooke-Taylor S, Dwyer K, Woodford K, Kost N. Systematic Review of the Gastrointestinal Effects of A1 Compared with A2  $\beta$ -Casein. *Adv Nutr Bethesda Md*. sept 2017;8(5):739-48.

## ANNEXE

# Fibromyalgie : Nutrition et Micronutrition

Bonjour,

Dans le cadre de ma thèse de pharmacie axée sur l'intérêt de la nutrition et de la micronutrition pour les patients fibromyalgiques, je réalise un questionnaire pour enrichir mes données quant aux habitudes des patients hors cadre d'étude.

Ce questionnaire totalement anonyme s'adresse aux patients diagnostiqués fibromyalgiques et ne vous prendra que quelques minutes pour être complété.

Je vous remercie d'avance pour votre contribution,

Marine.

**\*Obligatoire**

1. Présentation : quel est votre âge (ans)? \*

---

2. Présentation : quel est votre taille (cm) ? \*

---

3. Présentation : quel est votre poids (kg) ? \*

---

4. Vous êtes ? \*

*Une seule réponse possible.*

Un homme

Une femme

5. Avez-vous une activité physique : \*

*Une seule réponse possible.*

- Intense  
 Moyenne  
 Sédentaire

6. Quelle est l'intensité de votre fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Sévère  
 Modérée  
 Légère

#### Fibromyalgie : Nutrition et Micronutrition

7. Présentation : quel est votre âge (ans) ? \*

---

8. Présentation : quel est votre taille (cm) ? \*

---

9. Présentation : quel est votre poids (kg) ? \*

---

10. Vous êtes ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Un homme  
 Une femme

11. Avez-vous une activité physique : \*

*Une seule réponse possible.*

- Intense
- Moyenne
- Sédentaire

12. Quelle est l'intensité de votre fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Sévère
- Modérée
- Légère

#### Habitudes alimentaires

13. Avant votre diagnostic, vous aviez : \*

*Une seule réponse possible.*

- Un régime alimentaire équilibré : alimentation variée avec fruits, légumes, féculents, peu de produits sucrés, salés ou gras
- Un régime alimentaire plutôt équilibré avec consommation de produit sucré, salés et gras plusieurs fois dans le mois
- Un régime alimentaire peu équilibré avec des excès de temps en temps
- Un régime alimentaire industriel : consommation régulière de plats préparés, fast food, soda...

14. Votre alimentation a-t-elle changé après le diagnostic ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

15. Après votre diagnostic, votre alimentation correspond à : \*

*Une seule réponse possible.*

- Un régime alimentaire équilibré : alimentation variée avec fruits, légumes, féculents, peu de produits sucrés, salés ou gras
- Un régime alimentaire plutôt équilibré avec consommation de produit sucré, salés et gras plusieurs fois dans le mois
- Un régime alimentaire peu équilibré avec des excès de temps en temps
- Un régime alimentaire industriel : consommation régulière de plats préparés, fast food, soda...

16. Pensez vous que l'alimentation peut avoir un effet bénéfique sur vos symptômes ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Pas d'avis

17. Pensez-vous que les compléments alimentaires peuvent avoir un effet bénéfique sur vos symptômes ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Pas d'avis

**Micronutrition**

La micronutrition correspond à l'étude de l'équilibre des micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments, acides aminés, ...)

18. Avez-vous déjà entendu parler de la micronutrition ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

19. Avant l'apparition de la fibromyalgie, utilisiez-vous des compléments alimentaires ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

Utilisation compléments alimentaires

20. Dans quel but utilisiez-vous ces compléments alimentaires? \*

---

Micronutrition et compléments alimentaires

21. Avez-vous déjà enrichi votre alimentation ou utilisé des compléments alimentaires avec un ou plusieurs des éléments suivants ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Magnésium
- Fer
- Zinc
- Sélénium
- Vitamine B12
- Vitamine D
- Vitamine E
- Oméga 3
- Coenzyme Q10
- Mélatonine
- Aucun

Autre :  \_\_\_\_\_

22. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Jamais utilisé

#### Micronutrition et compléments alimentaires

23. Précisez pour chaque éléments cochés précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

24. Les effets bénéfiques ont-ils persisté après arrêt de la supplémentation ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui, sur une longue période
- Oui, sur une courte période
- Non
- N'a pas arrêté la supplémentation

#### Micronutrition

25. Présentez vous le syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

26. Avez vous des troubles digestifs autres? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

27. Si oui, précisez ces troubles digestifs

---

#### Micronutrition

28. Avez-vous déjà utilisé ces produits pour améliorer vos symptômes ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Probiotiques : produits utilisés pour rééquilibrer la flore intestinale, souvent conseillés lors de prise d'antibiotique par exemple
- Prébiotiques : produits utiliser pour stimuler la flore intestinale, nourrir le microbiote
- Jamais

29. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Jamais utilisé

#### Prébiotiques et Probiotiques

30. Précisez pour chaque éléments cochés précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

31. Les effets bénéfiques ont-ils persisté après arrêt de la prise de ces produits ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui, sur une longue période
- Oui, sur une courte période
- Non
- N'a pas arrêté la supplémentation

## Prébiotiques et Probiotiques

32. Quelle est votre niveau de consommation de produits fermentés : fromages, yaourts, kéfir, chou fermenté, produits fermenté au soja, kombucha ... ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidien  
 Plusieurs fois par semaines  
 Plusieurs fois par mois  
 Occasionnelle  
 Jamais

33. Y avez vous trouvé un intérêt? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non  
 N'en consomme pas

34. Si oui, pouvez vous préciser?

---

---

---

---

---

## Compléments alimentaires pour la fibromyalgie

35. Il est possible de trouver des compléments alimentaires qui se disent « spécifiques pour la fibromyalgie », en avez-vous déjà utilisés ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

### Compléments alimentaires pour la fibromyalgie

36. Précisez le(s) nom(s) de ce(s) complément(s) :

---

---

---

---

---

37. Avez vous vu constaté des effets bénéfiques sur les symptômes liés à la fibromyalgie? \*

*Une seule réponse possible.*

Amélioration Importante : quasi disparition de certains symptômes

Amélioration Moyenne : réduction de moitié certains symptômes

Amélioration Légère : légère réduction de certains symptômes

Néant : aucune amélioration

38. Si oui, pouvez vous préciser ces effets bénéfiques et à quel complément ils étaient liés :

---

---

---

---

---

## Nutrition

39. Vous a-t-on déjà proposé un régime spécifiquement pour la fibromyalgie? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

40. Avez-vous suivis certains de ces régimes alimentaires ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Régime faible en FODMAP (Fermentable Olig-, Di-, Monosaccharides and Polyols)  
 Régime méditerranéen  
 Régime hypocalorique  
 Régime sans glutamate  
 Régime hypotoxique du Dr Seignalet  
 Aucun de ces régimes

Autre :  \_\_\_\_\_

41. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non  
 Jamais suivis ces régimes

## Nutrition

42. Précisez pour chaque régime coché précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

43. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

44. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec un de ces régimes? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

45. Si oui, pouvez vous préciser lesquels et avec quel régime :

---

---

---

---

---

Nutrition

46. Votre niveau de consommation de viande a-t-il changé après le diagnostic de la fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

47. A quelle fréquence en consommez vous ? (viande et poisson) \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidiennement  
 3 à 5 jours dans la semaine  
 1 ou 2 jours dans la semaine  
 Quelques fois par mois  
 Quelques fois par an  
 Jamais

48. Votre niveau de consommation de laitages a-t-il changé après le diagnostic de la fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

49. A quelle fréquence en consommez vous ? (laitages) \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidiennement
- 3 à 5 jours dans la semaine
- 1 ou 2 jours dans la semaine
- Quelques fois par mois
- Quelques fois par an
- Jamais

50. Avez-vous déjà suivis un de ces régimes? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Régime végétarien : pas de consommation de viande ni poisson, mais produits laitier, œufs et miel autorisés
- Régime pesco-végétarien : pas de consommation de viande, mais poisson, œufs, laitages et miel autorisés
- Régime végétalien: aucune consommation de produits animaux : ni viande, ni poisson, ni lait, ni miel
- Aucun de ces régimes

51. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non
- Aucun de ces régimes a été suivi

Nutrition

52. Précisez pour chaque régime coché précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

53. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

54. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec un de ces régimes? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

55. Si oui, pouvez vous préciser lesquels et avec quel régime :

---

---

---

---

---

Nutrition

56. Présentez vous une de ces pathologies justifiant le suivis d'un régime sans gluten ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Maladie cœliaque
- Sensibilité au gluten non cœliaque
- Allergie au blé
- Aucun

Autre :  \_\_\_\_\_

57. Avez vous déjà suivis un régime sans gluten ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

## Nutrition

58. Précisez quels étaient ces effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : : \*

---

---

---

---

---

59. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

60. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec ce régime sans gluten ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

61. Si oui, pouvez vous préciser lesquels :

---

---

---

---

---

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire

Habitudes alimentaires

62. Avant votre diagnostic, vous aviez : \*

*Une seule réponse possible.*

Un régime alimentaire équilibré : alimentation variée avec fruits, légumes, féculents, peu de produits sucrés, salés ou gras

Un régime alimentaire plutôt équilibré avec consommation de produit sucré, salés et gras plusieurs fois dans le mois

Un régime alimentaire peu équilibré avec des excès de temps en temps

Un régime alimentaire industriel : consommation régulière de plats préparés, fast food, soda...

63. Votre alimentation a-t-elle changé après le diagnostic ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

64. Après votre diagnostic, votre alimentation correspond à : \*

*Une seule réponse possible.*

Un régime alimentaire équilibré : alimentation variée avec fruits, légumes, féculents, peu de produits sucrés, salés ou gras

Un régime alimentaire plutôt équilibré avec consommation de produit sucré, salés et gras plusieurs fois dans le mois

Un régime alimentaire peu équilibré avec des excès de temps en temps

Un régime alimentaire industriel : consommation régulière de plats préparés, fast food, soda...

65. Pensez vous que l'alimentation peut avoir un effet bénéfique sur vos symptômes ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

Pas d'avis

66. Pensez-vous que les compléments alimentaires peuvent avoir un effet bénéfique sur vos symptômes ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

Pas d'avis

## Micronutrition

La micronutrition correspond à l'étude de l'équilibre des micronutriments (vitamines, minéraux, oligo-éléments, acides aminés, ...)

67. Avez-vous déjà entendu parler de la micronutrition ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

68. Avant l'apparition de la fibromyalgie, utilisiez-vous des compléments alimentaires ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui *Passer à la question 69*

Non *Passer à la question 70*

### Utilisation compléments alimentaires

69. Dans quel but utilisiez-vous ces compléments alimentaires? \*

---

### Micronutrition et compléments alimentaires

70. Avez-vous déjà enrichi votre alimentation ou utilisé des compléments alimentaires avec un ou plusieurs des éléments suivants ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Magnésium
- Fer
- Zinc
- Sélénium
- Vitamine B12
- Vitamine D
- Vitamine E
- Oméga 3
- Coenzyme Q10
- Mélatonine
- Aucun

Autre :  \_\_\_\_\_

71. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 72*
- Non    *Passer à la question 74*
- Jamais utilisé    *Passer à la question 74*

#### Micronutrition et compléments alimentaires

72. Précisez pour chaque éléments cochés précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

73. Les effets bénéfiques ont-ils persisté après arrêt de la supplémentation ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui, sur une longue période
- Oui, sur une courte période
- Non
- N'a pas arrêté la supplémentation

#### Micronutrition

74. Présentez vous le syndrome de l'intestin irritable, côlon irritable? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

75. Avez vous des troubles digestifs autres? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

76. Si oui, précisez ces troubles digestifs

---

#### Micronutrition

77. Avez-vous déjà utilisé ces produits pour améliorer vos symptômes ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Probiotiques : produits utilisés pour rééquilibrer la flore intestinale, souvent conseillés lors de prise d'antibiotique par exemple
- Prébiotiques : produits utiliser pour stimuler la flore intestinale, nourrir le microbiote
- Jamais

78. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 79*
- Non    *Passer à la question 81*
- Jamais utilisé    *Passer à la question 81*

#### Prébiotiques et Probiotiques

79. Précisez pour chaque éléments cochés précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

80. Les effets bénéfiques ont-ils persisté après arrêt de la prise de ces produits ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui, sur une longue période
- Oui, sur une courte période
- Non
- N'a pas arrêté la supplémentation

## Prébiotiques et Probiotiques

81. Quelle est votre niveau de consommation de produits fermentés : fromages, yaourts, kéfir, chou fermenté, produits fermenté au soja, kombucha ... ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidien  
 Plusieurs fois par semaines  
 Plusieurs fois par mois  
 Occasionnelle  
 Jamais

82. Y avez vous trouvé un intérêt? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non  
 N'en consomme pas

83. Si oui, pouvez vous préciser?

---

---

---

---

---

## Compléments alimentaires pour la fibromyalgie

84. Il est possible de trouver des compléments alimentaires qui se disent « spécifiques pour la fibromyalgie », en avez-vous déjà utilisés ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 85*
- Non    *Passer à la question 88*

### Compléments alimentaires pour la fibromyalgie

85. Précisez le(s) nom(s) de ce(s) complément(s) :

---

---

---

---

---

86. Avez vous vu constaté des effets bénéfiques sur les symptômes liés à la fibromyalgie? \*

*Une seule réponse possible.*

- Amélioration Importante : quasi disparition de certains symptômes
- Amélioration Moyenne : réduction de moitié certains symptômes
- Amélioration Légère : légère réduction de certains symptômes
- Néant : aucune amélioration

87. Si oui, pouvez vous préciser ces effets bénéfiques et à quel complément ils étaient liés :

---

---

---

---

---

## Nutrition

88. Vous a-t-on déjà proposé un régime spécifiquement pour la fibromyalgie? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

89. Avez-vous suivis certains de ces régimes alimentaires ? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Régime faible en FODMAP (Fermentable Olig-, Di-, Monosaccharides and Polyols)  
 Régime méditerranéen  
 Régime hypocalorique  
 Régime sans glutamate  
 Régime hypotoxique du Dr Seignalet  
 Aucun de ces régimes

Autre :  \_\_\_\_\_

90. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 91*  
 Non    *Passer à la question 95*  
 Jamais suivis ces régimes    *Passer à la question 95*

91. Précisez pour chaque régime coché précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

92. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

93. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec un de ces régimes? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

94. Si oui, pouvez vous préciser lesquels et avec quel régime :

---

---

---

---

---

**Nutrition**

95. Votre niveau de consommation de viande a-t-il changé après le diagnostic de la fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

96. A quelle fréquence en consommez vous ? (viande et poisson) \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidiennement  
 3 à 5 jours dans la semaine  
 1 ou 2 jours dans la semaine  
 Quelques fois par mois  
 Quelques fois par an  
 Jamais

97. Votre niveau de consommation de laitages a-t-il changé après le diagnostic de la fibromyalgie ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui  
 Non

98. A quelle fréquence en consommez vous ? (laitages) \*

*Une seule réponse possible.*

- Quotidiennement
- 3 à 5 jours dans la semaine
- 1 ou 2 jours dans la semaine
- Quelques fois par mois
- Quelques fois par an
- Jamais

99. Avez-vous déjà suivis un de ces régimes? (cochez la ou les réponses) \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Régime végétarien : pas de consommation de viande ni poisson, mais produits laitier, œufs et miel autorisés
- Régime pesco-végétarien : pas de consommation de viande, mais poisson, œufs, laitages et miel autorisés
- Régime végétalien: aucune consommation de produits animaux : ni viande, ni poisson, ni lait, ni miel
- Aucun de ces régimes

100. Si oui, avez vous eu des effets bénéfiques sur vos symptômes liés à la fibromyalgie ? (Si non, cochez la 3ème proposition) \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui    *Passer à la question 101*
- Non    *Passer à la question 105*
- Aucun de ces régimes a été suivi    *Passer à la question 105*

**Nutrition**

101. Précisez pour chaque régime coché précédemment quels étaient les effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

102. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

103. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec un de ces régimes? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

104. Si oui, pouvez vous préciser lesquels et avec quel régime :

---

---

---

---

---

Nutrition

105. Présentez vous une de ces pathologies justifiant le suivis d'un régime sans gluten ? \*

*Plusieurs réponses possibles.*

- Maladie cœliaque
- Sensibilité au gluten non cœliaque
- Allergie au blé
- Aucun

Autre :  \_\_\_\_\_

106. Avez vous déjà suivis un régime sans gluten ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui *Passer à la question 107*
- Non *Passer à la section 38 (Merci d'avoir répondu à ce questionnaire).*

## Nutrition

107. Précisez quels étaient ces effets bénéfiques et leur intensité d'amélioration (forte, moyenne, faible, néant) : \*

---

---

---

---

---

108. Avez-vous observé une perte de poids ? \*

*Une seule réponse possible.*

- Oui
- Non

109. Avez-vous vu l'apparition d'effets indésirables avec ce régime sans gluten ? \*

*Une seule réponse possible.*

Oui

Non

110. Si oui, pouvez vous préciser lesquels :

---

---

---

---

---

Merci d'avoir répondu à ce questionnaire

---

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google.

Google Forms

## SERMENT DE GALIEN

*Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :*

- ❖ *D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.*
- ❖ *D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- ❖ *De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.*
- ❖ *En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.*