



**HAL**  
open science

# Syndrome fibromyalgique : vers la catégorisation de sous-groupes

Nicolas Macian

► **To cite this version:**

Nicolas Macian. Syndrome fibromyalgique : vers la catégorisation de sous-groupes. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Clermont Auvergne, 2023. Français. NNT : 2023UCFA0060 . tel-04433514

**HAL Id: tel-04433514**

**<https://theses.hal.science/tel-04433514v1>**

Submitted on 2 Feb 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

ÉCOLE DOCTORALE  
DES SCIENCES DE LA VIE, SANTÉ, AGRONOMIE, ENVIRONNEMENT  
CLERMONT-FERRAND

*Thèse*

Présentée à l'Université Clermont Auvergne,  
Faculté de Médecine et de Pharmacie de Clermont-Ferrand

Pour l'obtention du grade de **DOCTEUR D'UNIVERSITÉ** (Décret du 5 juillet 1984)  
**Spécialité « Biologie Santé »**

**Par Monsieur Nicolas MACIAN**

Plateforme d'Investigation Clinique / Centre d'Investigation Clinique Inserm 1405,  
Bâtiment 3C, CHU Gabriel Montpied, Clermont-Ferrand

Sous la direction de

**Madame le Professeur Gisèle PICKERING, MD, PhD, DPharm, HDR**

*Syndrome fibromyalgique : vers la catégorisation de sous-groupes*

**Soutenue publiquement le 30/06/2023 devant le jury :**

**Président du jury** du **Professeur Jules DESMEULES** (MD, PhD, HDR),  
Hôpitaux Universitaire / Faculté de Médecine, Genève, Suisse.

**Rapporteurs et examinateurs :** **Docteur Sophie NICOLE** (PhD, HDR, CRHC Inserm),  
Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Équipe Canaux Ioniques - excitabilité neuronale et canalopathies, (Ion channels, neuronal excitability and channelopathies), Inserm U1191, CNRS UMR5203, Université de Montpellier, France.

**Professeur Jules DESMEULES** (MD, PhD, HDR),  
Hôpitaux Universitaire / Faculté de Médecine, Genève, Suisse.

**Examineur :** **Docteur Christian DUALÉ** (MD, PhD, HDR),  
PIC/CIC Inserm 1405, CHU Clermont-Ferrand et Inserm UMR 1107 « Neuro-Dol », Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

**Invité :** **Professeur Claude DUBRAY** (MD, PhD, HDR),  
CHU Clermont-Ferrand, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.

**Directrice de thèse :** **Professeur Gisèle PICKERING** (MD, PhD, DPharm, HDR),  
PIC/CIC Inserm 1405, CHU Clermont-Ferrand et Inserm UMR 1107 « Neuro-Dol », Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France.



À mes parents, Colette et Aurélio-René,

À mes grands-parents, Carmen, Paulette et Aurélio,

À ma sœur, Elise,

À mon frère, Jérémy,

À Marie,

À Flavien,

À Rémy,

À mes amis de longue date.

## REMERCIEMENTS

Je tiens tout d'abord à remercier Madame Gisèle PICKERING, Professeur des Universités, Université Clermont Auvergne, Inserm UMR 1107 « Neurodol », Clermont-Ferrand, et Praticien Hospitalier, PIC/CIC Inserm 1405, CHU de Clermont-Ferrand, pour m'avoir guidé jusqu'ici, pour m'avoir proposé d'être ma directrice de thèse, pour avoir dirigé mes recherches, pour la confiance qu'elle m'a témoignée tout au long de ces années et pour tous ses conseils et remarques constructives. Notre rencontre date de 2008 et je n'oublierai pas comment tu m'as permis de prendre goût à la recherche, merci Gisèle.

Je remercie Madame Sophie Nicole, Docteur d'Université / Chargée de Recherche Inserm à l'Institut de Génomique Fonctionnelle (IGF), Inserm U1191, CNRS UMR5203, de l'Université de Montpellier, pour l'intérêt qu'elle a porté à mes travaux, l'attention dont elle a fait preuve en examinant ce travail, pour l'honneur qu'elle me fait en acceptant d'être rapporteur de mon travail et en participant à ce jury.

Je tiens à remercier Monsieur Jules DESMEULES, Professeur de Pharmacologie et Toxicologie des Hôpitaux Universitaire de Genève, pour son aide apportée au fil des années à travers les comités de thèse, ses remarques qui ont permis d'améliorer la qualité de ce travail, son aide à la formation à la technique de mesure du « Nociception Flexion Reflex », ainsi que pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être rapporteur de mon travail et membre de mon jury.

Je remercie Monsieur Christian DUALÉ, Praticien Hospitalier, PIC/CIC Inserm 1405, CHU de Clermont-Ferrand et Inserm UMR 1107 « Neurodol », Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, pour m'avoir suivi au fil des années à travers les comités de thèse, pour ses conseils et son expérience qui ont permis d'améliorer la qualité de ce travail, ainsi que pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être membre de mon jury.

Je remercie Monsieur Claude DUBRAY, Professeur des Universités Émérite, Université Clermont Auvergne et CHU de Clermont-Ferrand, pour m'avoir offert la chance d'intégrer le Centre de Pharmacologie, devenu Plateforme d'Investigation Clinique du CHU de Clermont-Ferrand et de m'avoir permis de poursuivre mes études en Diplôme d'Université et en Master, ainsi que pour l'honneur qu'il me fait en acceptant d'être membre de mon jury.



Je remercie bien sincèrement Mr Bruno PEREIRA, Docteur d'Université et Biostatisticien à la Délégation à la Recherche Clinique et à l'Innovation du CHU de Clermont-Ferrand et Mr Yoan RENAUD, Docteur d'Université et Biostatisticien à l'Institut de génétique, de reproduction et de développement de la Faculté de Médecine / Pharmacie de Clermont-Ferrand pour leur aide si précieuse pour analyser les données des études intégrées dans ce travail.

Je remercie Madame Yvonne GLOOR, Docteur d'Université et Biologiste des Hôpitaux Universitaire de Genève pour m'avoir suivi au fil des années à travers les comités de thèse, pour ses conseils et son expérience pour les extractions génétiques et pour l'aide apportée sur tous les aspects de la réalisation de l'évaluation des gènes candidats dans ce travail.

Je tiens également à remercier tous mes amis et collègues de l'équipe de la Plateforme d'Investigation Clinique du CIC du CHU de Clermont-Ferrand pour leur aide, leur soutien et leur gentillesse. Je remercie tout particulièrement Mr Vincent LERAY, pour nos journées en test d'électrophysiologie, M<sup>me</sup> Soline PHILLIPE pour les bilans de sélection, M<sup>me</sup> Marion COURRENT, M<sup>me</sup> Paula BODE, M<sup>me</sup> Fatiha GIRON, M<sup>me</sup> Cindy RIFFAUD pour le soutien logistique de gestion de la biologie de ce travail, M<sup>me</sup> Sandrine RAÏA pour l'aide au recrutement des patients et volontaires, le Dr. Véronique ROUX, M<sup>me</sup> Marion Voute pour leur soutien de chaque jour et leurs conseils avisés. Qu'ils soient tous assurés de ma plus profonde gratitude et estime.

Un grand merci à Mr Flavien VEYSSET qui m'accompagné au cours de nombreuses années de vie tout en me supportant personnellement et professionnellement et qui m'a permis d'en arriver là et sans qui rien n'aurait été possible. Je remercie également toute la famille VEYSSET/MAZEIRAT/CHASSANIOL.

Un merci à Mr Rémy EVRARD qui m'a aidé et conseillé pendant la fin de cet exercice avec les difficultés que cela comportait.

Je voudrais également remercier toutes les personnes extérieures au domaine universitaire qui m'ont, à leur façon, apporté leur aide. Bien entendu, cette liste n'est pas exhaustive et je remercie tous ceux et celles qui me connaissent et qui m'ont permis d'en arriver là.

# LISTE DES CONTRIBUTIONS SCIENTIFIQUES

## ARTICLES PUBLIÉS

### (Domaine de la douleur et en lien avec le travail de thèse uniquement)

1. Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Macian N**, Dualé C, Voute M, Leray V, Courrent M, Bodé P, Giron F, Sonnevile S, Bernard L, Joanny F, Menard K, Ducheix G, Pereira B, Pickering G. *Nutrients*. **2022** May 17;14(10):2088. doi: 10.3390/nu14102088. PMID: 35631229 Free PMC article. Clinical Trial.
2. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. Morel V, Pickering ME, Goubayon J, Djobo M, **Macian N**, Pickering G. *Nutrients*. **2021** Apr 21;13(5):1397. doi: 10.3390/nu13051397. PMID: 33919346 Free PMC article. Review.
3. Non-specific analgesia during a clinical trial in fibromyalgia. Dualé C, **Macian N**, Giron F, Pickering G. *Eur J Clin Invest*. **2020** Nov;50(11):e13337. doi: 10.1111/eci.13337. Epub 2020 Jul 13. PMID: 32585738 Clinical Trial.
4. Electrochemical Skin Conductance and Quantitative Sensory Testing on Fibromyalgia. Pickering G, Achard A, Corriger A, Sickout-Arondo S, **Macian N**, Leray V, Lucchini C, Cardot JM, Pereira B. *Pain Pract*. **2020** Apr;20(4):348-356. doi: 10.1111/papr.12857. Epub 2019 Dec 24. PMID: 31705738.
5. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. Pickering G, Macian N, Delage N, Picard P, Cardot JM, Sickout-Arondo S, Giron F, Dualé C, Pereira B, Marcaillou F. *Drug Des Devel Ther*. **2018** Aug 10;12:2485-2496. doi: 10.2147/DDDT.S162810. eCollection 2018. PMID: 30127596 Free PMC article. Clinical Trial.
6. Poor Level of Physical Activity in Patients with Fibromyalgia Compared to European and French General Populations. Martin E, Serra E, Delage N, Tiberghien F, Mechtouf K, Lajoie JL, **Macian N**, Pickering ME, De Brisson V, Franger-Riteau A, Normand F, Pereira B, Pickering G, and Marcaillou F. *JSM Arthritis* **2016**.

7. Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial. **Macian N**, Pereira B, Shinjo C, Dubray C, Pickering G. *Trials*. **2015** Apr 3;16:134. doi: 10.1186/s13063-015-0659-4. PMID: 25873248 Free PMC article. Clinical Trial.

## **COMMUNICATIONS AFFICHÉES**

### **(Domaine de la douleur et en lien avec le travail de thèse uniquement)**

#### **-Congrès Société Française d'Évaluation de Traitement de la Douleur (SFETD)**

- 2016, Bordeaux, France:
  - Milnacipran, modulation de la douleur et fibromyalgie. **Macian.N**, Marcaillou.F, Delage.N, Picard.P, Giron.F, Eschalié.S, Boulliau.S, Morel.V, Voute.M, Perrin.B, Pereira.B, Pickering.G.
- 2022, Lille, France:
  - Vers l'identification de sous-groupes de patients fibromyalgiques. **Macian.N**, Leray.V, Delay.M, Philippe.S, Raia.S, Ducheix.G, Dualé.C, Pereira.B, Gloor.Y, Desmeules.J, Pickering.G. **Poster commenté.**

#### **-Congrès European Pain Federation (EFIC)**

- 2019, Valence, Espagne:
  - Autonomic dysregulation and fibromyalgia. **Macian.N**, Achard.A, Sickout.S, Ducheix.G, Pereira.B, Corriger.A, Cardot.JM, Pickering.G.
- 2022, Dublin, Irlande:
  - Magnesium alleviates moderate stress in patients with fibromyalgia: a randomized double-blind clinical trial. **Macian.N**, Dualé.C, Voute.M, Leray.V, Courrent.M, Bodé.P, Giron.F, Sonnevillle.S, Bernard.L, Joanny.F, Menard.K, Ducheix.G, Pereira.B, Pickering.G.

## **COMMUNICATIONS ORALES**

### **(Domaine de la douleur uniquement et en lien avec le travail de thèse)**

#### **-Journée de l'École Doctorale des Sciences de la Vie, Santé, Agronomie, Environnement, Université Clermont Auvergne:**

- 2020, Clermont-Ferrand, France: Impact of magnesium on stress in fibromyalgia: a double-blind placebo controlled clinical trial.

-Congrès SDRM (Society for the Development of Research on Magnesium):

- 2022, Glasgow, Ecosse: Magnesium alleviates moderate stress in patients with fibromyalgia, a randomized double blind clinical trial. **Prix de la meilleure communication orale.**

-12ème journée de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand :

- 2022, Clermont-Ferrand, France: Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. **Prix Jeune Chercheur.**

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

AAE	Acide aminés excitateurs
AAPT	American association of physics teachers
ACR	American college of rheumatology
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ANTIDEP	Antidépresseurs
ANTIÉPIL	Antiépileptiques
ANTIPSYCHO	Antipsychotiques
ANXIO	Anxiolytiques
ARN	Acides ribonucléiques
ATP	Adénosine-triphosphate
ATP2C1	Atpase secretory pathway ca <sup>2+</sup> transporting 1
BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
BMI	Body mass index
BPI	Brief pain inventory
Ca <sup>2+</sup>	Ions calcium
CCE	Conductance cutanée électrochimique
CIC	Centre d'investigation clinique
CIDN	Contrôles inhibiteurs diffus de la nociception
COANALG	Co analgésiques
COMPASS	Composite autonomic symptom score
COMT	Catechol-o-methyltransferase
COVID-19	Coronavirus 19
CPM	Conditionned pain modulation
CPT	Cold pain threshold
CRH	Corticotropin releasing hormone
CSF	Cerebospinal fluid
CSI	Central sensitization inventory
CT	Cas-témoins
DASS	Depression anxiety stress scale
DNA	Désoxyribonucléique acid
EDTA	Ethylenediaminetetraacetic acid
EFIC	Fédération européenne de la douleur
EULAR	European league against rheumatism
EVN	Echelle verbale numérique
EXP	Expérience de la douleur
FAAH	Fatty acid amide hydrolase
FAS	Fibromyalgia assessment status
FID	Faisceaux inhibiteurs descendants
FIP/CE	Formulaire d'information patient et consentement éclairé
FIQ	Fibromyalgia impact questionnaire
FIRST	Fibromyalgia rapid screening tool
FM	Fibromyalgie
FMS	Fibromyalgia syndrome
GABA	Gamma-aminobutyrique acid

GUT	Microbiote intestinal
GWAS	Genome-wide association studies
HAD	Hospital anxiety and depression scale
HAP1	Huntingtin associated protein 1
HHS	Hypothalamo-hypophysio-surrénalien
HPT	Heat pain threshold
HRV	Heart rate variability
HTR1A	5-hydroxytryptamine receptor 1a
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2a
HTR3A	5-hydroxytryptamine receptor 3a
HTR3B	5-hydroxytryptamine receptor 3b
HUG	Hôpitaux universitaires de Genève
IASP	International association for the study of pain
IDD	Index de douleur diffuse
IL	Interleukine
IPAQ	International physical activity questionnaire
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LC	Locus coeruleus
LCR	Liquide céphalo rachidien
LFESSQ	London fibromyalgia epidemiology study screening questionnaire
MAOA	Monoamine oxydase
MCS	Mental score short form 36
Médecine 4P	Médecine prédictive, personnalisée, préventive, participative
Mg	Magnésium
MRI	Magnetic resonance imaging
MYT1L	Myelin transcription factor 1 like
NCT	Number clinical trial
NFF	Nociceptive-based fibromyalgia features
NFR	Nociception flexion reflex
NGF	Nerve growth factor
NGS	Next-generation sequencing
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO	Nitric oxide
NONMEDIC	Traitement non médicamenteux
NP	Neuropathie périphérique
OMS	Organisation mondiale de la santé
OPRM1	Opioid receptor mu 1
PCR	Polymerase chain reaction
PCS	Physical score short form 36
PDS	Polysymptomatic distress scale
PSQ	Pain sensitivity questionnaire
PTN	Pain transmission neuron
QCD	Questionnaire concis de la douleur
QST	Quantitative sensory testing
RCT	Randomized clinical trial
RIII	Reflex riii

RNA	Ribonucleique acid
RNF123	Ring finger protein 123
SC	Sensibilisation centrale
SF-36	Short form 36
SFM	Syndrome fibromyalgique
SFN	Small fiber neuropathy
SLC6A4	Solute carrier family 6 member 4
SNA	Système nerveux autonome
SNC	Système nerveux central
SNP	Single nucleotide polymorphism
SS	Sévérité des symptômes
SSS	Severity symptoms score
TACR1	Tachykinin receptor 1
TNF	Tumor necrosis factor
TRP	Tryptophane
TRPV2	Transient receptor potential cation channel subfamily v member 2
TRPV3	Transient receptor potential cation channel subfamily v member 3
TSPO	Translocator protein
UNIGE	Université de Genève
WPI	Widespread pain index

# SOMMAIRE

<b>I. INTRODUCTION GENERALE</b>	<b>1</b>
<b>II. PROBLEMATIQUE, OBJECTIFS ET HYPOTHESES DU TRAVAIL DE THESE</b>	<b>7</b>
<b>III. RAPPELS BIBLIOGRAPHIQUES</b>	<b>10</b>
<b>A. Définition et histoire de la fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique</b>	<b>11</b>
<b>B. Épidémiologie de la fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique</b>	<b>11</b>
<b>C. Critères de classification, dépistage et diagnostics du SFM</b>	<b>14</b>
a. Critères de l'American College of Rheumatology	14
b. Autres critères pour évaluer le syndrome fibromyalgique (dépistage, diagnostic, autres)	14
1. Questionnaire FIRST	14
2. Questionnaire Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)	14
3. Algorithme décisionnel de douleur nociplastisque	16
4. Questionnaire Nociplastic-based Fibromyalgia Features (NFF)	16
5. Questionnaire Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ)	17
6. Autres outils	17
<b>D. Aspects cliniques du syndrome fibromyalgique</b>	<b>19</b>
a. Plaintes rapportées par les patients	19
1. Douleur chronique diffuse, hyperalgie, allodynie	19
2. Troubles du sommeil	20
3. Fatigue	20
4. Troubles de l'humeur et de la santé mentale	21
5. Troubles cognitifs	21
6. Troubles de la condition physique	22
7. Troubles neurologiques	23
b. Comorbidités	24
<b>E. Physiopathologie du syndrome fibromyalgique</b>	<b>25</b>
a. Mécanismes centraux	25
1. Hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs	25
2. Sensibilisation centrale	27
3. Altération de la modulation endogène des voies de la douleur	28
4. Anomalies de l'axe du stress	30
b. Mécanismes périphériques	31
1. Neuropathie à petites fibres	31
2. Anomalies musculaires	32
c. Anomalies biologiques	33
d. Facteurs génétiques	34
<b>F. Prise en charge du syndrome fibromyalgique</b>	<b>36</b>
<b>IV. MATERIELS ET METHODES, RESULTATS ET DISCUSSION DES ARTICLES PUBLIES OU EN COURS DE SOUMISSION</b>	<b>37</b>
<b>A. Etude n°1: étude prospective de l'influence des faisceaux inhibiteurs descendants de la douleur sur l'efficacité du milnacipran utilisé pour la fibromyalgie. Etude de phase II, monocentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles. Acronyme : FID</b>	<b>41</b>
a. Résumé de l'article publié	41
b. Implication personnelle	42
c. Article publié	43
<b>B. Etude n°2 : étude pilote de la prévalence de neuropathie à petites fibres chez les patients souffrant de fibromyalgie comparé à des volontaires sains à l'aide du Sudoscan®. Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales réalisée chez des patients souffrant de fibromyalgie et chez des volontaires sains. Catégorie 2. Etude cas-témoins, monocentrique et transversale. Acronyme : NEFI</b>	<b>56</b>



a.	Résumé de l'article publié	56
b.	Implication personnelle	57
c.	Article publié	58
<b>C.</b>	<b>Etude n°3 : Effet du Magnésium sur le stress dans la fibromyalgie. Essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo. Acronyme : SEMAFOR</b>	<b>68</b>
a.	Résumé de l'article publié	68
b.	Implication personnelle	69
c.	Article publié	70
<b>D.</b>	<b>Etude n°4 : Sensibilisation centrale dans le syndrome fibromyalgique et déterminants génétiques. Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales réalisée chez des patients souffrant de fibromyalgie. Catégorie 2. Etude monocentrique. Acronyme : FIDGIS.</b>	<b>86</b>
a.	Résumé de l'étude	86
b.	Implication personnelle	87
c.	Matériels et méthodes	88
1.	Design de l'étude	88
2.	Population étudiée	88
3.	Diagnostic, dépistage et impact du SFM	88
4.	Critère principal	90
5.	Critères secondaires	91
	Statut de la douleur chez les patients avec un SFM	91
	Classification et impact du SFM	91
	Qualité de vie, anxiété/dépression, explorations psychophysiques, sensibilisation centrale	91
	Génétique (Single Nucleotide Polymorphism)	92
	Épigénétique (microARN)	96
	Microbiote	98
6.	Considérations statistiques	99
	Analyses générales	99
	Analyses en clusters	99
	Analyses génétiques	100
d.	Résultats	102
1.	Caractéristiques cliniques	102
2.	Critère principal : Nociception Flexion Reflex	104
3.	Critères secondaires : douleur, impact et classification du SFM	106
4.	Autres critères secondaires	106
5.	Critères secondaires : polymorphismes génétiques évalués (Single Nucleotide Polymorphism)	110
6.	Résultats d'analyses en sous-groupes	114
	Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients SFM (SANS la variable NFR)	114
	Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients SFM (AVEC la variable NFR)	116
	Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients avec SFM (AVEC la variable NFR et les traitements concomitants)	118
	Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 141 patients avec SFM (AVEC la variable du seuil de NFR calculé)	120
e.	Discussion	121
<b>V.</b>	<b>DISCUSSION</b>	<b>131</b>
<b>VI.</b>	<b>PERSPECTIVES</b>	<b>144</b>
<b>VII.</b>	<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>148</b>
<b>VIII.</b>	<b>ANNEXES</b>	<b>176</b>
	ANNEXE 1 : SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM EVALUÉS DANS LE CADRE DE L'ETUDE FIDGIS.	176
	ANNEXE 2 : RESULTATS DES CRITERES SECONDAIRES EN FONCTION DU GROUPE DE NFR.	179
	ANNEXE 3 : RESULTAT D'EVALUATION DES 60 POLYMORPHISMES DES GENES ÉVALUÉS DANS L'ETUDE FIDGIS ENTRE 201 FM ET 40 TEMOINS.	180

ANNEXE 4: RESULTAT D'ÉVALUATION DES 60 POLYMORPHISMES DES GENES ÉVALUÉS DANS L'ETUDE FIDGIS ENTRE 141 FM ET 35 TEMOINS POUR LESQUELS UN SEUIL DE NFR/RIII A ÉTÉ CALCULÉ.	181
ANNEXE 5 : SYNTHÈSE DES SNP MODULÉS SIGNIFICATIVEMENT DANS L'UN DES NIVEAUX D'ANALYSE.	182
ANNEXE 6: ANALYSES FACTORIELLES EN CLUSTERS, CRITÈRES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS avec SFM (SANS LA VARIABLE NFR).	183
ANNEXE 7: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS AVEC SFM (AVEC LA VARIABLE NFR).	184
ANNEXE 8: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS AVEC SFM (AVEC LA VARIABLE NFR ET LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS).	185
ANNEXE 9: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 141 PATIENTS AVEC SFM AVEC LA VARIABLE NFR CALCULÉ.	186

## INDEX DES FIGURES

Figure 1: Schéma récapitulatif des études impliquées dans le travail de thèse et hypothèses explorées. ....	8
Figure 2: Critères de l'American College of Rheumatology de 1990 à 2016 adapté de (Wolfe et al., 1990, 2010; Wolfe and Häuser, 2011; Wolfe et al., 2016b). ....	13
Figure 3: Algorithme décisionnel de douleur nociplastisque. ....	15
Figure 4: Questionnaire Nociplastic-based Fibromyalgia Features. ....	15
Figure 5: Schéma récapitulatif des plaintes et comorbidités rapportées dans le SFM extrait de (Sarzi-Puttini et al., 2020). ....	18
Figure 6: Traitement de la douleur au niveau de la corne dorsale postérieure en condition normale et anormale (extrait de Bradley, 2009). ....	26
Figure 7: Modulation endogène des voies de la douleur en cas de douleurs dysfonctionnelles (extrait de (Inserm, 2020)). ....	29
Figure 8: Les circuits du stress (extrait depuis (Inserm, 2020)). ....	29
Figure 9: Algorithme de prise en charge du SFM de l'adulte (issu de (Macfarlane et al., 2017) et adapté par (Inserm, 2020). ....	35
Figure 10: Caractéristiques méthodologiques des quatre études cliniques composant le travail. ....	38
Figure 11: Schéma d'étude FID. ....	40
Figure 12: Schéma d'étude NEFI. ....	55
Figure 13: Schéma d'étude SEMAFOR. ....	67
Figure 14: Schéma d'étude FIDGIS. ....	85
Figure 15: Installation des électrodes pour la mesure du NFR – extrait de (Jafari et al., 2016). ....	89
Figure 16: Présentation des niveaux d'analyses des données génétiques. ....	95
Figure 17: Diagramme de l'étude. ....	101
Figure 18: Seuil de NFR médian calculé chez les patients avec SFM (n=141) et chez les témoins (n=35), $p < 0.001$ . ....	103
Figure 19: EVN (NRS) de la douleur médiane au seuil de NFR calculé chez les patients avec un SFM (n=141) et chez les témoins (n=35), $p=0.004$ . ....	103
Figure 20: Diagramme de Venn représentant la validation des différents critères ACR et du FIRST. ....	106
Figure 21: Pourcentage de traitements concomitants pharmacologiques et non pharmacologiques pris par les patients et les témoins à l'inclusion. ....	107
Figure 22: Fréquences des génotypes des SNP présentant une différence statistiquement significative entre patients SFM et témoins dans l'un des deux niveaux de comparaison cas-témoins. ....	109
Figure 23: Distribution des génotypes des 4 SNP d'intérêts en fonction du seuil de NFR. ....	111
Figure 24: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires sans la variable NFR. ....	113
Figure 25 : Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM sans la variable NFR. ....	113
Figure 26: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR. ....	115
Figure 27: Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM avec la variable NFR. ....	115
Figure 28: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR et traitements concomitants. ....	117

Figure 29: Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM avec la variable NFR et traitements concomitants.....	117
Figure 30: Factor map des 141 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR calculé seule.....	119
Figure 31: Classes des données cliniques composant les clusters des 141 patients avec SFM avec la variable NFR calculé seule. ....	119
Figure 32: Résultats principaux des 4 études impliquées dans ce travail.....	130
Figure 33: Récapitulatif des caractéristiques permettant la catégorisation de groupe de SFM.....	132
Figure 34: Exemple de Z-Score, extrait de (Voute et al., 2020).....	145

## INDEX DES TABLEAUX

Tableau 1: Auto-questionnaire Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) extrait de (Perrot et al., 2010). .....	13
Tableau 2: Facteurs d'aggravations et d'améliorations de la douleur listés par les patients atteints de SFM adapté de Yunus, (Wallace and M.D, 2005).....	18
Tableau 3: Valeurs seuils des paramètres de l'analyse en clusters.....	99
Tableau 4: Caractéristiques des patients et des témoins à l'inclusion. ....	102
Tableau 5: Valeurs d'arrêts lors de la mesure NFR (NFR non calculé). ....	103
Tableau 6: Douleur, impact du SFM et critères de classification. ....	105
Tableau 7: Qualité de vie, exploration psychophysique, autres paramètres. ....	105
Tableau 8: Traitements concomitants à l'inclusion .....	107

# **I. INTRODUCTION GENERALE**

**En 1979 l'International Association for the Study of Pain (IASP) a défini la douleur** comme « *An unpleasant sensory and emotional experience associated with actual or potential tissue damage, or described in terms of such damage* » qui a été largement acceptée par les professionnels de la santé, les chercheurs et l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Récemment, un groupe d'experts de l'IASP a proposé que la définition soit révisée en « *An unpleasant sensory and emotional experience associated with, or resembling that associated with, actual or potential tissue damage* » (Raja et al., 2020).

**Le syndrome fibromyalgique (SFM)** est « *un syndrome constitué de symptômes chroniques d'intensité modérée à sévère incluant des douleurs chroniques diffuses sans cause apparente et une sensibilité à la pression, associées à de la fatigue, des troubles cognitifs et du sommeil et de nombreuses plaintes somatiques* » (Inserm, 2020). Les symptômes de la fibromyalgie sont nombreux et vont au-delà de la douleur chronique ; ils sont hétérogènes et des interrelations étroites existent entre eux.

En 2017, l'IASP a introduit la notion de **douleur nociplastique**, qui est définie comme « *une douleur qui résulte d'une altération de la nociception malgré l'absence d'évidence claire de lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou d'évidence de maladie ou de lésion du système nerveux somatosensoriel causant la douleur* » (Kosek et al., 2016a, 2021). La douleur chronique retrouvée dans le SFM répond, en partie, à cette définition de douleur nociplastique (Kosek et al., 2021).

Le SFM touche jusqu'à 2,7% de la population mondiale (Queiroz, 2013). En Europe, la prévalence est de 2,6% (Heidari et al., 2017) et de 1,6% en France (Kocyigit and Akyol, 2022), concernant plus d'un million de Français.

Le SFM est reconnu par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) depuis 1992 et classée MG30.01 « Chronic Widespread Pain » de l'International Classification of Diseases-11 (Treede et al., 2019). C'est un problème de santé publique représentant des coûts individuels et collectifs importants (nombreux examens, consultations répétées, absentéisme au travail) (James et al., 2018), et les équipes peuvent parfois se sentir désarmées devant les patients souffrant de SFM. En dépit de ces éléments, la reconnaissance institutionnelle reste hétérogène, mais lorsqu'elle existe, elle participe à améliorer la qualité de vie et la prise en charge (Kumbhare et al., 2018).

**Une prévalence féminine plus importante** est rapportée, avec des pourcentages qui varient entre 80 et 96 % de femmes dans les études (Ruschak et al., 2023) et un ratio femme:homme estimé à 1.4-6:1 (Berman, 2022; Heidari et al., 2017). Le nombre d'hommes diagnostiqués avec un SFM reste faible malgré un ratio femme : homme qui a diminué au cours des dernières années. Des études expliquent cet élément par le fait que les hommes consulteraient moins un spécialiste pour douleur chronique limitant ainsi le diagnostic (Ruschak et al., 2023). Les pourcentages sont variables car les critères de classification du SFM utilisés diffèrent entre les pays et ont évolué au fil des années. Ainsi, les études se sont majoritairement focalisées sur l'étude du SFM chez les femmes.

**Les symptômes du SFM sont hétérogènes** (douleur chronique diffuse, fatigue, troubles du sommeil, troubles de l'humeur, déficit cognitif, condition physique altérée, etc.) avec une variabilité en nombre, durée et intensité et une fluctuation intra et interindividuelle (Gyorfi et al., 2022). Des facteurs modulent ces symptômes chez les patients, certains dans le sens d'une aggravation (stress, émotions, changements climatiques, comorbidités, etc.) et d'autres d'une amélioration (chaleur, relaxation, activité physique, etc.) (Inserm, 2020).

**Cette hétérogénéité du SFM rend le diagnostic complexe** et reste majoritairement basé sur l'expérience clinique du praticien. À ce jour les critères de diagnostic (lorsqu'ils sont utilisés par le médecin) les plus récents développés par l'American College of Rheumatology (ACR) sont ceux de 2016 (Wolfe et al., 2016a). Ils comprennent un index de douleurs diffuses (IDD) et une échelle de sévérité des symptômes (SS). Dans l'IDD (noté de 0 à 19), les douleurs diffuses sont définies par des zones douloureuses dans 19 sites prédéfinis. L'échelle de sévérité des symptômes (noté de 0 à 12) est la somme de l'intensité (total de 0 à 9) de 3 symptômes (fatigue, sommeil non réparateur et troubles cognitifs notés chacun de 0 à 3) et la présence ou non de 3 autres symptômes (maux de tête, douleurs abdominales et dépression). Un patient satisfait les critères de SFM lorsqu'il présente un  $IDD \geq 7$  et  $SS \geq 5$  ou  $IDD$  entre 4-6 et  $SS \geq 9$ , des douleurs présentes dans 4 des 5 régions de l'IDD et des symptômes qui sont présents à ce niveau pendant au moins 3 mois (Wolfe et al., 2016a).

D'autres outils ont été développés pour l'aide au dépistage, dont le Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST), constitué de 6 questions qui explorent la présence de douleurs diffuses, la qualité (brûlure, piqûre, etc.) des douleurs, la présence de fatigue, de sensations



anormales non douloureuses, de troubles du sommeil et cognitifs et d'autres symptômes associés (Perrot et al., 2010). La simplicité et la rapidité d'utilisation de cet outil sont bien adaptées à la pratique clinique courante.

Plus récemment, et dans le sens du concept de douleur nociplastisque, un algorithme décisionnel permettant de s'orienter vers ce type de douleur a été édité (Kosek et al., 2021), et le questionnaire "Nociplastic-based Fibromyalgia Features (NFF)" a été validé pour permettre une détection précoce de SFM (Ghavidel-Parsa et al., 2022). Cependant, des études indiquent que les praticiens connaissent peu ces outils (Kumbhare et al., 2018) et font davantage confiance à leur expérience pour poser un diagnostic de SFM.

Au fil des années, les travaux autour de la physiopathologie du SFM ont été nombreux et continuent de s'étoffer, mais les mécanismes exacts ne sont pas encore complètement définis. **Les causes sont multifactorielles et généralement divisées en deux catégories qui ne sont pas mutuellement exclusives :**

1/ **pathologie du système nerveux central**, liée à des dysfonctionnements des systèmes nociceptifs et/ou de la réponse au stress physique ou psychologique : hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs centraux, altération des systèmes endogènes de modulation de la douleur, sensibilisation centrale, anomalies de la réponse au stress, anomalies du système nerveux sympathique.

2/ anomalies concernant **le système nerveux périphérique** ou les muscles squelettiques : les anomalies musculaires, les anomalies des fibres nerveuses périphériques et les processus inflammatoires.

L'ensemble de ces hypothèses sera développé dans la partie « III-Rappels bibliographiques » du présent manuscrit.

En plus de paramètres d'ordre neurologique, de nombreux **biomarqueurs biologiques ou génétiques**, épigénétiques ou sérologiques ayant un lien potentiel avec le SFM ont été identifiés à travers les travaux visant à la compréhension de la physiopathologie du SFM (Hackshaw, 2021a). L'objectif étant de définir des critères de diagnostic plus objectifs et d'obtenir un diagnostic plus précoce, afin d'améliorer les perspectives des patients et de s'orienter vers une thérapie ciblée plus appropriée.

Les **causes génétiques** pourraient être clés dans le domaine des biomarqueurs. En effet, une agrégation familiale du SFM a été observée (Arnold et al., 2013, 2004) ; une revue indique que l'héritabilité dans la «douleur chronique généralisée » varie de 27 % à 71 % (Kerr and Burri, 2017) et une étude spécifique dans le groupe SFM a révélé une héritabilité

de 51 % (Markkula et al., 2016). De plus, une étude de cohorte portant sur 116 familles a révélé un risque ratio de récurrence de 13,6 (Arnold et al., 2013).

Les études « gènes candidats » et « d'association pangénomique (Genome Wide Association Study) » ont permis d'identifier des gènes potentiellement impliqués dans la pathogenèse de la fibromyalgie (D'Agnelli et al., 2019; Gyorfí et al., 2022). Une revue récente a permis d'identifier 30 gènes liés au SFM (polymorphismes des gènes des systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et catécholaminergiques entre autres), qui pourraient contribuer à l'étiologie et à la pathogenèse du SFM, mais sans réelle spécificité pour le SFM (Janssen et al., 2021). Plus récemment, une association entre un Single Nucleotide Polymorphism (SNP), le rs4796604 (gène Huntingtin associated protein 1 (HAP1)) et le seuil du Nociceptive Flexion Reflex (mesure neurophysiologique objective de la nociception) chez des patients souffrant de SFM a été montrée (Gloor et al., 2022). Malgré de nombreuses études réalisées en génétique, il n'est pas vérifié que les différences observées puissent être utilisées au niveau individuel en tant que biomarqueurs (Hackshaw, 2021a; Siracusa et al., 2021) et des études complémentaires sont nécessaires.

Enfin, des travaux scientifiques réalisés ont démontré la probable existence de **sous-groupes de patients SFM**. Par exemple, Yim et al., 2017 ont identifié quatre sous-groupes, en fonction de la douleur, de l'activité physique, de la psychologie et du soutien social, qui présentaient des symptômes cliniques et des profils d'utilisation de traitements concomitants différents. Une autre équipe a proposé de différencier des sous-groupes de patients en fonction de conditions associées (problèmes de santé mentale; autres maladies somatiques; douleurs chroniques concomitantes) et de la sévérité de la maladie, et de classer le SFM comme léger, modéré ou sévère selon l'état clinique (Häuser et al., 2018). À ce jour, des sous-groupes associant un biomarqueur et le SFM n'ont pas été constitués.

C'est donc ce triptyque : syndrome hétérogène cliniquement / manque de biomarqueurs / nécessité de traitement individualisé formant un continuum qui a bâti notre problématique : **« Peut-on catégoriser en sous-types les patients souffrant de syndrome fibromyalgique ? »**

Au cours des dernières années, au sein du PIC/CIC Inserm 1405 du CHU de Clermont-Ferrand des travaux de recherche sur le SFM ont été réalisés afin d'explorer diverses hypothèses physiopathologiques. À travers quatre études cliniques, nous avons poursuivi l'objectif de déterminer des sous-types de patients fibromyalgiques en s'intéressant à des variables cliniques, psychophysiques, thérapeutiques. Cet axe de recherche s'inscrit dans le sens de la médecine 4P (Prédictive, Personnalisée, Préventive, Participative) et ce afin de pouvoir proposer aux patients, à terme, des éléments pour un diagnostic précoce et une prise en charge personnalisée et d'éviter une progression clinique plus difficile à gérer. Les hypothèses et objectifs des quatre études cliniques nourrissant la problématique de ce travail de doctorat, qui ont été réalisées au PIC/CIC au cours des 10 dernières années, sont maintenant développés.

**II. PROBLEMATIQUE,**  
**OBJECTIFS**  
**ET HYPOTHESES**  
**DU TRAVAIL DE THESE**

La problématique de ce travail de thèse porte sur la catégorisation de patients souffrant de SFM, face à la diversité du SFM, à sa difficulté de prise en charge et aux échecs thérapeutiques.

L'objectif est donc de distinguer des sous-groupes de patients souffrant de SFM en utilisant quatre études cliniques (figure 1) qui explorent des traits phénotypiques et génotypiques en lien avec la physiopathologie du SFM.

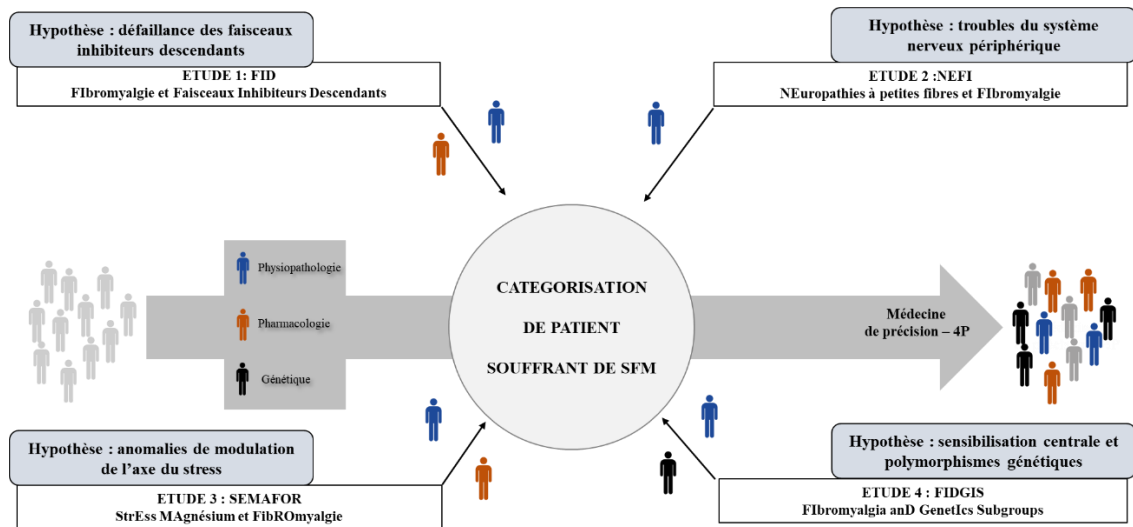


Figure 1: Schéma récapitulatif des études impliquées dans le travail de thèse et hypothèses explorées.

**ETUDE 1 : FID (Fibromyalgie et faisceaux Descendants)**, cette étude s'intéressait à un trait phénotypique et à l'hypothèse de la défaillance des faisceaux inhibiteurs descendants dans le SFM. L'objectif principal était d'évaluer si le milnacipran, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de la sérotonine et noradrénaline, modifiait l'état des faisceaux inhibiteurs descendants chez des patients souffrant de fibromyalgie. Les objectifs secondaires portaient sur l'évaluation de l'évolution des seuils de sensibilité, de douleur, de sommation temporelle et également sur l'impact cognitif et la tolérance lors de la prise de milnacipran.

**ETUDE 2 : NEFI (Neuropathie et Fibromyalgie)**, cette étude poursuivait les travaux précédents en explorant un second trait phénotypique et l'hypothèse des troubles du système nerveux périphérique dans le SFM. L'objectif principal était de comparer les prévalences respectives de la neuropathie à petites fibres chez les patients souffrant de fibromyalgie et des sujets témoins volontaires sains. Les objectifs secondaires se

concentraient sur la description dans les domaines biométriques, cliniques, psychologiques, sociologiques, psychophysiques des caractéristiques du groupe de patients atteints de fibromyalgie comparée à une population de volontaires sains.

**ETUDE 3 : SEMAFOR (*StrEss Magnesium FibrOmyalgie*)**, cette étude évaluait un autre trait phénotypique et l'hypothèse des anomalies de l'axe du stress dans le SFM. L'objectif principal était d'évaluer si la supplémentation en magnésium modifiait le niveau de stress chez des patients souffrants de fibromyalgie. Les objectifs secondaires s'intéressaient à l'évaluation de l'évolution de la douleur, du sommeil, de la fatigue, de la vulnérabilité sociale et des émotions.

**ETUDE 4 : FIDGIS (*Fibromyalgia and Genetic Subgroups*)**, cette étude explorait des éléments phénotypiques et génotypiques dans l'hypothèse de la sensibilisation centrale dans le SFM. L'objectif était d'évaluer l'existence d'un lien entre un seuil objectif de sensibilisation centrale, le reflex nociceptif de flexion (NFR ou RIII), et des polymorphismes génétiques. Les objectifs secondaires se concentraient sur l'évaluation de critères cliniques caractéristiques de la douleur chronique et le SFM, de la qualité de vie, de l'anxiété et dépression, de l'épigénétique (microARN) et du microbiote. Cette étude est répliquative du travail effectué par l'équipe du Pr DESMEULES (Gloor et al., 2022).

Le travail de thèse va venir mettre en exergue, pour chacune des études, les éléments qui plaident pour l'existence de catégories de patients en explorant des éléments cliniques, psychophysiques et les approches thérapeutiques.

***III. RAPPELS***  
***BIBLIOGRAPHIQUES***

### A. Définition et histoire de la fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique

Le terme fibromyalgie (FM) vient du latin « Fibra » pour tissu fibreux, du grec « myos » pour muscle et « algos » pour douleur. Les premières descriptions de la FM datent de 1815, puis comme entité douloureuse de 1977 par deux rhumatologues canadiens Dr Smythe et Dr Moldofsky (Wolfe and Häuser, 2011) et un américain Dr Yunus en 1981 (Yunus et al., 1981).

Elle est définie comme « un syndrome constitué de symptômes chroniques d'intensité modérée à sévère incluant des douleurs chroniques diffuses sans cause apparente et une sensibilité à la pression, associées à de la fatigue, des troubles cognitifs et du sommeil et de nombreuses plaintes somatiques » (Inserm, 2020).

La FM s'inscrit dans un continuum de la douleur, associant des symptômes fonctionnels variés parfois difficiles à délimiter sur le plan épidémiologique en raison des pathologies de chevauchement également retrouvées chez les patients (Jones et al., 2015; Arnold et al., 2016)

La FM a été reconnue comme entité médicale par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) en 1992 et elle est classée MG30.01 « Chronic Widespread Pain » de l'International Classification of Diseases-11 (Treede et al., 2019). En dépit de ces éléments, la reconnaissance institutionnelle reste hétérogène et peut conduire à une qualité de prise en charge et de vie altérée (Kumbhare et al., 2018).

L'Académie nationale de médecine a publié un rapport sur la FM ( dans lequel elle recommande d'utiliser le terme de syndrome fibromyalgique (SFM) et non pas de maladie pour définir l'ensemble des symptômes caractéristiques de la FM, faute de données biologiques et anatomopathologiques permettant d'asseoir le diagnostic.

### B. Épidémiologie de la fibromyalgie ou syndrome fibromyalgique

Le SFM touche jusqu'à 2.7% de la population mondiale (Queiroz, 2013). En Europe, la prévalence est de 2.7% (Heidari et al., 2017) et de 1.6% en France (Kocyigit and Akyol, 2022), concernant plus d'un million de Français.

L'évolution des critères de dépistage de l'American College of Rheumatology (ACR), qui sont majoritairement utilisés au niveau international, a conduit à une augmentation de la prévalence dans la population générale, en passant de 1.7% avec l'utilisation des critères ACR de 1990 à 2.7% aujourd'hui.

Le pic de diagnostic de SFM est entre 45 et 60 ans (Lawrence et al., 2008).



Une prévalence féminine plus importante est rapportée, avec des pourcentages récents qui varient entre 80 et 96 % de femmes dans les études (Ruschak et al., 2023) et un ratio femme:homme estimé est de 3-6:1 (Berman, 2022; Heidari et al., 2017).

Ces ratios ont évolué également avec le temps en fonction des critères ACR utilisés (Wan et al., 2019), avec un nombre d'hommes diagnostiqués qui reste faible, mais en augmentation au fil du temps.

En effet, le ratio femme:homme, en fonction des critères ACR, était de :

- 13.7:1 (ACR 1990),
- 4.8:1 (ACR 2010),
- 2.3:1 (ACR 2011),
- 1.4:1 (ACR 2016).

Des études expliquent ces différences par le fait que les hommes consulteraient moins un médecin spécialiste pour douleur chronique limitant ainsi le diagnostic (Ruschak et al., 2023), mais également par des facteurs psychologiques et socioculturels, tels qu'une demande de soins plus aisément effectuée par les femmes. Ces facteurs multiples font que la prévalence féminine plus élevée dans les études ne permet pas de conclure avec certitude à une prédisposition physiologique (Borchers and Gershwin, 2015).

L'incidence du SFM est peu rapportée dans la littérature, une large étude américaine issue de la base de données des assurances et datant de 2006 rapporte une incidence de 1128 cas pour 100 000 personnes pour les femmes et 688 cas pour 100 000 personnes pour les hommes (Weir et al., 2006). Plus récemment, en 2013, une étude britannique retrouve une incidence plus faible avec 38 cas pour 100 000 personnes (Collin et al., 2017).

Globalement, le ratio femme : homme se resserre dans la littérature récente, mais les études des 30 dernières années du SFM chez se sont majoritairement déroulées chez les femmes. De plus, les informations collectées sont issues d'études réalisées dans des structures de soins (Centre d'Evaluation et de Traitement de le Douleur par exemple) et peuvent induire un biais de sélection et conduire à des limites méthodologiques (Heidari et al., 2017).


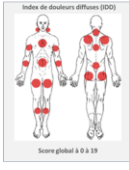
ACR 1990	Classification	ACR 2011	Classification							
<p>Pour satisfaire à ces critères, doivent être présents à l'examen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- douleur diffuse depuis au moins 3 mois : douleur du côté gauche du corps, douleur du côté droit du corps, douleur au-dessus de la taille, douleur en dessous de la taille. De plus, une douleur du squelette axial (colonne cervicale ou paroi thoracique antérieure ou colonne dorsale ou lombalgie) doit être présente. Dans cette définition la douleur d'épaule ou de fesse est considérée comme une douleur pour chaque côté atteint. Une lombalgie est une douleur du segment inférieur.</li> <li>- douleur à la pression positive d'au moins 11 points sur 18 (force approximative de 4 kg)</li> </ul>  <p>La présence d'une pathologie associée n'exclut pas le diagnostic de fibromyalgie.</p>		<p>Les critères de validation de ces critères sont les mêmes que ceux de l'ACR 2010. Les différences sont:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- qu'il s'agit d'un auto questionnaire,</li> <li>- qu'il s'agit d'un outil pour la recherche,</li> <li>- que l'évaluation par le médecin de la présence de symptômes somatiques (liste de 41 symptômes) est remplacée par une question sur la présence lors des 6 derniers mois (au lieu de la dernière semaine) de maux de tête (0 ou 1), de douleurs ou crampes abdominales (0 ou 1), et de dépression (0 ou 1).</li> </ul>								
<p><b>ACR 2010</b></p> <p>Pour satisfaire ces critères il faut remplir trois conditions :</p> <p>- 1.</p> <table border="1" data-bbox="143 582 662 683"> <tr> <td>Index de douleurs Diffuses (IDD) <math>\geq 7</math></td> <td>+</td> <td>échelle de sévérité des symptômes (SS) <math>\geq 5</math></td> <td>ou</td> <td>IDD entre 3 et 6</td> <td>+</td> <td>SS <math>\geq 9</math></td> </tr> </table>  <p>- 2. avoir des symptômes présents à ce niveau depuis au moins 3 mois, - 3. ne pas avoir d'autres pathologies qui pourraient expliquer les douleurs.</p>	Index de douleurs Diffuses (IDD) $\geq 7$	+	échelle de sévérité des symptômes (SS) $\geq 5$	ou	IDD entre 3 et 6	+	SS $\geq 9$	<p><b>Classification et diagnostic (si réalisé par le médecin)</b></p>	<p><b>ACR 2016</b></p> <p><b>Classification et diagnostic (si réalisé par le médecin)</b></p> <p>Un patient satisfait les critères si les 4 conditions suivantes sont remplies :</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. <math>IDD \geq 7</math> et <math>SS \geq 5</math> ou <math>IDD</math> entre 4-6 et échelle <math>SS \geq 9</math></li> <li>2. douleurs généralisées définies par la présence de douleurs dans au moins 4 des 5 régions. Les douleurs des mâchoires, de la poitrine et de l'abdomen ne sont pas incluses dans la définition de douleur généralisée</li> <li>3. les symptômes sont présents à ce niveau pendant au moins 3 mois</li> <li>4. le diagnostic de fibromyalgie est validé indépendamment d'autres diagnostics. Un diagnostic de fibromyalgie n'exclut pas d'autres maladies cliniquement importantes</li> </ol> <p>Une échelle de sévérité de la fibromyalgie (FS) a été ajoutée, elle est la somme de l'index de douleur diffuse et du score de l'échelle de sévérité des symptômes (0-31).</p>	
Index de douleurs Diffuses (IDD) $\geq 7$	+	échelle de sévérité des symptômes (SS) $\geq 5$	ou	IDD entre 3 et 6	+	SS $\geq 9$				

Figure 2: Critères de l'American College of Rheumatology de 1990 à 2016 adapté de (Wolfe et al., 1990, 2010; Wolfe and Häuser, 2011; Wolfe et al., 2016b).

<b>Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST)</b>		
<p>Vous souffrez de douleurs articulaires, musculaires ou tendineuses depuis au moins 3 mois. Merci de répondre à ce questionnaire, pour aider votre médecin à mieux analyser votre douleur et vos symptômes.</p> <p>Complétez ce questionnaire en répondant par oui ou par non à chacune des affirmations suivantes :</p>		
	OUI	NON
–mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps		
–mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente		
–mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes		
– mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales, comme des fourmillements, des picotements, ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps		
– 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		
–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.		

Tableau 1: Auto-questionnaire Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) extrait de (Perrot et al., 2010).

### C. Critères de classification, dépistage et diagnostics du SFM

Il existe de nombreux critères de SFM, mais à ce jour il n'existe pas de « gold standard » de critère du SFM au niveau international. Certains critères sont dits de classification et ont pour but d'obtenir des populations homogènes dans les études comme ceux des ACR 1990. D'autres peuvent être utilisés comme critères de diagnostic, comme ceux de l'ACR 2016. Certains sont utilisés pour le dépistage, comme le questionnaire FiRST. Enfin, des autoquestionnaires existent, comme le London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ) ou le Fibromyalgia Assessment Status (FAS). Les critères les plus utilisés sont présentés dans les parties suivantes.

#### *a. Critères de l'American College of Rheumatology*

Les critères de l'ACR ont été largement utilisés dans la littérature pour classer et diagnostiquer le SFM. Les premiers critères ont été publiés en 1990 et ont évolué au fil du temps pour arriver à ceux de 2016. La figure 2 récapitule les éléments clés de ces critères.

#### *b. Autres critères pour évaluer le syndrome fibromyalgique (dépistage, diagnostic, autres)*

##### *1. Questionnaire FIRST*

Le Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST) est un autoquestionnaire, il comporte 6 questions portant sur l'existence de douleurs diffuses, d'une fatigue, les caractéristiques de la douleur, la présence de sensations anormales non douloureuses, de symptômes somatiques, de troubles du sommeil et de la concentration (tableau 1). Le patient doit répondre par oui ou par non à chaque question. Le critère est satisfait lorsque la réponse est oui à au moins 5 des 6 questions (Perrot et al., 2010).

##### *2. Questionnaire Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)*

Le questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie (Fibromyalgia Impact Questionnaire / FIQ), est composé de 10 items, avec 20 questions en tout, pour mesurer les différentes composantes de l'état de santé qui seraient les plus affectées par le SFM, il est disponible en Français (Burckhardt et al., 1991). Le premier item contient 11 questions liées au fonctionnement physique (difficulté à faire les courses, préparer les repas, conduire

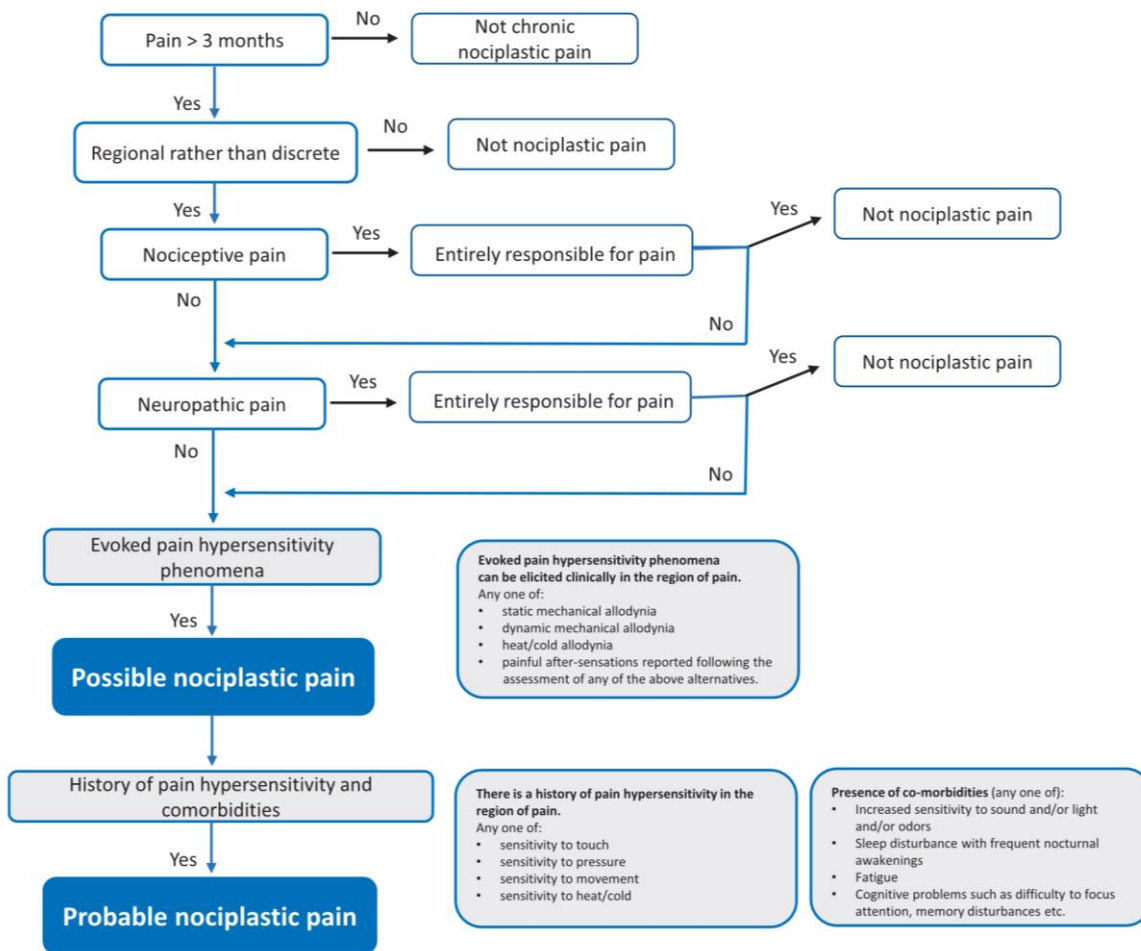


Figure 3: Algorithme décisionnel de douleur nociceptive.

Items	Yes	No
1. Do you have pain all over the body?		
2. Does the patient have any dominant localized pain? <sup>a</sup>		
3. Is your pain migratory or nonconsistent?		
4. Is your pain intensified with physical stress (such as excessive physical activity or cold exposure) or emotional stress?		
5. Do you experience the pain with excruciated or suffering quality?		
6. Do you have disabling fatigue, especially in the morning?		
7. Are there TPs in the manual examination? <sup>b</sup>		

Note: All items were related to problems within the last 3 months.

<sup>a</sup> The dominant localized pain is defined as the pain maximally focused over one or two the noncontiguous anatomical body sites including left and right arm and leg, chest, abdomen, upper back, and lower back.

<sup>b</sup> The presence of two or more TPs (out of paired trapezius and supraspinatus areas) is considered a positive response.

Abbreviation: TP, tender point.

Figure 4: Questionnaire Nociceptive-based Fibromyalgia Features.

une voiture...), les items 2 et 3 invitent le patient à indiquer le nombre de jours au cours de la semaine écoulée pendant lesquels il s'est senti bien et pendant lesquels il a été incapable de travailler ; les items 4 à 10 concernent l'évaluation des symptômes de la fibromyalgie : douleur, fatigue, fatigue matinale, raideur, anxiété et symptômes anxio-dépressifs. Un index global peut être calculé allant de 0 à 100 (impact maximal), avec une classification : SFM léger (< 39), modéré (39-59), sévère (> 59) (Bennett et al., 2009).

### 3. *Algorithme décisionnel de douleur nociplastique*

Plus récemment et dans le sens du concept de douleur nociplastique dans le SFM, un algorithme décisionnel permettant de s'orienter vers ce type de douleur a été édité (Kosek et al., 2021). Il permet de s'orienter vers une douleur de type nociplastique (*une douleur qui résulte d'une altération de la nociception malgré l'absence d'évidence claire de lésion de tissu ou de menace de lésion causant l'activation des nocicepteurs périphériques ou d'évidence de maladie ou de lésion du système nerveux somatosensoriel causant la douleur*). En résumé, pour s'orienter vers une douleur nociplastique, 4 conditions doivent être remplies : I) durée de la douleur >3 mois, II) une distribution régionale, III) la douleur ne peut pas être entièrement expliquée par des mécanismes nociceptifs ou neuropathiques et IV) des signes cliniques d'hypersensibilité à la douleur sont présents dans la région de la douleur. La présence d'antécédents d'hypersensibilité à la douleur dans la région de la douleur et de comorbidités définies renforce la probabilité de douleur nociplastique, et les deux doivent être présents pour désigner une douleur nociplastique probable. Tous les éléments des critères sont résumés dans la figure 3.

### 4. *Questionnaire Nociplastic-based Fibromyalgia Features (NFF)*

Le questionnaire « Nociplastic-based Fibromyalgia Features (NFF) » a été validé pour permettre une détection précoce de SFM, il est présenté en figure 4. Il s'agit d'un outil de diagnostic qui est basé sur les caractéristiques de la douleur nociplastique du SFM et qui vise à détecter le SFM dans son évolution précoce, lorsqu'elle est légère et avant la généralisation ou l'aggravation de la douleur ou d'autres symptômes. Un score  $\geq 4$  signe un diagnostic de SFM. (Ghavidel-Parsa et al., 2022).

5. *Questionnaire Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ)*

Le questionnaire London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire (LFESSQ) a été développé pour des études épidémiologiques menées par téléphone et il est validé en Français (Bannwarth et al., 2009). Il comporte 4 questions sur la douleur et 2 sur la fatigue.

6. *Autres outils*

D'autres critères existent, mais demandent encore à être évalués plus largement, comme les critères de 2013 d'une équipe de rhumatologue américain (Bennett et al., 2014) ou ceux d'un groupe de travail de l'American Association of Physics Teachers (AAPT) (Arnold et al., 2019) ou encore le test de dépistage de Jones qui repose sur une question « j'ai des douleurs persistantes dans tout mon corps » et le déclenchement d'une douleur lorsque le médecin pince le tendon d'Achille avec une force de 4 kg pendant 4 secondes (Jones et al., 2018).

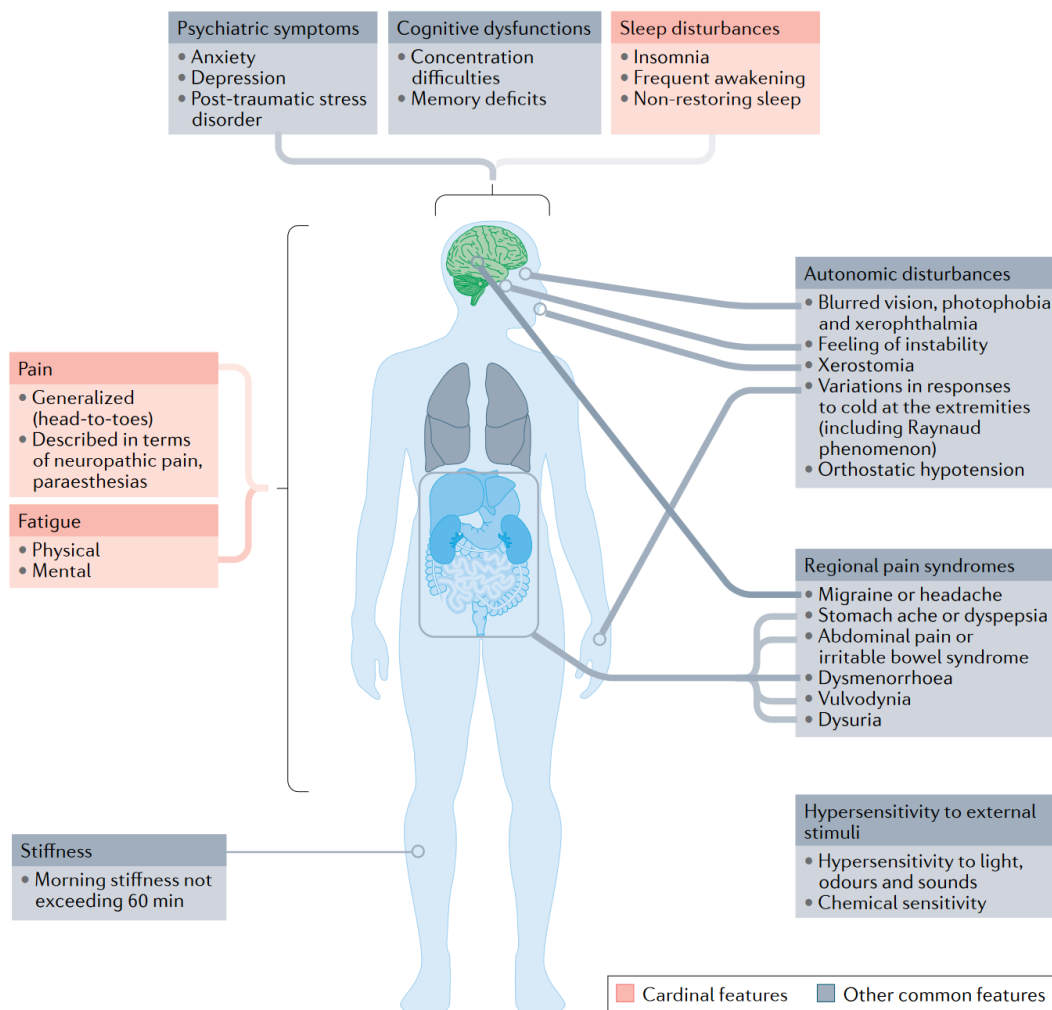


Figure 5: Schéma récapitulatif des plaintes et comorbidités rapportées dans le SFM extrait de (Sarzi-Puttini et al., 2020).

<p><b>Facteurs d'aggravation de la douleur (et souvent autres symptômes)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Changement de température</li> <li>o Froid (parfois chaleur) – humidité</li> <li>o Stress</li> <li>o Pressions (port de vêtements ou chaussures)</li> <li>o Émotions</li> <li>o Difficulté de sommeil</li> <li>o Exercices et/ou activités intenses</li> <li>o Postures prolongées</li> <li>o Mouvements répétitifs</li> <li>o État hormonal (avant les règles – à la ménopause)</li> <li>o Style d'adaptation à la douleur (dramatisation – lien contrôle externe)</li> <li>o Générateurs périphériques persistants (ex. : tendinites, rachis avec souffrance articulaire postérieure...)</li> <li>o Obésité, tabagisme</li> <li>o Certains médicaments, comme les statines, par exemple</li> </ul>
<p><b>Facteurs d'amélioration</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>o Pacing (changement de rythme)</li> <li>o Chaleur</li> <li>o Relaxation</li> <li>o Efficacité personnelle</li> <li>o Activité modérée (mouvements doux)</li> <li>o Exercices d'étirement (?)</li> <li>o Massage (non constant)</li> <li>o Grossesse (?)</li> </ul>

?: retrouvé de manière inconstante

Tableau 2: Facteurs d'aggravations et d'améliorations de la douleur listés par les patients atteints de SFM adapté, (Wallace and M.D, 2005).

## D. Aspects cliniques du syndrome fibromyalgique

### *a. Plaintes rapportées par les patients*

Le SFM est caractérisé par des symptômes chroniques qui sont présents selon un continuum allant de peu à beaucoup et de léger à sévère au sein de la population générale, le SFM représentant pour certains le versant « sévère » de ce continuum (Arnold et al., 2016). De plus, les symptômes s'accompagnent souvent de comorbidités qui sont à prendre en compte en raison de leur impact parfois important sur la qualité de vie et le pronostic (Inserm, 2020). Les principales plaintes et comorbidités rapportées par les patients sont résumées dans la figure 5 et développées dans cette section.

#### *1. Douleur chronique diffuse, hyperalgie, allodynie*

Les patients avec un SFM signalent des douleurs spontanées qui en majorité sont localisées au niveau de l'appareil locomoteur (muscles squelettiques, tendon, articulations...). Les douleurs sont décrites comme diffuses, avec plusieurs localisations simultanées et peuvent être migrantes et localisées au niveau des épaules, des bras, le dos, les cuisses, les mains et les pieds (Borchers and Gershwin, 2015).

De nombreuses autres sensations de douleurs peuvent être décrites par les patients, comme la sensation d'avoir des bleus, des muscles rétrécis, des brûlures et/ou des décharges électriques, ou une raideur.

Les douleurs provoquées par la pression, parfois par le toucher, par une posture prolongée et/ou des mouvements répétitifs, sont également rapportées. (Inserm, 2020), signant une hyperalgie et une allodynie (Sumpton and Moulin, 2014).

Ces douleurs sont décrites comme étant présentes chaque jour, en continu, mais leur intensité peut être fluctuante, avec des périodes de crise de douleur plus intense (Vincent et al., 2016b). Les changements de température, le stress, les émotions, la fatigue, les activités intenses sont indiqués comme pouvant être des facteurs exacerbant les douleurs (Clauw, 2009). D'autres facteurs semblent améliorer les niveaux de douleur. Une liste est proposée dans le tableau 2.



## *2. Troubles du sommeil*

Les études font ressortir que 70 à 90 % des patients SFM souffrent de troubles du sommeil (Borchers and Gershwin, 2015; Celepkolu et al., 2021). Une méta-analyse portant sur plus de 2000 patients confirme l'importance des troubles du sommeil dans le SFM, et ce quelle que soit la méthode d'analyse du sommeil utilisée (polysomnographie, questionnaire de qualité du sommeil...) (Wu et al., 2017). D'autres essais rapportent des liens entre les troubles du sommeil et la douleur chronique dans le SFM (Affleck et al., 1996).

De plus, des liens bidirectionnels semblent exister entre SFM et troubles du sommeil, avec d'une part des études qui indiquent que l'insomnie augmente le risque de SFM et d'une autre que le SFM, et la douleur associée, majorent le risque de troubles du sommeil (Sivertsen et al., 2014; Andrade et al., 2020).

## *3. Fatigue*

La fatigue est une sensation subjective définie comme étant un « état physiologique consécutif à un effort prolongé, à un travail physique ou intellectuel intense et se traduisant par une difficulté à continuer cet effort ou ce travail ». Il existe plusieurs composantes à la fatigue : la fatigue physique, qui peut être décrite comme un manque d'énergie ou une fatigabilité musculaire à l'effort ; la fatigue cognitive, qui renvoie à une difficulté ou une incapacité de se concentrer ou de penser ; et enfin, la fatigue émotionnelle, en lien avec un manque de motivation (Inserm, 2020).

La fatigue est une plainte qui est très rapportée par les patients avec SFM lors des consultations, avec un niveau de cotation de la fatigue plus élevé par rapport à une population contrôle et une variabilité d'intensité d'un jour à l'autre (Zautra et al., 2007; Roehrs et al., 2013). Une revue longitudinale indique que cette fatigue persiste au fil des années chez ces patients (Walitt et al., 2011).

Une étude récente explore le cercle vicieux de la fatigue, de la sévérité du SFM, de l'inactivité physique et plaide pour l'importance de casser ce cercle afin d'améliorer la fatigue à l'aide de l'activité physique (Cigdem Karacay et al., 2023). Ce point est en accord avec les recommandations de prise en charge des patients avec un SFM (Macfarlane et al., 2017).

#### *4. Troubles de l'humeur et de la santé mentale*

Les patients signalent des signes d'anxiété et de dépression : les études indiquent une fréquence comprise entre 60 et 85% pour la dépression (Gracely et al., 2012; Gardoki-Souto et al., 2022) et la fréquence de l'anxiété peut atteindre jusqu'à 87.5 % dans une étude récente (Gardoki-Souto et al., 2022). Globalement, les patients avec un SFM semblent présenter des scores d'anxiété et de dépression qui sont plus élevés d'un tiers, en moyenne, par rapport à des sujets ne souffrant pas de SFM (Yeung et al., 2018).

Les risques de suicide sont également plus importants chez les patients avec un SFM par rapport à des contrôles (Lafuente-Castro et al., 2018), avec des prévalences importantes d'idées suicidaires (32 à 48 % des patients), de tentatives de suicide (16.8 %) ou de mort par suicide (Calandre et al., 2015; Triñanes et al., 2015).

Dans certaines études, la présence d'anxiété et de dépression chez les patients avec un SFM accentue la douleur ressentie (Aguglia et al., 2011; Aparicio et al., 2013). D'autres études ne retrouvent pas cette douleur accrue, mais un impact sur la qualité de vie en lien avec les scores d'anxiété et de dépression (Alok et al., 2011; Alciati et al., 2021). Enfin, une étude indique que l'impact du SFM est plus sévère (selon le score FIQ) quand les scores de dépression et d'anxiété sont plus élevés (Aparicio et al., 2013).

#### *5. Troubles cognitifs*

Les fonctions cognitives, aussi appelées fonctions supérieures, désignent « l'ensemble des processus par lesquels un organisme acquiert des informations sur l'environnement et les élabore pour régler son comportement ». Elles recouvrent : la mémoire, les fonctions instrumentales (le langage, les gestes et le schéma corporel, les capacités visuospatiales, le calcul), les fonctions exécutives et l'attention (Piéron, 1987).

Une méta-analyse de 2018 indique que 50 à 80% des patients avec un SFM, comparés à une population contrôle, présentent des troubles cognitifs qui ont un impact sur leurs activités de la vie quotidienne (Wu et al., 2018).

Les termes « Fibro-Fog » ou dyscognition sont utilisés pour décrire l'état dans lequel se trouvent les patients avec un SFM dans la littérature. Une revue fait ressortir que le terme « Fibro-Fog » englobe les difficultés cognitives rapportées par les patients avec un SFM : oublis, trous de mémoire, confusion mentale, affaiblissement de la clarté mentale, surcharge sensorielle, perception sensorielle déformée, mélange des mots, réduction de la fluence verbale, réduction de la capacité à penser, à se concentrer ou à traiter les informations et à suivre une conversation. Les patients disent « regarder la vie à travers un

brouillard » ou « fonctionner avec un esprit cotonneux » (Kravitz and Katz, 2015; Inserm, 2020).

Les experts restent prudents et établissent une différence entre l'expérience subjective rapportée par les patients et les résultats des épreuves objectives de cognition altérée. En effet, des études signalent une cognition objectivement altérée des patients avec un SFM, par rapport aux contrôles, dans les composantes de vitesse de traitement, attention, mémoire visuelle et verbale, flexibilité cognitive et capacités de planification (Reyes Del Paso et al., 2012; Galvez-Sánchez et al., 2018).

Cependant, tous les patients atteints de SFM ne présenteraient pas l'ensemble de ces manifestations cliniques et une équipe indique qu'il est difficile d'en évaluer le nombre (Reyes Del Paso et al., 2012).

L'une des pistes expliquant cette variabilité entre les patients pourrait être liée au fait que les patients atteints plus sévèrement par le SFM présenteraient un déficit cognitif majoré (Tesio et al., 2015). Dans cet axe, une étude chez plus de 600 patients rapporte que la discognition perçue par les patients avec un SFM est influencée par diverses comorbidités (McAllister et al., 2016).

Plus récemment, une étude américaine chez 450 patients avec SFM indique que la discognition est prédictive des niveaux de douleur et de fatigue chez les patients avec un SFM et précise que ce facteur devrait être pris en compte dans de futures comme facteur prédictif (Ranum et al., 2022).

## *6. Troubles de la condition physique*

La condition physique peut être définie comme la résultante, à un moment donné, des qualités physiques d'une personne qui déterminent le niveau de ses performances physiques (Inserm, 2020).

Dans le cas du SFM, la condition physique des patients est restituée comme étant plus faible par rapport aux contrôles (Álvarez-Gallardo et al., 2017). Plus précisément, cette étude a évalué les capacités cardiorespiratoires, la vitesse, l'agilité, la souplesse et la force musculaire et pour chaque composante les patients avec un SFM présentaient des scores altérés par rapport aux contrôles.

La littérature indique que les patients avec un SFM peuvent développer une peur du mouvement avec un comportement d'évitement par peur de majoration des douleurs ou autres symptômes. Cette peur serait présente chez jusqu'à 40% des patients (de Gier et al., 2003) et contribuer à un déconditionnement physique.

Cependant, les recommandations de prise en charge du SFM (Macfarlane et al., 2017) placent l'activité physique adaptée comme pilier de la prise en charge thérapeutique du SFM. Une revue récente souligne la pertinence de la marche comme meilleure méthode d'exercice physique chez les patients atteints de SFM, même si l'adhésion des patients reste parfois complexe (Majdoub et al., 2023). De plus, une autre revue récente indique qu'un niveau de condition physique plus élevé apparaît comme associé à des niveaux plus faibles de l'intensité de la douleur et à des preuves modérées d'effets positifs sur la qualité du sommeil, l'anxiété et la dépression à court terme (4 à 12 semaines) (Hernando-Garjio et al., 2022).

### *7. Troubles neurologiques*

Les patients avec un SFM font état de symptômes neurologiques, avec notamment une prévalence plus élevée de paresthésies, de dysesthésie, d'engourdissements dans les bras et les jambes par rapport à des contrôles (Watson et al., 2009; Clauw, 2014). Les patients avec un SFM présenteraient également une hypersensibilité aux odeurs, aux sons, à la lumière (Staud et al., 2021).

De plus, des symptômes rapportés par les patients avec un SFM sont décrits comme pouvant être liés à une dysautonomie et donc un dysfonctionnement ou une modulation du système nerveux autonome.

Le système nerveux autonome (SNA) accorde, en association avec le système endocrinien, les fonctions des organes internes aux besoins de l'organisme. Le contrôle par voie nerveuse permet une adaptation très rapide tandis que le système endocrinien règle l'état des fonctions sur le long terme afin de maintenir une homéostasie. Des auteurs indiquent que le SNA est hyperactif, mais hyporéactif chez les patients avec un SFM (Martínez-Lavín and Hermosillo, 2000; Kulshreshtha and Deepak, 2013). Les symptômes exposés par les patients et liés au SNA peuvent être des étourdissements, des troubles de l'équilibre, une sécheresse de la bouche et des yeux, une dysfonction auditive, une tachycardie, ou encore des variations de fréquence cardiaque (Heart Rate Variability (HRV)) (Martínez-Lavín and Hermosillo, 2000; Martínez-Lavín, 2002).

De plus, le SNA module la réponse au stress en interaction avec l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), et est impliqué dans le concept « Fight or Flight » (combat ou fuite) (Martinez-Lavin, 2007). Le SFM a été décrit comme un trouble lié au stress avec fonctionnement anormal de l'axe HHS (Adler and Geenen, 2005) et avec une hyporéactivité aux facteurs de stress physiques et mentaux (Gupta and Silman, 2004).

Des études ont révélé que 76,7% des patients atteints de SFM rapportent du stress (Alok et al., 2011) et présentent plus de comorbidités que les contrôles (Malin and Littlejohn, 2013). De fortes corrélations entre le stress et la douleur chez les patients souffrant de SFM ont été décrites (Taylor et al., 2016).

*b. Comorbidités*

En dehors des symptômes décrits dans les parties précédentes, les patients avec un SFM peuvent présenter de nombreuses autres comorbidités. Ces dernières sont à prendre en considération pour la prise en charge du SFM. Une revue récente indique qu'il existe de grandes catégories de comorbidités pouvant être associées au SFM (Fitzcharles et al., 2018):

- Les maladies rhumatismales, à la fois inflammatoires et non inflammatoires : polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, ostéoarthrose, sclérodermie, spondylarthrite, rhumatisme psoriasique, lombalgie chronique, syndrome de Gougerot-Sjögren, hyperlaxité,
- Les maladies neurologiques : migraines et céphalées de tension chroniques,
- Les maladies gastro-intestinales : syndrome d'intestin irritable, maladie cœliaque,
- Les maladies endocriniennes et obésité : troubles thyroïdiens, hyperparathyroïdie et acromégalie,
- Autres affections chroniques : la vulvodynie, les troubles temporo-mandibulaires, syndrome de fatigue chronique, la cystite interstitielle, l'endométriome.

Cet ensemble de symptômes et de comorbidités caractérise la complexité, et la difficulté du diagnostic différentiel chez le patient souffrant de SFM. Il conduit à une moyenne du diagnostic de SFM allant jusqu'à 5 ans après l'apparition des premiers symptômes (Walitt et al., 2011). Cette période prolongée entre l'apparition de la maladie et le diagnostic entraîne souvent des années d'investigations médicales et peut être associée à un traitement retardé et potentiellement sous-optimal.

## E. Physiopathologie du syndrome fibromyalgique

Le SFM est une affection multifactorielle dont les mécanismes physiopathologiques complets restent méconnus, même si des hypothèses émergent. Il est souvent fait état dans la littérature de facteur de risque de SFM, sans qu'il soit toujours possible de généraliser les résultats à l'ensemble des patients compte tenu du caractère hétérogène de sa présentation clinique et de son association avec des comorbidités (Borchers and Gershwin, 2015). La complexité et la variabilité de l'expression phénotypique et génotypique du SFM suggèrent l'existence de nombreux déterminants, qu'ils soient biologiques, psychologiques ou sociaux, dont certains seraient plus marqués dans tel ou tel sous-groupe de patients. Les principales hypothèses physiopathologiques d'origine centrale ou périphérique d'ordre phénotypique et génotypique sont résumées dans cette partie.

### *a. Mécanismes centraux*

#### *1. Hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs*

Des études ont confirmé, à travers la réalisation de tests psychophysiques, que les patients avec un SFM présentaient une hypersensibilité à la douleur. Il a été mis en évidence une diminution des seuils de douleur au chaud, au froid et à la pression par rapport à des témoins (Lautenbacher et al., 1994; Pickering et al., 2020). Des explorations utilisant le laser YAP et les potentiels évoqués ainsi que la mesure électrophysiologique du « Nociception Flexion Reflex » montrent des seuils plus bas et donc altéré chez les patients avec un SFM (Desmeules et al., 2003; Truini et al., 2015; Gloor et al., 2022). Des études ont montré que, par rapport aux témoins, l'intensité du stimulus nécessaire pour provoquer une réponse douloureuse chez les patients avec un SFM est inférieure de près de 50 % (Gracely et al., 2002). De plus, une revue des études ayant examiné des images en IRMf associées à divers seuils de douleur, rapporte des augmentations du flux sanguin cortical vers les zones du cerveau associées au traitement de la douleur avec une stimulation plus faible chez les personnes atteintes de SFM (Cagnie et al., 2014). Cet ensemble de résultats confirme un état d'hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs centraux avec la présence d'une allodynie et d'une hyperalgie chez les patients avec un SFM. Deux mécanismes physiopathologiques, non exclusifs, ont été étudiés pour comprendre cet état : la sensibilisation centrale et l'altération des systèmes endogènes de modulation de la douleur.

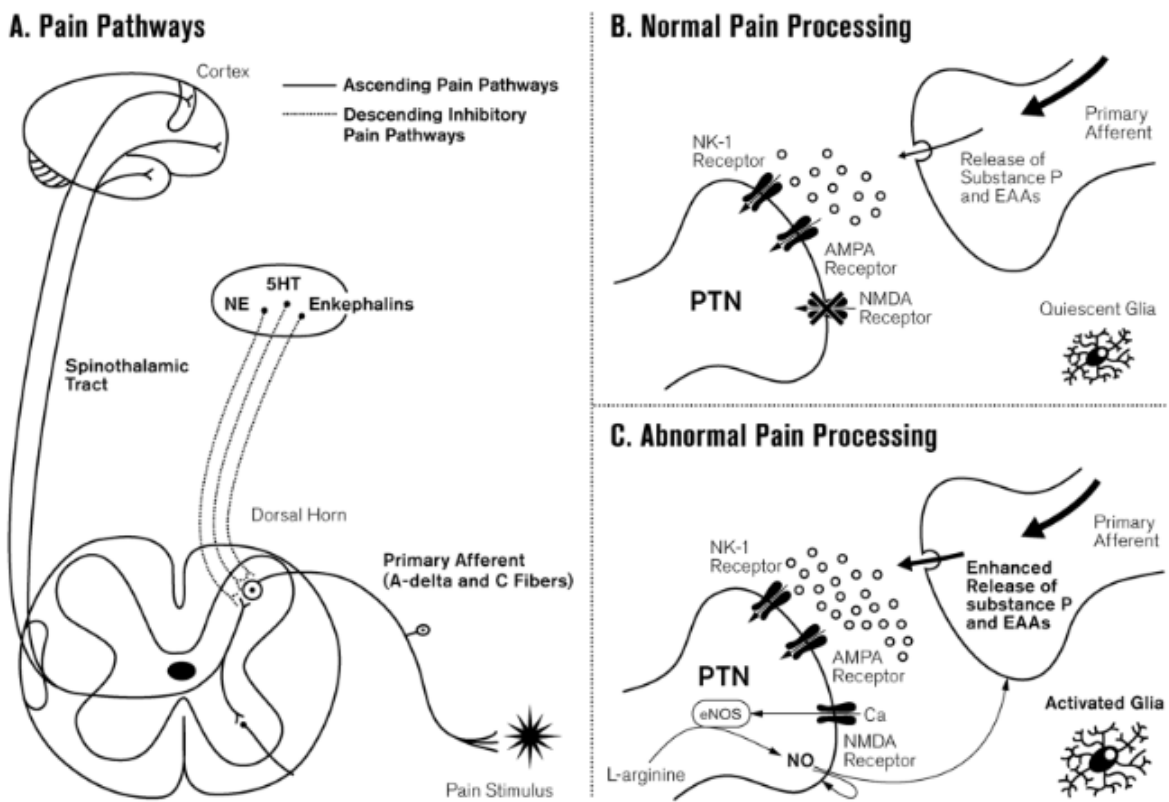


Figure 6: Traitement de la douleur au niveau de la corne dorsale postérieure en condition normale et anormale (extrait de Bradley, 2009).

## 2. Sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale (SC) est définie par l'IASP en 2011 comme suit « *Central Sensitization is an increased responsiveness of nociceptive neurons in the central nervous system to their normal or sub-threshold afferent input* ». La SC pourrait être l'un des mécanismes neurophysiologiques-clés dans le développement et le maintien du SFM (Mezhov et al., 2021), au cours duquel un état d'hyperexcitabilité durable et pathologique des neurones nociceptifs se met en place (Woolf, 2011). Comme décrit dans la figure 6, on observe un modèle normal de prise en charge de la douleur aiguë (A et B) : les stimuli douloureux sont transmis de la périphérie à la corne dorsale postérieure via les fibres afférentes primaires (fibres nerveuses A-delta et C), ces signaux de douleur afférents entrants provoquant la libération de substance P et d'acides aminés excitateurs (AAE) comme le glutamate, qui se lient pour activer les récepteurs postsynaptiques sur les neurones de transmission de la douleur (Pain Transmission Neuron (PTN)) de la corne dorsale postérieure jusqu'au cerveau via le tractus spinothalamique, après décussation. Les cellules gliales sont présentes, mais au repos. La perception de la douleur est ensuite modulée par l'activation des voies inhibitrices descendantes et la libération de neurotransmetteurs tels que la norépinéphrine, la sérotonine et les substances de type opiacé (comme les endorphines).

Lors d'une exposition intense ou prolongée à des stimuli douloureux (C), les signaux afférents entrants sont augmentés et la libération présynaptique de la substance P et des AAE est augmentée conduisant à l'activation du récepteur N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). Il en résulte une entrée massive d'ions calcium ( $Ca^{2+}$ ) au niveau post-synaptique avec en réponse, l'activation de toute une cascade de signalisation cellulaire, notamment l'activation de la Nitric Oxyde (NO) synthase qui permet la production d'oxyde nitrique (NO), qui diffuse vers le neurone présynaptique pour amplifier la libération notamment de glutamate, et entretenir une boucle de rétroaction positive, qui entretient l'hyperexcitabilité post-synaptique de manière durable. Les cellules gliales s'activent et libèrent des substances comme le NO, des prostaglandines, des cytokines pro-inflammatoires, facteur de croissance nerveuse (NGF), qui augmentent encore la libération présynaptique et l'hyperexcitabilité durable post-synaptique.

Cet état, une fois en place, contribuerait à des réponses accrues suite à des stimulations normalement nociceptives, à l'apparition d'une activité spontanée, à une augmentation des réponses à des stimulations non nociceptives, à une augmentation de la taille de leur champ



récepteur excitateur, c'est-à-dire de la région cutanée dont la stimulation entraîne leur activation (Arendt-Nielsen et al., 2018) et pourrait caractériser l'état d'hypersensibilité constaté chez les patients avec un SFM.

### *3. Altération de la modulation endogène des voies de la douleur*

Une autre hypothèse physiopathologique, qui favoriserait le phénomène de sensibilisation centrale et d'hyperexcitabilité chez les patients avec un SFM, est la défaillance des systèmes endogènes de modulation de la douleur.

Des travaux ont montré que la transmission médullaire des messages nociceptifs est la résultante de l'interaction entre les afférences périphériques (décrite précédemment) et des systèmes modulateurs inhibiteurs et facilitateurs. Des études ont démontré que le cortex cingulaire antérieur, la substance grise périaqueducale, la région bulbaire rostroventrale du cerveau, entre autres, étaient des composants importants des voies inhibitrices de la douleur, impliquant des liens permettant l'activation des voies descendantes de la douleur par la libération d'opioïdes endogènes et la modulation sérotoninergique et noradrénergique au niveau central (Kong et al., 2010; Ossipov et al., 2014). Ces systèmes exercent une action inhibitrice ou facilitatrice sur la transmission neuronale des messages nociceptifs depuis le cerveau avec pour objectif de réduire, entre autres, la libération de glutamate et de substance P présynaptique afin de diminuer la douleur.

Ces systèmes ont été largement étudiés pour connaître l'état des faisceaux descendants par la technique d'exploration des Contrôles Inhibiteurs Diffus induits par stimulations Nociceptives (CIDN). Des études ont montré chez les patients avec un SFM que les mécanismes inhibiteurs étaient défaillants et que les mécanismes de facilitation étaient augmentés par rapport à une population témoin (Potvin and Marchand, 2016). De plus, dans les états douloureux chroniques comme le SFM, la connectivité entre les zones cérébrales décrites précédemment serait dysfonctionnelle et entraînerait une diminution de la libération d'opioïdes, une altération de la sécrétion de sérotonine et de noradrénaline et donc une altération des voies inhibitrices (Cagnie et al., 2014; Ossipov et al., 2014). Ces éléments sont corroborés par des études indiquant que les niveaux de sérotonine, noradrénaline et dopamine sont diminués dans le liquide céphalo-rachidien des patients avec un SFM (Russell et al., 1992).

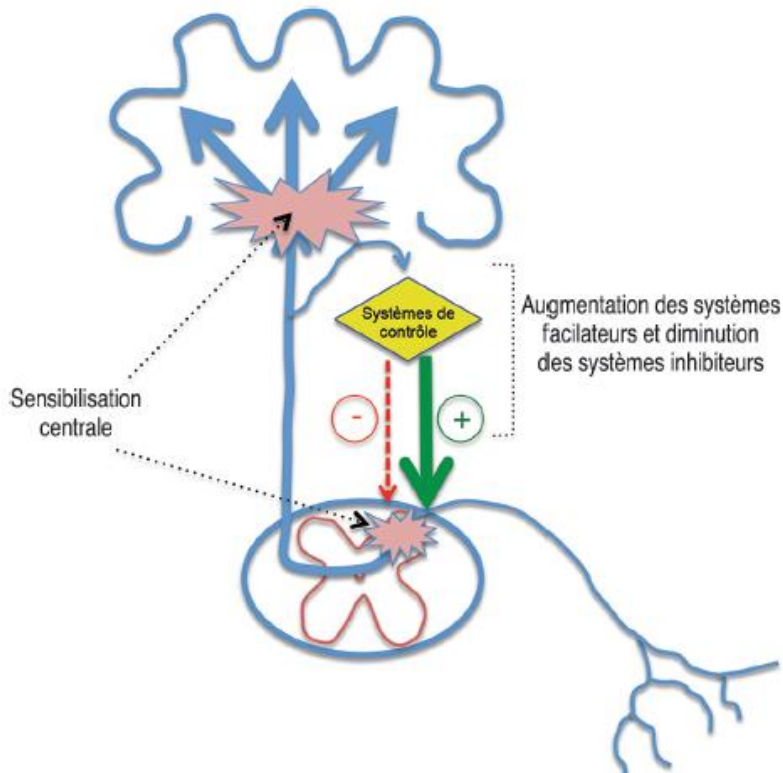


Figure 7: Modulation endogène des voies de la douleur en cas de douleurs dysfonctionnelles (extrait de (Inserm, 2020)).

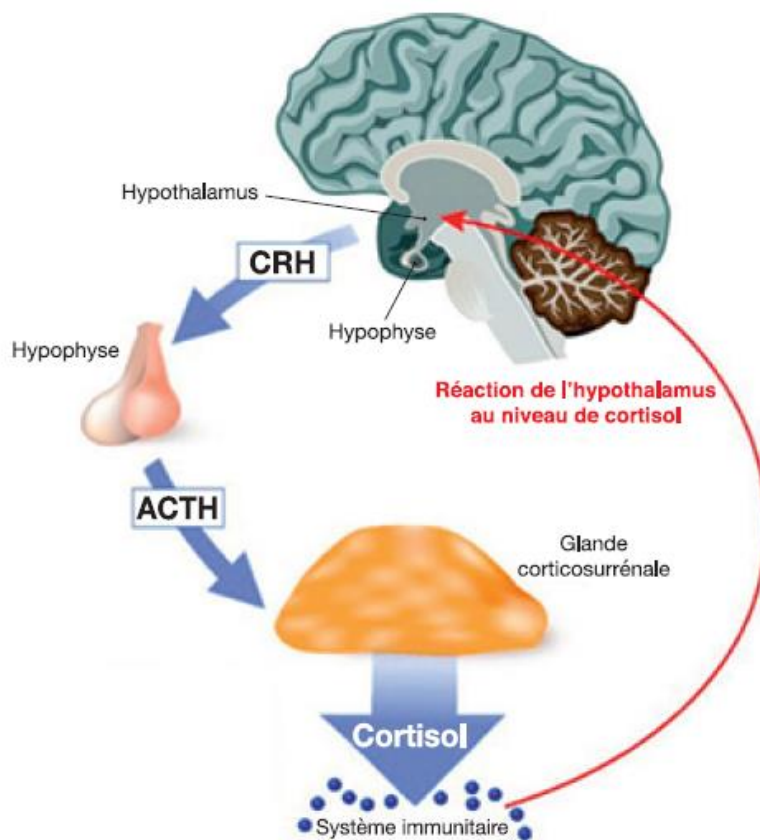


Figure 8: Les circuits du stress (extrait depuis (Inserm, 2020)).

**Légende:** ACTH : hormone adrénocorticotrope; CRH: Corticotropin Releasing Hormone.

Globalement (figure 7), les mécanismes de modulation de la douleur seraient altérés chez les patients avec un SFM (diminution des systèmes inhibiteurs ou augmentation des systèmes facilitateurs), ce qui favoriserait le développement d'une sensibilisation centrale, indiquant que ces deux mécanismes fonctionnent en synergie.

#### 4. Anomalies de l'axe du stress

Le stress physiologique peut entraîner des symptômes tels que la fatigue, des troubles du sommeil, ou encore de l'anxiété. Le stress peut être défini comme « *un état de perturbation aiguë ou chronique de l'homéostasie de l'organisme lié à des événements divers (maladies, infections, traumatismes physiques ou psychologiques), qui, en réponse, déclenche un ensemble de processus physiologiques adaptatifs visant à rétablir l'homéostasie* » (Inserm, 2020).

La première étape avant le déclenchement de la cascade de réponse biologique au stress est l'interprétation subjective du stimulus attribuée aux structures limbiques du cerveau telles que l'amygdale et l'hippocampe (Moisan and Moal, 2012). Lorsque des signaux provenant de l'environnement ou du corps sont interprétés par le système limbique comme une menace pour l'homéostasie, il déclenche un signal d'alarme, qui va activer des mécanismes de la réponse au stress qui font intervenir deux systèmes qui ont des liens forts : l'axe HHS et le système nerveux autonome (SNA).

La figure 8 présente l'axe HHS. Globalement en cas de stress une libération de CRH (Corticotropin Releasing Hormone) par l'hypothalamus a lieu, elle agit au niveau de l'hypophyse pour induire la libération d'ACTH (hormone adrénocorticotrope), qui va elle-même agir au niveau de la glande corticosurrénale entraînant une sécrétion de cortisol dans le sang et donc une augmentation de sa concentration. Le cortisol exerce un effet de rétrocontrôle négatif de la libération de CRH par l'hypothalamus. Le cortisol joue un rôle de régulateur de nombreuses fonctions métaboliques et immunitaires.

Le SNA, via, entre autres le lien avec le locus coeruleus (LC) qui a des projections vers de multiples régions du système nerveux central notamment l'hypothalamus, participe à la régulation des grandes fonctions physiologiques (cardio-vasculaires, respiratoires, digestives, thermorégulatrices, sexuelles, etc.) pour faire face à l'élément stressant (principe du « fight or flight », attaque ou fuite d'après Walter Cannon (Trumper, 1930)).

Des travaux ont été menés pour explorer les troubles des mécanismes de la réponse au stress qui pourraient en partie expliquer ces symptômes chez les patients avec un SFM, en

s'intéressant notamment à l'axe HHS. Globalement, un hypocortisolisme est constaté chez les patients avec une moindre réactivité de l'axe HHS (Tanriverdi et al., 2007; Tak et al., 2011). Une étude montre une relation significative entre les niveaux de cortisol et la douleur au réveil et une heure après le réveil chez les patients atteints de SFM par rapport aux témoins (McLean et al., 2005).

De plus, des études rapportent que les patients avec un SFM présentent un état hyperactif du SNA malgré une diminution de sa réponse lors des épreuves de stimulation par des stress expérimentaux, qu'ils soient physiques ou psychologiques (Martinez-Lavin, 2007). Dans cette altération des réactions physiologiques nécessaires à une gestion efficace du stress, les anomalies du SNA peuvent contribuer à une augmentation de la douleur et à d'autres problèmes cliniques liés au SFM (augmentation de la pression artérielle) (Gyorfi et al., 2022).

Il est à noter que ces troubles de l'axe du stress ne sont pas spécifiques au SFM, mais peuvent être retrouvés chez des patients présentant, par exemple, des stress dans l'enfance (Hassett and Clauw, 2011).

## *b. Mécanismes périphériques*

### *1. Neuropathie à petites fibres*

Des études ont rapporté qu'il existerait une composante neuropathique périphérique dans les mécanismes de cette pathologie, démontrée par une diminution des fibres nerveuses de petit diamètre, troubles appelés neuropathie à petites fibres (SFN pour Small Fiber Neuropathy) chez les patients avec un SFM (Caro and Winter, 2014; Üçeyler et al., 2013). Ces résultats ont été confirmés par des études utilisant des biopsies cutanées qui ont montré une diminution significative de la densité intra épidermique et du diamètre des fibres nerveuses A-delta et C chez les patients avec SFM comparés à une population contrôle de volontaires sains (Doppler et al., 2015). D'autres techniques comme la microscopie confocale de cornée retrouvent des résultats similaires (Ramírez et al., 2015). Une revue récente rapporte une prévalence de SFN de 49% (IC 95% : 38-60%) dans le SFM (Grayston et al., 2019).

Cette atteinte des nerfs périphériques, en particulier des petites fibres nerveuses sensorielles et sympathiques, pourrait engendrer une douleur, des paresthésies ainsi que des perturbations du système autonome, qui peuvent être retrouvées chez les patients avec un SFM.

L'interprétation de ces résultats est soumise à controverse avec d'une part les équipes indiquant que les patients avec un SFM présentent une forme particulière de neuropathie périphérique des petites fibres, car les patients décrivent des symptômes comme des brûlures, des décharges électriques, des picotements (Caro and Winter, 2014). D'autre part, des équipes considèrent que la symptomatologie de neuropathie classique des petites fibres serait différente de celle retrouvée dans le SFM, avec des douleurs diffuses constatées contrairement aux autres patients qui rapportent plutôt des douleurs distales uniquement ; ceci serait lié au fait que l'atteinte nerveuse classique serait longueur dépendante et que les fibres les plus longues seraient les premières touchées (Terkelsen et al., 2017). Une étude récente indique que les lésions des petites fibres sont associées à des phénotypes sensoriels distincts chez les patients atteints de fibromyalgie et chez les patients atteints de neuropathie des petites fibres, mettant en évidence une relation complexe entre la pathologie des petites fibres et la douleur chez les patients atteints de SFM (Leone et al., 2023). Des études de plus grande ampleur sont nécessaires pour avancer sur cette piste physiopathologique, qui n'est pas spécifique du SFM.

## *2. Anomalies musculaires*

Des équipes se sont intéressées aux anomalies musculaires retrouvées dans le SFM. Des augmentations des concentrations locales en pyruvate, lactate ou glutamate (impliqué dans le stress oxydatif) ou encore des modifications de la microcirculation avec une diminution de la densité des capillaires engendrant un défaut d'oxygénation musculaire ont été constatées (Shang et al., 2012; Gerdle et al., 2013). Ces éléments pourraient expliquer, en partie, les douleurs musculaires ou la fatigue retrouvée dans le SFM ou tout du moins participer au maintien, voire à l'amplification de la douleur une fois celle-ci installée via des mécanismes initiateurs décrits précédemment. Cependant, comme pour les autres hypothèses, celle-ci est remise en question par des auteurs qui indiquent que ces anomalies seraient secondaires et plutôt liées au déconditionnement à l'effort constaté dans le SFM (Karper, 2011).

*c. Anomalies biologiques*

De nombreuses études ont évalué les concentrations biologiques des éléments impliqués dans les mécanismes de la douleur qui pourraient avoir un lien avec le SFM. Les variations des concentrations de neurotransmetteurs pronociceptifs comme la substance P, le Nerve Growth Factor (NGF) ou le Brain Derived Neurotrophic Factor (BDNF), ou encore du tryptophane (TRP) ont toutes été documentées de manière reproductible dans le SFM (Hackshaw, 2021b).

Une étude indiquait que les concentrations de substance P dans le liquide céphalo-rachidien (LCR) étaient 3 fois plus élevées chez les patients avec un SFM que chez les témoins (Russell et al., 1992). Des concentrations plus élevées de NGF dans le SFM ont été rapportées (Giovenco et al., 1999). Des concentrations sériques de BDNF plus élevées par rapport aux témoins ont été relevées (Laske et al., 2007). Une absorption diminuée du tryptophane, impliqué dans la synthèse de sérotonine, conduirait à des concentrations de sérotonine plus basses (Lattanzio, 2017).

D'autres facteurs biologiques ont également été explorés, comme ceux permettant de rendre compte de l'hyperexcitabilité des fibres nerveuses et impliqués dans les processus inflammatoires via l'action des cytokines. Ceci avec l'hypothèse que des augmentations de certaines cytokines inflammatoires (IL1, IL2, IL6, TNF-alpha) et/ou une diminution des cytokines anti-inflammatoires (IL-4, IL-10) pourraient être impliquées notamment dans les mécanismes de la douleur chez les patients avec un SFM (Inserm, 2020). Globalement, une méta-analyse indiquait que les résultats étaient peu concordants (Uçeyler et al., 2011). Le rôle des cytokines dans le développement d'une sensibilisation des nocicepteurs ne semble donc pas complètement vérifié, mais des profils spécifiques au SFM se dégagent autour de l'équilibre pro et anti-inflammatoire (O'Mahony et al., 2021). Ces facteurs pourraient notamment être impliqués au niveau central par la mise en jeu de processus neuro-inflammatoires favorisant le développement de la sensibilisation centrale, mais des études complémentaires restent nécessaires (Staud, 2015).

*d. Facteurs génétiques*

Une agrégation familiale du SFM a été observée (Arnold et al., 2004, 2013), une revue rapportant que l'héritabilité dans la douleur généralisée chronique varie de 27 % à 71 % (Kerr and Burri, 2017) ; de plus, une étude spécifique a trouvé une héritabilité de 51 % (Markkula et al., 2016) et une étude de cohorte chez 116 familles a trouvé un risque de récurrence estimé à 13,6 dans le SFM (Arnold et al., 2013).

Les études de type « gène candidat » et « d'association à l'échelle du génome (GWAS) » ont identifié des gènes potentiellement impliqués dans la pathogenèse et dans la modulation des messages nociceptifs associés à l'hypersensibilité du SFM (D'Agnelli et al., 2019; Gyorfı et al., 2022).

Une revue récente a identifié 30 gènes liés au SFM qui pourraient contribuer à l'étiologie et à la pathogenèse avec des polymorphismes de gène impliqués dans les voies de transmission de la douleur, tels que la Catechol-O-Methyltransferase (COMT), la monoamine oxydase (MAOA), la sérotonine (SLC6A4, HTR2A, HTR3A, HTR3B) et le récepteur opioıde  $\mu 1$  (OPRM1) (Janssen et al., 2021). Une autre étude indique des liens entre des polymorphismes de gène et leur pertinence clinique dans le SFM comme au sein des gènes pour des protéines potentiellement impliquées dans la nociception, comme les récepteurs TRPV2 ou TRPV3 (canaux ioniques activé par des températures élevées), MYT1L (troubles cognitifs) (D'Agnelli et al., 2019). De plus, une association du locus RNF123 et une association suggestive du locus ATP2C1 avec la douleur chronique diffuse ont été observées (Rahman et al., 2021).

Récemment, une association potentielle entre un test objectif de sensibilisation centrale (Nociception Flexion Reflex (NFR) qui sera décrit dans ce travail) et un polymorphisme génétique a été démontrée. La fréquence du génotype AA du rs4796604 (HAP1) était significativement corrélée à un seuil de NFR plus bas, signant une sensibilisation centrale chez les patients avec un SFM (Gloor et al., 2022).

Globalement des pistes de recherche se dégagent, mais des polymorphismes génétiques ne sont pas spécifiques au SFM et aucun biomarqueur génétique, à notre connaissance, n'a été identifié à ce jour.

Une autre voie génétique qui a été étudiée, afin de conduire à l'identification de marqueurs circulants prédictifs et de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles, est l'épigénétique, qui inclut les microARN. Les microARN, une classe d'ARN non codants, sont connus pour

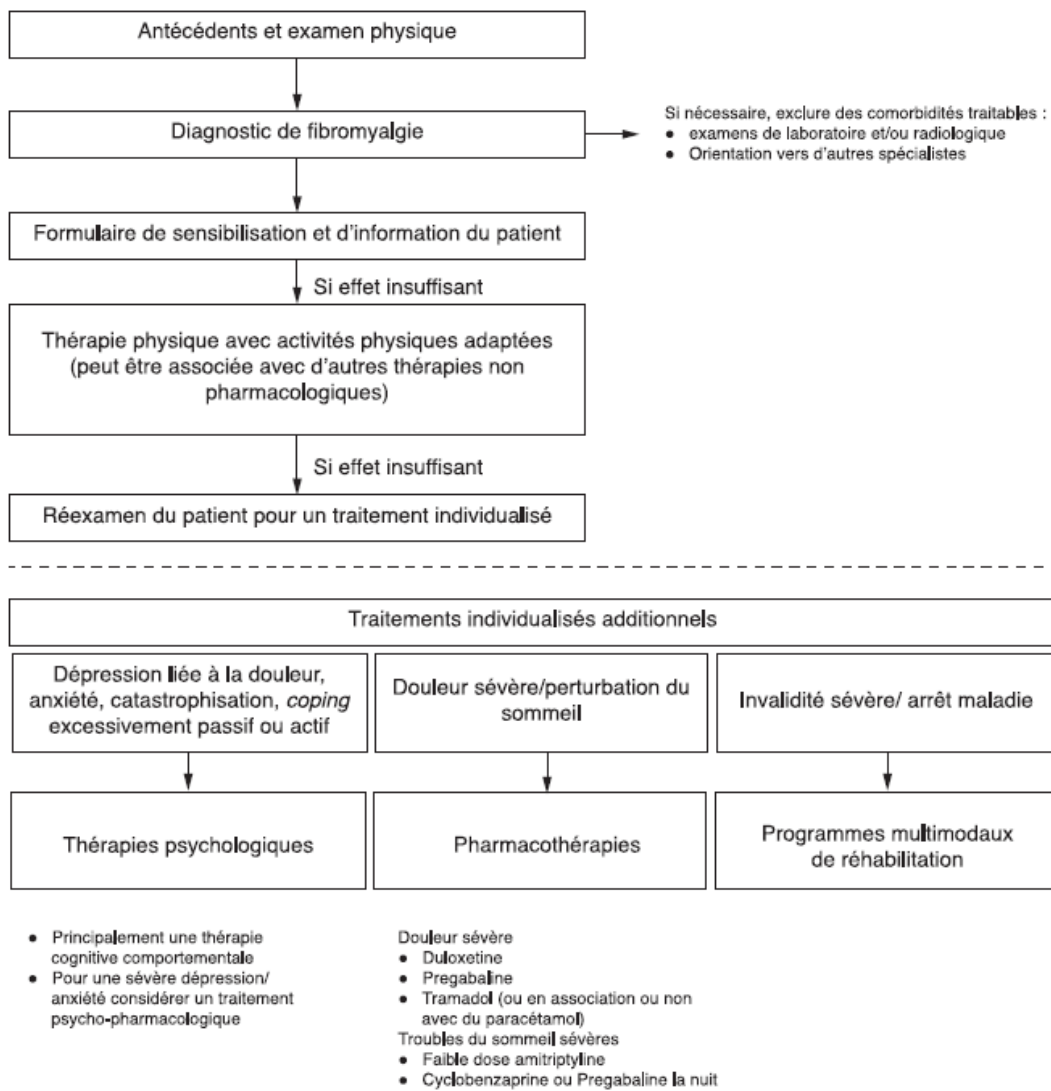


Figure 9: Algorithme de prise en charge du SFM de l'adulte (issu de (Macfarlane et al., 2017) et adapté par (Inserm, 2020).



contrôler l'expression des gènes au niveau post-transcriptionnel (Ge et al., 2017). Ils pourraient réguler plus de 60 % des gènes codant pour les protéines et sont donc impliqués dans la plupart des processus biologiques (Feng et al., 2018). Ils sont présents dans de nombreux tissus et fluides biologiques et leur expression peut être modifiée lors de processus normaux (comme le développement) ou pathologiques. Dans ce cadre, l'évaluation de microARN a été réalisée et des modifications d'expression chez les patients avec un SFM par rapport au témoin ont été mises en évidence (D'Agnelli et al., 2019), mais les résultats ne sont pas toujours concordants entre les études.

Notre équipe a soumis une revue qui est en cours de révision, qui identifie 46 microARN exprimés différemment entre les patients avec un SFM et les témoins, offrant des pistes de recherche (Philippe et al., 2023).

### **F. Prise en charge du syndrome fibromyalgique**

L'objectif de la prise en charge du SFM vise à réduire les symptômes (douleur, troubles du sommeil, troubles cognitivo-émotionnels, fatigue, etc.), et à améliorer la qualité de vie des patients, car il n'existe pas de traitement spécifique du SFM.

Les recommandations les plus récentes sont celles de « l'European League Against Rheumatism (EULAR) » de 2017, dont la présentation est faite en figure 9 (Macfarlane et al., 2017).

La constatation de l'EULAR est que la taille d'effet de nombreux traitements reste relativement modeste. L'EULAR accorde une recommandation forte à l'exercice physique (strong for) et une recommandation modérée (for) pour la prégabaline, la duloxetine, le milnacipran et l'amitriptyline. L'EULAR indique l'intérêt d'une prise en charge non pharmacologique avec l'activité physique adaptée et d'une éducation thérapeutique en première ligne, ce qui est confirmé par d'autres équipes (Thieme et al., 2017). Puis si l'effet de ces premières mesures reste insuffisant, l'EULAR propose en seconde ligne la prise en charge pharmacologique des patients avec des traitements antidépresseurs, des antalgiques de palier I/II, ou des antiépileptiques. D'autres traitements individualisés additionnels de prise en charge sont proposés dans le parcours de soin du patient en insistant sur une prise en charge psychologique (thérapie cognitivo-comportementale), voire psychiatrique ou encore des programmes de réhabilitation.

***IV. MATÉRIELS ET MÉTHODES,***  
***RESULTATS ET DISCUSSION***  
***DES ARTICLES PUBLIES***  
***OU EN COURS DE***  
***SOUSSION***

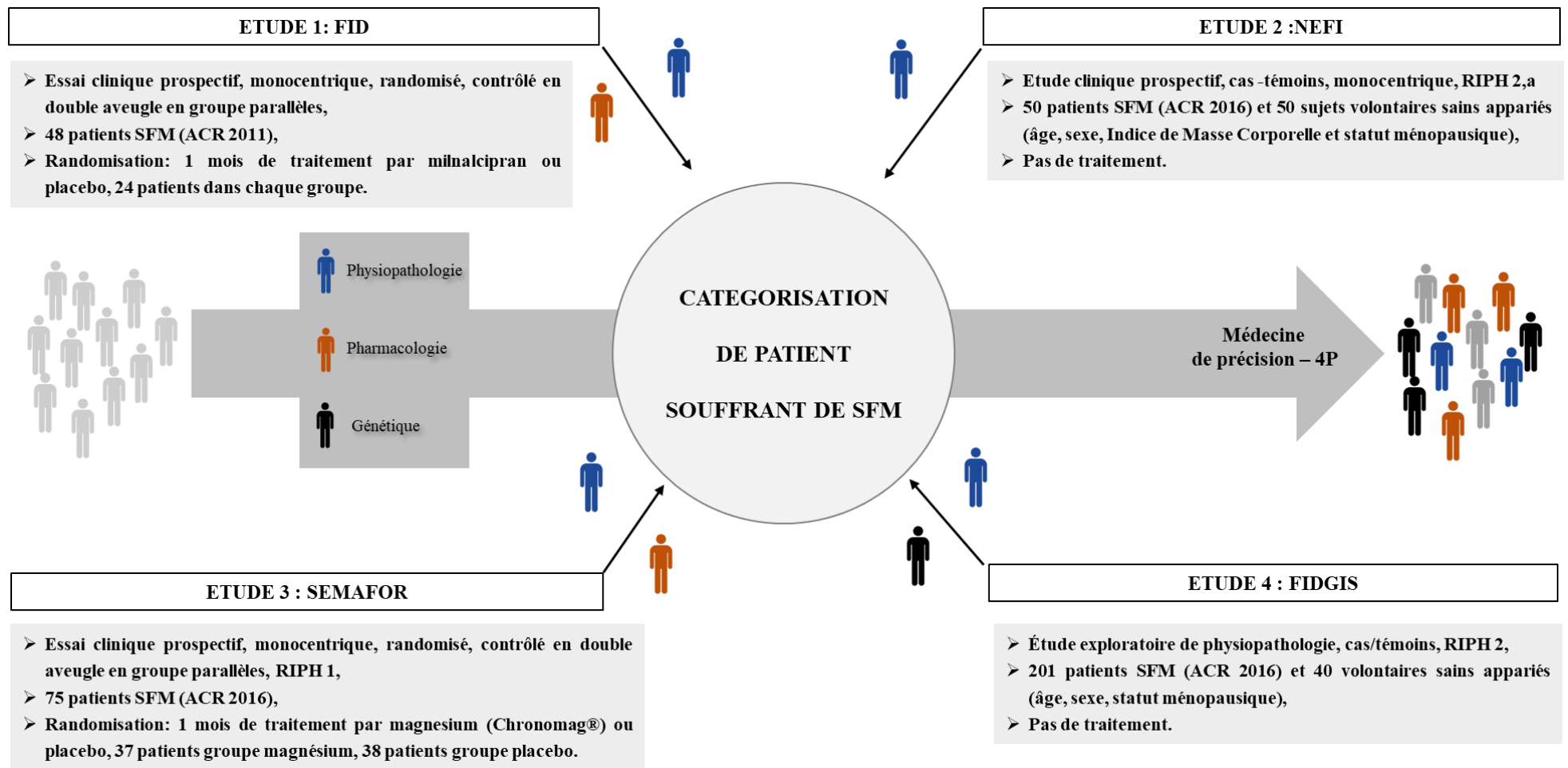


Figure 10: Caractéristiques méthodologiques des quatre études cliniques composant le travail.

Quatre études cliniques se sont déroulées au sein du PIC/CIC Inserm 1405 du CHU de Clermont-Ferrand sur la thématique du SFM au cours des 10 dernières années.

Les matériels et méthodes, les résultats et les discussions des 3 premières études (FID, NEFI, SEMAFOR) sont présentés à travers les articles publiés dans cette partie.

Les matériels et méthodes, les résultats et la discussion de la 4<sup>ème</sup> étude (FIDGIS) sont présentés dans cette partie ; l'article est en cours de soumission.

Les caractéristiques méthodologiques des 4 études sont présentées figure 10 et les principaux résultats en page 130.

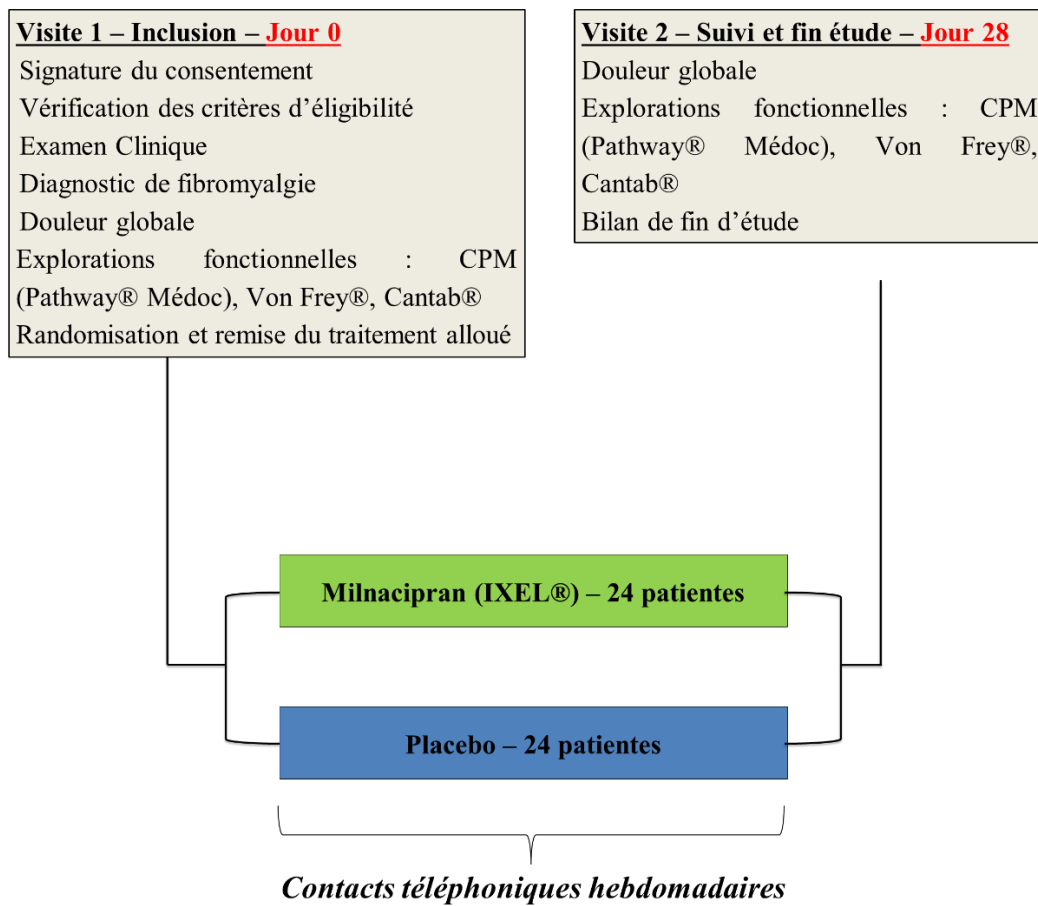


Figure 11: Schéma d'étude FID.

**A. Etude n°1: étude prospective de l'influence des faisceaux inhibiteurs descendants de la douleur sur l'efficacité du milnacipran utilisé pour la fibromyalgie. Etude de phase II, monocentrique, randomisée, en double aveugle et en groupes parallèles. Acronyme : FID**

***a. Résumé de l'article publié***

**Introduction** : Le SFM est caractérisé par une douleur chronique généralisée et sa prévalence est en augmentation dans le monde. Le milnacipran, un antidépresseur, est souvent prescrit pour la fibromyalgie avec un possible effet bénéfique sur la modulation centrale de la douleur. Le but de cette étude était d'évaluer si le milnacipran pouvait modifier l'état des faisceaux inhibiteurs (évalué par le test de Condition Pain Modulation (CPM)) chez les patients souffrant de fibromyalgie.

**Matériels et méthodes** : Des femmes atteintes de SFM ont reçu 100mg de milnacipran ou un placebo au cours d'un essai contrôlé, randomisé en double aveugle. Le critère de jugement principal était l'évolution du CPM avec les traitements après un stimulus douloureux de 30 secondes. Les critères de jugement secondaires comprenaient la prédictibilité de l'efficacité du milnacipran en fonction du test CPM, l'évolution de la douleur globale, la sensibilité mécanique, le seuil de douleur thermique, l'allodynie mécanique, la fonction cognitive et la tolérance au traitement. Le schéma d'étude est présenté en figure 11.

**Résultats** : Cinquante-quatre femmes atteintes de SFM ( $46.7 \pm 10.6$  ans) ont été incluses et randomisées, et 24 patientes ont été analysées dans chaque groupe. À l'inclusion, les faisceaux inhibiteurs descendants, via le test CPM, étaient dysfonctionnels ( $CPM = -0.5 \pm 1.9$ ) et la douleur globale était de  $6.5 \pm 1.8$ . Après traitement, la différence au test CPM entre les patients ayant reçu le milnacipran et le placebo était non significative ( $CPM = -0.46 \pm 1.22$  vs  $-0.69 \pm 1.43$ , respectivement,  $p = 0.55$ ) et  $18,8\%$  vs  $6,3\%$  ( $p = 0,085$ ) des patients ont réactivé leurs faisceaux inhibiteurs descendants, selon le test CPM, après milnacipran vs placebo. L'état des faisceaux inhibiteurs descendants au test CPM n'était pas un prédicteur de l'efficacité du milnacipran. La douleur globale, les seuils mécaniques et thermiques, l'allodynie, la cognition et la tolérance n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

**Conclusion** : **Le milnacipran n'a pas montré d'effet analgésique significatif après 1 mois de traitement, mais l'étude décrit une tendance du milnacipran à réactiver les faisceaux inhibiteurs chez un certain nombre de patients. Ceci doit être exploré sur une durée de traitement plus longue et plaide pour l'existence de possibles sous-types de patients atteints de SFM.**

*b. Implication personnelle*

- Aide à la rédaction du protocole de recherche,*
- Participation à la rédaction de l'article méthodologique publié dans le journal « Trials », (Macian et al., 2015), (non présent dans le manuscrit).*
- Aide à la réalisation et au suivi des démarches réglementaires,*
- Aide au recrutement, au suivi des patientes, réalisation de l'ensemble des explorations fonctionnelles,*
- Aide à la gestion des données et aux analyses statistiques,*
- Présentation des résultats de l'essai sous forme de poster au congrès SFETD 2016 Bordeaux, France,*
- Participation à la rédaction de l'article des résultats de l'essai publié dans le journal « Drug Design, Development and Therapy », (Pickering et al., 2018).*

## c. Article publié

## Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

# Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study

This article was published in the following Dove Press journal:  
Drug Design, Development and Therapy

Gisèle Pickering<sup>1,2</sup>  
Nicolas Macian<sup>2</sup>  
Noémie Delage<sup>3</sup>  
Pascale Picard<sup>3</sup>  
Jean-Michel Cardot<sup>4</sup>  
Sophia Sickout-Arondo<sup>2</sup>  
Fatiha Giron<sup>2</sup>  
Christian Dualé<sup>2</sup>  
Bruno Pereira<sup>5</sup>  
Fabienne Marcaillou<sup>3</sup>

<sup>1</sup>University Clermont Auvergne

Neurodol, Clermont-Ferrand, France;

<sup>2</sup>Clinical Pharmacology Department

CPC/CIC Inserm 1405, University

Hospital, Clermont-Ferrand, France;

<sup>3</sup>Pain Clinic, CHU Clermont-

Ferrand, Clermont-Ferrand, France;

<sup>4</sup>University Clermont Auvergne

MEDIS, CHU Clermont-Ferrand,

Clermont-Ferrand, France; <sup>5</sup>DRCI,

CHU Clermont-Ferrand, Clermont-

Ferrand, France

**Introduction:** Fibromyalgia is characterized by widespread and chronic pain, and its prevalence is increasing worldwide. Milnacipran, an antidepressant, is often prescribed for fibromyalgia with a possible beneficial effect on central pain modulation. The aim of this study was to evaluate if milnacipran could modify the status of conditioned pain modulation (CPM) in patients suffering from fibromyalgia.

**Design and setting:** Randomized, double-blind controlled trial.

**Subjects and methods:** Women with fibromyalgia received milnacipran 100 mg or placebo. The primary end point was the evolution of CPM with treatments after a 30-second painful stimulus. Secondary outcomes included the predictability of milnacipran efficacy from CPM performance, evolution of global pain, mechanical sensitivity, thermal pain threshold, mechanical allodynia, cognitive function, and tolerance.

**Results:** Fifty-four women with fibromyalgia (46.7±10.6 years) were included and randomized, and 24 patients were analyzed in each group. At inclusion, CPM was dysfunctional (CPM<sub>30</sub> = -0.5±1.9), and global pain was 6.5±1.8. After treatment, there was a nonsignificant CPM difference between milnacipran and placebo (CPM<sub>30</sub> = -0.46±1.22 vs -0.69±1.43, respectively, *p*=0.55) and 18.8% vs 6.3% (*p*=0.085) patients did reactivate CPM after milnacipran vs placebo. Initial CPM was not a predictor of milnacipran efficacy. Global pain, mechanical and thermal thresholds, allodynia, cognition, and tolerance were not significantly different between both groups.

**Conclusion:** Milnacipran did not display a significant analgesic effect after 1-month treatment, but the tendency of milnacipran to reactivate CPM in a number of patients must be explored with longer treatment duration in future studies and pleads for possible subtypes of fibromyalgia patients.

**Keywords:** fibromyalgia, CPM, milnacipran, antidepressants, pain

## Introduction

Fibromyalgia (FM) is characterized by diffuse chronic pain affecting 0.5%–5% of the general population, with a female predominance.<sup>1–4</sup> Symptoms include joint and muscle pain associated with fatigue, migraine, sleep disorder, depression, and/or irritable bowel syndrome.<sup>5–10</sup> Symptom presentation varies greatly between individuals, with a wide variety of clinical, physical, social, and psychological repercussions and of therapeutic responses. Studies on FM pathophysiology report hyperalgesia to experimental stimuli,<sup>10,11–14</sup> central nervous system abnormalities and cerebral changes,<sup>15–19</sup> autonomic and neuroendocrine system abnormalities,<sup>20</sup> genetic factors,<sup>21</sup> and microbiota specificities.<sup>22</sup>

Correspondence: Gisèle Pickering  
Centre de Pharmacologie Clinique,  
Bâtiment 3C, CIC Inserm 1405, CHU  
Clermont-Ferrand, BP 69, Clermont-  
Ferrand Cedex 1 F-63003, France  
Tel +33 47 317 8416  
Fax +33 47 317 8412  
Email gisele.pickering@uca.fr

submit your manuscript | [www.dovepress.com](http://www.dovepress.com)

Dovepress    

<http://dx.doi.org/10.2147/DDDT.S162810>

Drug Design, Development and Therapy 2018;12:2485–2496

2485

 © 2018 Pickering et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms.php> and incorporate the Creative Commons Attribution – Non Commercial (unported, v3.0) License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>). By accessing this work, you hereby accept the Terms. Non-commercial uses of the work are permitted without any further permission from Dove Medical Press Limited, provided the work is properly attributed. For permission for commercial use of this work, please see paragraphs 4.2 and 5 of our Terms (<http://www.dovepress.com/terms.php>).



Alteration in the central modulation of pain and diffuse noxious inhibitory controls has been demonstrated in FM patients<sup>19,23-25</sup> using an experimental psychophysics technique, conditioned pain modulation (CPM).<sup>26-29</sup> Dysfunction of neurotransmitters has also been described,<sup>30-39</sup> justifying the use of antidepressants in FM patients. Milnacipran inhibits the recapture of monoamines at presynaptic level,<sup>40</sup> with an increase in postsynaptic concentrations with CPM activation and diminution of pain.<sup>41-43</sup> Noradrenaline has a central analgesic action with a synergistic effect with serotonin,<sup>41,44,45</sup> and this would make milnacipran a good candidate for pain treatment. Milnacipran is recommended to treat FM in several countries, including North America and Russia.<sup>46</sup>

Duloxetine and milnacipran (both serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor antidepressants) have shown a 30% reduction in pain, but in only 40% of the patients.<sup>47-50</sup>

Considering that CPM is poorly functional in FM patients,<sup>51</sup> the hypothesis is that milnacipran might reactivate the efficacy of pain modulation and restore the lost functionality of these central pathways. The present study aims to evaluate CPM efficacy with milnacipran compared to placebo after 1-month treatment.

## Subjects and methods

### Study design

This study is a prospective, randomized, controlled double-blind clinical trial with 2 parallel groups, milnacipran vs placebo in FM patients. It was carried out in the Pain Clinic/Clinical Pharmacology Center, University Hospital, Clermont-Ferrand, France, according to Good Clinical Practice. The Research Ethics Committee (CPP South East VI) gave its approval on October 18, 2012 (leading ethics committee number institutional review board [IRB] 00008526/AU987); the national Drug agency gave its approval on September 25, 2012 (EudraCT number 2012-003222-24); and this trial is registered in [ClinicalTrials.gov](http://ClinicalTrials.gov) (trial number NCT01747044).

### Study population

At inclusion, written informed consent was obtained from all patients. Eligibility criteria were verified with a complete clinical examination matching the 2010 American College of Rheumatology definition of FM.<sup>52</sup> Patients were included if they fulfilled the following criteria: age >18 years with a confirmed diagnosis of FM, able to understand and follow the study protocol and have given informed consent. Patients were excluded if they met any of the following criteria:

contraindication to milnacipran treatment, hypertension or heart disease, known renal impairment, patients with a medical and/or surgery history noncompatible with the study, and patients with a psychiatric disorder or with suicidal behavior/significant suicide ideas. This study also excluded patients with diabetes; patients taking alcohol, hypnotics, analgesics, and opioids; patients taking diuretics or a treatment inducing hyponatremia, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, oral anticoagulants, aspirin, or other drugs that are likely to induce bleeding, drugs with serotonin and noradrenaline reuptake inhibition, digitalis, CYP1A2 inhibitors, and 5HT1D agonist. Also excluded were women of childbearing potential not using an effective contraceptive, pregnant or breastfeeding, taking part in another interventional trial or unable to understand patient information and informed consent form.

### Study treatment

Patients were selected, included, and then randomized to oral milnacipran (IXEL<sup>®</sup>, batch number G00771, G00793, G00794) or oral placebo for 1-month treatment (Figure 1), with the following titration: 50 mg on the first 3 days, 75 mg from Day 4 to Day 6, and 100 mg from Day 7 to 1 month (M1), and the last treatment administration was on the evening before M1 visit where evaluations and tests, similar to inclusion, were carried out. The capsules of placebo were made and packaged by the pharmacy department (authorization number 2015-704) of the University Hospital of Clermont-Ferrand, France.

To maintain a good compliance and to verify adverse events (AEs), patients were called once a week by a clinical research assistant. Treatment allocation followed a predefined randomization plan and was conducted by a person independent from the protocol. The randomization sequence was generated using random blocks.

### Objectives and study outcome variables

The primary objective of this trial was to assess if milnacipran has an influence on pain modulation profile by comparing CPM changes after a 30-second stimulus (CPM<sub>30</sub>) in milnacipran and placebo groups. The secondary objectives were to 1) compare CPM changes after 10 seconds (CPM<sub>10</sub>) in milnacipran and placebo groups, 2) assess the evolution of pain thresholds with milnacipran, 3) evaluate if CPM at inclusion could be predictive of milnacipran efficacy in FM, 4) explore the impact of milnacipran on cognitive parameters (comprehension tests, executive function, memory, attention, and decision making), and 5) evaluate the tolerance to milnacipran.

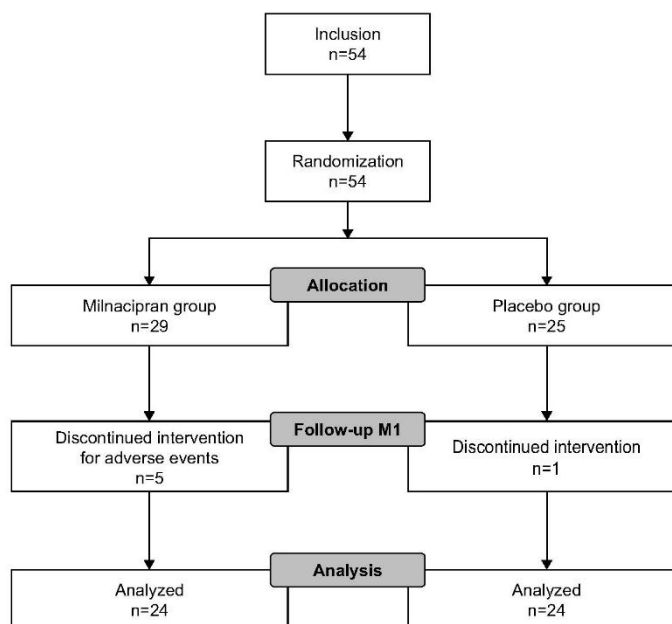


Figure 1 CONSORT study flow chart.

## Outcome measures

### Pain evaluation and pain responders

Pain intensity was measured by the Numeric Pain Rating Scale (NRS), and patients verbally rated the intensity of pain on a scale from “0” (no pain) to “10” (worst pain possible). “Pain responders” were patients presenting a 30% improvement in pain score at M1.

### Assessment of pain thresholds to a thermal stimulus

The advanced thermal stimulation (ATS) thermode (30×30 mm) (Medoc Ltd., Ramat Yishai, Israel) connected to Pathway-Medoc® was applied to the volar side of the patient-dominant forearm. From the baseline value of 32°C, the Pathway-Medoc delivers an adjustable temperature peak (in cold and heat, depending on a regular slope of 1°C) and is controlled by rapid feedback. This device was used to evaluate the heat pain threshold (HPT) and cold pain threshold by calculating the mean of 3 measures. This technique has been used successfully in neurophysiology studies in humans<sup>53</sup> and showed similar results than those obtained with a laser.<sup>54</sup>

### Test stimulus intensity “pain 60/stimulus”

The ATS thermode was applied to the volar side of the patient-dominant forearm. From the baseline value of 32°C,

the Pathway-Medoc delivered a series of peaks starting from 1°C above HPT. Then the temperature was increased by 1°C until the patient rated the pain intensity equivalent to 6/10 on the NRS. The temperature (T6/10) corresponding to this 6/10 rated pain intensity was used for the CPM test.

### Conditioned pain modulation

The ATS thermode was applied to the volar side of the patient-dominant forearm. The Pathway-Medoc delivered stimulation at the predetermined T6/10 for a duration of 10 seconds, and the patient rated her pain using the NRS. Then, the Pathway-Medoc delivered a stimulus at the same temperature for a duration of 30 seconds, and the patient rated her pain with NRS. After these stimuli (15 minutes), the patient put the nondominant hand for 60 seconds in a water bath at 46.5°C. After having dried her hand, the patient had another sequence of stimuli of 10 and 30 seconds with NRS pain evaluation. The aim of this test was to trigger the stimulation of inhibitory pain descending pathways. If these pathways were functional, the second series of stimuli would be less painful than the first series because of the inhibitory effect on pain as described in a number of chronic pain situations including FM.<sup>53,55,56</sup> CPM is calculated as the difference (for 10- and 30-second stimulation [ $CPM_{10}$  and  $CPM_{30}$ , respectively]) between the

NRS pain scores rated after and before immersion of the nondominant hand in the water bath at 46.5°C. Delta CPM is the CPM difference between M1 and inclusion.

#### Pain modulation profile

Laboratory-based pain modulation using the CPM test as described previously allows to explore a pain modulation profile<sup>57</sup> based on the CPM response (<0, 0, or >0) and to classify patients on a scale with an “inhibitory” status (pain inhibition, CPM<0), a “facilitatory” status (pain facilitation, when patients have a CPM>0), and a “neutral” status (no inhibition or facilitation, with CPM=0).

#### Cantab® tests

The Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (Cantab, Cambridge, UK)<sup>58</sup> is a battery of 22 neuropsychological tests administered to subjects using a touch screen computer and a press-pad. The selected tests are as follows: spatial memory was evaluated with the Stockings of Cambridge test, a test of spatial planning and working memory; choice reaction time was an attention test, which measures the speed of response and movement in 5-choice paradigm; decision making and risk-taking outside a learning context with Cambridge Gambling Task, this test dissociates risk-taking from impulsivity; semantic memory was explored with the Graded Naming Test that gives a measure of semantic memory by assessing object-naming ability.

#### Mechanical allodynia

Mechanical allodynia was assessed by using a standardized brush (Somedic, Hörby, Sweden) with moving innocuous stimuli applied in a balanced manner on the volar side of the patient nondominant forearm, and the patient rated pain on a “0–10” NRS.

#### Mechanical sensitivity

Mechanical sensitivity was measured with a standardized set of modified von Frey® hair (Optihair2-Set; Marstock Nervtest, Schriesheim, Germany) that exert forces upon bending between 0.25 and 512 mN. von Frey hair was applied 3 times to the volar side of the patient nondominant forearm with increasing hair diameter until the patient felt 2 of the 3 stimuli. This hair diameter was considered as the mechanical sensitivity threshold.

#### Temporal summation

Temporal summation was realized using von Frey hair (180 g, size 6.45), applied to the volar side of the patient

nondominant forearm. The 6.45 von Frey hair was applied once, and the patient rated her pain with NRS. The 6.45 von Frey hair was then applied 10 times at a rate of 1 Hz (1 stimuli per second), and the patient rated her pain. Temporal summation was calculated as the difference (for 1 and 10 stimuli) between the NRS pain scores.

#### Statistical analysis

According to our previous works and literature,<sup>28</sup> we estimated that a sample size of n=24 patients per randomized group would provide 90% statistical power to detect an absolute difference of 1.5 points (SD of CPM at 1.6) in the primary outcome. A 2-sided *p*-value of <0.05 was considered to indicate statistical significance for the change in CPM effect between milnacipran and placebo. Statistical analysis was conducted on per protocol analysis.

Baseline characteristics have been presented for each randomized group as the mean±SD or the median (interquartile range) according to statistical distribution for continuous data and as the number of patients and associated percentages for categorical parameters. Comparisons between independent groups have been analyzed using the chi-squared or Fisher’s exact test for categorical variables and Student’s *t*-test or Mann–Whitney test for quantitative parameters (notably primary outcome, temporal summation, test stimulus intensity pain 60/stimulus, pain rating on the NRS, cognitive parameters), with normality verified by the Shapiro–Wilk test and homoscedasticity by the Fisher–Snedecor test. As suggested by Vickers and Altman,<sup>59</sup> the primary analysis has been completed by analysis of covariance considering CPM at 1 month as a dependent variable<sup>28</sup> and group and baseline value of CPM as independent parameters. No missing data occurred in this work. Analyses were conducted using SAS9.4 for Windows (SAS, Cary, NC, USA).

## Results

### Patients and baseline characteristics

Fifty-four women with FM (46.7±10.6 years old) were included between April 2013 and December 2016 and 48 (per protocol analysis) were analyzed (Figure 1). FM duration was 91.3±86.0 months in the milnacipran group vs 52.4±33.3 months in the placebo group (*p*=0.048). Six patients (11%) discontinued the study, 5 patients (9%) in the milnacipran group for adverse events and 1 patient (2%) in the placebo group for personal reasons. Characteristics of the population at inclusion are indicated in Table S1. At inclusion, CPM was dysfunctional (CPM<sub>10</sub>=−0.1±1.6, CPM<sub>30</sub>=−0.5±1.9).



Considering CPM<sub>30</sub>, at baseline, global distribution of pain modulation profile was of 40% inhibitor, 29% facilitator, and 31% neutral. In the milnacipran group, 12.5% were inhibitor, 18.8% facilitator, and 18.8% neutral. In the placebo group, 27.1% were inhibitor, 10.4% facilitator, and 12.5% neutral (percentage of total number of subjects n=48). No significant difference in the distribution was observed ( $p=0.131$ ).

### Efficacy results

At M1, CPM<sub>30</sub> was similar in milnacipran and placebo groups ( $-0.46\pm 1.22$  vs  $-0.69\pm 1.43$ , respectively,  $p=0.552$ ; Figure 2). Similarly, no difference was found for CPM<sub>10</sub> (respectively for milnacipran and placebo groups,  $0.0\pm 1.44$  vs  $-0.27\pm 1.05$ ,  $p=0.462$ ). The differences between inclusion and M1 were also similar in milnacipran and placebo groups, both for CPM<sub>10</sub> ( $0.06\pm 1.98$  vs  $-0.21\pm 1.59$ , respectively,  $p=0.604$ ) and CPM<sub>30</sub> ( $-0.44\pm 2.00$  vs  $0.35\pm 2.1$ , respectively,  $p=0.188$ ).

Regarding the evolution of pain modulation profile with treatment, 18.8% patients turned to an “inhibitory” profile in the milnacipran group and 6.3% in the placebo group ( $p=0.085$ ; Figures 3 and 4).

Considering pain scores, no difference was observed between the milnacipran and placebo groups, either for raw

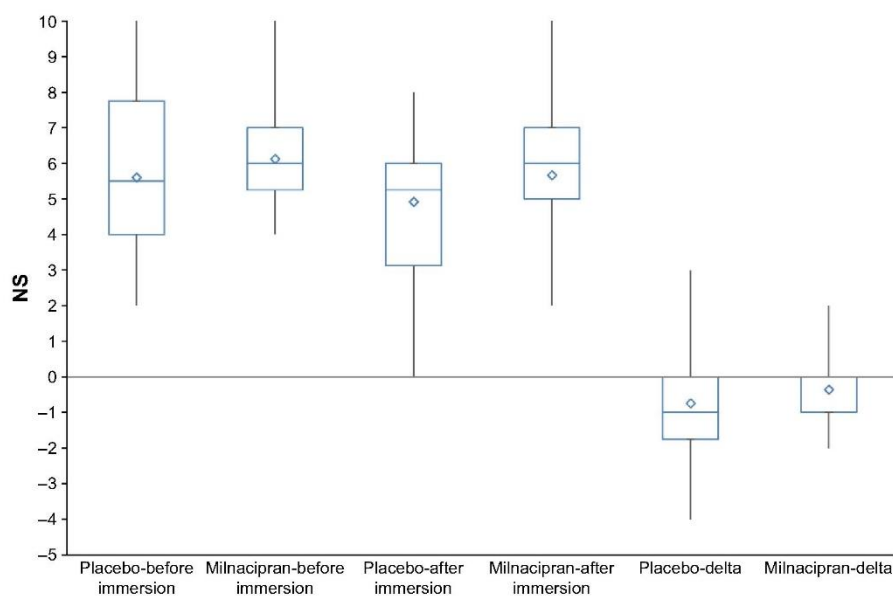
values ( $5.3\pm 2.5$  vs  $5.6\pm 1.8$ , respectively,  $p=0.560$ ) or for differences from baseline ( $-1.0\pm 2.1$  vs  $-1.0\pm 1.7$ , respectively,  $p=0.971$ ; Figure 5), whereas a significant reduction in pain scores was observed from baseline to M1 in both groups ( $p=0.029$  and  $p=0.010$ ). Regarding patients considered as “pain responders”, 29% of patient reported a 30% improvement of pain in the milnacipran group vs 25% in the placebo group ( $p=0.745$ ).

Thermal thresholds (cold and hot), mechanical allodynia, mechanical sensitivity threshold, temporal summation, and cognitive tests were not significantly different between both groups at M1 (Tables S2 and S3).

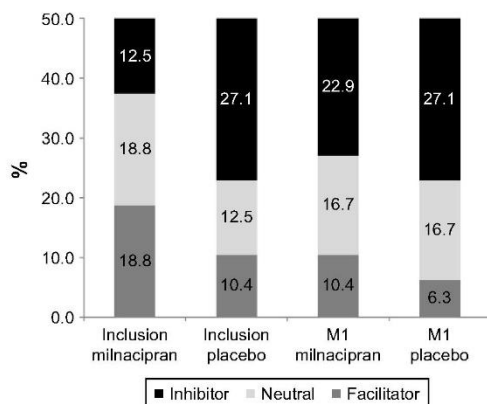
FM patients had cognitive impairment when compared with healthy volunteers of another study in our center (same age and sex) (Corrigan et al, unpublished data, 2017).

### Safety and compliance

Adverse events were reported by 45 patients (94% of included patients, 96% in the milnacipran group and 92% in the placebo group). These were mainly gastrointestinal disorders (28.4% vs 29.6%), general disorders (14.7% vs 18.5%), and nervous system disorders (14.7% vs 16.7%) (Figure 6). No serious adverse event was reported. Compliance to treatment



**Figure 2** Pain evaluation (NRS) of 30-second conditioned pain modulation test at M1. **Abbreviation:** NRS, Numeric Pain Rating Scale.

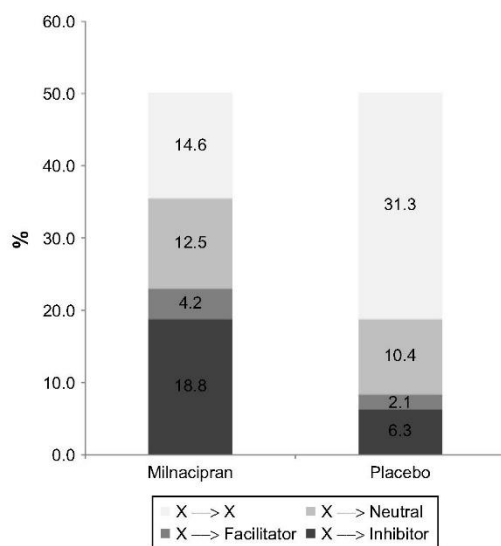


**Figure 3** Percentage of patients according to the status of pain modulation profile (30-second conditioned pain modulation test) at inclusion and M1.

was 97.4% in the milnacipran group and 99.4% in the placebo group ( $p=0.41$ ).

### Discussion

This randomized double-blind controlled trial conducted in patients suffering from FM did not show any significant reactivation of CPM with milnacipran compared with placebo after a strong painful CPM stimulation. It is, however, interesting to note a trend ( $p=0.085$ ) to develop an inhibitory



**Figure 4** Pain modulation profile evolution (30-second conditioned pain modulation test) at M1.

profile after 1-month treatment with milnacipran, with more patients becoming “inhibitory” in the milnacipran vs placebo group (18.8% vs 6.3%, Figure 4). While 40% patients had an inhibitory status at baseline, 29% were facilitators (Figure 3), a figure higher than the 21.2% described in the study by Potvin and Marchand,<sup>51</sup> underlining the rather poor pain adaptation capability of FM patients. Similarly, no significant analgesic effect of milnacipran compared with placebo was observed on global pain, and pain diminished similarly in both groups, stressing the lack of efficacy of milnacipran and the strong placebo effect. This lack of analgesic effect is, however, contradictory to previous studies with milnacipran and duloxetine that showed<sup>40-43,56</sup> a pain diminution of 30% in 40% patients, a value higher than that in our study (30% diminution in 29% milnacipran group and 25% placebo group,  $p=0.745$ ). The strong placebo effect observed in FM patients confirms, however, the literature on milnacipran<sup>60</sup> and was also shown for duloxetine and gabapentin. Patients in the placebo group had a shorter FM history duration than those in the milnacipran group. Kosek et al<sup>61</sup> reported that the shorter the duration of the history of FM, the stronger the placebo effect, suggesting a loss of placebo effect with time. Moreover, at baseline, while the dysfunction of CPM was obvious in both groups, a higher percentage of patients were classified as “inhibitor” in the placebo group (27.1% vs 12.5%). Despite adequate randomization, patients in the placebo and milnacipran groups displayed these slight differences that may have contributed to diminish the effect of milnacipran according to covariance analysis.

Previous studies have shown that baseline pain modulation profile could be predictive of the efficacy of a treatment with duloxetine in patients with painful diabetic neuropathy.<sup>28</sup> Our study did not show any correlation between CPM at baseline and CPM after treatment or global pain after treatment. This point is consistent with the heterogeneity of responses to milnacipran in FM patients, suggesting that subtypes of FM may be at play, as suggested by Yim et al.<sup>62</sup> Knowledge of the pain modulation profile and characterization of FM subtype before treatment administration would allow to stratify patients to identify responders to milnacipran.

The study also investigated if cognitive function would be modified by milnacipran. Chronic pain and FM are known to have a deleterious influence on cognitive-emotional domains, affecting emotion, concentration, and memory.<sup>44,56,63</sup> Our FM sample was cognitively impaired regarding vigilance and memory when compared with non-FM healthy volunteers from a previous study (Corrigan et al, unpublished data, 2017).

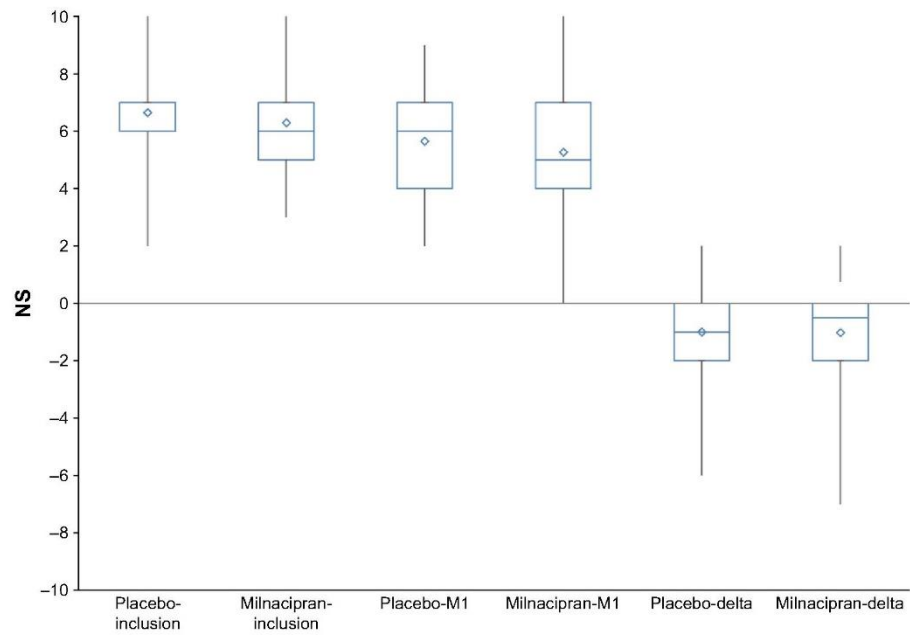


Figure 5 Global pain raw values (NRS) and differences at inclusion and M1. Abbreviation: NRS, Numeric Pain Rating Scale.

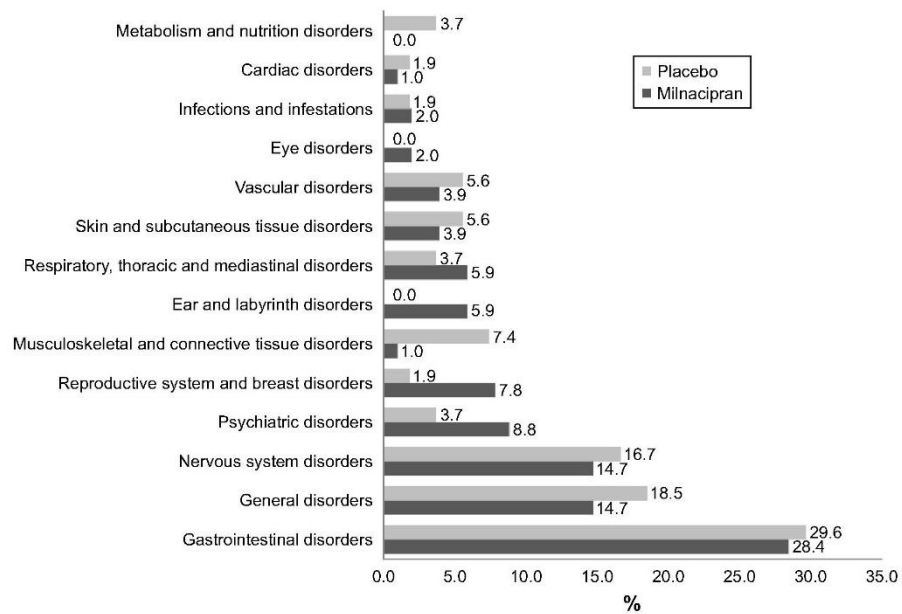


Figure 6 Reported adverse events.

After 1-month treatment with milnacipran, no difference was, however, highlighted between both groups.

Finally, concerning tolerance, 96% FM patients developed serotonergic AEs in the milnacipran group as reported in the literature.<sup>44,56,63</sup> These AEs led to withdrawal from the protocol (5 patients in the milnacipran group, 1 in the placebo group), confirming data of a meta-analysis<sup>45</sup> that reported that milnacipran 100 mg daily was less well tolerated than duloxetine and pregabalin. However, FM patients with milnacipran reported AE described in the French drug label,<sup>64</sup> confirming the good compliance of patients to their treatment.

### Limitations

Among limitations of our study, the length of the treatment was limited to 1 month, as milnacipran efficacy has been reported within 1–3 weeks treatment.<sup>64</sup> Another limitation concerns the fact that we included only women and no men in our experimental trial, in order to have a methodological homogeneity, although in real life the female:male ratio is 2:1.

### Conclusion

A 1-month treatment with milnacipran did not show major reactivation of the functionality of CPM, and placebo and nocebo effects were observed. As milnacipran is recommended for FM in several countries,<sup>65</sup> it is important to stress the poor efficacy of milnacipran in the current trial, the occurrence of expected adverse events, and the large heterogeneity of FM patients concerning pain perception, pain modulation profile, and placebo effect. Stratification on CPM, inhibitory or facilitatory status, or FM history duration would allow to conclude on milnacipran pain alleviation in specific FM profiles. Larger clinical trials need to address these issues with multifactorial and multidimensional approaches to better subgroup FM patients to propose individualized therapeutic strategies.

### Acknowledgments

We thank the Apicil foundation for their financial support, the patients for their participation, nurses S Boulliau, S Eschalier, and the team of the Clinical Research Center of Clermont-Ferrand, France, for their help in the realization of this study.

### Author contributions

This clinical research was constructed by all authors. GP, FM, ND, PP, and BP conducted the study concept and design. GP, FM, ND, and PP preselected the patients

suffering from fibromyalgia. GP and CD included the patients in the study. FG and NM realized the acquisition of data. GP, J-MC, CD, FM, BP, SS-A, and NM analyzed, interpreted, and wrote the first draft of the manuscript. All authors contributed toward data analysis, drafting and critically revising the paper and agree to be accountable for all aspects of the work.

### Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

### References

- Perrot S, Choy E, Petersel D, Ginovker A, Kramer E. Survey of physician experiences and perceptions about the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *BMC Health Serv Res*. 2012;12:356.
- Branco JC, Bannwarth B, Failde I, et al. Prevalence of fibromyalgia: a survey in five European countries. *Semin Arthritis Rheum*. 2010;39(6):448–453.
- Corsalini M, Daniela DV, Biagio R, Gianluca S, Alessandra L, Francesco P. Evidence of signs and symptoms of craniomandibular disorders in fibromyalgia patients. *Open Dent J*. 2017;11(1):91–98.
- Lawrence RC, Felson DT, Helmick CG, et al. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum*. 2008;58(1):26–35.
- Thomas E, Missounga L, Blotman F. Fibromyalgie. *EMC – Médecine*. 2005;2(4):369–377.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res*. 2010;62(5):600–610.
- 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 DEFT study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet Disord*. 2011;12:224.
- Bidonde J, Boden C, Busch AJ, Goes SM, Kim S, Knight E. Dance for adults with fibromyalgia-what do we know about it? Protocol for a scoping review. *JMIR Res Protoc*. 2017;22;6(2):e25.
- Mease PJ. Fibromyalgia, a missed comorbidity in spondyloarthritis: prevalence and impact on assessment and treatment. *Curr Opin Rheumatol*. 2017;29(4):304–310.
- Bradley LA. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):S22–S30.
- Jay GW, Barkin RL. Fibromyalgia. *Dis – Mon DM*. 2015;61(3):66–111.
- Cook DB, Lange G, Ciccone DS, Liu W-C, Steffener J, Natelson BH. Functional imaging of pain in patients with primary fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2004;31(2):364–378.
- Clauw DJ. Fibromyalgia: an overview. *Am J Med*. 2009;122(12 Suppl):S3–S13.
- Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2002;46(5):1333–1343.
- Foerster BR, Petrou M, Harris RE, et al. Cerebral blood flow alterations in pain-processing regions of patients with fibromyalgia using perfusion MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(10):1873–1878.
- Shokouhi M, Davis KD, Moulin DE, et al. Basal Ganglia perfusion in fibromyalgia is related to pain disability and disease impact: an arterial spin labeling study. *Clin J Pain*. 2016;32(6):495–505.
- Mhalla A, Baudic S, Ciampi de Andrade D, et al. Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*. 2011;152(7):1478–1485.



18. 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*. 2007; 27(15):4004–4007.
19. Robinson ME, Craggs JG, Price DD, Perlstein WM, Staud R. Gray matter volumes of pain-related brain areas are decreased in fibromyalgia syndrome. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2011;12(4):436–443.
20. Brooks L, Hadi J, Amber KT, Weiner M, La Riche CL, Ference T. Assessing the prevalence of autoimmune, endocrine, gynecologic, and psychiatric comorbidities in an ethnically diverse cohort of female fibromyalgia patients: does the time from hysterectomy provide a clue? *J Pain Res*. 2015;8:561–569.
21. Cerdá-Olmedo G, Mena-Durán AV, Monsalve V, Oltra E. Identification of a microRNA signature for the diagnosis of fibromyalgia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121903.
22. O'Mahony SM, Dinan TG, Cryan JF. The gut microbiota as a key regulator of visceral pain. *Pain*. 2017;158(Suppl 1):S19–S28.
23. 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*. 2014;44(1):68–75.
24. Fallon N, Chiu Y, Nurmikko T, Stancak A. Functional connectivity with the default mode network is altered in fibromyalgia patients. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159198.
25. Macian N, Pereira B, Shinjo C, Dubray C, Pickering G. Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double-blind randomized controlled trial. *Trials*. 2015;16:134.
26. Le Bars D, Villanueva L, Bouhassira D, Willer JC. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man. *Patol Fiziol Eksp Ter*. 1992;4:55–65.
27. Moont R, Pud D, Sprecher E, Sharvit G, Yarnitsky D. "Pain inhibits pain" mechanisms: is pain modulation simply due to distraction? *Pain*. 2010;150(1):113–120.
28. Yarnitsky D, Granot M, Nahman-Averbuch H, Khamaisi M, Granovsky Y. Conditioned pain modulation predicts duloxetine efficacy in painful diabetic neuropathy. *Pain*. 2012;153(6):1193–1198.
29. Granovsky YG, Yarnitsky D. Personalized pain medicine: the clinical value of psychophysical assessment of pain modulation profile. *Rambam Maimonides Med J*. 2013;4(4):e0024.
30. Ichesco E, Puiu T, Hampson JP, et al. Altered fMRI resting-state connectivity in individuals with fibromyalgia on acute pain stimulation. *Eur J Pain*. 2016;20(7):1079–1089.
31. Flodin P, Martinsen S, Löfgren M, Bileviciute-Ljungar I, Kosek E, Fransson P. Fibromyalgia is associated with decreased connectivity between pain- and sensorimotor brain areas. *Brain Connect*. 2014;4(8):587–594.
32. Emad Y, Ragab Y, Zeinoh F, El-Khouly G, Abou-Zeid A, Rasker JJ. Hippocampus dysfunction may explain symptoms of fibromyalgia syndrome. A study with single-voxel magnetic resonance spectroscopy. *J Rheumatol*. 2008;35(7):1371–1377.
33. Fayed N, Garcia-Campayo J, Magallón R, et al. Localized 1H-NMR spectroscopy in patients with fibromyalgia: a controlled study of changes in cerebral glutamate/glutamine, inositol, choline, and N-acetylaspartate. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(4):R134.
34. Fayed N, Andres E, Rojas G, et al. Brain dysfunction in fibromyalgia and somatization disorder using proton magnetic resonance spectroscopy: a controlled study. *Acta Psychiatr Scand*. 2012;126(2):115–125.
35. Feraco P, Bacci A, Pedrabissi F, et al. Metabolic abnormalities in pain-processing regions of patients with fibromyalgia: a 3T MR spectroscopy study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2011;32(9):1585–1590.
36. Foerster BR, Nascimento TD, DeBoer M, et al. Excitatory and inhibitory brain metabolites as targets of motor cortex transcranial direct current stimulation therapy and predictors of its efficacy in fibromyalgia. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67(2):576–581.
37. Harris RE, Sundgren PC, Craig AD, et al. Elevated insular glutamate in fibromyalgia is associated with experimental pain. *Arthritis Rheum*. 2009;60(10):3146–3152.
38. Natelson BH, Vu D, Mao X, et al. Effect of Milnacipran treatment on ventricular lactate in fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2015;16(11):1211–1219.
39. Petrou M, Harris RE, Foerster BR, et al. Proton MR spectroscopy in the evaluation of cerebral metabolism in patients with fibromyalgia: comparison with healthy controls and correlation with symptom severity. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2008;29(5):913–918.
40. Lee YH, Song GG. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2016;36(5):663–672.
41. Leventhal L, Smith V, Hornby G, Andree TH, Brandt MR, Rogers KE. Differential and synergistic effects of selective norepinephrine and serotonin reuptake inhibitors in rodent models of pain. *J Pharmacol Exp Ther*. 2007;320(3):1178.
42. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25(12):613–617.
43. Blakely RD, Bauman AL. Biogenic amine transporters: regulation in flux. *Curr Opin Neurobiol*. 2000;10(3):328–336.
44. Millan MJ. Serotonin (5-HT) and pain: a reappraisal of its role in the light of receptor multiplicity. *Semin Neurosci*. 1995;7(6):409–419.
45. Millan MJ. Descending control of pain. *Prog Neurobiol*. 2002; 66(6):355–474.
46. Cording M, Derry S, Phillips T, Moore RA, Wiffen PJ. Milnacipran for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10: CD008244.
47. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis*. 2008;67(4):536.
48. Bradley LA, Wohlreich MM, Wang F, et al. Pain response profile of patients with fibromyalgia treated with duloxetine. *Clin J Pain*. 2010;26(6):498–504.
49. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*. 2008;136(3):432–444.
50. Branco JC, Cherin P, Montagne A, Bouroubi A. Long-term therapeutic response to Milnacipran treatment for fibromyalgia. A European 1-year extension study following a 3-month study. *J Rheumatol*. 2011; 1403–1412.
51. Potvin S, Marchand S. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain*. 2016;157(8):1704–1710.
52. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2010;62(5):600–610.
53. Pickering G, Pereira B, Dufour E, Soule S, Dubray C. Impaired modulation of pain in patients with postherpetic neuralgia. *Pain Res Manag*. 2014;19(1):e19–e23.
54. Granovsky Y, Matre D, Sokolik A, Lorenz J, Casey KL. Thermoreceptive innervation of human glabrous and hairy skin: a contact heat evoked potential analysis. *Pain*. 2005;115(3):238–247.
55. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114(1–2):295–302.
56. Lee YC, Massarotti E, Edwards RR, et al. The effect of Milnacipran on pain in rheumatoid arthritis patients with widespread pain: a randomized blinded crossover trial. *J Rheumatol*. 2016;43(1):38–45.
57. Yarnitsky D, Granot M, Granovsky Y. Pain modulation profile and pain therapy: between pro- and antinociception. *Pain*. 2014;155(4):663–665.
58. Pickering G, Pereira B, Clère F, et al. Cognitive function in older patients with postherpetic neuralgia. *Pain Pract Off J World Inst Pain*. 2014;14(1):E1–E7.



59. Vickers AJ, Altman DG. Statistics notes: analysing controlled trials with baseline and follow up measurements. *BMJ*. 2001;323(7321):1123–1124.
60. Arnold LM, Gendreau RM, Palmer RH, Gendreau JF, Wang Y. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2010;62(9):2745–2756.
61. Kosek E, Rosen A, Carville S, et al. Lower placebo responses after long-term exposure to fibromyalgia pain. *J Pain*. 2017;18(7):835–843.
62. Yim Y-R, Lee K-E, Park D-J, et al. Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: relationships with clinical variables. *Eur J Pain*. 2017;21(2):374–384.
63. Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, Lin Y. Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J*. 2015;13:27.
64. Milnacipran (IXEL<sup>®</sup>) Résumé caractéristiques produit. ANSM. 2017; Available from: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0223835.htm>. Accessed September 25, 2017.
65. Liu Y, Qian C, Yang M. Treatment patterns associated with ACR-recommended medications in the management of fibromyalgia in the United States. *J Manag Care Spec Pharm*. 2016;22(3):263–271.

## Supplementary materials

**Table S1** Demographic and baseline characteristics of patient at inclusion

Parameter/test	Milnacipran, n=24	Placebo, n=24	p-value
FM duration (months), mean±SD	91.3±86.0	52.4±33.3	0.048
Age (years), mean±SD	48.0±11.0	44.3±9.3	0.210
Weight (kg), mean±SD	67.6±14.1	72.3±16.1	0.295
Treatment, n (%)	23 (95.8)	23 (95.8)	1.000
Global pain, numerical scale, NRS, mean±SD	6.3±2.0	6.6±1.6	0.501
Pain (CPM <sub>10</sub> ), before immersion, NRS, mean±SD	6.0±1.22	5.96±1.05	0.900
Pain (CPM <sub>10</sub> ), after immersion, NRS, mean±SD	5.9±1.9	5.9±1.2	0.927
CPM <sub>10</sub> mean±SD	-0.06±1.90	-0.06±1.34	1.000
Pain (CPM <sub>30</sub> ), before immersion 30 s, NRS, mean±SD	5.9±1.65	6.4±1.5	0.223
Pain (CPM <sub>30</sub> ), after immersion 30 s, NRS, mean±SD	5.8±2.3	5.4±2.5	0.506
CPM <sub>30</sub> mean±SD	-0.02±1.52	-1.04±2.15	0.065
Pain modulation profile			
Inhibitors, CPM <sub>10</sub> , n (%)	7 (14.6)	10 (20.8)	
Facilitator, CPM <sub>10</sub> , n (%)	8 (16.7)	8 (16.7)	0.589
Neutral, CPM <sub>10</sub> , n (%)	9 (18.8)	6 (12.5)	
Inhibitors, CPM <sub>30</sub> , n (%)	6 (12.5)	13 (27.1)	0.131
Facilitator, CPM <sub>30</sub> , n (%)	9 (18.8)	5 (10.4)	
Neutral, CPM <sub>30</sub> , n (%)	9 (18.8)	6 (12.5)	
Thermal heat pain sensitivity, °C, mean±SD	35.0±1.1	34.5±0.6	0.077
Thermal cold pain sensitivity, °C, mean±SD	29.9±0.9	29.9±1.3	0.942
Thermal heat pain threshold, °C, mean±SD	39.7±2.9	40.4±3.7	0.508
Thermal cold pain threshold, °C, mean±SD	24.5±5.0	24.2±5.5	0.846
Thermal heat pain threshold (T6/10), °C, mean±SD	41.9±4.0	41.4±4.2	0.765
Mechanical allodynia, NRS, mean±SD	0.8±1.2	0.8±2.0	0.912
Mechanical sensitivity, von Frey®, mean±SD	3.5±0.4	3.5±0.3	0.507
Mechanical temporal summation, von Frey, NRS, mean±SD	2.0±1.8	2.3±1.6	0.614

**Abbreviations:** CPM, conditioned pain modulation; CPM<sub>10</sub>, CPM for 10 seconds stimulation; CPM<sub>30</sub>, CPM for 30 seconds stimulation; FM, fibromyalgia; NRS, Numeric Pain Rating Scale.

**Table S2** Cantab® baseline characteristics of fibromyalgia patient at inclusion

Test, mean±SD	n	Milnacipran	n	Placebo	p-value
SOC MITT	23	7,047.6±6,200.6	24	9,836.7±7,030.8	0.160
SOC MSTT		3,295.9±4,352.8		2,997.1±4,369.3	0.817
SOC PSMV		7.1±2.5		7.5±2.3	0.564
RTI FCRT	24	424.6±101.2	24	442.1±135.3	0.617
RTI FCMT		518.9±120.4		507.9±136.4	0.768
CGT QDM	23	0.85±0.14	24	0.82±0.17	0.465
CGT DT		2,734.3±893.3		2,952.2±1,003.2	0.435
CGT RT		0.47±0.18		0.45±0.14	0.715
CGT RA		0.58±0.83		0.76±0.79	0.427
CGT DA	23	0.42±0.25	24	0.34±0.21	0.258
CGT OPB		0.44±0.18		0.43±0.14	0.768
GNT TC	23	21.3±4.6	24	21.4±3.3	0.972
GNT TE		8.7±4.6		8.6±3.3	0.972
GNT PC		71.1±15.2		71.2±11.0	0.972

**Abbreviations:** CGT, Cambridge Gambling Task; DA, delay aversion; DT, deliberation time; FCMT, five-choice movement time; FCRT, five-choice reaction time; GNT, Graded Naming Test; MITT, mean initial thinking time; MSTT, mean subsequent thinking time; OPB, overall proportion bet; PC, percent correct; PSMV, problems solved in minimum moves; QDM, quality of decision making; RA, risk adjustment; RT, risk taking; RTI, reaction time; SOC, Stockings of Cambridge; TC, total correct; TE, total errors.

**Table S3** Comparison between groups at MI

Test	n	Milnacipran	n	Placebo	p-value
Thermal heat pain sensitivity, °C, mean±SD	24	34.6±0.7	24	34.7±1.0	0.900
Thermal cold pain sensitivity, °C, mean±SD		29.6±1.3		30.0±1.0	0.298
Thermal heat pain threshold, °C, mean±SD		39.7±3.2		40.5±3.7	0.438
Thermal cold pain threshold, °C, mean±SD		23.5±6.1		22.5±6.4	0.598
Mechanical sensitivity, mean±SD		3.48±0.46		3.48±0.39	0.680
Mechanical temporal summation, NRS, mean±SD		2.29±1.4		2.04±1.63	0.571
Thermal heat pain threshold (T6/10), °C, mean±SD		42.3±3.9		41.8±3.9	0.599
Mechanical allodynia, NRS, mean±SD		1.63±2.18		1.21±2.34	0.509
SOC MITT	23	6,155.2±6,657.1	24	5,758.1±4,508.9	0.404
SOC MSTT		1,608.6±1,818.1		1,395.7±1,340.1	0.726
SOC PSMV		7.9±2.0		8.4±1.8	0.422
RTI FCRT	23	430.4±303.6	24	416.5±98.9	0.946
RTI FCMT		517.9±105.8		495.6±127.0	0.527
CGT QDM	22	0.89±0.13	24	0.84±0.16	0.298
CGT DT	22	2,308.1±988.2	24	2,378.4±929.7	0.605
CGT RT		0.50±0.17		0.48±0.15	0.529
CGT RA		0.60±0.88		0.90±0.95	0.249
CGT DA		0.34±0.22		0.33±0.22	0.567
CGT OPB		0.47±0.16		0.45±0.15	0.560
GNT TC	23	23.1±5.0	24	23.2±3.7	0.960
GNT TE		6.9±5.0		6.8±3.7	0.960
GNT PC		77.1±16.5		77.2±12.4	0.959

**Abbreviations:** CGT, Cambridge Gambling Task; DA, delay aversion; DT, deliberation time; FCMT, five-choice movement time; FCRT, five-choice reaction time; GNT, Graded Naming Test; MITT, mean initial thinking time; MSTT, mean subsequent thinking time; NRS, Numeric Pain Rating Scale; OPB, overall proportion bet; PC, percent correct; PSMV, problems solved in minimum moves; QDM, quality of decision making; RA, risk adjustment; RT, risk taking; RTI, reaction time; SOC, Stockings of Cambridge; TC, total correct; TE, total errors.

### Drug Design, Development and Therapy

Dovepress

#### Publish your work in this journal

Drug Design, Development and Therapy is an international, peer-reviewed open-access journal that spans the spectrum of drug design and development through to clinical applications. Clinical outcomes, patient safety, and programs for the development and effective, safe, and sustained use of medicines are the features of the journal, which

has also been accepted for indexing on PubMed Central. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/drug-design-development-and-therapy-journal>

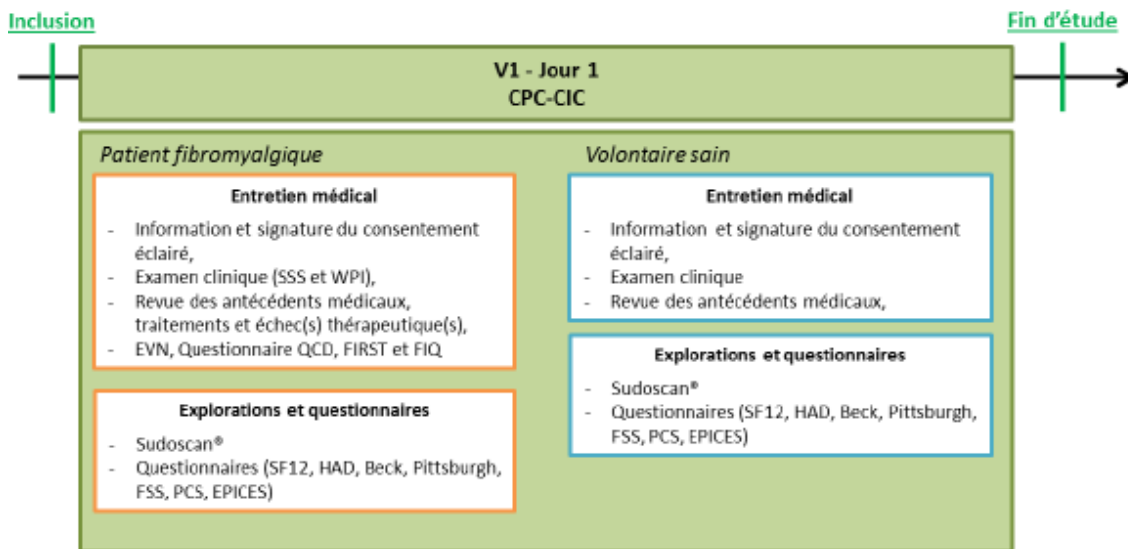


Figure 12: Schéma d'étude NEFI.

**B. Etude n°2 : étude pilote de la prévalence de neuropathie à petites fibres chez les patients souffrant de fibromyalgie comparé à des volontaires sains à l'aide du Sudoscan®. Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales réalisée chez des patients souffrant de fibromyalgie et chez des volontaires sains. Catégorie 2. Etude cas-témoins, monocentrique et transversale. Acronyme : NEFI**

*a. Résumé de l'article publié*

**Introduction :** Une altération du système nerveux périphérique a été suggérée dans le SFM. La conductance cutanée électrochimique non invasive a été peu étudiée jusqu'à présent lorsqu'elle est associée à des tests sensoriels quantitatifs chez les patients atteints de SFM.

**Méthodes :** Cette étude a inclus 50 patientes atteintes de fibromyalgie et 50 volontaires sains appariés. La conductance cutanée électrochimique (CCE) au niveau des mains et des pieds, mesurée en microsiemens [ $\mu\text{S}$ ] avec le Sudoscan®, ainsi que les caractéristiques psychologiques, de qualité de vie, de sommeil et sociale, ont été évaluées dans les deux groupes. Dans un sous-groupe de 24 patients atteints de SFM et de 24 volontaires sains, des tests sensoriels quantitatifs (seuil de détection au froid et au chaud et les contrôles inhibiteurs diffus) ont été évalués. Le schéma d'étude est présenté en figure 12.

**Résultats :** Les valeurs de CCE étaient significativement différentes entre patients avec un SFM et volontaires sains ( $71.4 \pm 11.2 \mu\text{S}$  contre  $74.4 \pm 10.3 \mu\text{S}$ , respectivement ;  $p=0.003$ ), en particulier sur la main dominante ( $p=0.03$ ), où plus de patients atteints de SFM avaient des valeurs  $<66 \mu\text{S}$  que les volontaires sains ( $p=0.046$ ). Aucune différence n'a été observée sur les pieds. Chez les patients atteints de SFM en comparaison aux volontaires sains, toutes les caractéristiques recueillies étaient altérées ( $p<0.001$ ), les contrôles inhibiteurs diffus étaient moins fonctionnels, les seuils de détection étaient plus tardifs et les seuils de douleur étaient plus rapides à atteindre. Aucune corrélation n'a été observée entre la conductance cutanée électrochimique et les contrôles inhibiteurs diffus ou avec aucun autre paramètre.

**Conclusion :** Cette étude montre que la fonction sudomotrice est significativement altérée chez les patients atteints de SFM, en particulier sur la main dominante, et qu'un groupe de patient est plus altéré. On retrouve aussi des ajustements chez le sujet SFM des seuils de détection et de douleur liés à une modulation déficiente de la douleur. Cette étude souligne l'intérêt de combiner les valeurs de CCE avec les tests sensoriels quantitatifs pour mieux décrire les patients souffrant de SFM.


*b. Implication personnelle*

- Rédaction du protocole de recherche,*
- Réalisation et suivi des démarches réglementaires,*
- Aide au recrutement, au suivi des patientes et des volontaires sains, réalisation de l'ensemble des explorations fonctionnelles et suivi des questionnaires,*
- Aide à la gestion des données et aux analyses statistiques,*
- Présentation des résultats de l'essai au congrès EFIC 2019, Valencia, Espagne,*
- Participation à la rédaction de l'article des résultats de l'essai publié dans le journal « Pain Practice» (Pickering et al., 2020).*

## c. Article publié

## ORIGINAL ARTICLE

# Electrochemical Skin Conductance and Quantitative Sensory Testing on Fibromyalgia

Gisèle Pickering , MD, PhD, DPharm<sup>\*†</sup>; Alexanne Achard, DPharm<sup>†</sup>; Alexandrine Corriger, PhD<sup>\*†</sup>; Sophia Sickout-Arondo, MSc<sup>†</sup>; Nicolas Macian, MSc<sup>†</sup>; Vincent Leray, MSc<sup>†</sup>; Camille Lucchini, MSc<sup>†</sup>; Jean-Michel Cardot, PhD, DPharm<sup>†</sup>; Bruno Pereira, PhD<sup>§</sup>

<sup>\*</sup>Neuro-Dol Laboratory Inserm 1107, Clermont Auvergne University, Clermont-Ferrand, France; <sup>†</sup>Clinical Pharmacology Department, CPC/CIC Inserm 1405, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France; <sup>‡</sup>CIC Inserm 1405, Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont Auvergne University MEDIS, Clermont-Ferrand, France; <sup>§</sup>Biostatistics Unit (DRCI), Clermont-Ferrand University Hospital, Clermont-Ferrand, France

## ■ Abstract

**Background:** An impairment of the peripheral nervous system has been suggested in fibromyalgia (FM). Noninvasive distal electrochemical skin conductance (ESC) has been studied little so far when combined with quantitative sensory testing (QST) in patients with FM.

**Methods:** This study (clinicaltrials.gov NCT03347669) included 50 female patients with FM and 50 matched healthy volunteers (HVs). ESC (measured in microsiemens [ $\mu$ S] with Sudoscan), as well as psychological, quality of life, sleep, and social characteristics, were assessed in both groups. In a subgroup of 24 patients with FM and 24 HVs, QST of cold and warm detection and pain thresholds and diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) were explored. Statistical analysis was performed for a 2-sided type I error at 5%.

Address correspondence and reprint request to: Gisèle Pickering, MD, PhD, DPharm, Clinical Pharmacology Department, CPC/CIC Inserm 1405, University Hospital CHU, F-63001 Clermont-Ferrand, France. E-mail: gisele.pickering@uca.fr.

Clinical Trial Registration: NCT03347669

Submitted: June 20, 2019; Revised: October 22, 2019;

Revision accepted: November 5, 2019

DOI: 10.1111/papr.12857

© 2019 World Institute of Pain, 1530-7085/18/1515.00  
Pain Practice, Volume 20, Issue 4, 2020 348–356

**Results:** Between patients with FM and HVs, ESC values differed ( $71.4 \pm 11.2 \mu$ S vs.  $74.4 \pm 10.3 \mu$ S, respectively;  $P = 0.003$ ), especially on the dominant hand ( $P = 0.03$ ), where more patients with FM had ESC values  $< 66 \mu$ S than did HVs ( $P = 0.046$ ). No difference was observed on feet. In patients with FM, all collected characteristics were impaired ( $P < 0.001$ ), DNICs were less functional, detection thresholds occurred later, and pain thresholds occurred earlier. No correlation was observed between ESC and DNICs or with any parameter.

**Conclusion:** This study shows that the sudomotor function is significantly impaired in patients with FM, especially on the dominant hand. This occurs in parallel with adjustments of detection and pain thresholds in the context of deficient spinal pain modulation. ESC values combined with QST values are relevant in the context of patients with FM and need to be explored further in this nociception-autonomic system intertwining. ■

**Key Words:** fibromyalgia, small nerve fibers, neuropathy, sweat glands, Sudoscan

## INTRODUCTION

Fibromyalgia (FM) affects 2% to 4% of the population worldwide, with a female predominance.<sup>1</sup> It is mainly characterized by chronic joint and muscle pain, overall



fatigue, and sleep, psychological, and digestive disorders.<sup>2</sup> Clinical and quantitative sensory testing (QST) studies have shown that modulation of pain in FM is impaired and pain thresholds diminished.<sup>3,4</sup> Among factors that have been suggested for the pathophysiology of FM, in a high percentage of patients, an impairment of the peripheral nervous system with small nerve fiber alteration, small fiber neuropathy (SFN),<sup>5,6</sup> and dysautonomia has been described. SFN is a generic term for a selective or predominant impairment of peripheral afferent thinly myelinated (A-delta) and unmyelinated (C) nerve fibers. However, its diagnosis and features pose a number of difficulties, including changes in the course of neuropathy over time, poor knowledge of nonsymmetric length-dependent SFN, and occurrence in conditions precisely like FM that do not match the definition of peripheral neuropathy.<sup>7</sup> SFN and FM symptoms do intertwine, since SFN also includes allodynia, hyperesthesia, paresthesia, severe fatigue, concentration disorders, burning, and pain sensation.<sup>8,9</sup> Another complexity arises from dysautonomia that has been described in FM, but autonomic features do not always parallel the somatic features of the neuropathy,<sup>10</sup> and the degree of dysautonomia may vary in patients with FM.<sup>11</sup> Autonomic dysfunction could even be the common clustering of FM, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis, and underlie their pathogenesis.<sup>12</sup> A-delta and C nerve fibers, involved in painful and thermal perception, also innervate sweat glands that are linked to the autonomic nervous system,<sup>13–16</sup> and sweat gland innervation could be dysfunctional because of an alteration of these nerve fibers. Such a dysautonomia may be a detectable abnormality in diabetic SFN,<sup>17</sup> familial amyloid polyneuropathy, or Fabry's disease,<sup>15,18–22</sup> and has been studied using an electrophysiological noninvasive tool (Sudoscans; Impeto Medical, Paris, France) that measures electrochemical skin conductance (ESC).

The present study aims to explore ESC measurement using Sudoscans in patients with FM compared to matched healthy volunteers (HVs) and QST studies, with the hypothesis of a possible correlation between them and the presence of sweat gland dysfunction/dysautonomia in patients with FM.

## METHODS

### Study Design

This study is a pilot single-site clinical study that included 50 female patients with FM and 50 HVs. It

was carried out in the Clinical Pharmacology Centre/CIC Inserm-1405, University Hospital, Clermont-Ferrand, France, according to good clinical practice. The French Research Ethics Committee gave its approval on October 5, 2017 (ethics committee number IORG\_404310/reference 2017-47-2); this trial is registered in ClinicalTrials.gov (trial number NCT03347669). The study took place from November 2017 to September 2018.

### Study Population

Patients with FM were included in this study if they fulfilled the following criteria: were 18 to 65 years old, met American College of Rheumatology (ACR) 2016 diagnostic criteria, and gave written informed consent. Every patient with FM was matched for age, gender, body mass index (BMI), and menopausal status with an HV, who was concomitantly included. Exclusion criteria were common to both groups and included incompatible medical or/and surgery history, carpal tunnel syndrome, an inability to put hands and feet on Sudoscans electrodes, breastfeeding women, and child-bearing women.

### Objectives

The primary objective was to compare the sweat gland function in patients with FM and HVs. The secondary objectives aimed to compare psychological, quality of life, sleep, and social criteria.

### Endpoints

**Primary Endpoint.** The primary endpoint was the difference of ESC values, in patients with FM and HVs, on hands and feet measured by Sudoscans, a noninvasive, quantitative, rapid, and reproducible tool that evaluates sweat gland function.<sup>18,19,22,23</sup> This device is based on an electrochemical reaction between steel electrodes and chloride ions.<sup>19</sup> Sudoscans measurements were carried out twice, at  $T_0$  and  $T_0 + 30$  minutes ( $T_{30}$ ), to ensure reproducibility of the test.

**Secondary Endpoints.** FM diagnosis and pain status – FM diagnosis was evaluated using the ACR 2016 criteria,<sup>24</sup> the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ; average FM > 50, severe FM > 70),<sup>25</sup> and the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST; a patient suffering from FM has a FIRST score  $\geq 5$ ).<sup>26</sup> Pain was



assessed using a numerical pain rating scale (NPRS) ranging from 0 to 10 (0 = no pain and 10 = the worst pain possible) and the Brief Pain Inventory (BPI),<sup>27</sup> a questionnaire composed of 9 items that characterize pain compared to its intensity and psychosocial repercussions. The patient rates each question on a scale from 0 to 10. For one question, the patient has to mark the painful areas on a body diagram.

**Questionnaires** – Quality of life was assessed using the 12-Item Short Form Survey (SF-12),<sup>28</sup> a multipurpose short form survey with 12 questions. It was developed to provide a shorter, yet valid, alternative to the SF-36.<sup>29</sup> Anxiety and depression were assessed using the Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)<sup>30</sup> and the Beck Depression Inventory (BDI).<sup>31</sup> The HADS is a validated self-questionnaire composed of 14 items completed by the patient, divided into 2 subscales: 7 of the items relate to anxiety and 7 relate to depression. Each item is rated from 0 to 3, for a total possible score of 21 on each subscale. Four anxiety/depression classes have been defined: 0 to 7 = normal, 8 to 10 = moderate, 11 to 21 = severe. The BDI, a validated self-questionnaire, is composed of 13 items. Each item consists of 4 sentences corresponding to 4 degrees of increasing intensity of a symptom, scored from 0 to 3. The global score is obtained by adding the scores of the 13 items. The score may vary from 0 to 39. Four classes have been defined: 0 to 4 = no depression; 4 to 7 = slight depression; 8 to 15 = moderate depression; and 16 and more = severe depression.

Quality of sleep was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).<sup>32</sup> It is a questionnaire composed of 19 items assessing 7 domains: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction. Each domain is scored from 0 to 3. The global score is a sum of the 7 domains and varies from 0 to 21. Severity of fatigue was evaluated using the Fatigue Severity Scale (FSS),<sup>33</sup> a 9-item self-questionnaire to identify fatigue intensity. Each score varies from 1 to 7 for each question, a low value representing a low intensity.

Catastrophizing was assessed using the Pain Catastrophizing Scale (PCS),<sup>34</sup> a 13-item questionnaire allowing the patient to describe thoughts and emotions during pain. The patient indicates to what extent she has these thoughts or emotions when she feels pain by assigning a score between 0 (not at all) and 4 (all the time) to each item. The final score is the sum of the

scores for each question. Social vulnerability is assessed by a French questionnaire, Evaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examens de Santé (EPICES).<sup>35</sup> This questionnaire is composed of 11 binary questions indicating precariousness and health inequalities, which are scored from 0 to 100. A patient is socially vulnerable if the EPICES score  $\geq 30.2$ .

**Psychophysics testing** – Twenty-four of 50 patients with FM and 24 HVs underwent QST and an investigation of the functionality of diffuse noxious inhibitory controls (DNICs) by conditioned pain modulation (CPM).<sup>36</sup> During these tests, pain was evaluated using an NPRS of 0 to 10.

QST studies included thermal detection and thermal pain thresholds: cold detection thresholds (CDTs) and warm detection thresholds (WDTs) and cold pain thresholds (CPTs) and warm pain thresholds (WPTs). The advanced thermal stimulator (ATS) thermode (30 × 30 mm; Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) connected to the Pathway-Medoc (Medoc Ltd) is applied to the volar side of the patient's dominant forearm. From the baseline value of 32°C, the Pathway-Medoc delivers an adjustable temperature peak (in cold and heat, depending on a regular slope of 1°C) and is controlled by rapid feedback. This device is used to evaluate the detection (when the individual begins to feel the thermal change) and pain threshold (when the individual begins to feel pain) to heat and cold by calculating the mean of 3 measures.

CPM was performed as described in previous publications.<sup>3,36</sup> The ATS thermode is applied to the volar side of the dominant forearm. The Pathway-Medoc delivers stimulation at the predetermined pain thresholds for a period of 30 seconds and the subject rates her pain. The subject then puts the nondominant hand in a water bath at 46.5°C for a period of 60 seconds. After having dried her hand, the patient undergoes a similar sequence of stimuli lasting 30 seconds for pain evaluation. The aim of this test is to trigger the stimulation of pain descending pathways. If these pathways are functional, the second series of stimuli will be less painful than the first one because of the inhibitory effect on pain stimuli. It is the reverse if these pathways are not functional.<sup>36</sup> The amplitude of the CPM is determined by calculating the difference between the NPRS scores before and after immersion of the hand: a diminution of pain after the stimulus accompanies a good functioning of the DNICs.

### Statistical Methods

Considering the number of subjects, it is estimated that 30% to 50% of patients with FM may have an SFN.<sup>14,37</sup> Thus, a sample of 50 patients should provide a margin of error of 5% to 6% of the 95% confidence interval (CI) for the prevalence of SFN. This number would make it possible to demonstrate a difference in terms of SFN between 50 patients with FM and 50 HVs on the order of 30% (1% vs. 30%) for a risk of error of first bilateral species of 5% and a power of >90%.

Statistical analysis was performed using STATA software (version 13; StataCorp, College Station, TX, U.S.A.) for a 2-sided type I error at 5%. Continuous data were described as mean  $\pm$  standard deviation or median [interquartile range] according to the statistical distribution. The assumption of normality was assessed using the Shapiro-Wilk test. ESC (on hands and feet) was first treated as a continuous parameter. ESC was then dichotomized according to the statistical distribution and to the clinical relevance. More precisely, a threshold was determined according to the first quartile, separating the 25% lowest values of ESC from the others. The comparisons concerning the primary endpoint (ESC value) were conducted using random-effects models, taking into account between-participant and within-participant variability (as random effects) and evaluating the following fixed effects: the group (FM/controls), the time ( $T_0/T_{30}$ ), and, when appropriate, the dominant side (yes/no, for hand). The interactions between covariates were studied. For the other comparisons (without repeated data for the same subject), Student's *t*-test or the Mann-Whitney test was applied to compare the FM and control groups for continuous outcomes, whereas the chi-squared test or Fisher's exact test was carried out for categorical variables. Finally, the relationships between the quantitative variables were studied using correlation coefficients (Pearson or Spearman, according to the statistical distribution). Šidák's type I error correction was applied to take into account the multiple comparisons. Results were significantly different if  $P < 0.05$ .

## RESULTS

### Baseline Characteristics

Fifty right-handed female patients with FM and 50 HVs were included and matched by age, gender, BMI, hand predominance, and menopausal status (Table 1). ACR

criteria were positive for all patients with FM (Widespread Pain Index mean score of  $11.8 \pm 3.5$ ; Symptom Severity Scale mean score of  $5.9 \pm 1.5$ ). The FIRST mean score was  $5.2 \pm 1.0$ ; the FIQ mean score was  $56.3 \pm 17.4$ . HVs were more professionally active than patients with FM ( $P < 0.01$ ). The mean duration of FM was  $12 \pm 3$  years. The mean NPRS score was  $6.1 \pm 2.0$ . BPI scores highlighted different types of pain and its impact on several domains: the mean score for the most severe pain was  $7.5 \pm 1.6$ , and that for the lowest pain was  $3.6 \pm 1.9$ ; mean scores for the discomfort of pain on sleep and mood were  $6.8 \pm 2.7$  and  $5.3 \pm 2.7$ , respectively.

### Electrochemical Conductance Values

ESC values on feet and hands were not significantly different at  $T_0$  and  $T_{30}$ . Hand ESC values differed significantly between patients with FM and HVs ( $71.4 \pm 11.2$   $\mu$ S vs.  $74.4 \pm 10.3$   $\mu$ S, mean difference  $-3.12$   $\mu$ S; 95% CI  $[-5.18, -1.06]$ ;  $P = 0.003$ ). ESC values were lower on the dominant right hand (effect size 2.36; 95% CI  $[0.297; 4.42]$ ;  $P = 0.03$ ). A lower conductance (ESC  $< 66$   $\mu$ S) was observed in more patients with FM ( $n = 14/50$ , 28%) than in HVs ( $n = 6/50$ , 12%;  $P = 0.046$ ) on the dominant hand. No difference was observed on the feet between patients with FM and HVs.

### Psychological, Quality of Life, Sleep, and Social Characteristics

All collected characteristics were impaired in patients with FM compared to HVs (Table 2). Patients with FM were more depressive (HADS depression scores

**Table 1. Demographic Data of Patients With Fibromyalgia vs. Healthy Volunteers**

	Patients (n = 50)	Volunteers (n = 50)	P Value
Age, years (mean $\pm$ SD)	51 $\pm$ 9	51 $\pm$ 10	0.84
BMI, kg/m <sup>2</sup> (mean $\pm$ SD)	27.2 $\pm$ 5.3	26.8 $\pm$ 4.8	0.06
Currently employed, n (%)	32 (64)	44 (88)	0.005
Hand performance	All right-handed	All right-handed	
Menopause/non-menopause (n)	26/24	25/25	0.89
Pain (mean NPRS score $\pm$ SD)	6.1 $\pm$ 2.0		
Duration of disease, years (mean $\pm$ SD)	12 $\pm$ 3		

BMI, body mass index; NPRS, numerical pain rating scale; SD, standard deviation.



7.5 ± 3.9 vs. 2.9 ± 2.9,  $P < 0.001$ ; BDI global scores 9.3 ± 5.2 vs. 2.9 ± 4.0,  $P < 0.001$ ) and anxious (HADS anxiety scores 11.5 ± 3.8 vs. 6.3 ± 3.0,  $P < 0.001$ ) than HV patients, respectively. The SF-12 physical composite score was lower in patients with FM than in HVs (36.1 ± 5.4 vs. 48.0 ± 3.5, respectively;  $P < 0.001$ ; Table 3), reflecting an impaired quality of life. Sleep disorders were significantly more pronounced in patients with FM compared to HVs (PSQI global scores 11.4 ± 4.4 vs. 4.5 ± 2.7, respectively;  $P < 0.001$ ), and fatigue was more severe (FSS global scores 5.2 ± 1.2 vs. 2.4 ± 1.2, respectively;  $P < 0.001$ ). PCS global scores and subscores were higher for patients with FM (25.3 ± 10.8) than for HVs (12.0 ± 10.3;  $P < 0.001$ ). Patients with FM were more socially vulnerable than HVs (EPICES mean scores 38.2 ± 17.3 vs. 28.8 ± 16.2, respectively;  $P < 0.01$ ).

#### Psychophysics Testing

As shown in Figure 1, QST on the dominant side demonstrated that detection thresholds occurred at later temperatures and pain thresholds at earlier temperatures in patients with FM compared with HVs. CDTs were lower in patients with FM than in HVs (29.9 ± 0.7°C vs. 31.0 ± 0.6°C, respectively;  $P < 0.001$ ), whereas WDT temperatures were higher in patients with FM than in HVs (34.8 ± 0.7°C vs. 33.6 ± 0.6°C, respectively;  $P < 0.001$ ). For pain thresholds, CPTs were at a higher temperature in patients with FM than in HVs (24.7 ± 2.0°C vs. 18.4 ± 3.2°C, respectively;  $P < 0.001$ ) and WPTs at a lower temperature in patients with FM than in HVs (40.1 ± 2.8°C vs. 43.0 ± 3.9°C, respectively;  $P < 0.001$ ).

CPM testing showed that DNICs were not functional in patients with FM compared to HVs (NPRS delta: -0.3 ± 1.9 vs. -6.0 ± 1.9, respectively;  $P = 0.001$ ). Only 6 of 24 patients with FM displayed slightly

functioning DNICs (diminution of 2 ± 1 on the NPRS), 19 patients had no change, and 8 patients were more facilitatory (increase of 2 ± 1 on the NPRS), while all HVs had functioning DNICs (-5 ± 1.5 on the NPRS). No correlation was observed between ESC and CPM ( $r = 0.17$ ,  $P = 0.63$ ) or with any measured parameter ( $r$  ranging from -0.18 to +0.20, and all with  $P > 0.05$ ), including severity of pain ( $r = -0.12$ ,  $P = 0.40$ ) and duration of disease ( $r = -0.11$ ,  $P = 0.45$ ).

#### Concomitant Medication

Patients with FM did not interrupt their usual medications during the study. In the FM group, 5 patients (10%) had no treatment, 18 patients (36%) took non-opioid analgesics, 17 patients (34%) took weak opioid analgesics, 15 patients (30%) took antidepressants, and 2 patients (4%) took anticonvulsants. Forty patients with FM (80%) received more than 2 drugs for chronic pain.

#### DISCUSSION

This pilot study shows for the first time that the sudomotor function on the hands of female patients with FM is significantly diminished compared to that of HVs and that the cursors of detection and pain are slightly changed in patients with FM. The difference between ESC values between the groups (71.4 ± 11.2 μS for patients with FM vs. 74.4 ± 10.3 μS for HVs), although statistically significant, was small, and the clinical pertinence needs to be explored, especially with electromyography. Sudomotor function change may be indicative of SFN or may be isolated, since no gold standard for the diagnosis of SFN has been described so far. A degeneration of terminals of small nerve fibers often characterizes SFN and autonomic sweat gland dysfunction, but consequences have been studied more

**Table 2. Psychological Characteristics of Patients With Fibromyalgia vs. Healthy Volunteers**

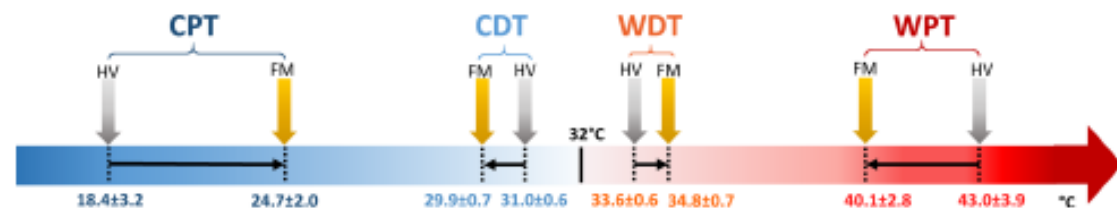
	Patients (n = 50)	Volunteers (n = 50)	P Value
HADS anxiety score (mean ± SD)	11.5 ± 3.8	6.3 ± 3.0	<0.001
HADS anxiety score > 7, n (%)	46 (92)	15 (30)	<0.001
HADS depression score (mean ± SD)	7.5 ± 3.9	2.9 ± 2.9	<0.001
HADS depression score > 7, n (%)	24 (48)	2 (4)	<0.001
BDI global score (mean ± SD)	9.3 ± 5.2	2.9 ± 4.0	<0.001
PCS rumination score (mean ± SD)	8.4 ± 3.8	5.4 ± 1.3	<0.001
PCS exaggeration score (mean ± SD)	4.6 ± 2.8	2.4 ± 2.7	<0.001
PCS impuissance score (mean ± SD)	12.3 ± 6.0	4.2 ± 4.1	<0.001
PCS global score (mean ± SD)	25.3 ± 10.8	12.0 ± 10.3	<0.001

BDI, Beck Depression Inventory; HADS, Hospital Anxiety and Depression Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; SD, standard deviation.

**Table 3. Quality of Life, Sleep, and Social Characteristics of Patients With Fibromyalgia vs. Healthy Volunteers**

	Patients (n = 50)	Volunteers (n = 50)	P Value
SF-12 physical composite score (mean ± SD)	36.1 ± 5.4	48.0 ± 3.5	<0.001
SF-12 mental composite score (mean ± SD)	41.1 ± 6.7	43.3 ± 5.3	0.07
PSQI global score (mean ± SD)	11.4 ± 4.4	4.5 ± 2.7	<0.001
FSS global score (mean ± SD)	5.2 ± 1.2	2.4 ± 1.2	<0.001
Precarity and health inequalities (EPICES) score (mean ± SD)	38.2 ± 17.3	28.8 ± 16.2	0.008
Precarity and health inequalities (EPICES), n (%)	28 (56)	16 (32)	0.02

EPICES, Evaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examens de Santé; FSS, Fatigue Severity Scale; PCS, Pain Catastrophizing Scale; PSQI, Pittsburgh Sleep Quality Index; SD, standard deviation; SF-12, 12-Item Short Form Survey.



**Figure 1.** Cold and warm detection thresholds and cold and warm pain thresholds in patients with fibromyalgia and healthy volunteers. Blue and red colors represent cold and warm temperatures, respectively. CDT, cold detection thresholds; CPT, cold pain thresholds; FM, patients with fibromyalgia; HV, healthy volunteers; WDT, warm detection thresholds; WPT, warm pain thresholds.

in symmetry length-dependent neuropathies as in diabetes than in a diffuse pathology as in FM. It is interesting to note that ESC values are much lower in these studies than the values observed in our study, <40  $\mu$ S indicating severe dysfunction and >60  $\mu$ S indicating normal functioning.<sup>19,38–40</sup> Lower ESC values have been shown to be significantly associated with increasing neuropathic symptoms, and patients with ESC values of <40  $\mu$ S were more than 4 times as likely as patients with ESC values of >40  $\mu$ S to have 2 or more abnormal cardiac autonomic neuropathy test outcomes.<sup>19</sup> It has also been shown that FM is accompanied by autonomic dysfunction<sup>41</sup> and displays high ESC reactivity to stress, suggesting unique psychophysiological features for this pathology, as described in the literature.<sup>42</sup> Our study confirms the findings of publications that focused on ESC<sup>42</sup> or QST<sup>43</sup> alone and combined these 2 approaches.

In our study, QST yielded interesting information, confirming that thermal detection and pain thresholds are modified in FM.<sup>3,4,43</sup> The interesting new additional finding is that the cursors of detection and pain are slightly changed in FM. First, a delayed thermal detection is observed in patients with FM compared to HVs for cold and hot stimuli, suggesting an impairment of superficial discriminative thermal receptors and/or fibers that convey temperature. Second, an earlier perception of painful stimuli suggests a specificity of acute noxious

heat-sensing mediation in FM, as acute pain represents a crucial alarm signal to protect from injury. A-delta and C sensory nerve fibers that innervate the skin fire earlier, underlining the possibility of peripheral sensitization and receptor activation in FM. A recent study has shown the importance of a trio of TRP receptors (TRPM3, TRPV1, and TRPA1) that are functionally redundant TRP channels, representing a fault-tolerant mechanism to avoid burn injury.<sup>44</sup> Little is known about these receptors in FM, but preclinical and clinical studies have shown that certain TRPV haplotypes contribute to the symptoms of FM.<sup>45,46</sup> QST findings in FM reveal an alarm system to thermal insults that is amplified and prioritized compared to discriminative information. Although no correlation could be shown between QST and ESC, the impairment of ESC in FM reinforces the impaired transmission of thermal perception and of sweat gland function. As recommended, it would be necessary to complete our ESC and QST findings with questionnaires, like the Composite Autonomic Symptom Score-31 (COMPASS-31)<sup>47</sup> and 1 additional test, like the quantitative sudomotor axon reflex test, which assesses the postganglionic sympathetic cholinergic sudomotor function in the extremities, or skin biopsy,<sup>7</sup> so that a diagnosis of SFN could be proposed in our FM sample.<sup>48</sup>

As described previously,<sup>36</sup> DNICs are very poorly functioning in patients with FM, some patients even



displaying facilitation of pain. This dysfunction of DNICs has been described as a cause or a consequence of the pathology. These pathways originate in the brainstem and periaqueductal gray matter and are involved in DNICs that are part of a central pain modulatory system relying on spinal and supraspinal mechanisms. Our data do not show any correlation between ESC values and the functionality of DNICs; this may suggest that modulation of the perception/autonomic system is left to rely on modulation at the periphery or upstream of the periaqueductal gray matter, via the insula and brain areas.

Another finding of our study is that ESC values in patients with FM were significantly diminished on the dominant hand, suggesting a nonsymmetrical severity of autonomic dysfunction, considering that no clinical sign or symptom of carpal tunnel syndrome was noted in the patients at inclusion. The insula is well known to encode both the intensity and the laterality<sup>49,50</sup> of painful and nonpainful thermal stimuli. A lateralization in autonomic dysfunction has also been shown in pathological conditions like ischemic stroke and is usually contralateral. The same lateralization of autonomic function with opposite effects on sympathovagal balance has been reported in the literature, suggesting that, beyond the controlling network, the cortical modulation of the autonomic nervous system is asymmetric.<sup>51</sup> The insular cortex plays a crucial role in the central autonomic network, as hemispheric lateralization in autonomic activity is mediated by the right-sided insular cortex.<sup>52</sup> The altered resting state connectivity between the insula and other brain regions known to participate in pain perception/modulation may be associated with the experience of chronic pain in patients with FM.<sup>53</sup> Likewise, somatosensory S1 functional connectivity is altered by sustained pain and associated with clinical/autonomic dysfunction in patients with FM.<sup>54</sup> These observations lead us to suggest that ESC values observed in the hands might have a central component in several brain regions. A larger alteration on the dominant side (right in the study) has not been described so far in the literature but may be a consequence of a globally lateralized impairment in FM, as patients had no signs or symptoms of any carpal tunnel syndrome or other distal abnormality.

This study also underlines how FM affects all parameters of psychological, quality of life, sleep, and social domains and makes these patients particularly vulnerable in everyday life. However, no correlation of psychophysics results could be shown with any

parameters, including duration of disease, anxiety-depressive state, or other comorbidities.

A few limitations exist in this study; namely, concomitant skin biopsy could have yielded additional information on the presence of SFN, and the fact that less than a third of patients had a modified skin conduction. QST is a good instrument to evaluate small fiber functionality, but it has a subjective component. A larger number of patients with a subtyping of patients with FM could also be an interesting development for future studies.

## CONCLUSION

Collective data obtained in this study show that the sudomotor function measured by ESC in patients with FM is significantly diminished on the dominant hand. This impairment parallels the changes of thermal detection and pain thresholds in the context of absent spinal pain modulation by DNICs. It appears then as a local peripheral phenomenon with a lateralization on the dominant side of the body and/or a central modulation of the autonomic system at hemispheric or insula levels bypassing the DNICs. ESC values combined with QST values are relevant in the context of patients with FM and need to be explored further in this complex nociception-autonomic system intertwining.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the patients and volunteers for their participation; the team of the Clinical Pharmacology Department, Clermont-Ferrand, France, for their technical help in the realization of this study; and the University Hospital of Clermont-Ferrand for their financial support.

## CONFLICTS OF INTEREST

The authors have no conflicts of interest to declare.

## REFERENCES

1. Häuser W, Fitzcharles M-A. Facts and myths pertaining to fibromyalgia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2018;20:53–62.
2. Häuser W, Ablin J, Fitzcharles M-A, et al. Fibromyalgia. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;1:1–22.
3. Pickering G, Pereira B, Dufour E, Soule S, Dubray C. Impaired modulation of pain in patients with postherpetic neuralgia. *Pain Res Manag*. 2014;19:e19–e23.
4. Julien N, Goffaux P, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain in fibromyalgia is related to a deficit of endogenous pain inhibition. *Pain*. 2005;114:295–302.

5. Caro XJ, Winter EF. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:1945–1954.
6. Doppler K, Rittner HL, Deckart M, Sommer C. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain.* 2015;156:2319–2325.
7. Terkelsen AJ, Karlsson P, Lauria G, Freeman R, Finnerup NB, Jensen TS. The diagnostic challenge of small fiber neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 2017;16:934–944.
8. Ramírez M, Martínez-Martínez L-A, Hernández-Quintela E, Velasco-Casapia J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:214–219.
9. Levine TD, Saperstein DS. Routine use of punch biopsy to diagnose small fiber neuropathy in fibromyalgia patients. *Clin Rheumatol.* 2015;34:413–417.
10. Thaisethhawatkul P, Fernandes Filho JA, Herrmann DN. Autonomic evaluation is independent of somatic evaluation for small fiber neuropathy. *J Neurol Sci.* 2014;344:51–54.
11. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2013;33:83–91.
12. Martínez-Martínez L-A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome, and interstitial cystitis: a review of case-control studies. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:146–150.
13. Lodahl M, Treister R, Oaklander AL. Specific symptoms may discriminate between fibromyalgia patients with vs without objective test evidence of small-fiber polyneuropathy. *Pain Rep.* 2018;3:e633.
14. Oaklander AL, Herzog ZD, Downs HM, Klein MM. Objective evidence that small-fiber polyneuropathy underlies some illnesses currently labeled as fibromyalgia. *Pain.* 2013;154:2310–2316.
15. Lefaucheur J-P, Wahab A, Planté-Bordeneuve V, et al. Diagnosis of small fiber neuropathy: a comparative study of five neurophysiological tests. *Neurophysiol Clin.* 2015;45:445–455.
16. Mao F, Liu S, Qiao X, et al. Sudoscan is an effective screening method for asymptomatic diabetic neuropathy in Chinese type 2 diabetes mellitus patients. *J Diabetes Investig.* 2017;8:363–368.
17. Fealey RD, Low PA, Thomas JE. Thermoregulatory sweating abnormalities in diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc.* 1989;64:617–628.
18. Selvarajah D, Cash T, Davies J, et al. SUDOSCAN: a simple, rapid, and objective method with potential for screening for diabetic peripheral neuropathy. *PLoS One.* 2015;10:e0138224.
19. Casellini CM, Parson HK, Richardson MS, Nevoret ML, Vinik AL. Sudoscan, a noninvasive tool for detecting diabetic small fiber neuropathy and autonomic dysfunction. *Diabetes Technol Ther.* 2013;15:948–953.
20. Castro J, Miranda B, Castro I, de Carvalho M, Conceição I. The diagnostic accuracy of Sudoscan in transthyretin familial amyloid polyneuropathy. *Clin Neurophysiol.* 2016;127:2222–2227.
21. Sahuc P, Chiche L, Dussol B, Pouget J, Franques J. Sudoscan as a noninvasive tool to assess sudomotor dysfunction in patients with Fabry disease: results from a case-control study. *Ther Clin Risk Manag.* 2016;12:135–138.
22. Mao F, Liu S, Qiao X, et al. SUDOSCAN, an effective tool for screening chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *Exp Ther Med.* 2017;14:1343–1350.
23. Bordier L, Dolz M, Monteiro L, Névolet M-L, Calvet J-H, Bauduceau B. Accuracy of a rapid and non-invasive method for the assessment of small fiber neuropathy based on measurement of electrochemical skin conductances. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2016;7:1–6.
24. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum.* 2016;46:319–329.
25. Bennett R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): a review of its development, current version, operating characteristics and uses. *Clin Exp Rheumatol.* 2005;23(5 Suppl 39):S154–S162.
26. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J. Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain.* 2010;150:250–256.
27. Cleeland CS, Ryan KM. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23:129–138.
28. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, et al. Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 health survey in nine countries: results from the IQOLA project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1171–1178.
29. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992;30:473–483.
30. Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand.* 1983;67:361–370.
31. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–571.
32. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
33. Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol.* 1989;46:1121–1123.
34. Sullivan MJL, Bishop SR, Pivik J. The Pain Catastrophizing Scale: development and validation. *Psychol Assess.* 1995;7:524–532.



35. Labbe E, Blanquet M, Gerbaud L, et al. A new reliable index to measure individual deprivation: the EPICES score. *Eur J Public Health*. 2015;25:604–609.
36. Pickering G, Macian N, Delage N, et al. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:2485–2496.
37. Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2010;36(6 Pt 1):450–454.
38. Üçeyler N, Zeller D, Kahn A-K, et al. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain*. 2013;136:1857–1867.
39. Hubert D, Brunswick P, Calvet J-H, Dusser D, Fajac I. Abnormal electrochemical skin conductance in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2011;10:15–20.
40. Freedman BL, Bowden DW, Smith SC, Xu J, Divers J. Relationships between electrochemical skin conductance and kidney disease in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications*. 2014;28:56–60.
41. da Cunha Ribeiro R, Roschel H, Artioli G, et al. Cardiac autonomic impairment and chronotropic incompetence in fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 2011;13:R190.
42. Thieme K, Rose U, Pinkpank T, Spies C, Turk DC, Flor H. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J Psychosom Res*. 2006;61:671–679.
43. Hurtig IM, Raak RI, Kendall SA, Gerdle B, Wahren LK. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin J Pain*. 2001;17:316–322.
44. Vandewauw I, De Clercq K, Mulier M, et al. A TRP channel trio mediates acute noxious heat sensing. *Nature*. 2018;555:662–666.
45. Park D-J, Kim S-H, Nah S-S, et al. Polymorphisms of the TRPV2 and TRPV3 genes associated with fibromyalgia in a Korean population. *Rheumatology (Oxford)*. 2016;55:1518–1527.
46. Chen W-N, Lee C-H, Lin S-H, et al. Roles of ASIC3, TRPV1, and NaV1.8 in the transition from acute to chronic pain in a mouse model of fibromyalgia. *Mol Pain*. 2014;10:40.
47. Treister R, O'Neil K, Downs HM, Oaklander AL. Validation of the composite autonomic symptom scale 31 (COMPASS-31) in patients with and without small fiber polyneuropathy. *Eur J Neurol*. 2015;22:1124–1130.
48. Thaisetthawatkul P, Fernandes Filho JAM, Herrmann DN. Contribution of QSART to the diagnosis of small fiber neuropathy. *Muscle Nerve*. 2013;48:883–888.
49. Brooks JCW, Nurmikko TJ, Bimson WE, Singh KD, Roberts N. fMRI of thermal pain: effects of stimulus laterality and attention. *NeuroImage*. 2002;15:293–301.
50. Cortelli P, Giannini G, Favoni V, Cevoli S, Pierangeli G. Nociception and autonomic nervous system. *Neurol Sci*. 2013;34(Suppl 1):S41–S46.
51. Constantinescu V, Detante O, Matei D, et al. Cortical lateralization and cardiac autonomic control. Insights from insular stroke and epilepsy. *Arch Clin Cases*. 2017;4:154–168.
52. Meyer S, Strittmatter M, Fischer C, Georg T, Schmitz B. Lateralization in autonomic dysfunction in ischemic stroke involving the insular cortex. *NeuroReport*. 2004;15:357–361.
53. Ichesco E, Schmidt-Wilcke T, Bhavsar R, et al. Altered resting state connectivity of the insular cortex in individuals with fibromyalgia. *J Pain*. 2014;15:815–826.e1.
54. Kim J, Loggia ML, Cahalan CM, et al. The somatosensory link in fibromyalgia: functional connectivity of the primary somatosensory cortex is altered by sustained pain and is associated with clinical/autonomic dysfunction. *Arthritis Rheumatol*. 2015;67:1395–1405.





**C. Etude n°3 : Effet du Magnésium sur le stress dans la fibromyalgie.  
Essai randomisé contrôlé en double aveugle contre placebo.  
Acronyme : SEMAFOR**

**a. Résumé de l'article publié**

**Introduction :** Les patients souffrant de SFM rapportent du stress et de la douleur, les deux étant souvent réfractaires aux traitements médicamenteux habituels. La supplémentation en magnésium semble améliorer les symptômes du SFM, mais le niveau de preuve reste faible.

**Matériel et méthodes :** Un essai randomisé, contrôlé, en double aveugle chez 75 patients atteints de SFM a comparé l'impact de la supplémentation par 100 mg de magnésium oral (Chronomag®, formule technologique au chlorure de magnésium) à un placebo, pendant 1 mois. Le critère principal était le niveau de stress sur l'échelle Depression Anxiety Stress Scale-42 (DASS-42) et les critères secondaires étaient la douleur, le sommeil, la qualité de vie, la fatigue, le catastrophisme, la vulnérabilité sociale et les concentrations sanguines de magnésium. Le schéma d'étude est présenté en figure 13.

**Résultats :** Après 1 mois de traitement, le score DASS-42 a diminué dans les groupes magnésium et placebo, mais pas significativement ( $21.8 \pm 9.6$  vs  $21.6 \pm 10.8$ , respectivement,  $p=0.930$ ). La supplémentation en magnésium a significativement réduit le stress chez un sous-groupe de patient présentant un stress « léger/modéré » à l'inclusion  $22.1 \pm 2.8$  à  $12.3 \pm 7.0$  dans le groupe magnésium vs  $21.9 \pm 11.9$  à  $22.9 \pm 11.9$  dans le groupe placebo,  $p=0.003$ ). L'intensité de la douleur a diminué significativement ( $p=0.029$ ) dans le groupe magnésium après un mois de traitement tandis que les autres paramètres n'étaient pas significativement différents entre les deux groupes.

**Conclusion :** Ces résultats montrent, pour la première fois, que le magnésium améliore le stress chez un sous-groupe de patient présentant un niveau de stress « léger/modéré » et réduit l'expérience de la douleur chez les patients atteints de SFM. Ceci suggère que le magnésium pourrait être un traitement utile pour améliorer le fardeau de la maladie des patients atteints de SFM et nécessite un essai clinique chez plus de patients pour confirmer ces résultats.

*b. Implication personnelle*

- Aide à la rédaction du protocole de recherche,*
- Aide au suivi des patientes et la réalisation des explorations fonctionnelles,*
- Aide à la gestion des données et aux analyses statistiques,*
- Présentation des résultats de l'essai en poster commenté au Journée de l'École Doctorale de Clermont-Ferrand en 2020 et au congrès EFIC en 2022, en communication orale au congrès SDRM en 2022 et à la journée de la Recherche Clinique et de l'Innovation, CHU Clermont-Ferrand,*
- Participation à la rédaction de l'article des résultats de l'essai publié dans le journal « Nutrients », (Macian et al., 2022).*

## c. Article publié



## Article

## Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial

Nicolas Macian <sup>1,\*</sup>, Christian Dualé <sup>1,2</sup>, Marion Voute <sup>1</sup>, Vincent Leray <sup>1</sup>, Marion Courrent <sup>1</sup>, Paula Bodé <sup>1</sup>, Fatiha Giron <sup>1</sup>, Sylvie Sonnevile <sup>1</sup>, Lise Bernard <sup>3</sup>, Fabienne Joanny <sup>4</sup>, Katell Menard <sup>1</sup>, Gilles Ducheix <sup>1</sup>, Bruno Pereira <sup>5</sup> and Gisèle Pickering <sup>1,2</sup>

- <sup>1</sup> Platform of Clinical Investigation Department, INSERM CIC 1405, University Hospital Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France; cduale@chu-clermontferrand.fr (C.D.); mgauffier@chu-clermontferrand.fr (M.V.); vleray@chu-clermontferrand.fr (V.L.); mcourrent@chu-clermontferrand.fr (M.C.); apbode@chu-clermontferrand.fr (P.B.); fraki@chu-clermontferrand.fr (F.G.); ssonnevile@chu-clermontferrand.fr (S.S.); katell.menard@hotmail.fr (K.M.); gducheix@chu-clermontferrand.fr (G.D.); gisele.pickering@uca.fr (G.P.)
- <sup>2</sup> INSERM 1107, University Clermont Auvergne, F-63000 Clermont-Ferrand, France
- <sup>3</sup> Clinical Research/Temporary Authorization Department, University Hospital Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France; l\_bernard@chu-clermontferrand.fr
- <sup>4</sup> FJ Recherche et Développement, Research Organization, 230 Rue du Faubourg Saint-Honoré, F-75008 Paris, France; fabienne.joanny@fj-lifesciences.com
- <sup>5</sup> Clinical Research and Innovation Department, University Hospital Clermont-Ferrand, F-63000 Clermont-Ferrand, France; bpereira@chu-clermontferrand.fr
- \* Correspondence: nmacian@chu-clermontferrand.fr; Tel.: +33-(0)4-73-17-84-06



**Citation:** Macian, N.; Dualé, C.; Voute, M.; Leray, V.; Courrent, M.; Bodé, P.; Giron, F.; Sonnevile, S.; Bernard, L.; Joanny, F.; et al. Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients* **2022**, *14*, 2088. <https://doi.org/10.3390/nu14102088>

Academic Editor: Federica I. Wolf

Received: 20 April 2022

Accepted: 15 May 2022

Published: 17 May 2022

**Publisher's Note:** MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



**Copyright:** © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

**Abstract:** Patients suffering from fibromyalgia often report stress and pain, with both often refractory to usual drug treatment. Magnesium supplementation seems to improve fibromyalgia symptoms, but the level of evidence is still poor. This study is a randomized, controlled, double-blind trial in fibromyalgia patients that compared once a day oral magnesium 100 mg (Chronomag<sup>®</sup>, magnesium chloride technology formula) to placebo, for 1 month. The primary endpoint was the level of stress on the DASS-42 scale, and secondary endpoints were pain, sleep, quality of life, fatigue, catastrophism, social vulnerability, and magnesium blood concentrations. After 1 month of treatment, the DASS-42 score decreased in the magnesium and placebo groups but not significantly ( $21.8 \pm 9.6$  vs.  $21.6 \pm 10.8$ , respectively,  $p = 0.930$ ). Magnesium supplementation significantly reduced the mild/moderate stress subgroup (DASS-42 stress score:  $22.1 \pm 2.8$  to  $12.3 \pm 7.0$  in magnesium vs.  $21.9 \pm 11.9$  to  $22.9 \pm 11.9$  in placebo,  $p = 0.003$ ). Pain severity diminished significantly ( $p = 0.029$ ) with magnesium while the other parameters were not significantly different between both groups. These findings show, for the first time, that magnesium improves mild/moderate stress and reduces the pain experience in fibromyalgia patients. This suggests that daily magnesium could be a useful treatment to improve the burden of disease of fibromyalgia patients and calls for a larger clinical trial.

**Keywords:** stress; magnesium; fibromyalgia; pain; magnesium supplementation

### 1. Introduction

Fibromyalgia (FM) affects 2% of the general population, with a predominance in women [1]. FM is characterized by widespread chronic pain and patients report symptoms, including fatigue, muscle pain, sleep disorders, anxiety, depression, cognitive dysfunction [2,3], and stress [4,5].

Stress has been defined as a state of acute or chronic clinical disturbance of the body's homeostasis related to various stressors, which could have a psychological (anger, anxiety, depression) or biological (infection, burn, etc.) origin [6–8]. In response to stressors,

a set of adaptive physiological processes are initiated that aim to restore homeostasis. The physiological mechanisms of the stress response involve the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and the autonomic nervous system (ANS). These mechanisms interact with each other and have positive feedback loops at different levels [6,9]. If the capacity of the stress response system to adapt is overwhelmed, chronic diseases may then appear [7].

FM has also been described as a stress-related trouble with abnormal functioning of the HPA axis [9–11] and with a hyporeactivity to physical and mental stressors [10,11]. Studies have reported that 76.7% of FM patients experience stress [12] and have more comorbidities than matched controls [4,13]. Strong correlations between stress and pain in patients suffering from FM have been described [14].

Medication (antidepressants, anxiolytics) is prescribed for stress, but this has significant adverse events on the central nervous system that may impact the patient's quality of life [15,16]. Non-drug approaches are therefore recommended and among nutrients, magnesium (Mg) is known to be involved in the vicious circle of stress [8,17,18]. Mg participates in many metabolic reactions, energy production, synthesis of nucleic acid and protein [19], neuronal transmission, neuromuscular function, and regulation of the cardiac rhythm, and plays a key role in membrane excitability [8]. Mg acts also on the N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor, which plays a pivotal role in pain and mental functioning [20]. Hypomagnesemia may induce a decrease in melatonin, thus causing sleep disturbances, but also induces an increase in substance P, increasing pain and stress-related hormones [11,21]. A lack of Mg is suspected in FM patients, who may have low levels of Mg in plasma and hair [22–27] and in their diet [28].

Mg supplementation has been suggested to relieve the various symptoms associated with FM [22,23,25,29–32], reducing certain types of pain and improving the ability of the central nervous system to withstand stress [22–24,30,33]. Recent studies have reported that up to 36% of FM patients take Mg supplementation [15,34], but so far, no studies have explored the impact of oral Mg on stress in patients suffering from FM.

Considering the paucity of data in the literature and the need to identify therapeutic options for FM patients who often face treatment failure, our hypothesis is that Mg supplementation could improve stress and quality of life in this population. This randomized clinical trial (RCT) aimed to evaluate the impact of Mg in patients with FM on (i) stress and (ii) other FM symptoms, including pain, sleep, quality of life, fatigue, catastrophism, social vulnerability, and Mg blood concentrations.

## 2. Materials and Methods

### 2.1. Study Design

This study was a prospective double-blind RCT in FM patients with 2 parallel groups (Mg vs. placebo). It was carried out in the Platform of Clinical Investigation Centre, University Hospital, Clermont-Ferrand, France. This study took place from April 2019 to May 2020. The study was organized into 4 visits: an inclusion visit, randomization and initiation of treatment (D0), an end-of-treatment visit (D0 + 28 days, (D28)), and a follow-up visit (D0 + 84 days, (D84)).

### 2.2. Study Population

All patients gave their informed consent before participation in the study. To be included, patients had to be over 18 years of age with a confirmed diagnosis of FM, and have a stress score of over 18 on the Depression Anxiety Stress Scale-42 (DASS-42). Exclusion criteria were women with childbearing potential who were not using an effective contraceptive, woman who were pregnant or breastfeeding, contraindication to Mg treatment, diabetes mellitus, plasma Mg > 1.05 mmol·L<sup>-1</sup>, renal failure (creatinine clearance < 30 mL·min<sup>-1</sup>), treatment with a dietary supplement containing Mg, stable on their current treatment for at least 3 months, treatment with antibiotics, inclusion in another interventional trial, and unable to understand the patient information and informed consent form.

### 2.3. FM Diagnosis, Impact of FM, and Pain Status

FM diagnosis was achieved using the ACR 2016 criteria [35] at the inclusion visit. The impact of FM was assessed using the Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ; average FM > 50, severe FM > 70) [36] and the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST; a patient suffering from FM has a FIRST score  $\geq 5$ ) [37].

### 2.4. Study Treatment

Patients were randomized to receive a 28-day treatment of either oral Mg (Chronomag<sup>®</sup>, Mg chloride technology formula) 2 tablets of 50 mg once a day (batch number EU1701), or an oral placebo (lactose).

Chronomag<sup>®</sup> magnesium technology is an advanced patented low-dose formulation in a specific matrix specifically designed to provide a single daily intake of 100 mg of Mg element (vs. the current recommended dose of 300 mg/day) by providing a unique continuous low-dose Mg release. This continuous 'low-dose' Mg release throughout the gastrointestinal tract is in line with the natural physiological absorption process. Thus, this technology improves bioavailability and gastrointestinal tolerance.

Treatment allocation followed a predefined randomization plan and was conducted by a person independent of the protocol. The randomization sequence was generated using random blocks. Mg tablets and lactose tablets as the placebo (identical to Mg) were provided, purchased, and packaged (in an identical container) by the Central Pharmacy of the University Hospital of Clermont-Ferrand. To maintain good compliance and to follow adverse events (AEs), patients were contacted via a phone call once a week by a blinded clinical research assistant. Patients were included in this study on the condition that they accepted they would not start any new drug treatment (including magnesium supplements), consume any supplementary drug or water containing magnesium, and would not change their level of exercise during the whole study period. These confounding factors were controlled for during the study with the completion of a diary (from day 0 to day 84), where the patient was requested to record any deviation from the recommendations. After analysis, it was observed that all patients respected the recommendations.

### 2.5. Primary Outcome

The primary outcome was the stress score at D28, assessed by the DASS-42. This questionnaire is a self-report instrument designed to measure the three related negative emotional states of depression, anxiety, and stress, and we only considered the dimension of stress [38] for inclusion. The stress class is scored as follows: 0–14 (normal), 15–18 (mild, (m)), 19–25 (moderate (M)), 26–33 (severe (S)), and 34 and more (extremely severe (S+)). DASS-42 measures were carried out at every visit.

### 2.6. Secondary Outcomes

All measures of the secondary outcomes were carried out on D0, D28, and D84 visits.

Pain was assessed using a 11-point pain numerical rating scale (NRS) (ranging from 0 = no pain to 10 = the worst pain possible) and the Brief Pain Inventory (BPI) [39], a questionnaire comprising 9 items that assesses, as a recall of the 2 past weeks, (i) different aspects of pain intensity and (ii) the interference of pain on the physical and psychosocial aspects of daily life. The patient rates each question on a scale from 0 to 10.

Quality of sleep was assessed using the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [40]. This questionnaire comprises 19 items that assess the following 7 domains: subjective sleep quality, sleep latency, sleep duration, habitual sleep efficiency, sleep disturbances, use of sleep medication, and daytime dysfunction. Each domain is scored from 0 to 3. The global score is a sum of the 7 domains and varies from 0 to 21, with a high score representing a greater alteration in the quality of sleep.

Quality of life was assessed using the 12-item Short Form Survey (SF-12) [41], which is a multipurpose short form survey with 12 questions, all selected from the SF-36 Health Survey [42]. The SF-12 is a generic measure and does not target a specific age or disease



group. The SF-12 is weighted and summed to provide easily interpretable scales for physical and mental health. Then, an index of 0 to 100 is determined for mental and physical health.

Fatigue was evaluated using the Fatigue Severity Scale (FSS), a 9-item self-questionnaire used to identify fatigue intensity. Each score varies from 1 to 7 for each question, with a low value representing a low intensity [43].

Catastrophism was assessed using the Pain Catastrophizing Scale (PCS) [44], a 13-item questionnaire allowing the patient to describe their thoughts and emotions during pain. The patient indicates to what extent she has these thoughts or emotions when she feels pain by assigning a score between 0 (not at all) and 4 (all the time) to each item. The total score is the sum of the scores for each question. A high value represents higher catastrophism.

Social vulnerability was assessed by a French questionnaire Evaluation de la Précarité et des Inégalités de Santé dans les Centres d'Examens de Santé (EPICES). This questionnaire is composed of 11 binary questions indicating precariousness and health inequalities, which are scored from 0 to 100. A patient is socially vulnerable if the EPICES score is  $\geq 30.2$  [45].

Mg assays were assessed by collecting a total of 30 mL of venous blood from each patient in a heparin tube with gel (for serum Mg) or heparin tube (for erythrocyte Mg). The tubes were sent to the biochemistry department of the University Hospital of Clermont-Ferrand for assay.

Serum Mg levels were analyzed using the Dimension Vista1 System Flex1 Mg reagent cartridge (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, Deerfield, IL, USA). This is a modified version of the methylthymol blue complexometric procedure. Methylthymol blue forms a blue complex in the presence of Mg and the amount of complex formed can be measured using a bichromatic endpoint method to determine the concentration of Mg.

The erythrocyte Mg concentration was measured using a colorimetric method based on the formation of a colored complex of Mg with xylydyl blue reagent, in alkaline solution (Eurofins Biomnis, Lyon, France).

Mg measurement was also carried out at the inclusion visit.

### 2.7. Statistical Methods

All prespecified analyses were performed before the randomization code was broken. Continuous data were expressed as mean  $\pm$  SD. The assumption of normality was assessed with the Shapiro–Wilk test. To evaluate the impact of Mg on stress, a mixed model for repeated data was constructed, with time, group, and their interaction as fixed effects and subject as a random effect, to model the between- and within-patient variability. A Sidak's type I error was applied to take into account multiple comparisons between time points. Multivariable analyses were performed to take into account possible confounding variables (especially medical history and treatments) despite the randomization.

A post hoc subgroup analysis was conducted to test the difference in the Mg effect according to the stress level at inclusion (DASS stress score  $\leq$  >25). We distinguished 2 subgroups: mild/moderate (m/M) with DASS-42 stress score < 25 and severe/extremely severe (S/S+) with DASS-42 stress score  $\geq$  25 according to the European Medical Agency (EMA) guidelines [46]. *p*-values of the interaction were derived from the multivariable random effect model including the randomized group (Mg or placebo) and an interaction term. The results were also expressed using effect sizes and 95% confidence intervals and represented using a forest plot.

For comparisons concerning non-repeated measures, the Student's *t*-test and Mann–Whitney test (when assumptions required for the *t*-test were not met) were used for quantitative variables. Homoscedasticity was analyzed using the Fisher–Snedecor's test. For categorical data, the chi-square and Fisher's exact tests were performed.

The statistical analyses were performed using Stata software version 15 (StataCorp, College Station, TX, USA). Statistical tests were 2-sided with the type-I error set at 5%. Because of the potential for type I error due to multiple comparisons, findings from the analyses of secondary endpoints should be interpreted as exploratory.

The sample size was estimated to highlight the absolute difference in stress from DASS equal to 3 points for a standard deviation (SD) of 4 [47], a 2-sided type I error at 5%, and 90% statistical power. To show such an impact of Mg on stress, it was necessary to include 38 patients in each group.

### 3. Results

#### 3.1. Clinical Characteristics

From April 2019 to March 2020, patients with FM were screened, then included and randomized according to the flow study diagram (Figure 1).



#### CONSORT 2010 Flow Diagram

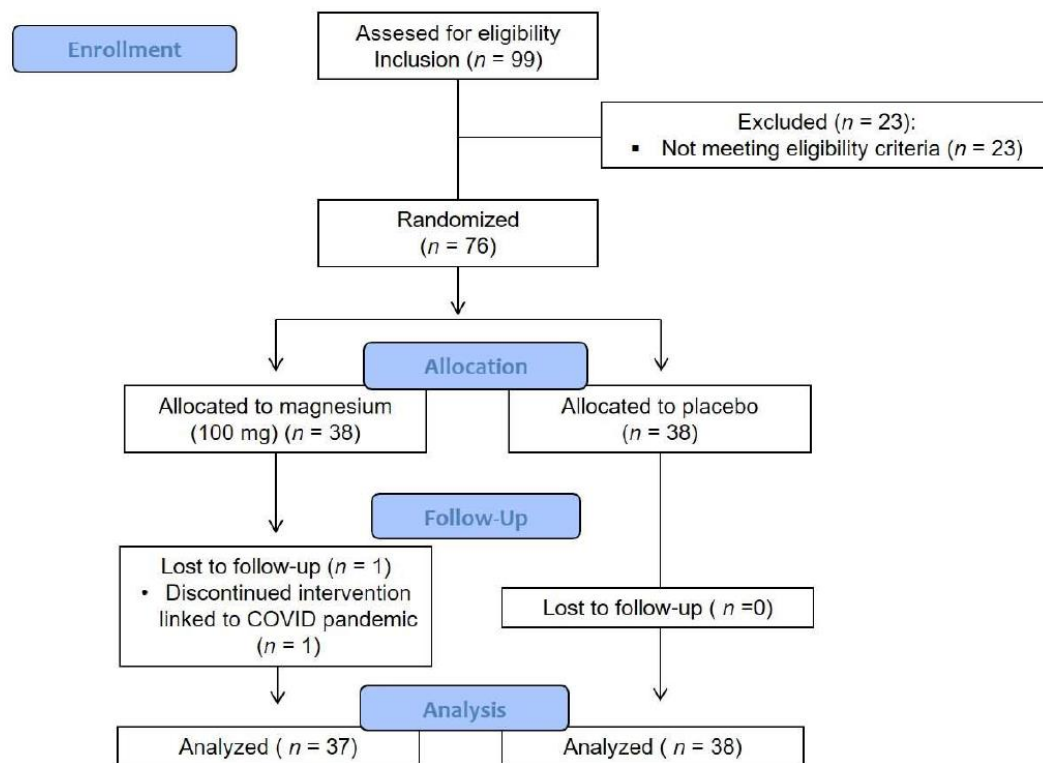


Figure 1. Flow study diagram.

Table 1 summarizes the baseline characteristics of the patients at inclusion. Medical history and concomitant medications at inclusion are presented in Table S1.

**Table 1.** Baseline characteristics of patients with FM ( $n = 75$ ).

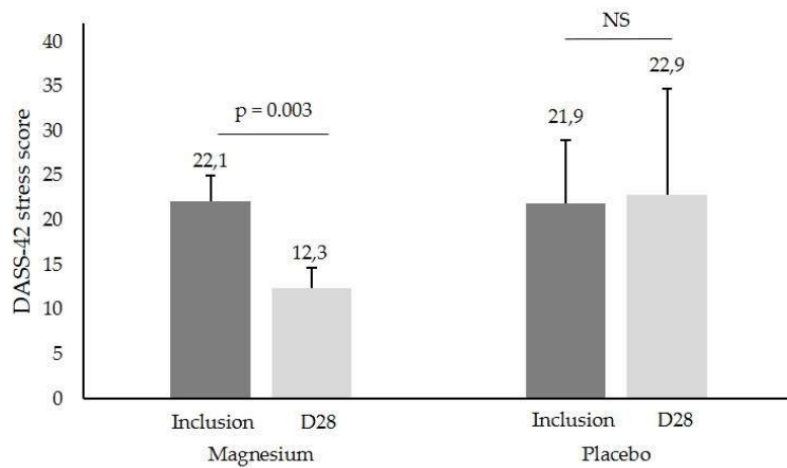
	Mg ( $n = 37$ )	Placebo ( $n = 38$ )
Age (years, mean $\pm$ SD)	54.0 $\pm$ 11.5	51.8 $\pm$ 10.9
BMI (mean $\pm$ SD)	25.7 $\pm$ 5.1	26.5 $\pm$ 6.1
FM duration (years, mean $\pm$ SD)	9.6 $\pm$ 7.1	7.8 $\pm$ 6.2
Widespread Pain Index, ACR 2016 (0–19) (mean $\pm$ SD)	12.3 $\pm$ 3.1	12.8 $\pm$ 3.2
SSS, ACR 2016 (0–12) (mean $\pm$ SD)	8.6 $\pm$ 1.5	8.8 $\pm$ 1.8
DASS-42 stress score (0–42) (mean $\pm$ SD)	30.8 $\pm$ 6.3	30.4 $\pm$ 5.8
Pain (numerical scale) (0–10) (mean $\pm$ SD)	6.0 $\pm$ 1.8	6.4 $\pm$ 1.5
FIRST (0–6) (mean $\pm$ SD)	5.4 $\pm$ 0.8	5.6 $\pm$ 0.8
FIQ (0–100) (mean $\pm$ SD)	59.7 $\pm$ 10.7	62.3 $\pm$ 14.5
BPI Pain severity (0–10) (mean $\pm$ SD)	5.4 $\pm$ 1.2	5.7 $\pm$ 1.2
BPI Pain interference (0–10) (mean $\pm$ SD)	5.8 $\pm$ 1.7	5.9 $\pm$ 2.1
BPI Pain Experience (0–10) (mean $\pm$ SD)	5.6 $\pm$ 1.2	5.8 $\pm$ 1.3
PSQI Global score (0–21) (mean $\pm$ SD)	11.5 $\pm$ 3.2	13.8 $\pm$ 3.2
PSQI Subjective sleep quality (0–3) (mean $\pm$ SD)	2.1 $\pm$ 0.7	2.2 $\pm$ 0.7
PSQI Sleep latency (0–3) (mean $\pm$ SD)	2.1 $\pm$ 0.9	2.4 $\pm$ 0.8
PSQI Sleep duration (0–3) (mean $\pm$ SD)	1.2 $\pm$ 0.9	1.8 $\pm$ 0.9
PSQI Sleep efficiency (0–3) (mean $\pm$ SD)	1.3 $\pm$ 1.2	2.0 $\pm$ 1.1
PSQI Sleep disturbance (0–3) (mean $\pm$ SD)	2.2 $\pm$ 0.6	2.1 $\pm$ 0.5
PSQI Use of sleep medication (0–3) (mean $\pm$ SD)	1.2 $\pm$ 1.4	1.5 $\pm$ 1.5
PSQI Daytime dysfunction (0–3) (mean $\pm$ SD)	1.5 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.8
SF12-Mental score (0–100) (mean $\pm$ SD)	31.6 $\pm$ 6.2	33.0 $\pm$ 9.3
SF12-Physical score (0–100) (mean $\pm$ SD)	30.9 $\pm$ 5.8	30.7 $\pm$ 5.7
FSS (9–63) (mean $\pm$ SD)	51.9 $\pm$ 10.3	50.0 $\pm$ 12.0
PCS Total (0–52) (mean $\pm$ SD)	29.7 $\pm$ 10.5	28.9 $\pm$ 13.1
PCS Rumination (0–16) (mean $\pm$ SD)	9.3 $\pm$ 4.1	8.6 $\pm$ 4.9
PCS Magnification (0–12) (mean $\pm$ SD)	5.3 $\pm$ 2.8	6.1 $\pm$ 3.5
PCS Helplessness (0–24) (mean $\pm$ SD)	15.2 $\pm$ 4.9	14.2 $\pm$ 6.1
Precariousness (EPICES), (10–75) (mean $\pm$ SD)	26.9 $\pm$ 21.0	24.0 $\pm$ 19.8
Serum Mg (mmol/L) (mean $\pm$ SD)	0.92 $\pm$ 0.08	0.91 $\pm$ 0.08
Erythrocyte Mg (mmol/L) (mean $\pm$ SD)	2.86 $\pm$ 0.32	2.97 $\pm$ 0.31

### 3.2. Primary Outcome Results

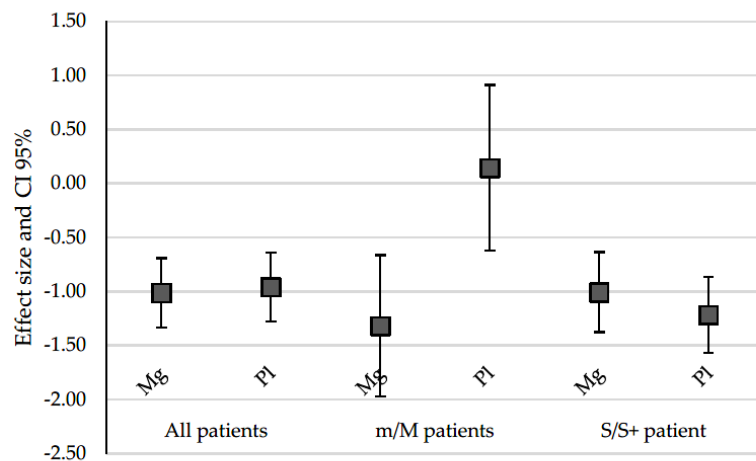
At inclusion, the DASS-42 score did not differ between the two groups for Mg vs. placebo. After 1 month of treatment, the DASS-42 score decreased in both groups but was not significantly different ( $21.8 \pm 9.6$  vs.  $21.6 \pm 10.8$ , respectively,  $p = 0.930$ ).

However, when the population was separated between the m/M and S/S+ subgroups according to their stress at inclusion, the interaction term of baseline vs. intervention period differences was significantly different between randomization groups. Mg significantly reduced the stress score in the m/M group ( $22.1 \pm 2.8$  to  $12.3 \pm 7.0$  for Mg vs.  $21.9 \pm 2.3$  to  $22.9 \pm 11.9$  for placebo,  $p = 0.003$ , Figure 2a) but not in the S/S+ group ( $33.6 \pm 4.1$  to  $24.9 \pm 8.3$  for Mg vs.  $32.3 \pm 4.4$  to  $21.4 \pm 10.7$  for placebo,  $p = 0.320$ , Figure 2b).





(a)

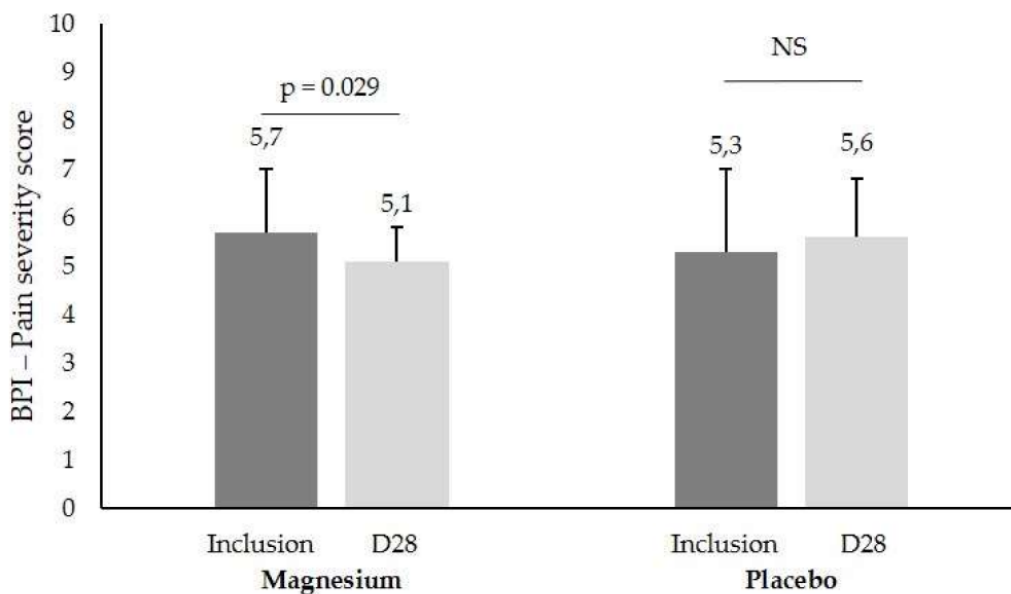


(b)

**Figure 2.** (a) DASS-42 stress score (mean ± SD) in patients with a mild/moderate (m/M) stress score at inclusion and after one month of Mg or placebo treatment (D28), NS, not significant. (b) DASS-42 stress effect size of Mg and placebo (Pl) for all patients, mild/moderate (m/M) patients, and severe/extremely severe (S/S+) stress at inclusion. The squares represent the effect size (variation in the DASS-42 value) and the whiskers represent its 95% CI limits.

3.3. Secondary Outcomes Results

Pain evaluated as ‘pain severity’ in the BPI showed a significant difference between Mg and placebo ( $5.7 \pm 1.3$  to  $5.1 \pm 1.7$  vs.  $5.3 \pm 0.7$  to  $5.6 \pm 1.2$ , respectively,  $p = 0.029$ , Figure 3) in m/M patients. The FM duration, age of patient, and pain parameters according to stress at inclusion are summarized in Table 2.



**Figure 3.** BPI ‘pain severity’ score (mean ± SD) in patients with a mild/moderate (m/M) stress score at inclusion and after one month of Mg or placebo treatment (D28), NS, not significant.

**Table 2.** m/M and S/S+ subgroup parameters.

	m/M Subgroup (n = 16)	S/S+ Subgroup (n = 59)	p
Mean FM duration (mean ± SD)	6.1 ± 5.1	9.3 ± 7.0	0.09
Age < 50 years (percent)	50	34	0.5
Age ≥ 50 years (percent)	50	66	0.6
Pain (numerical scale) (0–10) (mean ± SD)	6.2 ± 1.6	6.2 ± 1.7	0.9
BPI Pain severity (0–10) (mean ± SD)	5.5 ± 1.0	5.6 ± 1.3	0.7

All other results were not significantly different, including other pain measures, sleep quality, quality of life, fatigue, and catastrophizing precariousness. The results are presented in Table S1.

Plasma and erythrocyte Mg concentrations were not significantly different after one month of treatment; the results are summarized in Table 3.

**Table 3.** Plasma and erythrocyte Mg concentrations after treatment (n = 75).

	Mg (n = 37)	Placebo (n = 38)	p
Serum Mg (mmol/L) (mean ± SD)	0.87 ± 0.07	0.87 ± 0.08	0.422
Erythrocyte Mg (mmol/L) (mean ± SD)	2.87 ± 0.37	2.91 ± 0.37	0.875

No significant differences regarding the initiation of new treatment during the study between groups are reported (including antiepileptics, antidepressants, and anxiolytics). The results are summarized in Table 4.

**Table 4.** Drug initiation after the beginning of the study ( $n = 75$ ).

	Mg ( $n = 37$ )	Placebo ( $n = 38$ )	$p$
WHO level I analgesics (percent (number))	46.0 (17)	29.0 (11)	0.13
WHO level II analgesics (percent (number))	13.5 (5)	2.6 (1)	0.11
WHO level III analgesics (percent (number))	2.7 (1)	0 (0)	0.49
Co-analgesics (percent (number))	2.7 (1)	7.9 (3)	0.62
Antidepressants (percent (number))	10.8 (4)	7.9 (3)	0.71
Antiepileptics (percent (number))	0 (0)	2.6 (1)	1.00
Hypnotics (percent (number))	5.4 (2)	0 (0)	0.24
Anxiolytics (percent (number))	2.7 (1)	7.9 (3)	0.62

Concerning drug tolerance, 30% of the patients in the Mg group and 31% of the patients in the placebo group reported minor gastrointestinal disorders (abdominal pain, diarrhea, etc.) during the study.

Finally, regarding compliance with the dietary recommendations, no deviations were reported.

#### 4. Discussion

The main objective of this study was to explore whether one month of treatment with Mg could alleviate stress in patients suffering from FM. The results show that Mg does not change the stress severity in the overall sample vs. placebo but, for the first time, that Mg supplementation significantly reduces stress in mild to moderately stressed patients ( $p = 0.003$ ) but not in severely stressed FM patients.

This finding is interesting as FM, a stress-related disorder, is described to result in exacerbation of the syndrome in stressful periods [9,18]. The efficacy of Mg on stress among moderately stressed patients may be explained by different factors: Mg specificities and dosage, a different state of dysregulation of homeostasis, and/or a different placebo effect in moderately or severely stressed persons.

The mechanism of action of Mg in general and on stress in FM is complex [32]. The Mg formula, Chronomag<sup>®</sup>, was chosen as it is a low dose of Mg chloride, with excellent absorption and bioavailability [48], which means that Mg is readily available to cross the cell membranes [48]. FM patients had baseline Mg serum and erythrocyte concentrations ( $0.92 \pm 0.08/2.86 \pm 0.32$  mmol/L for Mg group vs.  $0.91 \pm 0.08/2.97 \pm 0.31$  mmol/L for placebo group) that were within the reference range ( $0.66\text{--}1.07/2.22\text{--}3.51$  mmol/L), and they were not hypomagnesemic. After the intervention, Mg serum concentrations were  $0.87 \pm 0.07/2.87 \pm 0.37$  mmol/L for the Mg group vs.  $0.87 \pm 0.08/2.91 \pm 0.37$  mmol/L for the placebo group ( $p = 0.422/0.875$ ). This finding is different from some publications, in which FM patients were reported to have hypomagnesemia and lower erythrocyte Mg concentrations than controls [23,27,49,50]. In practice, an Mg deficiency is difficult to identify because serum levels are often compensated by the release of Mg from the bone reservoir [51]. The literature has also reported nutritional deficits/disorders/adaptations in FM persons with changes in their dietary Mg intake [28,52]. In fact, people may have a chronic negative Mg balance without obvious measured hypomagnesemia [51,53], and may still benefit from Mg supplementation [54]. A recent study, with no placebo group, in 264 healthy adults with low magnesemia showed that oral Mg supplementation alleviated stress, and that severe stress was improved by Mg B6 in 176 persons [55]. Interestingly, the estimated average requirement of Mg was negatively correlated with DASS-42 stress scores [56]. In our study, the dosage of 100 mg per day may have been far too low to compensate an Mg deficit in severely stressed persons while it was adequate in moderately stressed FM persons.

FM patients are known to experience dysregulation of many systems, and they oscillate to maintain homeostasis when confronted with an overload [7]. FM may also impair cognition, as witnessed by clinical evaluation, and FM patients may underestimate their own scores, situation, and capacities. This dysregulation of homeostasis may be reduced in moderate compared to severe stress. In moderate stress, FM patients may be in a reversible

stress situation and the impact of Mg at the cellular and molecular levels is active and efficient. On the contrary, with severe stress and a more robust allostatic situation, it is more difficult to switch to a lower level of stress. It is thus not surprising that in our trial, FM patients with severe pain showed no alleviation of stress, suggesting, on the one hand, a limited effect of Mg on severe stress and, on the other hand, the loss of homeostatic regulation capability at the central level [57–59].

Another intervening factor may be the different placebo effects on stress between the moderately and severely stressed groups. A placebo effect in FM/chronic pain has been described in the literature [60,61], with lower effects shown after long-term exposure to FM [62,63]. In our study, the duration of the disease cannot be incriminated as the FM duration was slightly longer in the S/S+ group than in the m/M group but not significantly different ( $9.3 \pm 7.0$  vs.  $6.1 \pm 5.1$  years;  $p = 0.09$ ), similarly to pain and pain severity. The age of FM patients may also be at play as a study showed that the placebo effect increased with age in FM patients [63]. In our study, 50% of the patients were over the age of 50 years in the m/M group whereas in the S/S+ group, 66% of the patients were over the age of 50 years. Neuroimaging studies have revealed the anatomical proximity of brain areas controlling stress, emotion, cognition [64–67], and pain [68–71], and a placebo effect has been visualized in fMRI, where the alleviation of pain and/or negative feelings have been implicated [72–74]. Pain itself involves cognitive-emotional aspects and interacts with stress [64,75], and stress is largely present in many chronic pain syndromes and may increase and maintain pain in FM [76]. Another study, exploring transcranial direct current stimulation (tDCS) and its impact on quality of life (QoL) using the SF-36 questionnaire, observed a non-specific effect on this parameter, which may be due to the placebo [77]. Regarding pain severity, a review reported that an increasing placebo effect was more likely when the patient presented with a higher baseline pain severity [63]. Our study also focused on pain parameters, a major complaint in FM. The effect of Mg on pain has been studied in recent reviews [78,79], showing a global modest effect of Mg; however, there is a lack of good-quality RCTs in the literature, as only three RCTs have been published on FM [22,23,29]. In our study, patients with mild/moderate stress reported a lesser pain severity after one month of treatment. This finding confirms the literature on FM, where decreases in the tender point index (Abraham and Flechas, 1992), the number of tender points ( $15.3 \pm 2.5$  to  $11.7 \pm 6.8$ ,  $p = 0.032$ ) [23], and the pain/tenderness measure [29] have been reported, although other studies did not confirm these results [80,81].

The pain diminution from  $5.7 \pm 1.3$  to  $5.1 \pm 1.7$  on the BPI pain severity scale observed in our study, although statistically significant, appears marginal compared to studies with pharmacological therapies, such as pregabalin [82–84], duloxetine [85,86], or amitriptyline [87]. These studies have reported, for example, the following impacts on the WPI [86] or pain scores: using the Visual Analogic Scale, an effect size of 0.38 at week 6; using the BPI pain severity scale, an effect size of 0.36 at week 6 [82] with pregabalin; and a difference of  $-0.43$  with amitriptyline [87]. Furthermore, these drugs had adverse drug reactions [82], such as dizziness, lightheadedness, and dry mouth, with patient withdrawals, and the treatment duration was much longer. Moreover, in its recommendations [88], the European League Against Rheumatism stresses that first-line treatment of FM should involve exercise and patient education and should focus on non-pharmacological therapies, and not drugs. Considering these guidelines, we suggest that this alleviation of BPI pain severity, encompassing worst pain, least pain, average pain, and pain now, and triggering no adverse events and no patient withdrawals, is clinically pertinent for FM patients using a dietary supplement.

Concerning the other endpoints, including other pain measures, sleep quality, quality of life, fatigue, and catastrophizing precariousness, no significant differences were demonstrated between groups. Concerning sleep disturbances, which is a major symptom in FM, standardized recommendations (RDA) established by the National Academy of Sciences indicate that 375 mg of Mg per day is not adequate for improving sleep quality in women with FM [89]. A recent review is consistent with our results and indicates that RCTs showed



an uncertain association between magnesium supplementation and sleep disorders [90]. Our negative results regarding the secondary outcomes are probably due to the sample size (power not based on these endpoints) and/or doses or duration of treatment, which are identified as study limitations.

## 5. Conclusions

This double-blind RCT indicates that although a non-significant reduction in stress was shown after one month of Mg supplementation, stress improved in moderately stressed FM patients and reduced the pain experience compared to the placebo. Mg is hence useful for a subgroup of FM patients with a moderate level of stress and pain. This is in line with previous studies of our group [91,92], with different responses to antidepressants, where we identified subgroups of FM responders. As mentioned previously, FM has been described as a stress-related trouble, with the HPA axis being implicated, and the impact of daily stress in this population could enhance the vicious circle of stress, increasing magnesium loss, causing a deficiency, and, in turn, enhancing susceptibility to stress [8]. We believe that the alleviation of stress and pain, in moderately impaired persons suffering from FM, achieved from using a non-drug treatment for one month may improve patients' daily life. These findings represent a good basis for further clinical studies, with a possible demonstration of benefits not only on stress and pain but also fatigue and quality of life, including more patients and with a longer duration of treatment in FM and other complex clinical situations.

**Supplementary Materials:** The following supporting information can be downloaded at: <https://www.mdpi.com/article/10.3390/nu14102088/s1>, Table S1: secondary outcomes.

**Author Contributions:** Conceptualization, M.V., B.P. and G.P.; Data curation, V.L.; Formal analysis, B.P.; Investigation, N.M., C.D., M.C., P.B., F.G., K.M., G.D. and G.P.; Methodology, B.P.; Resources, L.B. and F.J.; Supervision, G.P.; Validation, S.S.; Writing—original draft, N.M., C.D., B.P. and G.P. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

**Funding:** This research received no external funding.

**Institutional Review Board Statement:** The study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki, and approved by the Ethics Committee of North-West III (protocol code 2018-65 on 26 February 2019) and by the National Competent Authority on 28 December 2018. This trial is registered in ClinicalTrials.gov (trial number NCT03887000).

**Informed Consent Statement:** Informed consent was obtained from all patients involved in the study.

**Data Availability Statement:** The authors confirm that the data supporting the findings of this study are available within the article and its Supplementary Material.

**Acknowledgments:** We thank the patients for their participation and the University Hospital of Clermont-Ferrand for their financial support.

**Conflicts of Interest:** The authors declare no conflict of interest.

## References

1. Heidari, F.; Afshari, M.; Moosazadeh, M. Prevalence of Fibromyalgia in General Population and Patients, a Systematic Review and Meta-Analysis. *Rheumatol. Int.* **2017**, *37*, 1527–1539. [CrossRef] [PubMed]
2. Theoharides, T.C.; Tsilioni, I.; Arbetman, L.; Panagiotidou, S.; Stewart, J.M.; Gleason, R.M.; Russell, I.J. Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2015**, *355*, 255–263. [CrossRef] [PubMed]
3. Chinn, S.; Caldwell, W.; Gritsenko, K. Fibromyalgia Pathogenesis and Treatment Options Update. *Curr. Pain Headache Rep.* **2016**, *20*, 25. [CrossRef] [PubMed]
4. Doerr, J.M.; Fischer, S.; Nater, U.M.; Strahler, J. Influence of Stress Systems and Physical Activity on Different Dimensions of Fatigue in Female Fibromyalgia Patients. *J. Psychosom. Res.* **2017**, *93*, 55–61. [CrossRef] [PubMed]
5. Jiao, J.; Cheng, Z.; Wang, W.; Zhao, Y.; Jiang, Q. Demographic Characteristics and Clinical Features of Fibromyalgia in China: A Cross-Sectional Study. *Rheumatol. Ther.* **2021**, *8*, 817–831. [CrossRef]
6. Martinez-Lavin, M. Biology and Therapy of Fibromyalgia. Stress, the Stress Response System, and Fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* **2007**, *9*, 216. [CrossRef]

7. McEwen, B.S.; Akil, H. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J. Neurosci.* **2020**, *40*, 12–21. [[CrossRef](#)]
8. Pickering, G.; Mazur, A.; Trousselard, M.; Bienkowski, P.; Yaltsewa, N.; Amessou, M.; Noah, L.; Pouteau, E. Magnesium Status and Stress: The Vicious Circle Concept Revisited. *Nutrients* **2020**, *12*, 3672. [[CrossRef](#)]
9. Noushad, S.; Ahmed, S.; Ansari, B.; Mustafa, U.-H.; Saleem, Y.; Hazrat, H. Physiological Biomarkers of Chronic Stress: A Systematic Review. *Int. J. Health Sci.* **2021**, *15*, 46–59.
10. Gupta, A.; Silman, A.J. Psychological Stress and Fibromyalgia: A Review of the Evidence Suggesting a Neuroendocrine Link. *Arthritis Res. Ther.* **2004**, *6*, 98–106. [[CrossRef](#)]
11. Adler, G.K.; Geenen, R. Hypothalamic-Pituitary-Adrenal and Autonomic Nervous System Functioning in Fibromyalgia. *Rheum. Dis. Clin. N. Am.* **2005**, *31*, 187–202. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Alok, R.; Das, S.K.; Agarwal, G.G.; Salwahan, L.; Srivastava, R. Relationship of Severity of Depression, Anxiety and Stress with Severity of Fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2011**, *29*, S70–S72. [[PubMed](#)]
13. Malin, K.; Littlejohn, G.O. Stress Modulates Key Psychological Processes and Characteristic Symptoms in Females with Fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2013**, *31*, S64–S71.
14. Taylor, A.G.; Fischer-White, T.G.; Anderson, J.G.; Adelstein, K.E.; Murugesan, M.; Lewis, J.E.; Scott, M.M.; Gaykema, R.P.A.; Goehler, L.E. Stress, Inflammation and Pain: A Potential Role for Monocytes in Fibromyalgia-Related Symptom Severity. *Stress Health J. Int. Soc. Investig. Stress* **2016**, *32*, 503–513. [[CrossRef](#)]
15. Rico-Villademoros, F.; Postigo-Martin, P.; Garcia-Leiva, J.M.; Ordoñez-Carrasco, J.L.; Calandre, E.P. Patterns of Pharmacologic and Non-Pharmacologic Treatment, Treatment Satisfaction and Perceived Tolerability in Patients with Fibromyalgia: A Patients' Survey. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2020**, *38* (Suppl. S123), 72–78. [[PubMed](#)]
16. Thour, A.; Marwaha, R. Amitriptyline. In *StatPearls*; StatPearls Publishing: Treasure Island, FL, USA, 2021.
17. Seelig, M.S. Consequences of Magnesium Deficiency on the Enhancement of Stress Reactions; Preventive and Therapeutic Implications (a Review). *J. Am. Coll. Nutr.* **1994**, *13*, 429–446. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Cuciureanu, M.D.; Vink, R. Magnesium and Stress. In *Magnesium in the Central Nervous System*; Vink, R., Nechifor, M., Eds.; University of Adelaide Press: Adelaide, AU, USA, 2011; ISBN 978-0-9870730-5-1.
19. Costello, R.; Wallace, T.C.; Rosanoff, A. Magnesium. *Adv. Nutr.* **2016**, *7*, 199–201. [[CrossRef](#)]
20. Pickering, G.; Morel, V.; Simen, E.; Cardot, J.-M.; Moustafa, F.; Delage, N.; Picard, P.; Eschalier, S.; Boulliau, S.; Dubray, C. Oral Magnesium Treatment in Patients with Neuropathic Pain: A Randomized Clinical Trial. *Magn. Res.* **2011**, *24*, 28–35. [[CrossRef](#)]
21. Bradley, L.A. Pathophysiology of Fibromyalgia. *Am. J. Med.* **2009**, *122*, S22–S30. [[CrossRef](#)]
22. Abraham, G.E.; Flechas, J.D. Management of Fibromyalgia: Rationale for the Use of Magnesium and Malic Acid. *J. Nutr. Med.* **1992**, *3*, 49–59. [[CrossRef](#)]
23. Bagis, S.; Karabiber, M.; As, I.; Tamer, L.; Erdogan, C.; Atalay, A. Is Magnesium Citrate Treatment Effective on Pain, Clinical Parameters and Functional Status in Patients with Fibromyalgia? *Rheumatol. Int.* **2013**, *33*, 167–172. [[CrossRef](#)]
24. Engen, D.J.; McAllister, S.J.; Whipple, M.O.; Cha, S.S.; Dion, L.J.; Vincent, A.; Bauer, B.A.; Wahner-Roedler, D.L. Effects of Transdermal Magnesium Chloride on Quality of Life for Patients with Fibromyalgia: A Feasibility Study. *J. Integr. Med.* **2015**, *13*, 306–313. [[CrossRef](#)]
25. Kim, Y.-S.; Kim, K.-M.; Lee, D.-J.; Kim, B.-T.; Park, S.-B.; Cho, D.-Y.; Suh, C.-H.; Kim, H.-A.; Park, R.-W.; Joo, N.-S. Women with Fibromyalgia Have Lower Levels of Calcium, Magnesium, Iron and Manganese in Hair Mineral Analysis. *J. Korean Med. Sci.* **2011**, *26*, 1253–1257. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Kasim, A.A. Calcium, Magnesium and Phosphorous Levels in Serum of Iraqi Women with Fibromyalgia. *Iraqi J. Pharm. Sci.* **2011**, *20*, 34–37.
27. Boullis, M.; Boullis, M.; Clauw, D. Magnesium and Fibromyalgia: A Literature Review. *J. Prim. Care Community Health* **2021**, *12*, 215013272110384. [[CrossRef](#)]
28. Andretta, A.; Dias Batista, E.; Madalozzo Schieferdecker, M.E.; Rasmussen Petterle, R.; Boguszewski, C.L.; 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.* **2019**, *59*, 55. [[CrossRef](#)]
29. Russell, I.J.; Michalek, J.E.; Flechas, J.D.; Abraham, G.E. Treatment of Fibromyalgia Syndrome with Super Malic: A Randomized, Double Blind, Placebo Controlled, Crossover Pilot Study. *J. Rheumatol.* **1995**, *22*, 953–958.
30. Ng, S.Y. Hair Calcium and Magnesium Levels in Patients with Fibromyalgia: A Case Center Study. *J. Manip. Physiol. Ther.* **1999**, *22*, 586–593. [[CrossRef](#)]
31. Porter, N.S.; Jason, L.A.; Boulton, A.; Bothne, N.; Coleman, B. Alternative Medical Interventions Used in the Treatment and Management of Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome and Fibromyalgia. *J. Altern. Complement. Med.* **2010**, *16*, 235–249. [[CrossRef](#)]
32. Shin, H.-J.; Na, H.-S.; Do, S.-H. Magnesium and Pain. *Nutrients* **2020**, *12*, 2184. [[CrossRef](#)]
33. Tarasov, E.A.; Blinov, D.V.; Zimovina, U.V.; Sandakova, E.A. Magnesium deficiency and stress: Issues of their relationship, diagnostic tests, and approaches to therapy. *Ter. Arkh.* **2015**, *87*, 114–122. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
34. Mohabbat, A.B.; Mahapatra, S.; Jenkins, S.M.; Bauer, B.A.; Vincent, A.; Wahner-Roedler, D.L. Use of Complementary and Integrative Therapies by Fibromyalgia Patients: A 14-Year Follow-Up Study. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* **2019**, *3*, 418–428. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

35. Wolfe, F.; Clauw, D.J.; Fitzcharles, M.-A.; Goldenberg, D.L.; Häuser, W.; Katz, R.L.; Mease, P.J.; Russell, A.S.; Russell, I.J.; Walitt, B. 2016 Revisions to the 2010/2011 Fibromyalgia Diagnostic Criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **2016**, *46*, 319–329. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
36. Bennett, R. The Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ): A Review of Its Development, Current Version, Operating Characteristics and Uses. *Clin. Exp. Rheumatol.* **2005**, *23*, S154.
37. Perrot, S.; Bouhassira, D.; Fermanian, J. Development and Validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain* **2010**, *150*, 250–256. [[CrossRef](#)]
38. Lovibond, P.F.; Lovibond, S.H. The Structure of Negative Emotional States: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav. Res. Ther.* **1995**, *33*, 335–343. [[CrossRef](#)]
39. Cleeland, C.S.; Ryan, K.M. Pain Assessment: Global Use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med.* **1994**, *23*, 129–138.
40. Buysse, D.J.; Reynolds, C.F.; Monk, T.H.; Berman, S.R.; Kupfer, D.J. The Pittsburgh Sleep Quality Index: A New Instrument for Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* **1989**, *28*, 193–213. [[CrossRef](#)]
41. Ware, J.E., Jr.; Kosinski, M.; Keller, S.D. A 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of Scales and Preliminary Tests of Reliability and Validity. *Med. Care* **1996**, *34*, 220–233. [[CrossRef](#)]
42. Ware, J.E.; Sherbourne, C.D. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med. Care* **1992**, *30*, 473–483. [[CrossRef](#)]
43. Krupp, L.B.; LaRocca, N.G.; Muir-Nash, J.; Steinberg, A.D. The Fatigue Severity Scale. Application to Patients with Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Arch. Neurol.* **1989**, *46*, 1121–1123. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
44. Sullivan, M.J.L.; Bishop, S.R.; Pivik, J. The Pain Catastrophizing Scale: Development and Validation. *Psychol. Assess.* **1995**, *7*, 524. [[CrossRef](#)]
45. Sass, C.; Dupré, C.; Giordanella, J.P.; Girard, F.; Guenot, C.; Labbe, É.; Rosa, E.L.; Magnier, P.; Martin, É.; Royer, B.; et al. Le score Epices: Un score individuel de précarité. Construction du score et mesure des relations avec des données de santé, dans une population de 197 389 personnes. *Bull. Epidemiol. Hebd.* **2006**, *14*, 93–96.
46. Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Points to Consider on Adjustment for Baseline Covariates. *Stat. Med.* **2004**, *23*, 701–709. [[CrossRef](#)]
47. Ruwaard, J.; Lange, A.; Bouwman, M.; Broeksteeg, J.; Schrieken, B. E-Mailed Standardized Cognitive Behavioural Treatment of Work-Related Stress: A Randomized Controlled Trial. *Cogn. Behav. Ther.* **2007**, *36*, 179–192. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Dualé, C.; Cardot, J.-M.; Joanny, F.; Trzeciakiewicz, A.; Martin, E.; Pickering, G.; Dubray, C. An Advanced Formulation of a Magnesium Dietary Supplement Adapted for a Long-Term Use Supplementation Improves Magnesium Bioavailability: In Vitro and Clinical Comparative Studies. *Biol. Trace Elem. Res.* **2018**, *186*, 1–8. [[CrossRef](#)]
49. Eisinger, J.; Plantamura, A.; Marie, P.A.; Ayavou, T. Selenium and Magnesium Status in Fibromyalgia. *Magnes. Res.* **1994**, *7*, 285–288.
50. Romano, T.; Stiller, J. Magnesium Deficiency in Fibromyalgia Syndrome. *J. Nutr. Environ. Med.* **1994**, *4*, 165–167. [[CrossRef](#)]
51. Costello, R.B.; Elin, R.J.; Rosanoff, A.; Wallace, T.C.; Guerrero-Romero, F.; Hruby, A.; Lutsey, P.L.; Nielsen, F.H.; Rodriguez-Moran, M.; Song, Y.; et al. Perspective: The Case for an Evidence-Based Reference Interval for Serum Magnesium: The Time Has Come. *Adv. Nutr.* **2016**, *7*, 977–993. [[CrossRef](#)]
52. Batista, E.D.; Andretta, A.; de Miranda, R.C.; Nehring, J.; Paiva, E.D.S.; Schieferdecker, M.E.M. Avaliação da ingestão alimentar e qualidade de vida de mulheres com fibromialgia. *Rev. Bras. Reumatol.* **2016**, *56*, 105–110. [[CrossRef](#)]
53. Elin, R.J. Assessment of Magnesium Status for Diagnosis and Therapy. *Magnes. Res.* **2010**, *23*, S194–S198. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
54. Barbargallo, M.; Veronese, N.; Dominguez, L.J. Magnesium in Aging, Health and Diseases. *Nutrients* **2021**, *13*, 463. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
55. Noah, L.; Pickering, G.; Mazur, A.; Dubray, C.; Hitier, S.; Dualé, C.; Pouteau, E. Impact of Magnesium Supplementation, in Combination with Vitamin B6, on Stress and Magnesium Status: Secondary Data from a Randomized Controlled Trial. *Magnes. Res.* **2020**, *33*, 45–57. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
56. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on Dietary Reference Values for Magnesium. *EFSA J.* **2015**, *13*, 4186. [[CrossRef](#)]
57. Morris, M.E. Brain and CSF Magnesium Concentrations during Magnesium Deficit in Animals and Humans: Neurological Symptoms. *Magnes. Res.* **1992**, *5*, 303–313.
58. Ross, A.C.; Caballero, B.H.; Cousins, R.J.; Tucker, K.L.; Ziegler, T.R. *Modern Nutrition in Health and Disease: Eleventh Edition*; Wolters Kluwer Health Adis (ESP): Amsterdam, The Netherlands, 2012; ISBN 978-1-60547-461-8.
59. Botturi, A.; Ciappolino, V.; Delvecchio, G.; Boscutti, A.; Viscardi, B.; Brambilla, P. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* **2020**, *12*, E1661. [[CrossRef](#)]
60. Benedetti, F.; Mayberg, H.S.; Wager, T.D.; Stohler, C.S.; Zubieta, J.-K. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J. Neurosci.* **2005**, *25*, 10390–10402. [[CrossRef](#)]
61. Migliorini, F.; Maffulli, N.; Eschweiler, J.; Betsch, M.; Tingart, M.; Colarossi, G. Placebo Effect in Pharmacological Management of Fibromyalgia: A Meta-Analysis. *Br. Med. Bull.* **2021**, *139*, 73–85. [[CrossRef](#)]
62. Kosek, E.; Rosen, A.; Carville, S.; Choy, E.; Gracely, R.H.; Marcus, H.; Petzke, F.; Ingvar, M.; Jensen, K.B. Lower Placebo Responses After Long-Term Exposure to Fibromyalgia Pain. *J. Pain* **2017**, *18*, 835–843. [[CrossRef](#)]
63. Chen, X.; Zou, K.; Abdullah, N.; Whiteside, N.; Sarmanova, A.; Doherty, M.; Zhang, W. The Placebo Effect and Its Determinants in Fibromyalgia: Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials. *Clin. Rheumatol.* **2017**, *36*, 1623–1630. [[CrossRef](#)]



64. Tseng, M.-T.; Chiang, M.-C.; Chao, C.-C.; Tseng, W.-Y.I.; Hsieh, S.-T. FMRI Evidence of Degeneration-Induced Neuropathic Pain in Diabetes: Enhanced Limbic and Striatal Activations. *Hum. Brain Mapp.* **2013**, *34*, 2733–2746. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
65. Keulers, E.H.H.; Stiers, P.; Nicolson, N.A.; Jolles, J. The Association between Cortisol and the BOLD Response in Male Adolescents Undergoing FMRI. *Brain Res.* **2015**, *1598*, 1–11. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
66. Reicherts, P.; Wiemer, J.; Gerdes, A.B.M.; Schulz, S.M.; Pauli, P.; Wieser, M.J. Anxious Anticipation and Pain: The Influence of Instructed vs Conditioned Threat on Pain. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* **2017**, *12*, 544–554. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
67. Berretz, G.; Packheiser, J.; Kumsta, R.; Wolf, O.T.; Ocklenburg, S. The Brain under Stress—A Systematic Review and Activation Likelihood Estimation Meta-Analysis of Changes in BOLD Signal Associated with Acute Stress Exposure. *Neurosci. Biobehav. Rev.* **2021**, *124*, 89–99. [[CrossRef](#)]
68. Peyron, R.; Failletot, I. Functional brain mapping of pain perception. *Med. Sci.* **2011**, *27*, 82–87. [[CrossRef](#)]
69. Garland, E.L. Pain Processing in the Human Nervous System: A Selective Review of Nociceptive and Biobehavioral Pathways. *Prim. Care* **2012**, *39*, 561–571. [[CrossRef](#)]
70. Garcia-Larrea, L.; Peyron, R. Pain Matrices and Neuropathic Pain Matrices: A Review. *Pain* **2013**, *154* (Suppl. S1), S29–S43. [[CrossRef](#)]
71. Peyron, R. Functional imaging of pain. *Biol. Aujourd'hui* **2014**, *208*, 5–12. [[CrossRef](#)]
72. Wager, T.D.; Rilling, J.K.; Smith, E.E.; Sokolik, A.; Casey, K.L.; Davidson, R.J.; Kosslyn, S.M.; Rose, R.M.; Cohen, J.D. Placebo-Induced Changes in FMRI in the Anticipation and Experience of Pain. *Science* **2004**, *303*, 1162–1167. [[CrossRef](#)]
73. Wager, T.D.; Atlas, L.Y. The Neuroscience of Placebo Effects: Connecting Context, Learning and Health. *Nat. Rev. Neurosci.* **2015**, *16*, 403–418. [[CrossRef](#)]
74. Zunhammer, M.; Spisák, T.; Wager, T.D.; Bingel, U. Meta-Analysis of Neural Systems Underlying Placebo Analgesia from Individual Participant FMRI Data. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1391. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
75. Vachon-Preseau, E.; Martel, M.-O.; Roy, M.; Caron, E.; Albouy, G.; Marin, M.-F.; Plante, I.; Sullivan, M.J.; Lupien, S.J.; Rainville, P. Acute Stress Contributes to Individual Differences in Pain and Pain-Related Brain Activity in Healthy and Chronic Pain Patients. *J. Neurosci.* **2013**, *33*, 6826–6833. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
76. Van Houdenhove, B.; Egle, U.; Luyten, P. The Role of Life Stress in Fibromyalgia. *Curr. Rheumatol. Rep.* **2005**, *7*, 365–370. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
77. Samartin-Veiga, N.; González-Villar, A.J.; Pidal-Miranda, M.; Vázquez-Millán, A.; Carrillo-de-la-Peña, M.T. Active and Sham Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) Improved Quality of Life in Female Patients with Fibromyalgia. *Qual. Life Res.* **2022**. [[CrossRef](#)]
78. Park, R.; Ho, A.M.-H.; Pickering, G.; Arendt-Nielsen, L.; Mohiuddin, M.; Gilron, I. Efficacy and Safety of Magnesium for the Management of Chronic Pain in Adults: A Systematic Review. *Anesth. Analg.* **2020**, *131*, 764–775. [[CrossRef](#)]
79. Morel, V.; Pickering, M.-E.; Goubayon, J.; Djobo, M.; Macian, N.; Pickering, G. Magnesium for Pain Treatment in 2021? State of the Art. *Nutrients* **2021**, *13*, 1397. [[CrossRef](#)]
80. Ali, A.; Njike, V.Y.; Northrup, V.; Sabina, A.B.; Williams, A.-L.; Liberti, L.S.; Perlman, A.I.; Adelson, H.; Katz, D.L. Intravenous Micronutrient Therapy (Myers' Cocktail) for Fibromyalgia: A Placebo-Controlled Pilot Study. *J. Altern. Complement. Med.* **2009**, *15*, 247–257. [[CrossRef](#)]
81. Ferreira, L.; Ortigoza, Á.; Moore, P. Magnesium and malic acid supplement for fibromyalgia. *Medwave* **2019**, *19*, e7633. [[CrossRef](#)]
82. Calandre, E.P.; Morillas-Arques, P.; Molina-Barea, R.; Rodríguez-Lopez, C.M.; Rico-Villademoros, F. Trazodone plus Pregabalin Combination in the Treatment of Fibromyalgia: A Two-Phase, 24-Week, Open-Label Uncontrolled Study. *BMC Musculoskelet. Disord.* **2011**, *12*, 95. [[CrossRef](#)]
83. Abdel Fattah, Y.H.; Elnemr, R. Efficacy of Pregabalin as a Monotherapy versus Combined Pregabalin and Milnacipran in the Management of Fibromyalgia. *Int. J. Rheum. Dis.* **2020**, *23*, 1474–1480. [[CrossRef](#)]
84. Karamanlioglu, D.S.; Geler Kulcu, D.; Ozturk, G.; Akpınar, P.; Unlu Ozkan, F.; Aktas, I. Effectiveness of Pregabalin Treatment for Trigger Points in Patients with Comorbid Myofascial Pain Syndrome and Fibromyalgia Syndrome: A Randomized Controlled Trial. *Somatosens. Mot. Res.* **2021**, *38*, 327–332. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
85. Lunn, M.P.; Hughes, R.A.; Wiffen, P.J. Duloxetine for Treating Painful Neuropathy, Chronic Pain or Fibromyalgia. *Cochrane Database Syst. Rev.* **2014**, *1*, CD007115. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
86. Ghavidel-Parsa, B.; Bidari, A.; Rahimi, A.; Gharibpoor, F.; Khosousi, M.-J. No Effect of Approved Fibromyalgia Drugs on the Social Pain (Invalidation) Contrary to Physical Pain: An Open-Label Short-Term Randomized Clinical Trial. *Clin. Rheumatol.* **2021**, *41*, 245–254. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
87. Häuser, W.; Petzke, F.; Üçeyler, N.; Sommer, C. Comparative Efficacy and Acceptability of Amitriptyline, Duloxetine and Milnacipran in Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review with Meta-Analysis. *Rheumatology* **2011**, *50*, 532–543. [[CrossRef](#)]
88. Macfarlane, G.J.; Kronisch, C.; Atzeni, F.; Häuser, W.; Choy, E.H.; Amris, K.; Branco, J.; Dincer, F.; Leino-Arjas, P.; Longley, K.; et al. EULAR Recommendations for Management of Fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* **2017**, *76*, e54. [[CrossRef](#)]
89. Martínez-Rodríguez, A.; Rubio-Arias, J.Á.; Ramos-Campo, D.J.; 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* **2020**, *17*, 2227. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
90. Arab, A.; Rafie, N.; Amani, R.; Shirani, F. The Role of Magnesium in Sleep Health: A Systematic Review of Available Literature. *Biol. Trace Elem. Res.* **2022**. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

91. Pickering, G.; Macian, N.; Delage, N.; Picard, P.; Cardot, J.-M.; Sickout-Arondo, S.; Giron, F.; Dualé, C.; Pereira, B.; Marcaillou, F. Milnacipran Poorly Modulates Pain in Patients Suffering from Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Controlled Study. *Drug Des. Devel. Ther.* **2018**, *12*, 2485–2496. [[CrossRef](#)]
92. Macian, N.; Pereira, B.; Shinjo, C.; Dubray, C.; Pickering, G. Fibromyalgia, Milnacipran and Experimental Pain Modulation: Study Protocol for a Double Blind Randomized Controlled Trial. *Trials* **2015**, *16*, 134. [[CrossRef](#)]

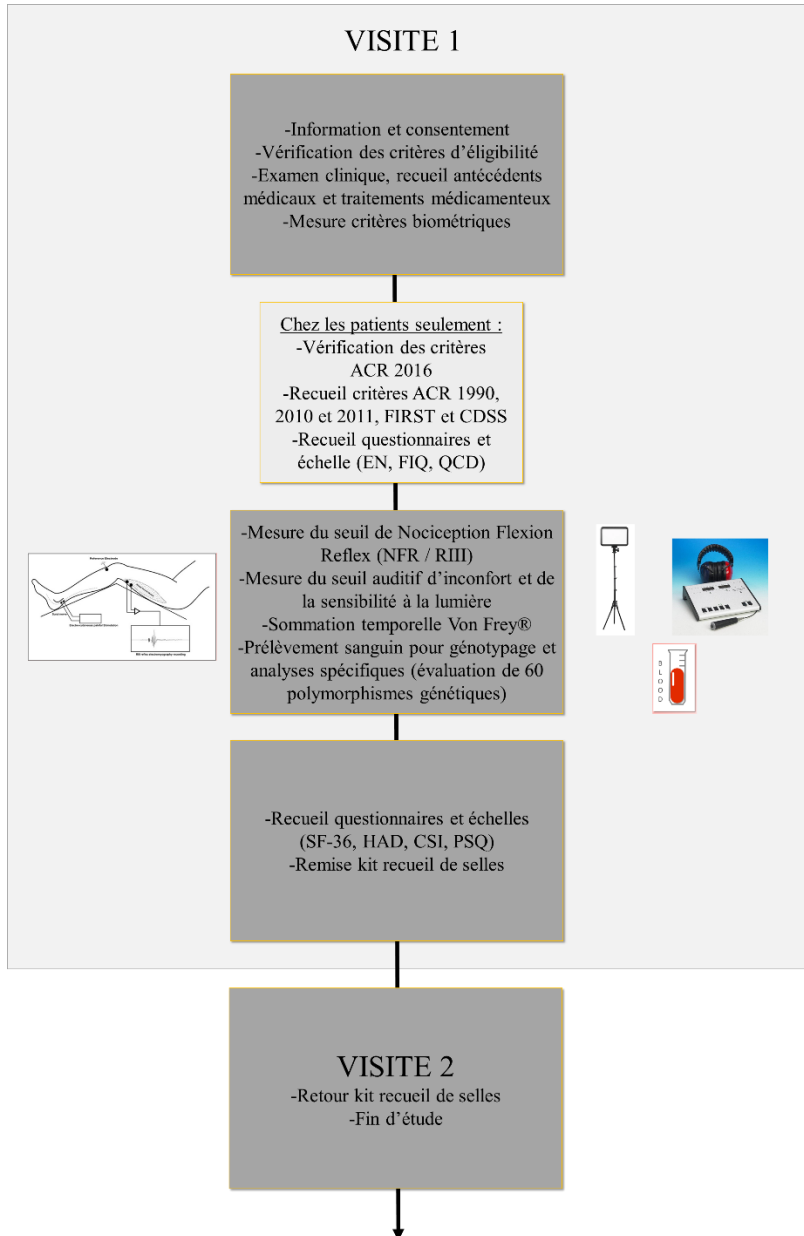


Figure 14: Schéma d'étude FIDGIS.

**D. Etude n°4 : Sensibilisation centrale dans le syndrome fibromyalgique et déterminants génétiques. Recherche interventionnelle à risques et contraintes minimales réalisée chez des patients souffrant de fibromyalgie. Catégorie 2. Etude monocentrique. Acronyme : FIDGIS.**

**a. Résumé de l'étude**

**Introduction**

Le SFM est caractérisé par des douleurs chroniques diffuses, des troubles du sommeil, de la fatigue, ainsi que de nombreuses autres comorbidités, mais son étiologie reste à clarifier. La sensibilisation centrale pourrait être l'un des mécanismes clés du SFM avec notamment une hyperalgie aux stimuli thermiques, mécaniques et électriques. La littérature rapporte que des profils de patients semblent exister. L'objectif de cette étude est de caractériser les prédispositions de sensibilisation centrale et de génétique chez des patientes souffrant de SFM comparés à un groupe de témoin afin d'identifier des sous-groupes de patients.

**Matériel et Méthodes**

Une étude exploratoire répliquative de physiopathologie de type cas/témoins, portant sur des caractéristiques psychophysiques (évaluation de la sensibilisation centrale) (NCT 04624581) s'est déroulée au PIC-CIC du CHU de Clermont-Ferrand chez des patients souffrant de SFM (ACR 2016) et des témoins appariés. Les participants ont réalisé une mesure du reflex nociceptif de flexion (NFR/RIII) ainsi que le questionnaire Central Sensitisation Inventory (CSI). La douleur (échelle numérique (EN), Questionnaire Concis sur les Douleurs), l'impact de la fibromyalgie (Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FIRST), Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)), la qualité de vie (questionnaire de qualité de vie (Short Form 36 – SF-36), questionnaire Hospital Anxiety Depression (HAD)), la sensibilité à la douleur (Pain Sensitivity Questionnaire (PSQ)) ont été évalués. Un prélèvement de sang (évaluation de 60 polymorphismes génétiques et biobanque de microARN) et de selles (biobanque microbiote) a également été effectué. Le schéma d'étude est présenté en figure 14.

**Résultats**

201 patientes SFM et 40 témoins appariés ont été inclus entre Novembre 2020 et Janvier 2022. Les patientes étaient âgées de 49.1±9.4 ans et les témoins de 51.0±4.6 ans. Tous les patientes remplissaient les critères ACR 2016 (WPI : 13.2±3.0 et SSS : 9.7±1.8) et présentaient un score à l'EN de 5.7±1.8, un score au FIQ de 62.8±15.0 et un score au FIRST de 5.5±0.9. Concernant le critère principal, la valeur de stimulation pour obtenir le NFR était de 36.2±15.3 mA chez les patientes vs 61.0±15.3 mA chez les témoins (p<0.001). Les scores au CSI, au SF-36, et à l'HAD étaient significativement altérés chez les SFM par rapport aux témoins. L'analyse des données génétiques cas-témoins montre des fréquences alléliques différentes sur les polymorphismes rs11688000 (TACR1), rs1800896 (IL10), rs1800629 (TNF-alpha), rs324420 (FAAH) et rs6295 (HTR1A). Aucun génotype n'est corrélé spécifiquement au seuil de NFR. Deux clusters de patients se distinguent sur des données cliniques.

**Conclusion**

**Des pistes d'intérêt autour de gènes candidats se dégagent, mais des analyses et études complémentaires restent nécessaires pour mieux caractériser les sous-groupes. Les patientes présentent des différences par rapport aux témoins dans les domaines de la sensibilisation centrale (NFR et CSI), de l'anxiété, de la dépression, de la qualité de vie. De plus, les patientes rapportent un état douloureux et un impact important du SFM. Deux clusters de patientes se distinguent sur les données cliniques, un groupe présentant un SFM sévère et un groupe un SFM léger. Les données psychophysiques du NFR ne sont pas contributives à ces clusters.**

*b. Implication personnelle*

- Rédaction du protocole de recherche,*
- Réalisation et suivi des démarches règlementaires,*
- Aide au recrutement, au suivi des patientes et des témoins, réalisation de l'ensemble des explorations fonctionnelles et suivi des questionnaires,*
- Aide à la réalisation des analyses génétiques (extraction d'ADN, Service du Pr DESMEULES sous la supervision du Dr GLOOR, Genève Suisse), choix des SNP à évaluer,*
- Aide à la gestion des données et aux analyses statistiques,*
- Présentation des résultats de l'essai en poster commenté au congrès SFETD 2022, Lille, France*
- Participation à la rédaction de l'article des résultats de l'essai (en cours de soumission).*

*c. Matériels et méthodes*

*1. Design de l'étude*

Une étude cas-témoin prospective portant sur des patients avec un SFM et des témoins appariés selon l'âge (+/- 5 ans), le sexe et le statut ménopausique a été réalisée au sein de la PIC/CIC du CHU de Clermont-Ferrand. L'étude s'est déroulée entre novembre 2020 et janvier 2022. L'étude était organisée autour de deux visites. La visite 1 comportait : l'inclusion, les tests exploratoires (Mesure du reflex nociceptif de flexion (NFR)...), le prélèvement sanguin (génétique et biobanque (plasma)), remplissage des questionnaires. La visite 2 consistait au retour d'échantillon pour la biobanque de selles.

*2. Population étudiée*

Tous les patients et les témoins ont donné leur consentement éclairé avant de participer à l'étude. Les patients devaient être âgés de plus de 18 ans et de moins de 65 ans, avec un diagnostic confirmé de SFM (selon les critères ACR de 2016). Les témoins devaient être non douloureux et étaient appariés en âge (+/- 5 ans), en sexe et en statut ménopausique. Pour tous les sujets, les critères d'exclusion étaient les suivants : femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace, enceinte ou allaitante, traitée par antibiotiques au cours des 3 mois précédents, ayant des antécédents de gastroentérite au cours des 2 mois précédents, participant à un autre essai interventionnel ou étant incapable de se conformer aux impératifs de l'étude ou ne comprenant pas le formulaire d'information et de consentement éclairé.

*3. Diagnostic, dépistage et impact du SFM*

Le diagnostic de SFM a été effectué en utilisant les critères de l'ACR de 2016 lors de la visite d'inclusion (Wolfe et al., 2016a). L'impact du SFM a été évalué à l'aide du questionnaire sur l'impact de la fibromyalgie (FIQ; impact moyen > 50, impact sévère > 70), (Burckhardt et al., 1991) et de l'outil de dépistage rapide de la fibromyalgie (FIRST; positif si score $\geq$ 5) (Perrot et al., 2010).

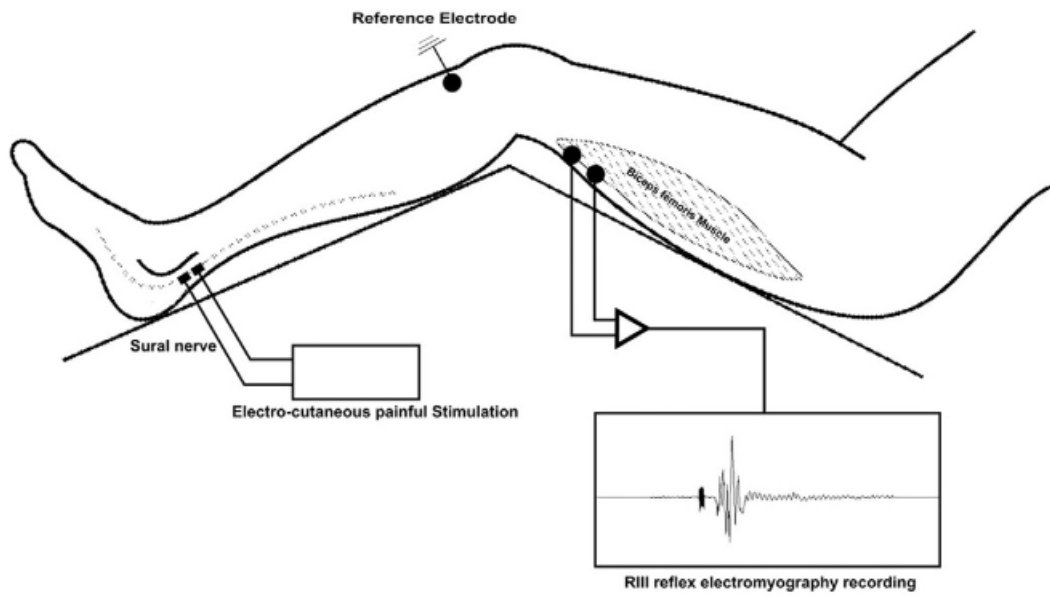


Figure 15: Installation des électrodes pour la mesure du NFR – extrait de (Jafari et al., 2016).



#### 4. Critère principal

Le critère principal de l'étude était la mesure du Reflex Nociceptif de Flexion (NFR / RIII). Il a été mesuré selon la méthode de l'équipe de l'hôpital universitaire de Genève décrite précédemment (Desmeules et al., 2003). La mesure du NFR/RIII a été effectuée lors de la première visite.

En pratique, les patients et les témoins étaient installés dans un lit en décubitus dorsal, afin d'obtenir une relaxation musculaire optimale. Les réponses électromyographiques ont été enregistrées en utilisant une paire d'électrodes de surface, placées sur la partie latérale du biceps fémoral dominant, à 10 cm au-dessus du creux poplité, avec une électrode de référence attachée sur la partie antéro-latérale du plateau osseux tibial du même côté (figure 15). Pour obtenir le réflexe NFR RIII, des stimulations électro cutanées répétées ont été appliquées sur le nerf sural dans sa voie rétro-malléolaire et sur la même jambe.

Les stimulations électro cutanées étaient des impulsions rectangulaires simples (0.5 ms) délivrées avec un intervalle d'inter stimulus de 6 à 10 secondes, par un stimulateur à courant constant délivrant des intensités variables (1 à 100 mA) à l'aide du dispositif Nicolet™ Viking Quest 2.

Le seuil objectif de NFR RIII a été identifié comme un signal multiphasique apparaissant entre 90 ms et 250 ms après chaque stimulation et a été considéré comme présent lorsque la surface calculée corrigée était de 0.5 mV/ms (réponse positive). Les sujets ont été informés que l'intensité de la sensation électrique pouvait augmenter, diminuer ou rester la même, et que le stimulus se répétait indépendamment de leurs réponses.

Après chaque stimulation électrique du nerf sural, les patients devaient décrire ce qu'ils ressentait à l'aide d'une échelle verbale numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable) avec 4 comme seuil de sensation douloureuse (réponse positive). Le seuil NFR RIII a ensuite été défini comme l'intensité du courant, en mA, induisant 50 % de réponses positives à une série de 30 à 40 stimulations et a été obtenu en ajustant le pourcentage de réponses positives à l'aide de l'équation de Hill.

Chez certains sujets, le seuil NFR n'a pu pas être calculé comme décrit ci-dessus, soit parce que la stimulation électrique était trop douloureuse (mesure nommée «Stop because of painful stimulation») ou parce qu'aucun signal multiphasique n'est apparu après des stimulations élevées ou que le niveau de stimulation de 100 mA avait été atteint (mesure nommée «No NFR elicited after high stimulations»). Pour ces deux situations, des valeurs d'arrêt ont été enregistrées.

## 5. Critères secondaires

Tous ces critères ont été évalués lors de la visite 1.

### Statut de la douleur chez les patients avec un SFM

La douleur a été évaluée à l'aide d'une échelle verbale numérique de la douleur (EVN) de 11 points (allant de 0 = aucune douleur à 10 = douleur la pire imaginable) et du questionnaire Brief Pain Inventory (BPI) (Cleeland and Ryan, 1994) ou Questionnaire Concis sur les Douleurs (QCD) en Français, qui est composé de neuf items qui évaluent, sur la période des deux dernières semaines, (i) les différents aspects de l'intensité de la douleur et (ii) l'interférence de la douleur sur les aspects physiques et psychosociaux de la vie quotidienne. Le patient évalue chaque question sur une échelle de 0 à 10. Des scores tendant vers 10 indiquent plus de douleur.

### Classification et impact du SFM

Les critères ACR 1990, 2010, 2011 2016, le questionnaire FIRST et FIQ ont été réalisés. Leur description a été réalisée dans la partie II « rappels bibliographiques ».

### Qualité de vie, anxiété/dépression, explorations psychophysiques, sensibilisation centrale

La qualité de vie a été évaluée à l'aide du questionnaire Short Form Survey en 36 questions (SF-36) (Ware and Sherbourne, 1992). Il s'agit d'un questionnaire comportant 36 questions (Ware et Sherbourne 1992) permettant d'évaluer la santé physique et mentale. Un indice de 0 à 100 est déterminé pour chaque composante. Des scores tendant vers 100 indiquent une meilleure qualité de vie.

L'anxiété et la dépression ont été évaluées à l'aide de l'échelle d'auto-évaluation HAD (Hospital Anxiety Depression) (Zigmond and Snaith, 1983). Il est composé de 14 items notés de 0 à 3. Sept questions portent sur l'anxiété (total anxiété (A)) et sept autres sur la dimension dépressive (total dépression (D)), ce qui permet d'obtenir deux scores (avec un maximum de 21 pour chaque score). Pour détecter les symptômes anxieux et dépressifs, l'interprétation est la suivante pour les scores A et D : 0-7, cas normal, 8-10, cas douteux, 11-21 : cas certain.

La sommation temporelle a été évaluée à l'aide du filament Von Frey® (180 g, taille 6,45), appliqué au niveau de l'avant-bras non dominant du sujet. Le filament de Von Frey® a été

appliqué une fois, et le sujet a évalué sa douleur avec l'EVN (entre 0 et 10, comme décrit précédemment). Le filament de Von Frey® a ensuite été appliqué 10 fois au rythme de 1 stimulus par seconde, et le sujet a évalué sa douleur de nouveau sur l'EVN. Cette exploration a été répétée 5 fois. La sommation temporelle a été calculée comme le ratio 1 stimulus / 10 stimuli des scores de douleur sur l'EVN. Plus le ratio est élevé, plus l'excitabilité est considérée comme importante (Latremoliere and Woolf, 2009).

La sensibilisation centrale a également été évaluée à l'aide du questionnaire « Central Sensitization Inventory (CSI) ». Il s'agit d'un questionnaire en deux parties qui contient un questionnaire en 25 items (partie A) qui évalue la fréquence des symptômes associés à la sensibilité centrale et un questionnaire (partie B) répertoriant si les patients ont reçu un diagnostic de comorbidités particulières (migraine, fibromyalgie, syndrome de jambe sans repos...) également en lien avec à la sensibilisation centrale (Mayer et al., 2012). Dans notre analyse, seuls les 25 items de la partie A ont été inclus. Les sujets devaient répondre à chaque question sur une échelle de 0 à 4, 0 signifiant « jamais » et 4 signifiant « toujours ». La somme des scores de chaque question était ensuite cumulée avec un score possible de 100 maximum. Plus le score CSI est élevé, plus la symptomatologie rapportée est importante. Un score seuil de 40 ou plus retrouvé chez les patients permettrait d'identifier les patients présentant des syndromes de sensibilité centrale et des niveaux de classification ont été établis : infraclinique = 0–29; léger = 30–39; modéré = 40–49; sévère = 50–59; et extrême = 60–100 (Neblett et al., 2013; Salaffi et al., 2022).

### Génétique (Single Nucleotide Polymorphism)

⇒Technique

Les polymorphismes génétiques (Single Nucleotide Polymorphism (SNP)) étaient évalués après prélèvement initial d'un volume de sang (EDTA) de 4 ml de chaque patient et témoin. Les tubes ont été aliquotés dans 4 nuncs de 1 ml de sang total et stockés congelés à -80 °C. Un nunc congelé a été envoyé sur glace sèche au laboratoire de pharmacologie et de toxicologie clinique de l'Hôpital Universitaire de Genève (HUG) pour analyse.

Les extractions d'ADN des 241 échantillons (201 patients avec un SFM et 40 témoins) ont été effectuées à l'aide du kit « QIASymphony DSP DNA kit (QIAGEN) » en combinaison avec l'automate QIASymphony SP/AS. La quantification a été effectuée avec le fluoromètre Invitrogen Qubit 4 (Thermo Fischer Scientific).

⇒ Choix des SNP

Au total, 60 SNP ont été évalués dans le cadre de cette étude. 16 SNP ont été choisis à partir des résultats d'une GWAS de travaux antérieurs de l'équipe de l'hôpital universitaire de Genève (Gloor et al., 2022) et 44 SNP ont été choisis après une revue de la littérature existante. La sélection du SNP était fondée sur la stratégie décrite par Belfer et al., (Belfer et al., 2004) et en tenant compte des éléments suivants : (1) association clinique démontrée, (2) réplification de l'étude clinique, (3) abondance prévue du polymorphisme dans la population cible et (4) fonctionnalité du SNP (Tunbridge et al., 2019).

Le seuil du « Minor Allele Frequency (MAF) » fondé sur le concept d'équilibre de Hardy-Weinberg peut être utilisé pour déterminer la proportion d'individus ayant un génotype donné (AA, AB ou BB) à partir de la fréquence allélique correspondante (A ou B) (dans une population idéalement équilibrée/stable). Dans cette étude, nous avons choisi un seuil de  $MAF > 0,1$ .

Les tableaux en annexe 1 résument la liste des 60 SNP évalués dans cette étude et nous ne détailleront que 6 SNP (qui montreront une différence entre les patients et les témoins, voir résultats page 176) qui ont été choisis pour les critères suivants :

- rs11688000 (Tachykinin Receptor 1 / TACR1) : le gène TACR1 code pour le récepteur de la substance tachykinine P, également appelée neurokinine 1. Des travaux ont montré des taux élevés de substance P dans le liquide céphalo-rachidien de patients avec SFM (Russell et al., 1994).
- rs1800629 (Tumor Necrosis Factor / TNF-alpha) : le TNF alpha est un puissant immunomodulateur et une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans la pathogenèse de maladies auto-immunes et infectieuses (Wilson et al., 1997). De plus, une augmentation de la concentration de TNF-alpha dans le SFM est indiquée dans certaines études (Inserm, 2020).
- rs1800896 (Interleukine/ IL-10) : l'IL-10 est l'une des cytokines anti-inflammatoires parmi les plus puissantes ; elle joue un rôle dans la régulation de l'expression de la substance P, entraînant une augmentation des seuils de douleurs (Wallace et al., 2001). IL-10 diminue la production de cytokines pro-inflammatoires comme le TNF-alpha (Rodriguez-Pinto, 2014). De plus, la susceptibilité d'avoir une pathologie douloureuse, tel qu'une douleur neuropathique ou un SFM, pourrait être médiée génétiquement par l'équilibre, ou non, entre les cytokines pro et anti-inflammatoire en régulant la synthèse de certains gènes (Rodriguez-Pinto, 2014)..

- rs324420 (Fatty Acid Amide Hydrolase / FAAH): l'anandamide est un endocannabinoïde qui se fixe sur les récepteurs CB1 (type-1 Cannabinoid receptor). Le récepteur activé conduit à la modulation des seuils nociceptifs, inhibe la libération de molécules pro-inflammatoires et interagit avec les systèmes opioïdes endogènes (Manzanares et al., 2006). L'enzyme FAAH inactive l'anandamide (Cajanus et al., 2016). L'inhibition de l'activité de l'enzyme FAAH favoriserait les effets analgésiques médiés par les endocannabinoïdes (Roques et al., 2012).
- rs6295 (5-HydroxyTryptamine Receptor 1A / HTR1A): une dérégulation du métabolisme sérotoninergique central et une réduction des métabolites de la sérotonine (5-HT) dans le liquide céphalo-rachidien ont été décrites dans le SFM (Russell et al., 1992). La sérotonine, un des neurotransmetteurs principaux du système nerveux, est impliquée à tous les niveaux des voies de transmission et de contrôle de la douleur et joue un rôle antinociceptif au niveau central (Conrath and Van Steenwinckel, 2009). Le récepteur de la sérotonine-1A jouerait un rôle dans la détermination de l'effet sérotoninergique. Une variation du gène du récepteur 5-HT1A pourrait être responsable de la variabilité interindividuelle de la sensibilité à la douleur et d'autres symptômes cliniques du SFM via la variation des allèles du rs6295 du récepteur 5-HT1A (Tanwar et al., 2021).
- rs11127292 (Myelin Transcription Factor 1 Like / MYT1L): le gène MYT1L est impliqué dans la différenciation neuronale et des variants de ce gène ont été associés à des troubles neuropsychiatriques tel que la dépression ou les troubles cognitifs (Docampo et al., 2014a; Wang et al., 2010).

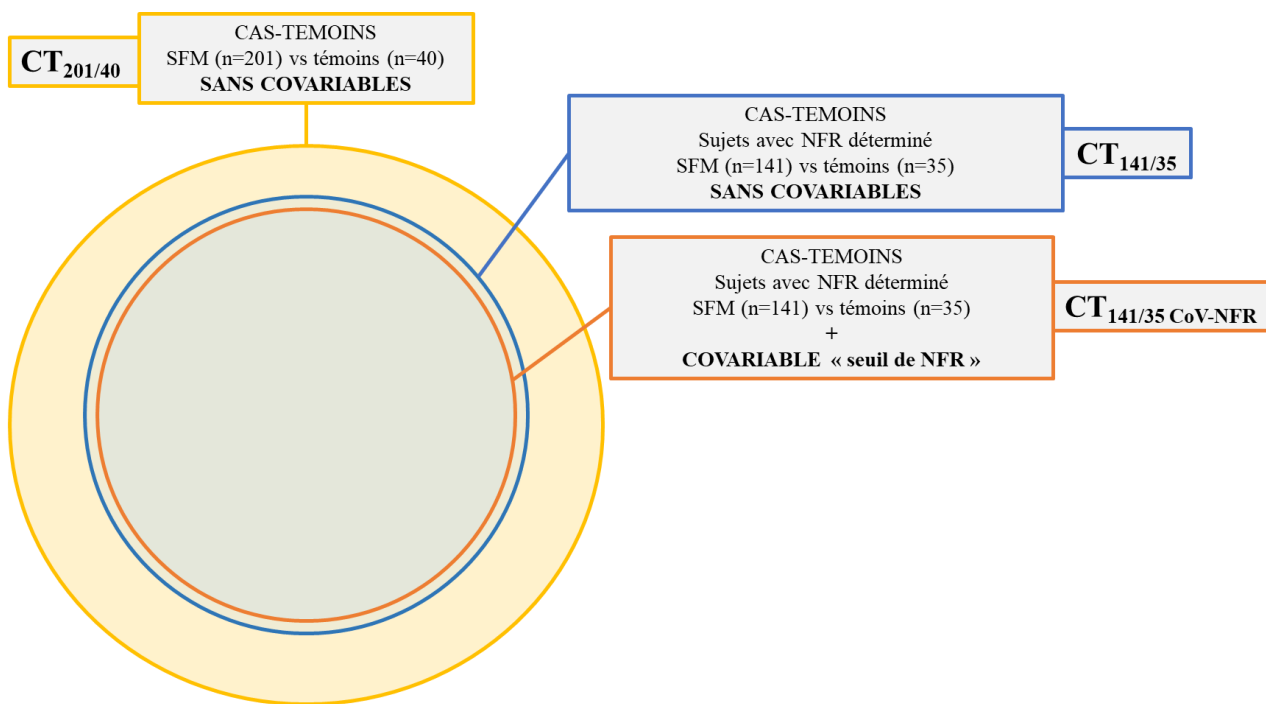


Figure 16: Présentation des niveaux d'analyses des données génétiques.

Après avoir sélectionné les 60 SNP cibles, une plaque de génotypage TaqMan® OpenArray® personnalisée a été préparée par Life Technologies (Thermo Fischer Scientific). Le génotypage a été réalisé sur la plateforme génomique iGE3 de l'Université de Genève (UniGE) à l'aide d'un système AccuFill™ Open Array® et d'un système QuantStudio™ 12K Flex PCR en temps réel de Life Technologies contenant les plaques de génotypage TaqMan® OpenArray®.

Le call rate moyen était de 99.84 %. Toutes les coordonnées génétiques font référence à « Ensembl GRCh37 reference assembly ».

Trois niveaux d'analyses des données génétiques ont été effectués et schématisés en figure 16 :

-premier niveau (rond jaune) / nommé CT<sub>201/40</sub> : comparaison cas (n=201 SFM) vs témoins (n=40) des fréquences alléliques des 60 SNP évalués dans l'étude sans covariable,

-deuxième niveau (rond bleu foncé) nommé CT<sub>141/35</sub> : comparaison cas (n=141 SFM) vs témoins (n=35) des fréquences alléliques des 60 SNP évalués dans l'étude pour lesquels un seuil de NFR/RIII a pu être calculé sans covariable,

-troisième niveau (rond orange) nommé CT<sub>141/35 CoV-NFR</sub> : comparaison cas (n=141 SFM) vs témoins (n=35) des fréquences alléliques des 60 SNP évalués dans l'étude pour lesquels un seuil de NFR/RIII a pu être calculé et en ajoutant la covariable de la valeur du seuil de NFR.

### Épigénétique (microARN)

L'extraction des microARNs a été réalisée dans le but de comparer leur expression chez les patientes et les témoins. Un prélèvement sanguin a été réalisé sur un tube EDTA de 6 ml et 6 aliquotes de 500µl de plasma ont été préparés et congelés à -80°C dans les locaux du PIC/CIC. L'extraction des microARN a été réalisée avec le kit Qiagen « miRNeasy Serum/Plasma Advanced », qui permet l'isolation des ARN totaux, dont les microARN. Afin d'obtenir un rendement correct, une mise au point du protocole fourni par Qiagen a été effectuée au laboratoire Neurodol Inserm 1107, Faculté de médecine de Clermont-Ferrand.

Les microARN extraits ont été envoyés à Toulouse au plateau Génome et Transcriptome GeT-TRiX pour être séquencés. La préparation des bibliothèques RNAseq est en cours avec le Kit Perkin NextFlex Small RNA-Seq v4. Les bibliothèques seront ensuite séquencées grâce au système de séquençage haut débit (« next-generation sequencing » (NGS)) NextSeq2000. Les lectures seront réalisées avec la chimie NextSeq 2000 P3 Reagents (50 Cycles).





### Microbiote

Des publications vont en faveur de l'existence d'un lien potentiel entre microbiote intestinal et SFM. Deux études ont identifié des différences significatives entre le microbiote intestinal de patients fibromyalgiques et celui de volontaires sains (Clos-Garcia et al., 2019; Minerbi et al., 2019). Un recueil de selles en utilisant le kit omnigène-GUT de DNA Genotek a été effectué pour la constitution d'une biobanque. Les analyses de cette biobanque devraient être réalisées prochainement à l'unité MetaGenoPolis du Centre de recherche de Jouy-en-Josas, France.

<b>Variable</b>	<b>Classe 1 (_1 dans les graphiques)</b>	<b>Classe 2 (_2 dans les graphiques)</b>	<b>Classe 3 (_3 dans les graphiques)</b>
AGE	<=43	<57	>=57
WPI	<=11	<16	>=16
SSS_A	<=7	<8	>=8
SSS_B	<=2	<3	>=3
ANCIENNETÉ SFM	<=3	<12	>=12
FIRST	<=5	<6	>=6
FIQ	<=54	<73	>=73
EN	<=3	<7	>=7
QCD_SEV (Sévérité de la douleur)	<=5	<7	>=7
QCD_INTER (Interaction de la douleur)	<=5	<7	>=7
QCD_EXP (Expérience de la douleur)	<=5	<7	>=7
CSI	<=53	<69	>=69
PSQ	<=5	<7	>=7
HAD_D (Dépression)	<=7	<11	>=11
HAD_A (Anxiété)	<=7	<11	>=11
PCS (SF-36 score physique)	<=27	<37	>=37
MCS (SF-36 score mental)	<=25	<40	>=40
NFR	<=27	<53	>=53

Tableau 3: Valeurs seuils des paramètres de l'analyse en clusters.

## 6. Considérations statistiques

### Analyses générales

L'objectif principal de cette étude étant de comparer dans le domaine de la sensibilisation centrale les caractéristiques de la population de patients souffrant de SFM et des témoins sains appariés en termes de mesure du Reflex de Flexion Nociceptive (NFR ou RIII) et à l'aide du questionnaire « Central Sensitization Inventory », l'analyse principale reposait sur une comparaison entre groupes par test t de Student ou test de Mann-Whitney si les conditions de validité du t-test n'étaient pas satisfaites. L'homoscédasticité a été étudiée par test de Fisher-Snedecor. L'analyse principale a été complétée, dans un second temps par une approche de type analyse multivariée permettant de considérer un ajustement sur de possibles facteurs confondants, notamment dans le cas de différences entre groupes à l'étude malgré l'appariement, comme proposé par Breslow & Day (1980), et plus récemment par Niven et *al.* (Niven et al., 2012).

Les données catégorielles sont décrites par des effectifs et pourcentages, alors que les données quantitatives sont présentées, au regard de leur distribution statistique, en termes de moyennes et écart-types. La normalité (distribution gaussienne) a été étudiée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre les groupes indépendants ont considéré le test t de Student ou le test de Mann-Whitney pour les données quantitatives, et le test du Chi2 ou le test exact de Fisher pour les données catégorielles. L'hypothèse d'égalité des variances a été étudiée par test de Fisher-Snedecor.

L'analyse du rôle des microARN et du microbiote (chez les patients souffrant de SFM) suivra un plan d'analyse statistique analogue mixant analyses factorielles et analyses inférentielles.

### Analyses en clusters

Ces analyses ont été complétées par une approche factorielle de type analyse des correspondances multiples, suivi d'une classification hiérarchique ascendante 25% des valeurs les plus basses (Classe 1), 50 % des valeurs intermédiaires (classe 2), 25% des valeurs les plus hautes (classe 3), excepté pour les données faisant référence à des questionnaires pour lesquels des scores d'interprétation sont connus ou pour les traitements concomitants qui ont été utilisés en variables binaires (oui/non) ne considérant que des variables de nature catégorielle, afin de déterminer des éventuels profils de sujets associés aux profils des variables décrites dans le tableau 3. Les variables considérées pour cette

analyse ont été retenues au regard des résultats univariés et de leur pertinence par rapport à la question à l'étude.

L'analyse factorielle a été effectuée uniquement chez les patients souffrants de SFM à plusieurs niveaux :

*-chez les 201 patients :*

- avec l'intégration de l'ensemble des variables cliniques uniquement,
- puis en ajoutant la variable du seuil de NFR (calculé ou valeur d'arrêt),
- puis en ajoutant les traitements concomitants.

*-chez les 141 patients* pour lesquels un seuil de NFR a pu être calculé, avec l'intégration de l'ensemble des variables cliniques et de la variable du seuil de NFR calculé sans les traitements concomitants.

Toutes les analyses ont été réalisées avec les logiciels Stata (version 15, StataCorp, College Station, USA) et R (<https://cran.r-project.org/>). Les tests statistiques ont été réalisés en formulation bilatérale pour un risque d'erreur de première espèce de 5%. Ainsi, une différence a été considérée comme statistiquement significative quand le degré de signification était inférieur à 5%.

### Analyses génétiques

Afin d'observer s'il existe une corrélation entre les SNPs choisis et les patients souffrants ou non de SFM, nous avons réalisé une analyse d'association en utilisant un test de Fisher Exact afin de tester la vraisemblance de l'hypothèse dans l'échantillon associé à ce phénotype (SFM). Nous avons ensuite réalisé des régressions logistiques en incluant la co-variable du seuil de NFR. Ces différentes analyses ont été réalisées à l'aide de PLINK [1.9], Shaun Purcell, Christopher Chang, [www.cog-genomics.org/plink/1.9/](http://www.cog-genomics.org/plink/1.9/). Nous avons ensuite utilisé un test de Mann-Whitney sous R pour comparer les niveaux moyens de NFR selon les différents génotypes pour un SNP donné. Pour chaque SNP d'intérêt, une comparaison deux à deux de la variance des génotypes entre les patients SFM et les témoins a été réalisée à l'aide d'une analyse « post hoc » basée sur les résidus d'un test Chi2 de Pearson. Nous avons utilisé le package R « `chisq.posthoc.test` » pour réaliser cette comparaison.

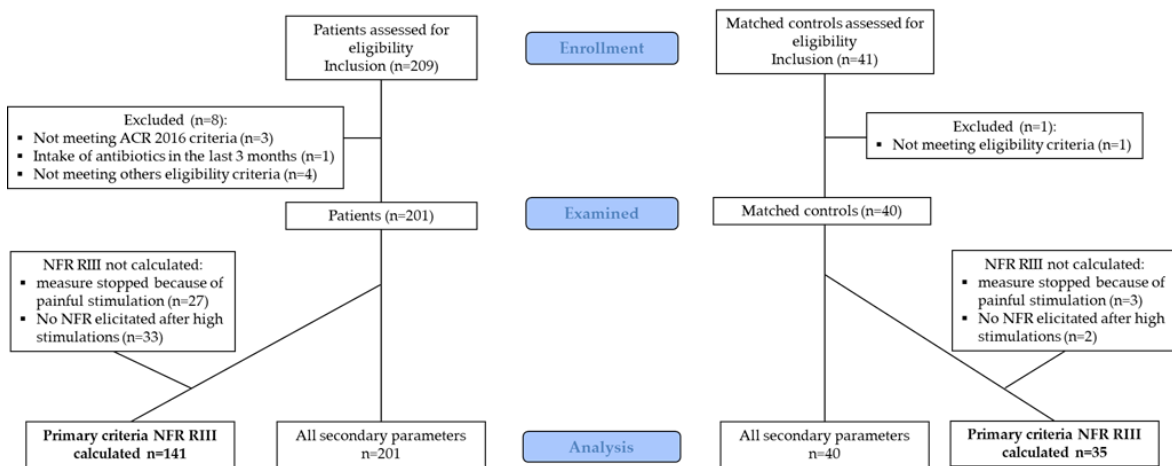


Figure 17: Diagramme de l'étude.

*d. Résultats*

Les résultats de cette étude sont en cours de soumission dans un journal international. Les principaux éléments composant les résultats de l'étude FIDGIS sont présentés dans cette partie et sont extraits de l'article en cours de finalisation.

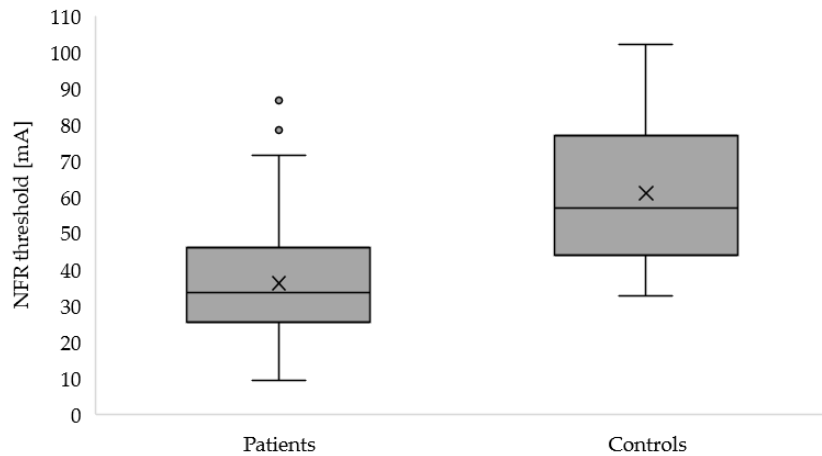
*1. Caractéristiques cliniques*

De novembre 2020 à janvier 2022, les patients avec un SFM et les témoins ont été inclus. L'étude réalisée et l'analyse effectuée sont présentées dans le diagramme en figure 17. Le tableau 4 résume les caractéristiques à l'inclusion des patients et des témoins.

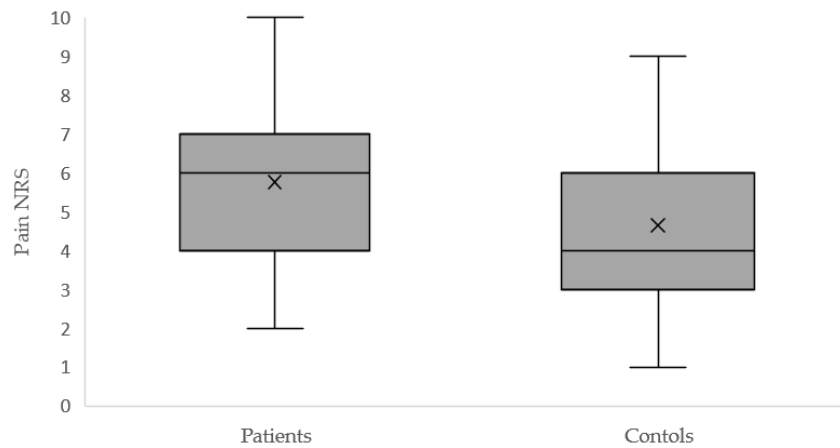
	<b>Patients (n=201)</b>	<b>Controls (n=40)</b>
Age, (years, mean $\pm$ SD)	49.1 $\pm$ 9.4	51.0 $\pm$ 4.6
BMI, (mean $\pm$ SD)	25.6 $\pm$ 5.4	24.7 $\pm$ 4.9
Menopausal women, (n (%))	97 (48.3)	21 (52.5)
FMS duration, (years, mean $\pm$ SD)	7.8 $\pm$ 6.7	-
Widespread Pain Index, ACR 2016 (0-19), (mean $\pm$ SD)	13.2 $\pm$ 3.0	-
Symptom Severity Scale, ACR 2016 (0-12), (mean $\pm$ SD)	9.7 $\pm$ 1.8	-

**Tableau 4: Caractéristiques des patients et des témoins à l'inclusion.**





**Figure 18: Seuil de NFR médian calculé chez les patients avec SFM (n=141) et chez les témoins (n=35),  $p < 0.001$ .**



**Figure 19: EVN (NRS) de la douleur médiane au seuil de NFR calculé chez les patients avec un SFM (n=141) et chez les témoins (n=35),  $p = 0.004$ .**

	<b>Patients</b>	<b>Controls</b>	<b>p-value</b>
Stop because of painful stimulation (n (%))	27 (13.4)	3 (7.5)	0.299
Value, mA, (mean $\pm$ SD)	37.1 $\pm$ 12.2	41.7 $\pm$ 7.6	0.426
No NFR elicited after high stimulations (n (%))	33 (16.4)	2 (5.0)	0.061
Value, mA (mean $\pm$ SD)	75.3 $\pm$ 14.6	98.4 $\pm$ 0.6	<0.001

**Tableau 5: Valeurs d'arrêts lors de la mesure NFR (NFR non calculé).**

## 2. Critère principal : Nociception Flexion Reflex

Le seuil de NFR calculé est significativement différent entre les patients (n=141) et les témoins (n=35) ( $36.2 \pm 15.3$  vs  $61.0 \pm 21.1$  mA, respectivement,  $p < 0,001$ , Figure 18). 27 patients et 3 témoins font partie du groupe «Stop because of painful stimulation», 33 patients et 2 témoins font partie du groupe «No NFR elicited after high stimulations». Les valeurs d'arrêt pour les situations où le seuil de NFR n'a pas pu être calculé sont présentées dans le tableau 5.

La douleur ressentie (EVN) rapportée par les patients et les témoins au seuil NFR était significativement différente ( $5.8 \pm 1.9$  vs  $4.6 \pm 2.0$ , respectivement,  $p = 0.004$ , figure 19).

Une corrélation positive entre le seuil NFR et la douleur (coté par EVN) est observée et est fonction de l'intensité du stimulus pour les patients ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.001$ ) et les témoins ( $r = 0.31$ ,  $p = 0.07$ ) et, par conséquent, une augmentation de la taille du réflexe est associée à une augmentation de l'intensité de la douleur ressentie. Il n'y a pas de différence significative entre les coefficients de corrélation ( $p = 0.69$ ).

	<b>Patients (n=201)</b>
Pain (numerical rating scale) (0-10) (mean ± SD)	5.7 ± 1.8
FIRST (0-6) (mean ± SD)	5.5 ± 0.9
FIQ (0-100) (mean ± SD)	62.8 ± 15.0
BPI Pain severity (0-10) (mean ± SD)	5.4 ± 2.4
BPI Pain interference (0-10) (mean ± SD)	6.0 ± 1.9
BPI Pain experience (0-10) (mean ± SD)	6.0 ± 1.4
ACR 2011 validation (n (%))	201 (100)
ACR 2010 validation (n (%))	199 (99)
ACR 1990 validation (n (%))	161 (80)

Tableau 6: Douleur, impact du SFM et critères de classification.

	<b>Patients (n=201)</b>	<b>Controls (n=40)</b>	<b>p-value</b>
<b>Quality of life</b>			
SF36 mental health (0-100) (mean ± SD)	32.5 ± 7.1	55.8 ± 4.5	<0.001
SF36 physical health (0-100) (mean ± SD)	33.5 ± 10.6	51.4 ± 5.9	<0.001
HAD depression score (0-21) (mean ± SD)	9.3 ± 4.2	2.0 ± 1.8	<0.001
HAD depression certain cases (≥ 11) (n (%))	83 (41.3)	0 (0.0)	<0.001
HAD anxiety score (0-21) (mean ± SD)	11.8 ± 3.8	5.6 ± 2.6	<0.001
HAD anxiety certain cases (≥ 11) (n (%))	127 (63.2)	2 (5.0)	<0.001
<b>Psychophysics exploration</b>			
Temporal summation ratio (mean ± SD)	2.1 ± 2.3	0.3 ± 0.7	<0.001
<b>Others</b>			
CSI (≥ 40 / 100) (mean ± SD)	61.3 ± 12.0	19.0 ± 9.7	<0.001 <sup>a</sup>

Tableau 7: Qualité de vie, exploration psychophysique, autres paramètres.

### 3. Critères secondaires : douleur, impact et classification du SFM

Les patients valident le FIRST avec un score moyen  $\geq 5$  et ont un impact important du SFM (évalué par le FIQ), avec certains patients sévèrement impactés ( $FIQ > 70$ ). Les patients rapportent également une situation douloureuse selon les scores de l'échelle numérique (NRS) et du questionnaire BPI (QCD). L'ACR 2016 étant le critère d'inclusion, 100% des patientes l'ont validé avec une moyenne de  $13.2 \pm 3.0 / 19$  pour l'Index de Douleurs Diffuses (IDD/WPI) et de  $9.7 \pm 1.8 / 12$  pour le Score de Sévérité de Symptôme total (SSS). L'ensemble des patients SFM de l'étude valident les critères ACR de 2011, 99% valident les critères ACR de 2010 et 80 % valident les critères ACR de 1990. La figure 20 ci-dessous nous permet de visualiser la proportion de patientes diagnostiquées en fonction des méthodes utilisées (ACR 2016, 2011, 2010, 1990 et le FIRST). Ainsi, 144 patientes valident les 5 questionnaires (avec l'ACR 2016), 31 valident tout sauf l'ACR 1990 et 17 valident les ACR, mais pas le FIRST. Les résultats sont résumés dans le tableau 6.

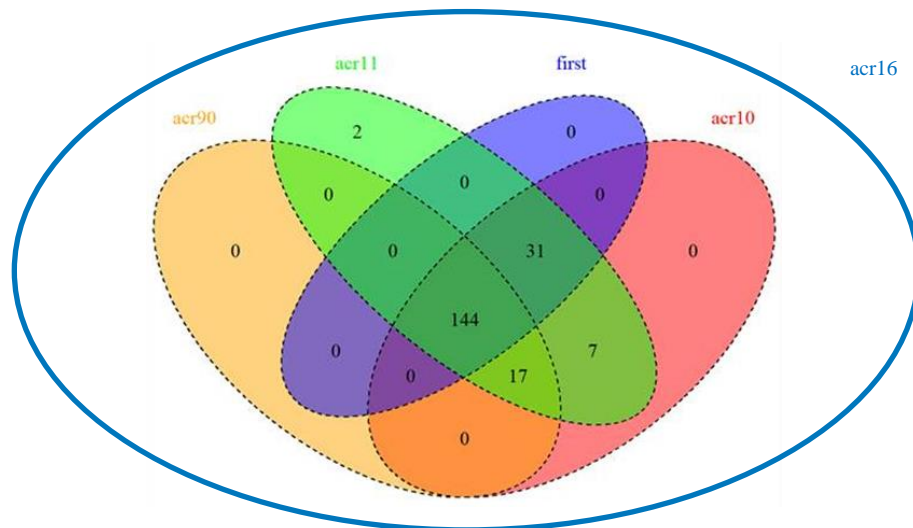
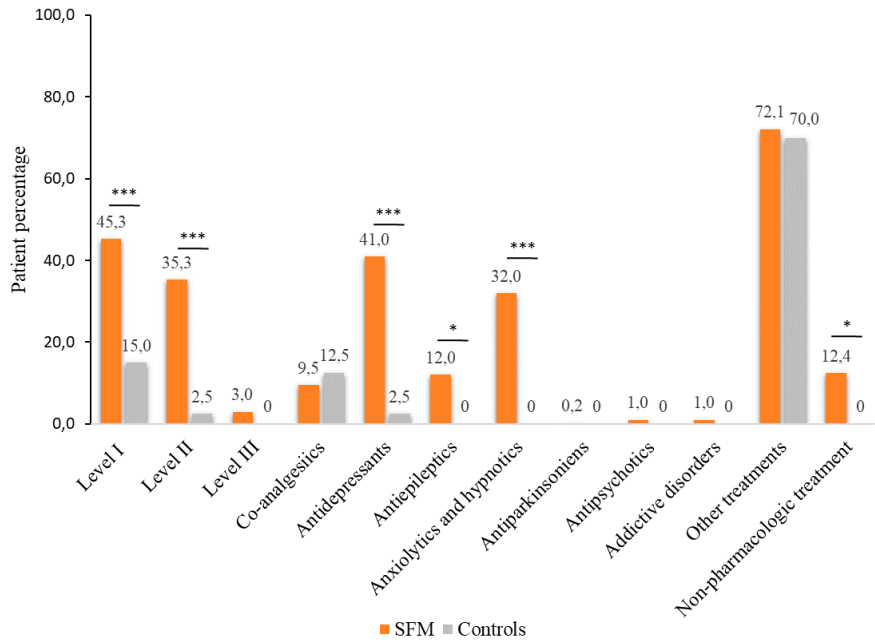


Figure 20: Diagramme de Venn représentant la validation des différents critères ACR et du FIRST.

### 4. Autres critères secondaires

Les scores des patients et des témoins sont significativement différents sur tous les paramètres de qualité de vie et les paramètres d'explorations psychophysiques ( $p < 0.001$ ). Les patients présentent un score moyen au «Central Sensitization Inventory» de  $61.3 \pm 12.0$  correspondant au niveau de gravité « extrême », le score des témoins ( $19.0 \pm 9.7$ ) se situe au niveau infraclinique, suggérant une sensibilisation centrale (score  $\geq 40$ ) chez les patients avec un SFM. Les résultats sont résumés dans le tableau 7.



**Figure 21: Pourcentage de traitements concomitants pharmacologiques et non pharmacologiques pris par les patients et les témoins à l’inclusion.**

\* p<0.05, \*\*\* p≤0.001

	<b>Patients (n=201)</b>	<b>Controls (n=40)</b>	<b>p-value</b>
	n (%)	n (%)	
Level I analgesics	91 (45)	6 (15)	≤0.001
Level II analgesics	71 (35)	1 (3)	≤0.001
Level III analgesics	6 (3)	0 (0)	0.268
Co-analgésiques	19 (9)	5 (13)	0.557
<i>Antimigraine drugs</i>	11 (5)	5 (13)	0.103
<i>Local anesthetics</i>	2 (1)	0 (0)	0.526
<i>Myorelaxant</i>	4 (2)	0 (0)	0.368
<i>Others</i>	4 (2)	0 (0)	0.368
Antidépresseurs	82 (41)	1 (3)	≤0.001
<i>Tricyclic antidepressants</i>	25 (12)	0 (0)	<b>0.018</b>
<i>Serotonin reuptake inhibitors</i>	24 (12)	0 (0)	<b>0.021</b>
<i>Serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors</i>	42 (21)	1 (3)	<b>0.006</b>
<i>Monoamine oxidase inhibitor</i>	1 (0)	0 (0)	0.655
<i>Others</i>	3 (1)	0 (0)	0.437
Antiépileptiques	24 (12)	0 (0)	<b>0.021</b>
Anxiolytiques, hypnotic and sedative drugs	64 (32)	1 (3)	≤0.001
Antiparkinsoniens	1 (0)	0 (0)	0.655
Antipsychotiques	2 (1)	0 (0)	0.526
Addictive disorders	2 (1)	0 (0)	0.526
Other treatments	145 (72)	28 (70)	0.455
Non-pharmacologic treatment	25 (12)	0 (0)	<b>0.018</b>

**Tableau 8: Traitements concomitants à l’inclusion**

Les traitements concomitants pris à l'inclusion sont résumés dans la figure 21 et détaillés dans le tableau 8. Il est à noter que les patients sont significativement plus traités que les témoins par des antalgiques de palier I et II ( $p=0.01$ ), des antidépresseurs ( $p=0.001$ ), des antiépileptiques ( $p=0.021$ ), des anxiolytiques ( $p<0.001$ ), et des traitements non-pharmacologiques ( $p=0.018$ ).

Les traitements concomitants pris à l'inclusion et répartis en fonction des 3 situations rencontrées lors de la mesure du de NFR (calculé, Stop because of painful stimulation, No NFR elicited after high stimulations) sont présentés en annexe 2 : aucune différence significative n'est montrée.

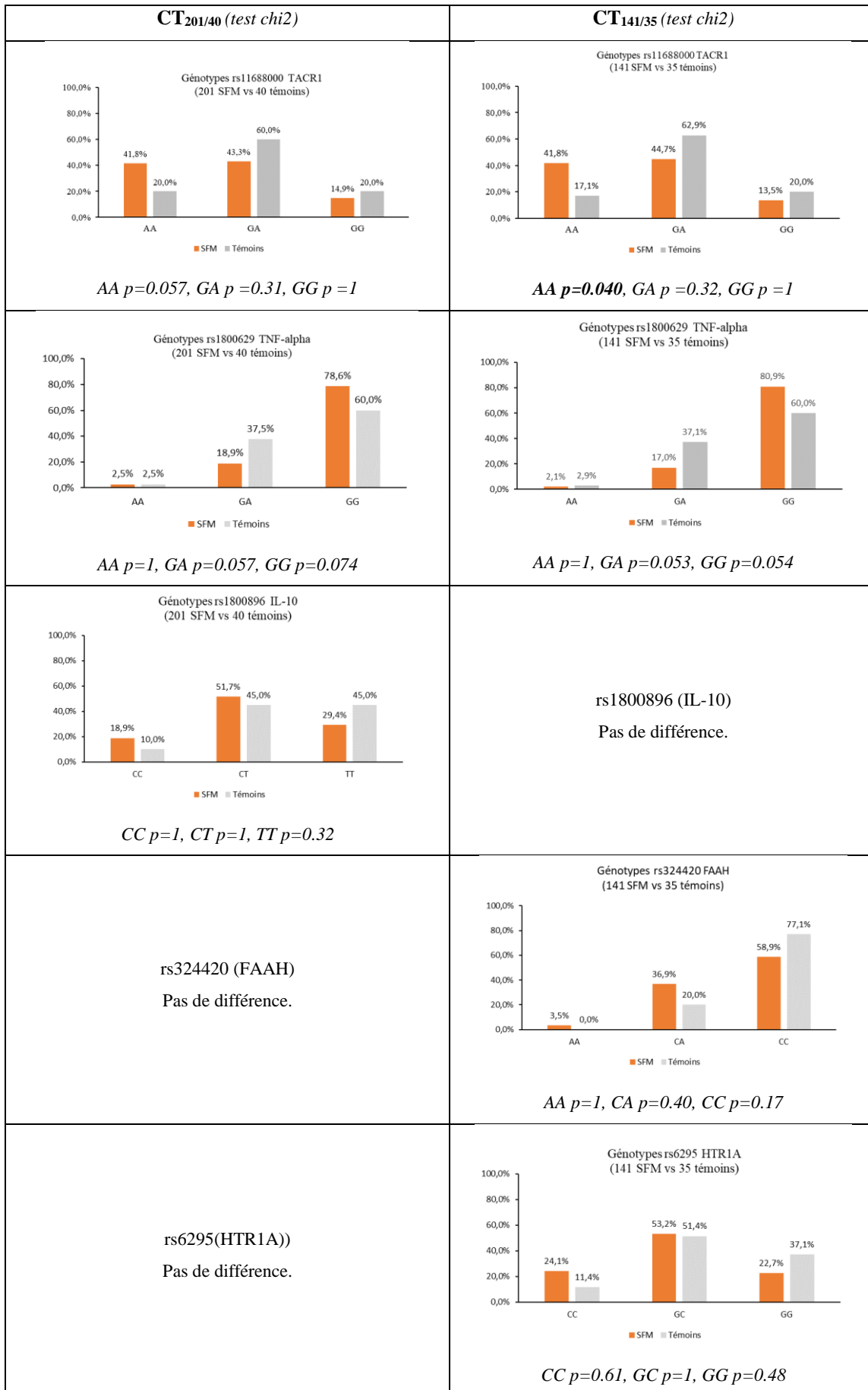


Figure 22: Fréquences des génotypes des SNP présentant une différence statistiquement significative entre patients SFM et témoins dans l'un des deux niveaux de comparaison cas-témoins.



5. *Critères secondaires : polymorphismes génétiques évalués (Single Nucleotide Polymorphism)*

**Pour la comparaison CT<sub>201/40</sub>**, les fréquences des génotypes des 60 SNP évalués sont présentées en annexe 3. Nous notons des différences significatives sur les polymorphismes suivants :

- rs11688000 (TACR1), fréquence : 36.6% chez les SFM vs 50% chez les témoins, OR 0.58 IC 95% [0.36-0.93], p=0.0322.

- rs1800896 (IL10), fréquence : 44.8% chez les SFM vs 32.5% chez les témoins, OR 1.68 [1.01-2.80], p=0.0478.

- rs1800629 (TNF-alpha), fréquence : 11.9% chez les SFM vs 21.3% chez les témoins, OR 0.50 IC 95% [0.27-0.92], p=0.0317.

L'ensemble des autres SNP évalués dans ce niveau de comparaison ne présentent pas de différence significative.

**Pour la comparaison CT<sub>141/35</sub>**, les fréquences des génotypes des 60 SNP sont présentées en annexe 4. Nous notons des différences significatives sur les polymorphismes suivants :

- rs11688000 (TACR1), fréquence : 35.8% chez les SFM vs 51.4% chez les témoins, OR 0.53 IC 95% [0.31-0.89], p=0.020.

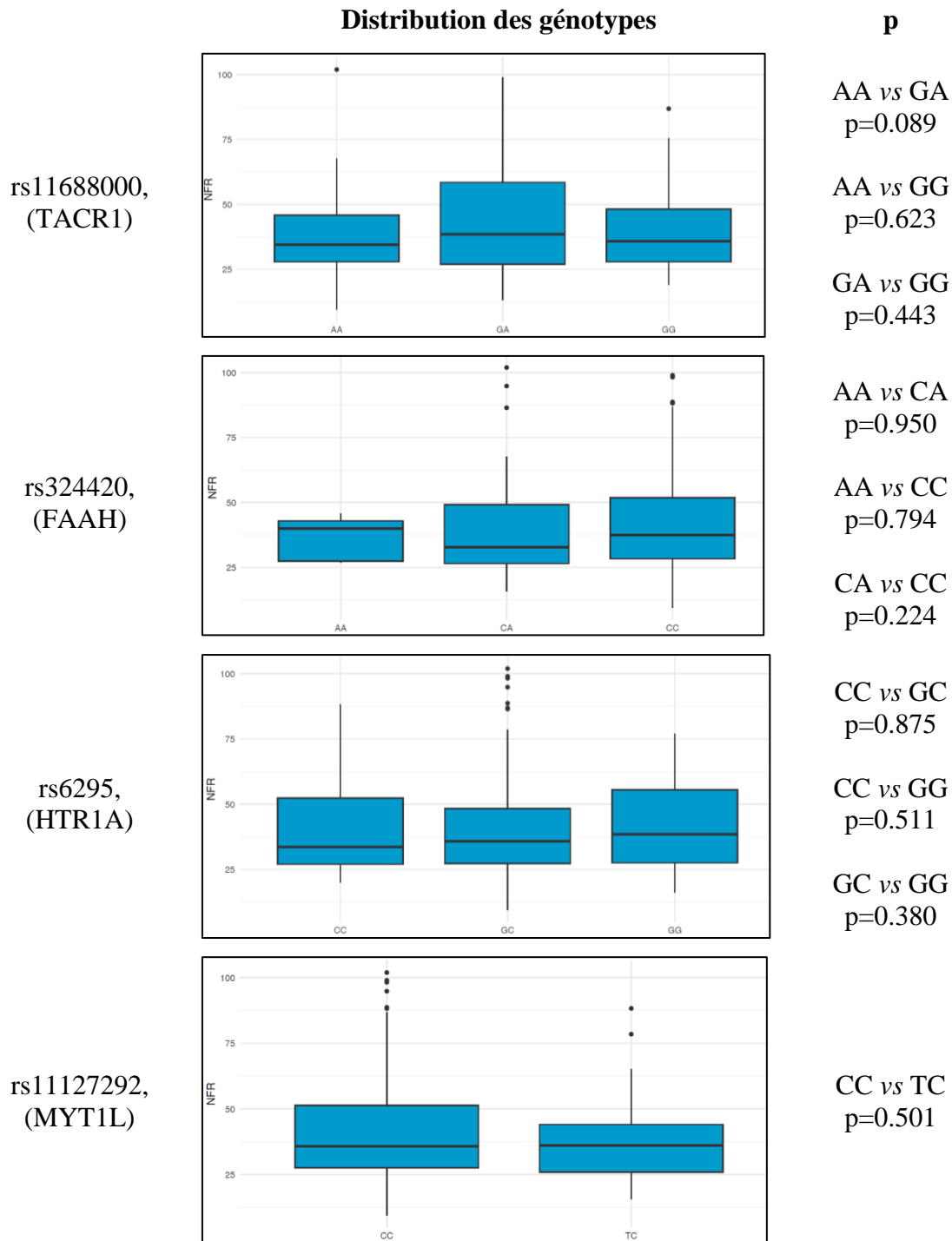
- rs1800629 (TNF-alpha), fréquence : 10.6% chez les SFM vs 21.4% chez les témoins, OR 0.44 IC 95% [0.22-0.87], p= 0.026.

- rs324420 (FAAH), fréquence : 22.1% chez les SFM vs 10.2% chez les témoins, OR 2.48 IC 95% [1.08-5.69], p=0.028.

- rs6295 (HTR1A), fréquence : 50.7% chez SFM vs 37.1% chez témoins, OR 1.74 IC 95% [1.02-2.98], p=0.046.

L'ensemble des autres SNP évalués dans ce niveau de comparaison ne présentent pas de différence significative.

La figure 22 présente les fréquences des génotypes des SNP et les résultats des tests statistiques entre génotypes pour lesquels une différence statistiquement significative a été montrée dans les comparaisons CT<sub>201/40</sub> et CT<sub>141/35</sub>.



**Figure 23: Distribution des génotypes des 4 SNP d'intérêts en fonction du seuil de NFR.**

**Pour la comparaison CT<sub>141/35</sub> CoV-NFR**, nous notons des différences significatives sur les polymorphismes suivants :

-rs11688000 (TACR1), OR=0.49 p=0.039.

-rs324420 (FAAH), OR 2.75, p=0.048.

-rs6295 (HTR1A), OR=2.03, p=0.035.

-rs11127292 (MYT1L), OR=0.33, p=0.038.

L'analyse statistique effectuée ne permet pas d'exprimer de fréquence allélique des SNP pour cette comparaison.

Afin d'établir si un lien entre le seuil de NFR calculé et un éventuel génotype prédominant entre les patients et les témoins se dégagait, les distributions génotypiques en fonction du seuil de NFR calculé ont été effectuées pour les 4 SNP d'intérêt ayant montré une différence par rapport aux témoins et sont présentées dans la figure 23. Aucune prédominance de l'un des génotypes en fonction du seuil de NFR calculé dans aucun des 4 SNP évalués ne montre de différence significative.

Le tableau en annexe 5 synthétise les résultats des SNP modulés significativement dans l'un des trois niveaux de comparaison présentés dans cette partie.

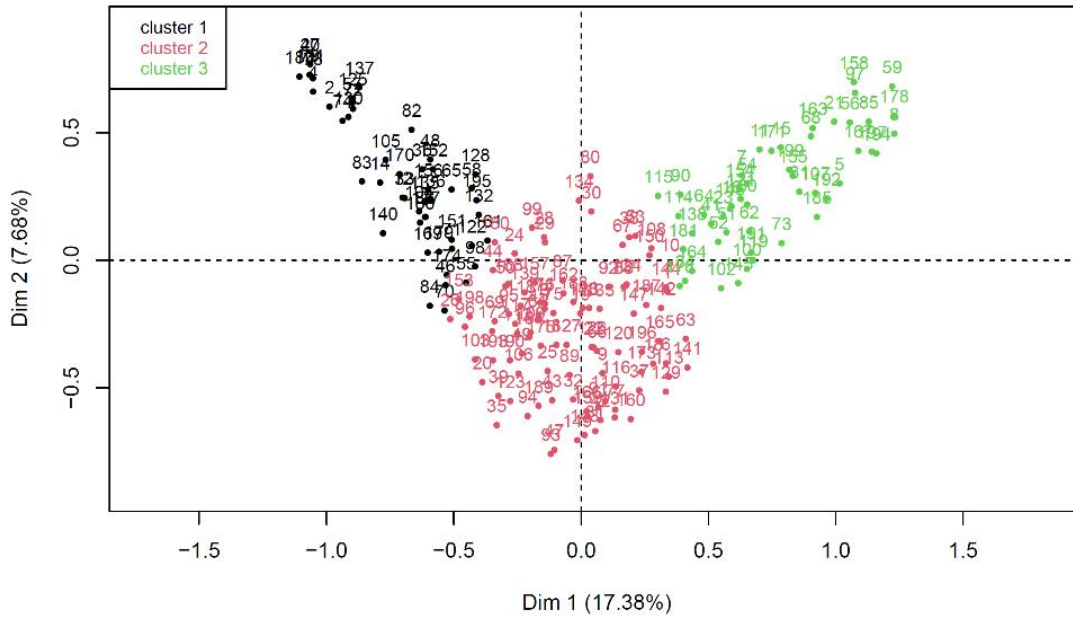


Figure 24: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires sans la variable NFR.

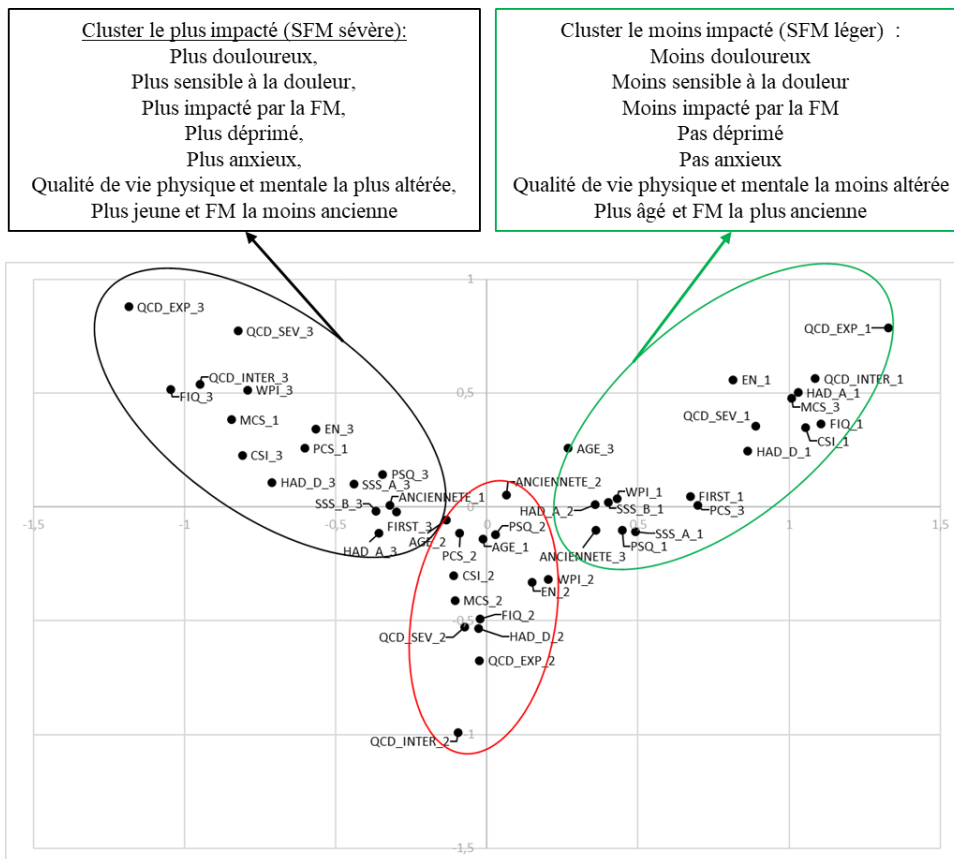


Figure 25 : Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM sans la variable NFR.

**Légende** QCD : Questionnaire Concis sur les douleurs, EXP (expérience de la douleur), SEV (sévérité de la douleur), INTER (interaction de la douleur avec les activités); WPI: Widespread Pain Index (ACR 2016); SSS A et B : Symptom Severity Score (ACR 2016); FIRST : Fibromyalgia Rapid Screening tool ; EN : échelle numérique ; PSQ :Pain Sensitivity Questionnaire ; FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire ; HAD\_A : score d'anxiété questionnaire Hospital Anxiety Depression ; HAD\_D : score de dépression questionnaire Hospital Anxiety Depression ; CSI : Central Sensitization Inventory ; MCS : score mental du Short Survey-36 ; PCS : score physique du Short Survey-36 ; Ancienneté : durée SFM ; Age : âge des patients.

## 6. Résultats d'analyses en sous-groupes

### Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients SFM (SANS la variable NFR)

L'analyse factorielle chez les 201 patients avec SFM indique trois clusters distincts de patients présentés en figure 24. La figure 25 présente les classes de données cliniques qui composent ces trois clusters de patients.

Si on l'on compare les profils des patients des clusters aux 2 extrémités on constate que les patients du cluster 1 ont le profil le plus impacté (SFM sévère), tandis que les patients du cluster 3 ont le profil le moins impacté (SFM léger) selon les classes (1, 2 ou 3) de critères cliniques détaillés dans matériels et méthodes.

Les analyses factorielles détaillées pour chaque cluster en fonction des données cliniques sont présentées en annexe 6, l'ensemble des différences sur ces données cliniques sont statistiquement significatives.

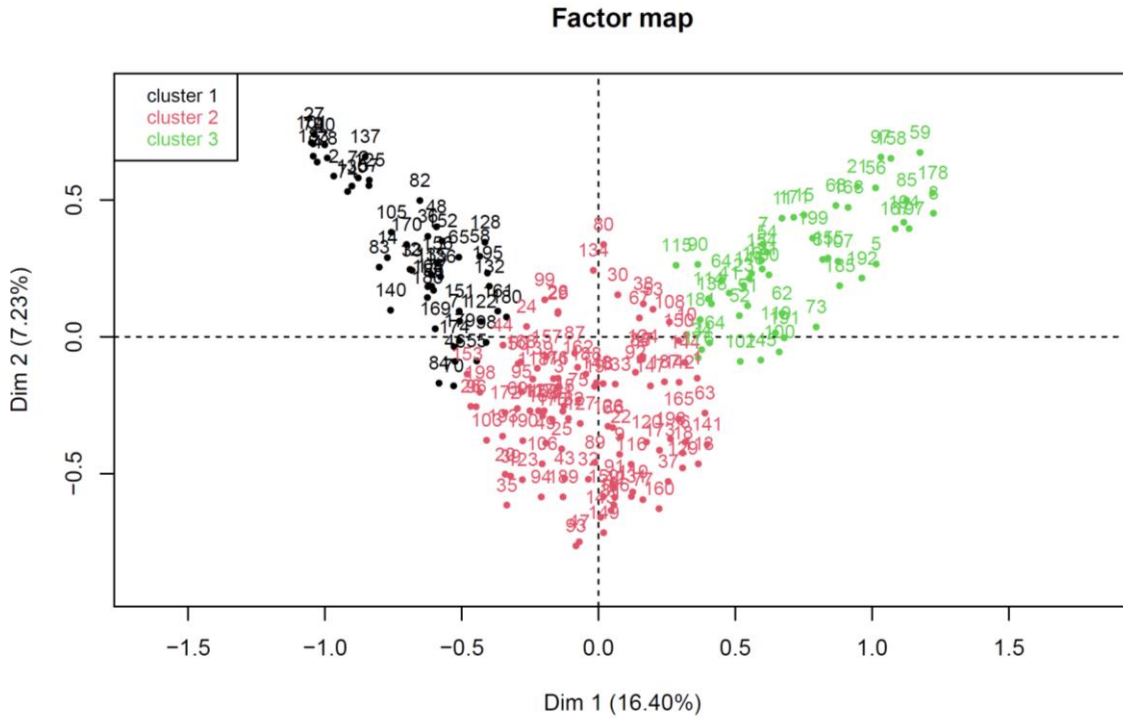


Figure 26: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR.

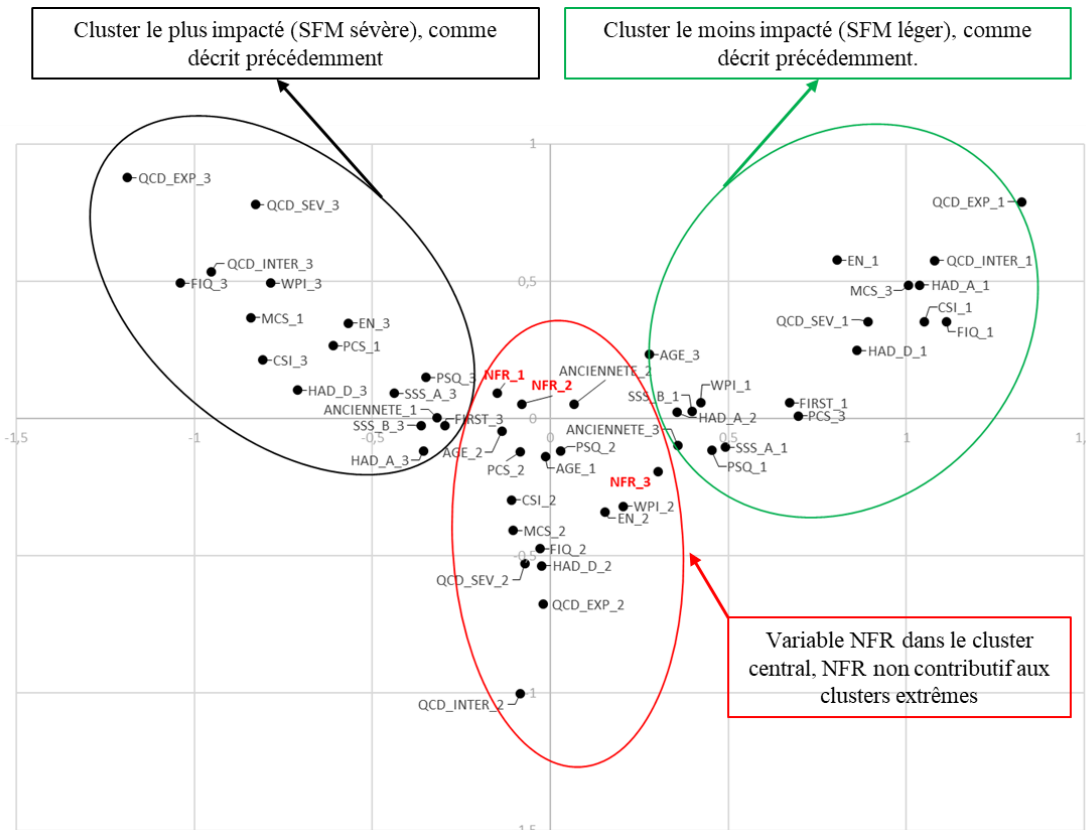


Figure 27: Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM avec la variable NFR.

**Légende** QCD : Questionnaire Concis sur les douleurs, EXP (expérience de la douleur), SEV (sévérité de la douleur), INTER (interaction de la douleur avec les activités); WPI: Widespread Pain Index (ACR 2016); SSS A et B : Symptom Severity Score (ACR 2016); FIRST : Fibromyalgia Rapid Screening tool ; EN : échelle numérique ; PSQ :Pain Sensitivity Questionnaire ; FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire ; HAD\_A : score d’anxiété questionnaire Hospital Anxiety Depression ; HAD\_D : score de dépression questionnaire Hospital Anxiety Depression ; CSI : Central Sensitization Inventory ; MCS : score mental du Short Survey-36 ; PCS : score physique du Short Survey-36 ; Ancienneté : durée SFM ; Age : âge des patients ; NFR : valeur de seuil de Nociception Flexion Reflex.

Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients SFM (AVEC la variable NFR)

L'analyse factorielle chez les 201 patients SFM en clusters en ajoutant la variable NFR (seuil Calculé, «Stop because of painful stimulation» valeur d'arrêt et « No NFR elicited after high stimulations » valeur d'arrêt) indique toujours trois clusters distincts de patients présentés en figure 26.

Les analyses factorielles détaillées pour chaque cluster en fonction des données cliniques sont présentées en annexe 7. La figure 27 présente les classes de données cliniques qui composent ces trois clusters de patients.

Les profils des patients des clusters aux 2 extrémités présentés restent les mêmes que précédemment. Le seuil de NFR n'est pas contributif aux deux clusters extrêmes ( $p=0.214$ ).



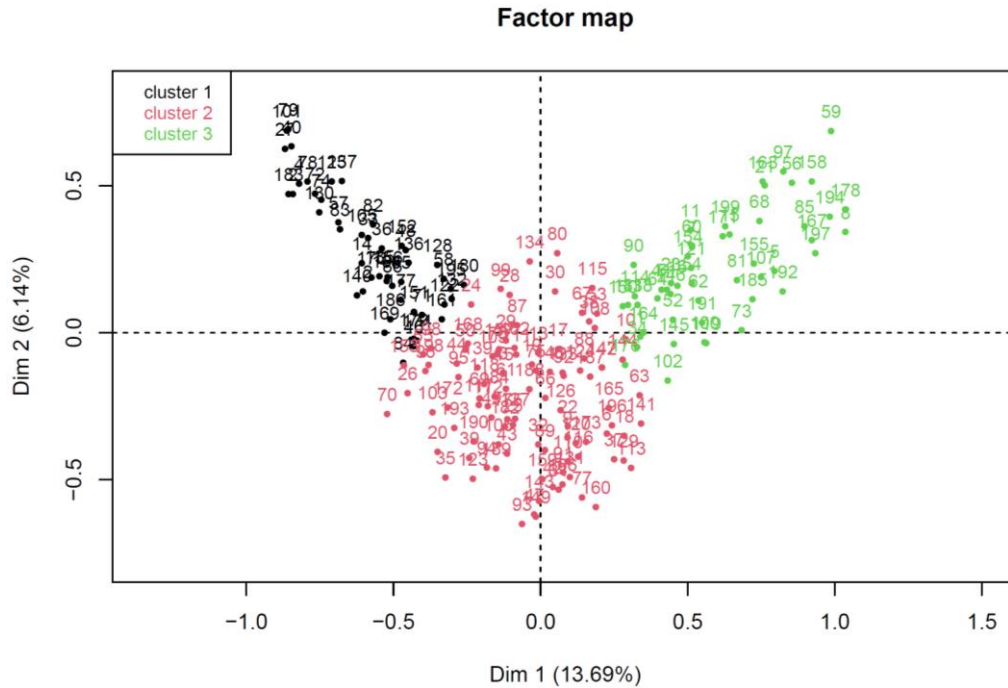


Figure 28: Factor map des 201 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR et traitements concomitants.

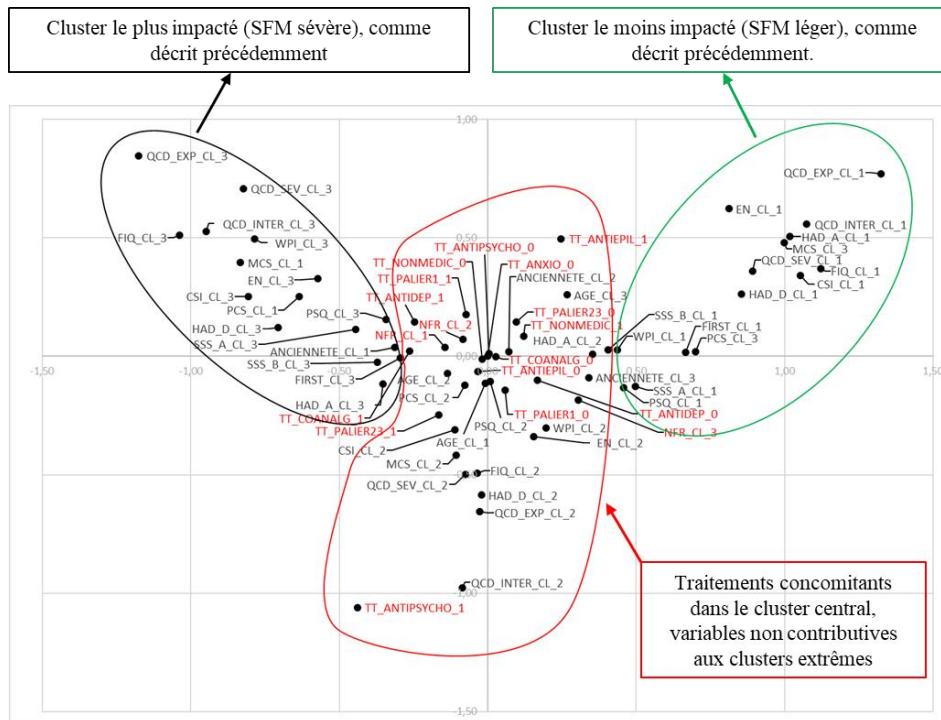


Figure 29: Classes des données cliniques composant les clusters des 201 patients avec SFM avec la variable NFR et traitements concomitants.

**Légende** QCD : Questionnaire Concis sur les douleurs, EXP (expérience de la douleur), SEV (sévérité de la douleur), INTER (interaction de la douleur avec les activités); WPI: Widespread Pain Index (ACR 2016); SSS A et B : Symptom Severity Score (ACR 2016); FIRST : Fibromyalgia Rapid Screening tool ; EN : échelle numérique ; PSQ :Pain Sensitivity Questionnaire ; FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire ; HAD\_A : score d’anxiété questionnaire Hospital Anxiety Depression ; HAD\_D : score de dépression questionnaire Hospital Anxiety Depression ; CSI : Central Sensitization Inventory ; MCS : score mental du Short Survey-36 ; PCS : score physique du Short Survey-36 ; Ancienneté : durée SFM ; Age : âge des patients ; NFR : valeur de seuil de Nociception Flexion Reflex, TT\_PALIER1 : Traitements concomitants antalgique de palier 1 ; TT\_PALIER23 : Traitements concomitants antalgique de palier 2 et 3 ; TT\_COANALG : Traitements concomitants co-analgésiques ; TT\_ANTIDEP : Traitements concomitants antidépresseurs toutes classes; TT\_ANTIPSYCHO : Traitements concomitants antipsychotiques ; TT\_ANXIO : Traitements concomitants anxiolytiques ; TT\_ANTIIEPIL : Traitements concomitants antiépileptiques ; TT\_NONMEDIC : Traitements concomitants non pharmacologiques.

Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 201 patients avec SFM (AVEC la variable NFR et les traitements concomitants)

L'analyse factorielle chez les 201 patients SFM en clusters en ajoutant la variable NFR (seuil calculé, «Stop because of painful stimulation» valeur d'arrêt, « No NFR elicited after high stimulations » valeur d'arrêt) et les grandes classes de traitements concomitants (Palier I, Palier II/III, Co-analgésiques, Antidépresseurs, Antipsychotiques, Antiépileptiques, Anxiolytiques, Non médicamenteux) indique toujours trois clusters distincts de patients présentés en figure 28. La figure 29 présente les classes de données cliniques qui composent ces 3 clusters de patients.

Les profils des patients des clusters aux 2 extrémités présentés restent les mêmes. Les données des classes de traitements ne sont pas rattachées à ces clusters, les différences sont non significatives (présentées en annexe 8).

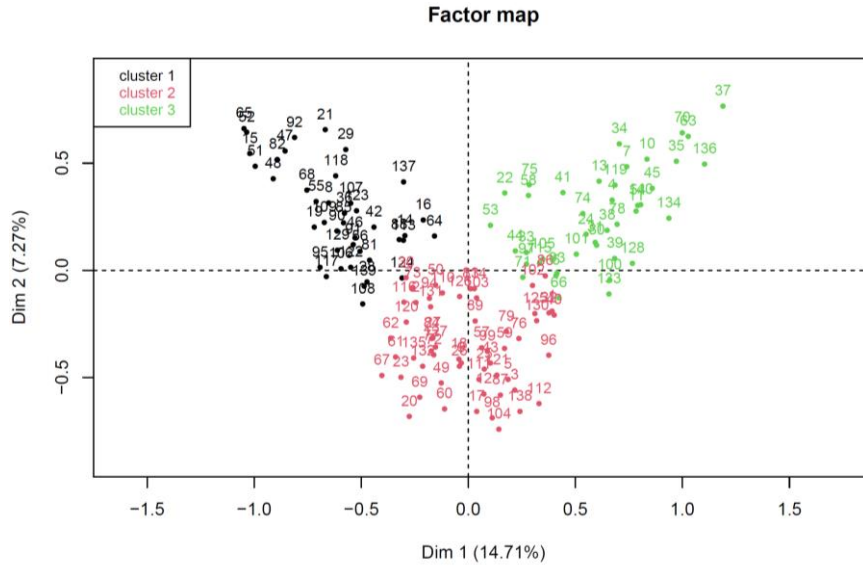


Figure 30: Factor map des 141 patients avec SFM en fonction des données cliniques des critères secondaires avec la variable NFR calculé seule.

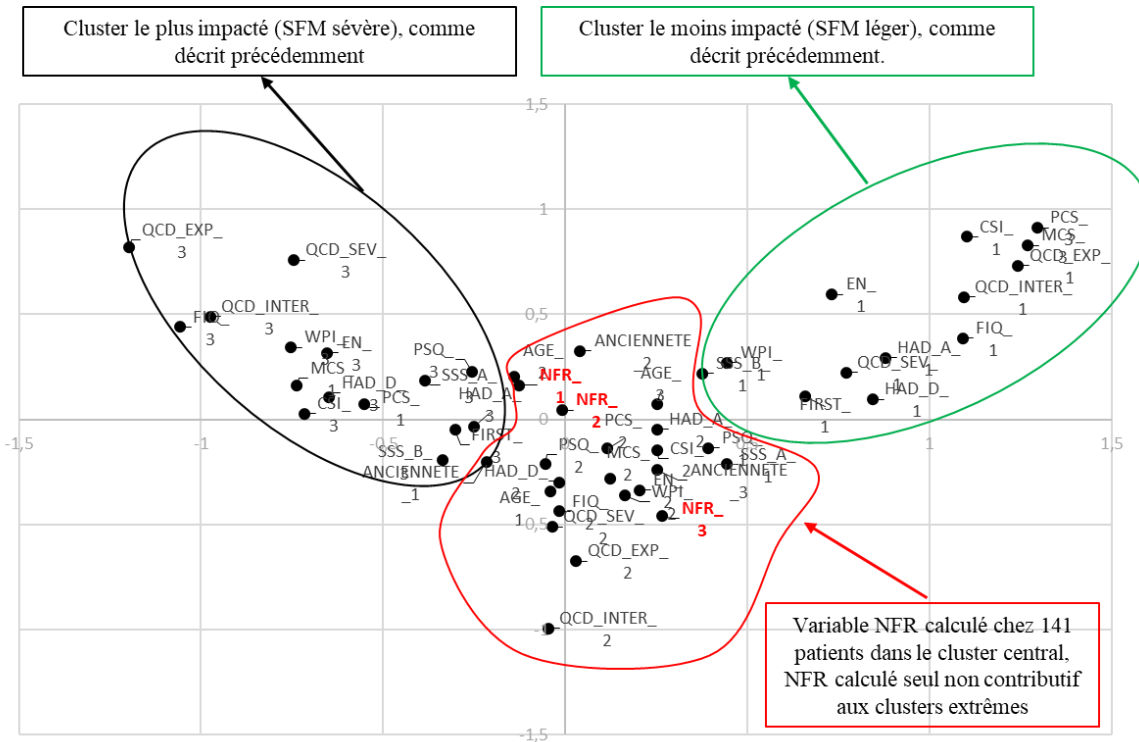


Figure 31: Classes des données cliniques composant les clusters des 141 patients avec SFM avec la variable NFR calculé seule.

**Légende** QCD : Questionnaire Concis sur les douleurs, EXP (expérience de la douleur), SEV (sévérité de la douleur), INTER (interaction de la douleur avec les activités); WPI: Widespread Pain Index (ACR 2016); SSS A et B : Symptom Severity Score (ACR 2016); FIRST : Fibromyalgia Rapid Screening tool ; EN : échelle numérique ; PSQ :Pain Sensitivity Questionnaire ; FIQ : Fibromyalgia Impact Questionnaire ; HAD\_A : score d’anxiété questionnaire Hospital Anxiety Depression ; HAD\_D : score de dépression questionnaire Hospital Anxiety Depression ; CSI : Central Sensitization Inventory ; MCS : score mental du Short Survey-36 ; PCS : score physique du Short Survey-36 ; Ancienneté : durée FM ; Age : âge des patients ; NFR : valeur de seuil de Nociception Flexion Reflex calculé uniquement.

Analyse factorielle en clusters, critères secondaires cliniques chez les 141 patients avec SFM (AVEC la variable du seuil de NFR calculé)

L'analyse factorielle chez les 141 patients SFM en clusters en ajoutant uniquement la variable seuil de NFR calculé montre toujours trois clusters distincts de patients (figure 30). Les analyses factorielles détaillées pour chaque cluster en fonction des données cliniques sont présentées en annexe 9. La figure 31 présente les classes de données cliniques qui composent ces trois clusters de patients.

Les profils des patients des clusters aux 2 extrémités sont pratiquement similaires aux comparaisons précédentes, mis à part pour les données des différences d'âges, d'ancienneté du SFM et de questionnaires de sensibilité à la douleur qui ne sont plus significatives ( $p=0.137$ ,  $p=0.060$ ,  $p=0.052$  respectivement) entre les clusters. Le seuil de NFR calculé n'est pas contributif à ces clusters extrêmes ( $p=0.303$ ).

*e. Discussion*

**Avec l'étude FIDGIS, nous avons exploré la sensibilisation centrale dans le SFM par des caractéristiques cliniques et génétiques.** L'objectif principal de cette étude était de caractériser les prédispositions de sensibilisation centrale à l'aide du NFR.

**Les résultats montrent que le seuil de NFR calculé est significativement plus bas chez les patients ( $36.2 \pm 15.3$  vs  $61.0 \pm 21.1$  mA,  $p < 0.001$ ). De plus, le score au questionnaire CSI (positif quand score  $\geq 40$ ) est significativement plus haut chez les patients que chez les témoins ( $61.3 \pm 12.0$  vs  $19.0 \pm 9.7$ ,  $p < 0.001$ ).** Le NFR pouvant être considéré comme une mesure de l'hyperexcitabilité médullaire, cette différence significative indique un état d'hyperexcitabilité des patients et, comme décrit précédemment, confirme la présence d'une sensibilisation centrale. Cet état est confirmé avec un autre outil validé, le questionnaire CSI, car le score dépasse la valeur seuil de 40 (Neblett et al., 2013). Ces résultats vont dans le sens des résultats d'études précédentes où un seuil NFR inférieur était présent chez les patients avec SFM (Desmeules et al., 2003; Banic et al., 2004; Desmeules et al., 2014; Tanwar et al., 2019; Gloor et al., 2022). Les mêmes différences ont été montrées, entre patients et contrôles, dans d'autres syndromes douloureux chroniques, comme les céphalées de tension (Mattoo et al., 2018) ou dans le syndrome douloureux chronique après le coup du lapin (Banic et al., 2004). D'autres équipes ont toutefois trouvé des résultats opposés : les patients avec SFM avaient soit un seuil NFR significativement plus élevé que les témoins ( $28.7 \pm 7.8$  vs  $17.2 \pm 9.7$  mA, respectivement) (Rhudy et al., 2013), soit des valeurs légèrement plus élevées que les contrôles, mais la différence n'était pas significative ( $24.9 \pm 16.7$  vs  $19.1 \pm 16.7$  mA, respectivement) (Bennet et al., 2012). Globalement, une revue systématique récente indique une différence moyenne du seuil de NFR de  $-3.16$  mA [IC 95%  $-6,82, 0,50$ ] entre les patients avec SFM et les témoins (Amiri et al., 2021). L'hétérogénéité des résultats de NFR selon les études s'explique par de grandes variations des techniques utilisées pour l'évaluation du reflex, avec des tailles d'échantillons variables (de 8 à 100 participants), et un nombre de participants masculins plus faible.

**L'intensité de la douleur au cours des explorations psychophysiques de détermination du seuil NFR est plus élevée chez les patients que chez les témoins ( $5.8 \pm 1.9$  vs  $4.6 \pm 2.0$ , respectivement,  $p = 0,004$ ).** La corrélation entre le seuil NFR et la douleur est positive chez les patients ( $r = 0.38$ ,  $p < 0.001$ ) comme chez les témoins ( $r = 0.31$ ,  $p = 0.07$ ). Cet ensemble

indique qu'une augmentation de l'amplitude du réflexe du NFR est associée à une augmentation de l'intensité de la douleur ressentie, ce qui confirme des résultats de précédentes études utilisant le NFR (Desmeules et al., 2003, 2014). Les résultats d'explorations psychophysiques de sommation temporelle sont significativement plus élevés chez les patients que chez les témoins ( $2.1 \pm 2.3$  vs  $0.3 \pm 0.7$ , respectivement,  $p < 0.001$ ). L'évaluation de la sommation temporelle (ST) avec une différence SFM vs témoins confirme cet état douloureux et l'état d'hypersensibilité durable et pathologique des neurones nociceptifs (Latremoliere and Woolf, 2009). Des études font état de résultats similaires indiquant que, par rapport aux témoins, l'intensité du stimulus nécessaire pour provoquer une réponse douloureuse lors d'explorations psychophysiques chez les patients avec un SFM pouvait être inférieure de 50 % (Gyorfi et al., 2022).

**En dehors de la douleur expérimentale induite par les tests psychophysiques**, les patients de l'étude FIDGIS rapportent une douleur ressentie au cours des dernières 24h de  $5.7 \pm 1.8$  et une intensité moyenne de la douleur au questionnaire BPI (englobant la pire douleur, la douleur la moins importante, la douleur moyenne et la douleur actuelle) de  $5.4 \pm 2.4$ , ce qui confirme le résultat d'une précédente étude (Macian et al., 2022). Les patientes présentent des scores d'EN semblables aux données de la littérature dans le SFM (Desmeules et al., 2014), tout comme le BPI, que ce soit pour le score de sévérité de la douleur ou le score de l'interférence de cette dernière (Hackshaw et al., 2016). Les scores moyens de l'EN sont autour de 6/10, manifestant la présence d'une douleur relativement importante au quotidien pour ces patients.

L'ensemble de ces résultats des niveaux de douleur, qu'ils soient psychophysiques ou cliniques, souligne un état d'hyperexcitabilité des systèmes nociceptifs chez les patients avec SFM et vont dans le sens de résultats publiés (Gyorfi et al., 2022). Une des hypothèses de Gyorfi et al., 2022 est qu'une répétition de stimulation des fibres C (comme retrouvé chez les douloureux chroniques et le SFM) entraîne l'apoptose des interneurons opioïdes et gabaergiques inhibiteurs qui sont impliqués dans la régulation de la substance P, du NGF et du glutamate des systèmes de modulation de la douleur. Une régulation négative entrainerait cet état d'hyperexcitabilité constaté dans le SFM.

**Toutefois, chez certains sujets, le seuil NFR n'a pu être calculé** car la stimulation électrique était trop douloureuse ou parce qu'aucun signal multiphasique du réflexe RIII n'est apparu après des stimulations élevées ou, car le niveau de stimulation de 100 mA

avait été atteint. La littérature fait ressortir que des facteurs confondants peuvent moduler le seuil retrouvé comme l'âge ou la prise de certaines classes médicamenteuses (les antidépresseurs, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou les anxiolytiques) (Sandrini et al., 2005). Toutefois, ce n'est pas le cas pour les 3 situations et les prises de traitement dans notre essai. D'autres facteurs peuvent influencer le NFR comme le stress, le sommeil, l'activité physique, la variabilité cardiaque, ou le cycle de menstruation, mais ces critères n'ont pas été mesurés dans notre étude ce qui en constitue une limite.

**Pour poursuivre sur les critères secondaires et tout d'abord sur les différents questionnaires de dépistage / diagnostic du SFM**, 100% des patientes de l'étude valident les critères ACR de 2016 (critère d'inclusion), ainsi que ceux de 2011. Nous notons que, 99% valident les critères ACR 2010, 80% les ACR 1990 et 87% le questionnaire FIRST. Ces résultats corroborent le fait que depuis la publication des premiers critères de classification ACR en 1990, ces derniers ont évolué et ont permis d'améliorer l'identification du SFM (Wolfe et al., 2016b). Selon certaines études, l'ACR 2011 offrirait les meilleures performances (sensibilité de 79.8% et spécificité de 91.7%) (Alciati et al., 2021) et l'évaluation du SFM est considérée comme plus facile à l'aide des critères ACR de 2010 puisque les « tender points » ne sont pas utilisés dans ces critères (Perrot et al., 2011, 2012). On constate que si seuls les critères ACR de 1990 avaient été utilisés, 20% de patientes n'auraient pas été dépistées comme présentant un SFM. Ainsi, les résultats retrouvés dans notre étude soulignent l'importance de l'utilisation des derniers critères en vigueur non seulement par les médecins, mais aussi dans les travaux de recherche concernant cette pathologie. En pratique, une étude canadienne menée auprès de médecins généralistes et spécialistes montre que les critères ACR sont mal connus, et que la moitié des médecins interrogés (n=284) ne les utilisent pas et font davantage confiance à leur perspicacité clinique (Kumbhare et al., 2018). Cette faible adhésion des médecins et des équipes à l'utilisation des critères ACR pourrait être expliquée en partie par leur complexité et la durée de passage. De plus, des études cliniques publiées encore après 2020 utilisent des critères ACR antérieurs à ceux de 2016 pour la sélection des patients avec SFM (Böhm et al., 2021; Park et al., 2021). Cet ensemble peut conduire à des discordances d'identification du SFM entre le diagnostic clinique des praticiens et les critères ACR les plus récents. Ceci qui peut entraîner un surdiagnostic et un traitement excessif, ou au contraire un traitement inadéquat des patients atteints de SFM qui ne sont pas reconnus comme tels, et fournir des données peu comparables entre les études cliniques (Srinivasan et al., 2019; Galvez-Sánchez and Reyes del Paso, 2020). Il semble donc important de



poursuivre la formation des médecins à l'utilisation des critères ACR (notamment ceux de 2016), d'élargir leur diffusion, et d'harmoniser les pratiques dans la recherche. Par ailleurs, l'évolution des critères de classification ou de diagnostic étant la conséquence d'une meilleure compréhension de la pathologie dans sa globalité, il est probable que ceux-ci soient de nouveau amenés à évoluer dans les années à venir. Dans ce cas, il sera important de veiller à ce que ceux-ci soient facilement utilisables en pratique que ce soit par les médecins généralistes, les spécialistes et les équipes de recherche. Un outil tel que le questionnaire FIRST pourrait être plus adapté à l'utilisation en pratique courante, même si dans notre étude il n'est pas validé par l'ensemble des patientes qui valident les critères ACR de 2016.

**À propos de la qualité de vie et de l'état émotionnel des personnes souffrant de SFM,** les patientes de l'étude ont une santé physique et mentale significativement plus altérée que les témoins, mesurée par le questionnaire SF-36. De plus, selon le questionnaire HAD, 41.3% des patients SFM sont dépressifs et 63.2% présentent une anxiété certaine. Nos résultats s'accordent avec la littérature concernant la qualité de vie et l'état émotionnel des personnes souffrant de SFM (Hoffman and Dukes, 2008; Lee et al., 2017). D'autre part, les mêmes scores moyens au questionnaire HAD sont rapportés chez des patients avec SFM par d'autres équipes (Úbeda-D'Ocasar et al., 2022).

**Au sujet des traitements concomitants utilisés,** les patientes de l'étude prennent significativement plus de médicaments que les témoins (paliers I et II, antidépresseurs, antiépileptiques et anxiolytiques). Ceci fait le lien avec plus de douleur, de dépression et d'anxiété chez les patients. Toutefois, en dépit de cette polymédication, les patientes restent très impactées par le SFM, indiquant que les traitements pharmacologiques seuls ne sont pas suffisants, même si les options pharmacologiques continuent à être étudiées (Siracusa et al., 2021). C'est dans cet axe que s'inscrivent les recommandations de l'EULAR, indiquant que l'exercice physique est la seule recommandation considérée comme « forte » et doit être proposé en première intention aux patients SFM, la prise de médicament devant être proposée par la suite en complément si efficacité faible.

**L'analyse des données génétiques** montre des différences significatives de fréquence allélique pour la comparaison CT<sub>201/40</sub> sur les polymorphismes rs11688000 (TACR1), rs1800896 (IL10) et rs1800629 (TNF-alpha). Pour la comparaison CT<sub>141/35</sub>, les mêmes SNP

restent modulés significativement, sauf pour le rs1800896 (IL10) ; de plus, le rs324420 (FAAH) et le rs6295 (HTR1A) sont significatifs.

**Pour le rs11688000 (TACR1)**, une fréquence allélique plus importante du polymorphisme chez les témoins est observée ; le génotype GA est le plus fréquent chez les SFM et les témoins, alors que le génotype AA est davantage retrouvé chez les patients SFM pour la comparaison CT<sub>141/35</sub>. Dans une étude sur l'arthrose du genou, le génotype AA du rs11688000 était associé à un risque accru de douleur, suggérant des contributions possibles du système nerveux central (SNC) (Warner et al., 2017). Nos résultats concernant le génotype AA s'accordent avec ceux de cette étude sur l'aspect de la douleur, ainsi que sur le lien avec le SNC, connu comme pouvant être altéré dans le SFM. Cette même étude indique que le génotype GA était associé à une diminution du risque d'arthrose douloureuse et donc a un rôle « protecteur » de douleur (OR=0.84, IC 95% [0.7-1.0], p<0.05). Dans notre analyse ces éléments sur le génotype GA vont dans ce sens, avec le côté protecteur de la douleur de ce génotype au sein du SNP, car la fréquence globale du SNP est supérieure chez les témoins. D'autres polymorphismes du gène TACR1 pourraient être impliqués dans la variabilité interindividuelle de la douleur (Storm et al., 2013). Chez des patients SFM le rs3771863 du gène TACR1 est significativement associé à un risque plus faible de syndrome sec, connu comme prévalent dans le SFM et impactant leur qualité de vie (Rodriguez-Rodriguez et al., 2015). En revanche, une autre équipe n'a pas réussi à identifier d'association significative entre le SFM et des polymorphismes du gène TACR1 (Ablin et al., 2009). Enfin, dans notre étude, nous avons évalué d'autres SNP en lien avec des neurotransmetteurs excitateurs, comme le rs6265, rs11030104 (BDNF) et le rs10895837 (GRIA4), mais aucun d'entre eux n'a montré de différences significatives dans notre analyse. Globalement, le génotype AA du rs11688000 semble donc être une piste d'intérêt à évaluer dans le SFM.

**Au sujet du rs1800629 (TNF-alpha)**, la fréquence allélique est plus importante chez les témoins, le génotype GG est le plus fréquent chez les SFM et les témoins. Aucune différence significative des autres génotypes (AA, GA) n'est mise en évidence dans les comparaisons CT<sub>201/40</sub> et CT<sub>141/35</sub>. Ce SNP a surtout été étudié dans d'autres pathologies qui peuvent être concomitantes au SFM (migraine, polyarthrite rhumatoïde) (O'Rielly et al., 2009; Schürks et al., 2009). La littérature indique que le génotype AA du rs1800629 serait lié à un plus haut niveau de fréquence de TNF alpha (Wilson et al., 1997), à la sévérité de la douleur chez des patients atteints de cancer (Reyes Del Paso et al., 2012), et serait

associé à plus de troubles du sommeil et de fatigue (Aouizerat et al., 2009). Une étude sur la douleur dans le trouble somatoforme indique que le génotype GG du rs1800629 est plus présent dans le groupe témoin et semble être protecteur de la douleur alors qu'être porteur de l'allèle A serait un facteur de risque de développement du trouble somatoforme associé à la douleur (Harms et al., 2013). Nos résultats des génotypes ne nous permettent de nous positionner par rapport à ces données de la littérature dans d'autres pathologies que le SFM. Toutefois, nos observations restent intéressantes, car la littérature indique bien des concentrations supérieures en TNF-alpha dans le sérum des patients SFM (Tsilioni et al., 2016; O'Mahony et al., 2021). Ce point est contradictoire avec nos résultats, mais permet d'envisager que des SNP autres que le rs1800629, en lien avec le TNF-alpha sont modulés chez les patients avec SFM, au vu de son influence sur les réseaux neuronaux pour la modulation de la signalisation de la douleur (Baral et al., 2019). En résumé, des études complémentaires restent nécessaires pour l'exploration des SNP pouvant être impliqués dans la modulation des concentrations de TNF-alpha chez les patients SFM.

**Concernant le rs1800896 (IL-10)**, la fréquence allélique est supérieure chez les patients SFM, le génotype CT est le plus fréquent chez les SFM et les témoins ; aucune différence significative des autres génotypes (CC, TT) n'est mise en évidence. L'analyse CT<sub>141/35</sub> n'indique pas de différence significative. Ce SNP a été exploré dans d'autres pathologies comme la spondylarthrite ankylosante (Braga et al., 2021) ou dans le syndrome de l'intestin irritable (IBS) pour laquelle la fréquence de l'allèle C était significativement plus faible chez les patients atteints d'IBS que chez les témoins (OR=0.49, p=0.0240). D'autre part, une revue récente chez de patients SFM rapporte que les concentrations en IL-10 circulant sont plus élevées dans 33% des articles, mais que pour 67% la concentration n'est pas différente face à des témoins (O'Mahony et al., 2021). Nos résultats ne confirment pas les données de la littérature autour de la fréquence de l'allèle C, mais ces études ont été réalisées dans d'autres pathologies. Toutefois, la fréquence allélique plus importante du SNP chez les patients SFM de notre étude, va dans le sens de certaines données de la littérature autour des concentrations circulantes d'IL-10, mais nous ne pouvons pas effectuer de corrélation faute de mesure, ce qui constitue une des limites sur l'exploration de ce SNP. De plus, une revue indique que la douleur diffuse et l'hypersensibilité, observées chez les patients SFM, pourraient être dues à un déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires, ce qui pourrait provoquer l'induction et le maintien de la douleur (Peck et al., 2020). Si l'on fait le lien dans notre étude entre les fréquences alléliques qui sont diminuées, du rs1800629 (TNF-alpha) décrites plus tôt, et

celles du rs1800896 (IL-10) qui sont augmentées chez les SFM, on constate que nos résultats peuvent aller dans ce sens. Globalement, des données génétiques et biologiques complémentaires restent nécessaires pour explorer ces liens autour des cytokines et leurs implications dans le SFM.

**Pour le rs324420 (FAAH)**, l'analyse CT<sub>201/40</sub> ne rapporte pas de différence significative. Dans l'analyse CT<sub>141/35</sub> la fréquence allélique du SNP est supérieure dans la population SFM, le génotype CC est le plus fréquent chez les SFM et les témoins ; aucune différence significative dans les autres génotypes (CA, AA) n'est mise en évidence. La littérature indique, chez des patients présentant des douleurs chroniques lombaires, que la fréquence allélique plus importante du rs324420 était significativement associée à une plus grande sensibilité à la douleur sur certaines des mesures du Quantitative Sensory Testing (Ramesh et al., 2018). Nos résultats confirment ces éléments, même si nous n'avons pas réalisé de QST dans l'étude FIDGIS : en effet, l'essai NEFI nous avait bien permis de constater des seuils altérés et une plus grande sensibilité à la douleur des patients SFM. De plus, dans l'étude de Ramesh et al., 2018 les patients porteurs des génotypes AA et CA rapportaient une tolérance plus faible à la douleur au froid et des scores de douleur plus élevés au test de douleur mécanique en bas du dos ( $p < 0.05$ ), par rapport aux porteurs du génotype CC. Un autre essai indique que l'allèle A du rs324420 est plus fréquemment présent chez les patients présentant des scores élevés de dépression et d'anxiété et qui ont subi des traumatismes dans l'enfance (Lazary et al., 2016). Nous n'avons pas d'éléments nous permettant de caractériser un génotype particulier chez les SFM, nous privant de liens complémentaires, mais ce SNP semble pouvoir être une piste d'intérêt dans ce syndrome.

**Au sujet du rs6295 (HTR1A)**, l'analyse CT<sub>201/40</sub> ne rapporte pas de différence significative. Dans l'analyse CT<sub>141/35</sub>, la fréquence allélique du SNP est supérieure dans la population SFM, le génotype GC est le plus fréquent chez les SFM et les témoins et aucune différence significative dans les autres génotypes (CC, GG) n'est mise en évidence. Une étude indique des fréquences génotypiques similaires aux nôtres (Ellerbrock et al., 2021a) et confirme nos résultats. La fréquence allélique plus élevée chez nos patients semble logique, car le rs6295 est impliqué dans la régulation du récepteur 5HT<sub>1A</sub>, il serait donc « uprégulé » dans notre population et conduirait à la réduction des concentrations de sérotonine constatées par ailleurs chez les patients SFM (Al-Nimer et al., 2018). Toutefois, ces concentrations n'ont pas été mesurées dans notre étude. Un autre essai, chez des patients avec SFM, explorant le rs6295, a montré des génotypes dans des proportions

différentes des nôtres et aucune corrélation significative n'a été observée entre ce polymorphisme et la douleur ou les symptômes associés. Cependant, cette étude avait sélectionné les patients SFM selon les critères ACR 1990 chez des patients Indiens, ce qui pourrait expliquer ces différences. Enfin, dans notre étude nous avons évalué d'autres SNP en lien avec des récepteurs à la sérotonine, comme le rs6269, rs4633, rs4818, rs4680, rs6296, rs6313, rs9316233, rs1062613, rs1176744 ou le transporteur de sérotonine (rs2129785, rs11867581), mais aucun d'entre eux n'a montré de différences significatives dans leur fréquence allélique par rapport aux témoins. En résumé, ce SNP offre des éléments d'intérêt dans le SFM, mais des études complémentaires sont nécessaires.

**Concernant l'analyse CT<sub>141/35</sub> CoV-NFR**, les rs11688000 (TACR1), rs324420 (FAAH), rs6295 (HTR1A), présentent des différences significatives, mais les OR restent similaires à ceux des analyses CT<sub>201/40</sub> et CT<sub>141/35</sub>. Le rs11127292 (MYT1L) devient significatif dans ce niveau d'analyse avec un OR qui diminue. **Cependant, aucun génotype au sein de l'un de ces 4 SNP n'est significativement corrélé à un seuil de NFR plus bas.** Une étude chez des volontaires sains a exploré les liens entre les variations génotypiques du rs6295 et les niveaux de perceptions thermiques ainsi que les seuils de NFR, mais aucune différence concernant les seuils NFR n'a été rapportée (Lindstedt et al., 2012). De plus, le rs11127292 (MYT1L) était décrit dans la littérature comme associé à de patients SFM avec peu de comorbidités (Docampo et al., 2014b). Ces résultats confirment nos analyses. En outre, un SNP d'intérêt, le rs4796604 (HAP1), a été identifié comme ayant un lien potentiel avec la sensibilisation centrale dans le SFM, les patients porteurs du génotype AA présentant des scores significativement plus bas de seuil de NFR (Gloor et al., 2022). Nous avons évalué ce SNP dans notre population, mais ce résultat n'est pas répliqué. Cela peut s'expliquer, éventuellement, par des différences sur les critères de sélection entre les deux études (ACR 1990 pour Gloor et al., 2022) et par leur moindre prise de traitements concomitants pouvant influencer le NFR (même si nos analyses ne montrent pas d'influence de ces traitements dans notre population).

**Globalement, ces éléments indiquent qu'aucun de ces 4 SNP ne semble pouvoir être identifié comme biomarqueur de sensibilisation centrale dans notre population.**

**Enfin, d'autres SNPs ont été évalués** dans notre analyse, mais n'ont pas montré de différence significative. Notamment les SNP de la Catechol-O-Methyltransferase (COMT), pour lesquels certaines études indiquent des résultats similaires aux nôtres (Lee et al., 2015) et d'autres rapportent une association de ces SNP avec le risque de développer

un SFM (Matsuda et al., 2010; Estévez-López et al., 2018). Ou encore des SNP impliqués dans la synthèse de la dopamine, comme le rs3783641, pour lequel la littérature indique qu'il est associé à une sensibilité à la douleur diminuée dans le SFM (Kim et al., 2013). Mais également, le rs1799971 (OPRM1) qui a été décrit comme associé à des altérations de connectivité, entre des zones cérébrales, mesurées en IRMf lors de test de douleur à la pression dans le SFM (Ellerbrock et al., 2021b). Les rs1491985 (RNF123) et rs10490825 (APT2C1), identifiés récemment comme associés à la douleur chronique (Rahman et al., 2021), ne montrent pas non plus de différence dans notre analyse. Ces études avaient soit un nombre plus importants de patients (3000 à 7000), soit bien inférieur (50), parfois elles n'avaient pas sélectionné spécifiquement des patients avec un SFM (et n'utilisait donc pas les critères de classification ACR 2016), ce qui peut expliquer en partie nos différences.

**En résumé, des pistes d'intérêt dans cette partie exploratoire de gènes candidats se dégagent, mais des études complémentaires restent nécessaires. Ces éléments montrent la difficulté de répliquer des études génétiques. Le nombre de patients et le faible nombre de SNPs évalués peuvent constituer une des limites. De plus, bien que des caractéristiques de sensibilisation centrale au test objectif de NFR/RIII aient été décrites, nous n'avons identifié aucune corrélation entre les SNPs évalués et un seuil de NFR bas. Nous suggérons qu'une étude d'association à l'échelle du génome (GWAS) serait une approche plus complète et plus approfondie permettant de compléter les connaissances sur les facteurs génétiques du SFM.**

Résultats principaux des 4 études cliniques

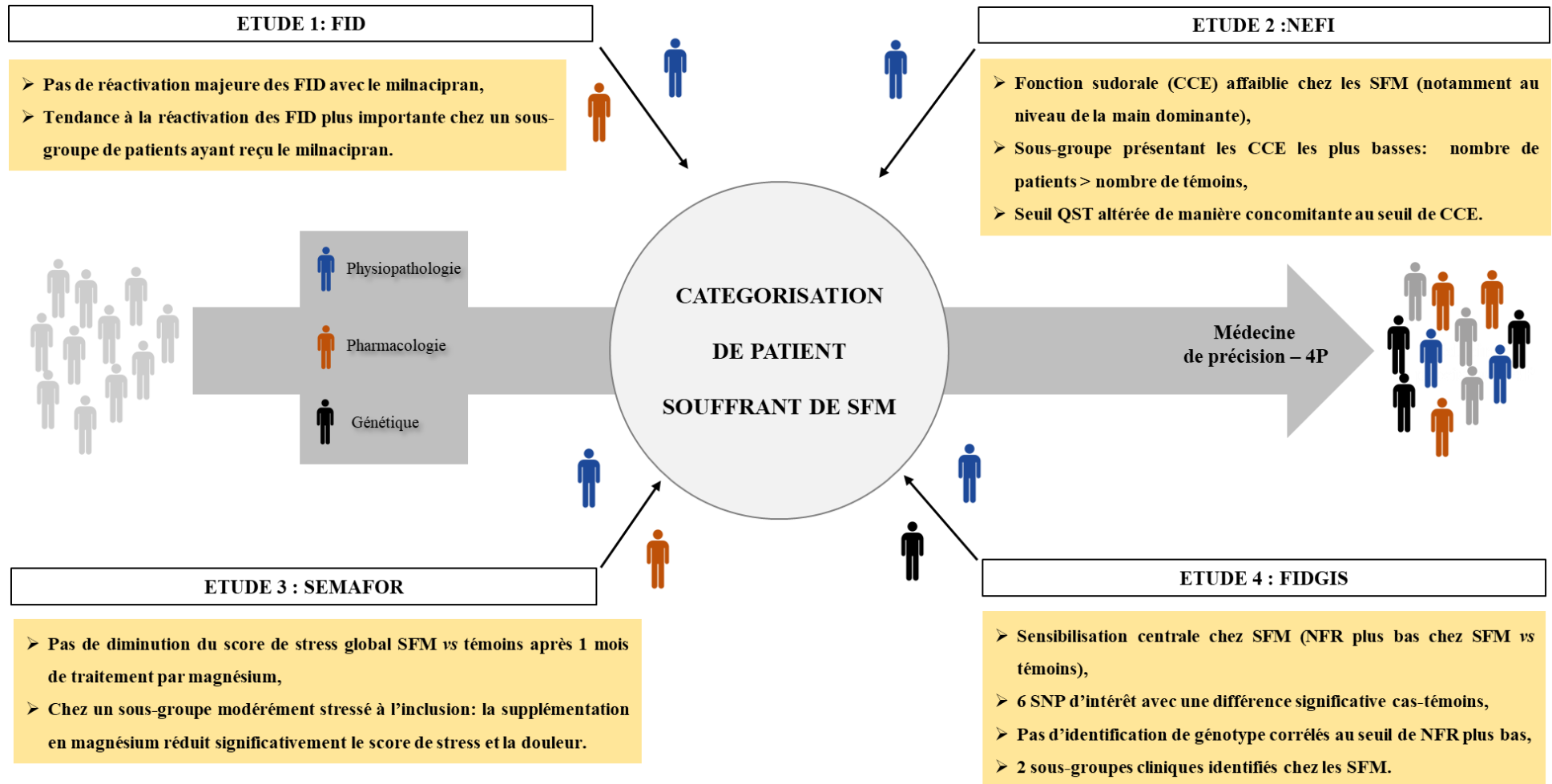



Figure 32: Résultats principaux des 4 études impliquées dans ce travail.



## ***V. DISCUSSION***



Approche	Variables	Caractéristiques		Étude
Clinique	Age	Plus élevé	Moins élevé	FIDGIS
	Historique du SFM	Plus ancien	Moins ancien	FID, NEFI, FIDGIS
	Impact du SFM (SSS /FIQ)	Moins impacté	Plus impacté	FIDGIS
	Douleur (EN, WPI, BPI/QCD)	Moins douloureux	Plus douloureux	FIDGIS
	Sensibilité à la douleur (PSQ)	Moins sensible	Plus sensible	FIDGIS
	Stress (DASS-42)	Moins de stress	Plus de stress	SEMAFOR
	Anxiété (HAD)	Pas anxieux	Anxiété certaine	FIDGIS
	Dépression (HAD)	Pas de dépression	Dépression certaine	FIDGIS
	Qualité de vie (SF-36)	Moins altérée	Plus altérée	FIDGIS
	Central Sensitization Inventory	Moins élevé	Plus élevé	FIDGIS
Expérimentale	Faisceaux Inhibiteurs descendants	Fonctionnels (profil inhibiteur)	Dysfonctionnels (profil facilitateur)	FID
	Conductance cutanée électrochimique	Moins altérée ( $\geq 66\mu\text{s}$ )	Plus altérée ( $< 66\mu\text{s}$ )	NEFI
	Nociception Flexion Reflex	Non contributif au niveau de sévérité des catégories mais seuil plus impacté chez SFM vs témoins		FIDGIS
Thérapeutique	Traitement par milnacipran	Réactivation des faisceaux inhibiteurs descendants	Pas de réactivation des faisceaux inhibiteurs descendants	FID
	Traitement par magnésium	Réduction du niveau de stress et de douleur	Pas de réduction du niveau de stress et de douleur	SEMAFOR
	Effet placebo	Moins important	Plus important	FID, SEMAFOR
	Traitements concomitants	Non contributif au niveau de sévérité des catégories		FIDGIS
Biologique	SNPs candidats	Non intégré au niveau de sévérité des catégories, mais fréquence d'expression de certains SNPs modulée chez SFM vs témoins		FIDGIS
	microARN	Séquençage en cours		FIDGIS
	Microbiote	Séquençage à venir		FIDGIS

**Figure 33: Récapitulatif des caractéristiques permettant la catégorisation de groupe de SFM.**

**Par des approches cliniques, expérimentales, thérapeutiques et biologiques, nous avons tenté de catégoriser des sous-types de patients fibromyalgiques (figure 33). Nous allons à présent discuter les résultats obtenus par ces différentes approches.**

⇒ **APPROCHE CLINIQUE**

L'analyse des données démographiques, des questionnaires de douleur ou spécifiques du SFM, des questionnaires de stress, de qualité de vie, d'anxiété / dépression, ou encore de sensibilisation centrale **montre que les patients présentant un SFM sévère** sont, comme attendu, plus douloureux, plus sensibles à la douleur, plus impactés par le SFM (score SSS et FIQ), déprimés, anxieux, avec une qualité de vie physique et mentale plus altérée, un score CSI plus élevé, sont plus jeunes et ont un historique de SFM plus récent que les patients **du groupe SFM léger**.

**Concernant l'âge des patients**, des études confirment nos résultats avec des patients plus jeunes dans un groupe présentant un SFM sévère (Vincent et al., 2014a). Cronan et al., 2002 rapportent qu'avec l'âge, les patients deviennent moins symptomatiques ou perçoivent une forme moins sévère de SFM, et que chez les patients les plus âgés interviendraient des facteurs comme leur interprétation de la douleur, le stress psychologique, les expériences antérieures, les croyances ou une plus grande réticence à signaler des symptômes douloureux (Gagliese and Melzack, 2003). Ainsi ces études suggèrent que les patients les plus jeunes seraient plus affectés émotionnellement par le diagnostic de SFM, ce qui pourrait influencer davantage les symptômes rapportés et l'état de santé général contrairement aux patients les plus âgés. D'autres équipes ne constatent pas de différence d'âge entre des groupes de sévérité distincts de SFM (de Souza et al., 2009a; Docampo et al., 2013; Yim et al., 2017).

**Un nouveau point est rapporté dans notre analyse à propos de l'ancienneté de diagnostic du SFM**, avec une contribution de cette variable à la catégorisation. La littérature n'indique pas de participation de cette variable à la sévérité du SFM (Docampo et al., 2013; Yim et al., 2017). Ces différences peuvent s'expliquer par le fait que ces études ont été réalisées dans des cohortes plus larges de patients, mais les critères de sélection étaient basés sur les ACR 1990 dans ces études.

**L'impact du SFM**, avec des scores plus élevés de FIQ et SSS dans le SFM sévère est aussi rapporté par des essais (Docampo et al., 2013; Vincent et al., 2014a; Guler et al., 2021).

Des équipes ont constitué des groupes de sévérité du SFM en s'appuyant sur le niveau du score FIQ, faisant de cet auto-questionnaire un outil de catégorisation intéressant. Le score SSS, qui prend en considération les symptômes cognitifs, est plus élevé dans notre groupe SFM sévère et confirme certaines données de la littérature où l'altération de la cognition est liée au niveau de sévérité (Docampo et al., 2013; Vincent et al., 2014a; Ranum et al., 2022), mais une étude n'a pas constaté cette corrélation (Rutledge et al., 2009).

**La majorité des travaux qui traitent de l'état douloureux** indiquent des résultats concordants à notre groupe SFM sévère, avec des niveaux plus élevés d'EN, de WPI et de sensibilité à la douleur (Docampo et al., 2013; Vincent et al., 2014a), même si le WPI n'est pas toujours indiqué, les équipes utilisant les critères ACR 1990. Dans cet axe, le nombre de « tenders points » de l'ACR 1990, qui ne sont pas intégrés dans notre catégorisation, est rapporté comme plus élevé dans les groupes de patients classés sévères et corroborent nos résultats sur l'état douloureux (Docampo et al., 2013; Yim et al., 2017). Toutefois, le niveau de douleur n'est pas considéré comme discriminant pour la catégorisation de groupes de patients SFM dans une étude (de Souza et al., 2009a). Un autre essai rapporte que la sévérité du SFM d'un groupe de patient est liée à des scores plus faibles d'acceptation de la douleur, elle-même liée à des troubles cognitifs, ce qui corrobore des éléments décrits précédemment (Martínez et al., 2021).

**Le niveau de stress** du groupe SFM sévère concorde avec ceux d'une étude où les patients avec les plus hauts scores à l'échelle « Perceived Stress Scale » étaient ceux ayant subi des maltraitances dans l'enfance. Cet élément n'a pas été évalué dans nos études, mais la littérature rapporte que les traumatismes de la maltraitance dans l'enfance peuvent participer au dysfonctionnement du système nerveux central observé (Gordon, 2021).

**Des scores d'anxiété et de dépression** similaires à notre groupe SFM sévère sont rapportés par la littérature, en utilisant également l'outil HAD (Docampo et al., 2013), ou d'autres questionnaires d'anxiété comme le « General Anxiety Disorder-7 » ou le « State Trait Anxiety Inventory » et de dépression comme le « Beck Depression Inventory » (Vincent et al., 2014a; Yim et al., 2017). Quel que soit l'outil, la sévérité du SFM la plus importante est toujours liée aux scores les plus élevés. Toutefois, dans notre groupe SFM léger, les patients présentent des scores HAD qui les classent comme « non anxieux » et « non dépressifs », contrairement à la littérature qui indique une symptomatologie « douteuse » pour les patients avec la sévérité de SFM la plus basse (Docampo et al., 2013).

de Souza et al., 2009a rapportent que les données d'anxiété et de dépression sont des éléments essentiels à la catégorisation de patient SFM.

**L'altération de la qualité de vie** est également décrite dans la littérature pour le SFM sévère avec des scores similaires au SF-36 pour la composante physique et mentale (Vincent et al., 2014a). Les scores du groupe SFM léger sont également de même ordre que dans une étude (Docampo et al., 2013). À l'opposé, un essai ne retrouve pas de différence sur la composante physique du SF-36 entre 2 groupes de sévérité dans le SFM (de Souza et al., 2009a).

**Concernant l'évaluation clinique de sensibilisation centrale**, une étude a montré des résultats similaires chez des patients douloureux chroniques présentant des scores au CSI positifs ( $\geq 40$ ) (Tuna et al., 2018). Des liens entre les scores du CSI avec un questionnaire le « Modified Fibromyalgia Assessment Status (modFAS) » (qui inclut le nombre de zones de douleur sur la semaine passée), ou avec l'échelle « Polysymptomatic Distress Scale (PDS) » (qui permet de classer la sévérité de la maladie) ont été montrés. Les scores les plus élevés de CSI étaient corrélés significativement aux niveaux de modFAS et PDS les plus élevés. Une autre équipe rapporte qu'un score plus élevé de CSI était associé à des niveaux d'anxiété, de dépression et d'intensité de la douleur plus importants et à un âge plus jeune chez les femmes atteintes de SFM (Salaffi et al., 2022), correspondant aux caractéristiques détaillées précédemment pour le groupe SFM sévère. À l'inverse de nos résultats, les patients avec un SFM présentant un score CSI le plus élevé étaient ceux qui souffraient de douleur depuis le plus longtemps (Salaffi et al., 2022; Valera-Calero et al., 2022). Ces résultats du score CSI indiquent que cet outil est à considérer pour la catégorisation de patients SFM, la sensibilisation centrale étant l'hypothèse physiopathologique principale dans ce syndrome.

**Globalement plusieurs équipes ont proposé des sous-groupes de patients SFM.** Une équipe espagnole (Docampo et al., 2013) dans une large cohorte (1500 patients) a utilisé des données cliniques (douleur, fatigue, impact de la fibromyalgie, qualité de vie, sommeil, anxiété, dépression, etc.) et identifié 3 sous-groupes: faible symptomatologie et comorbidités (groupe 1), forte symptomatologie et comorbidités (groupe 2) et forte symptomatologie, mais faibles comorbidités (groupe 3). Une équipe coréenne a identifié quatre clusters distincts sur la base de données cliniques (Yim et al., 2017). Le groupe 1 était caractérisé par des niveaux de douleur élevés, une altération physique et mentale importante et un faible soutien social. Le groupe 2 rapportait une douleur et une altération

physique modérées, une altération mentale légère et un soutien social modéré. Le groupe 3 avait une douleur modérée, une altération physique et mentale modérée et un faible soutien social. Le groupe 4 avait des niveaux de douleur faibles, des fonctions physiques et mentales presque normales et un soutien social élevé. Une autre équipe a distingué deux groupes de patients, l'un caractérisé par les niveaux les plus bas d'anxiété, de symptômes dépressifs et de fatigue et l'autre par des niveaux élevés de douleur, de fatigue, d'anxiété et de symptômes dépressifs (de Souza et al., 2009a).

**Dans notre travail, les caractéristiques constituant les groupes SFM léger et sévère sur les données cliniques correspondent aux données de la littérature, confirmant bien que des groupes cliniques cohérents existent. Toutes les équipes n'ont pas utilisé les mêmes critères, mais les groupes constitués sont globalement homogènes, permettant d'envisager qu'un consensus sur le choix des critères cliniques à utiliser pour la constitution de groupes de patients SFM puisse être développé. Ce dernier pourrait venir supporter des stratégies thérapeutiques optimales pour chaque patient.**

### ⇒ APPROCHE EXPÉRIMENTALE

L'analyse des tests psychophysiques montre que les patients présentant un SFM sévère ont plutôt des faisceaux inhibiteurs descendants dysfonctionnels et des scores de CCE plus bas, à l'opposé du **groupe SFM léger. De plus, nous montrons que** le NFR n'est pas contributif aux groupes.

**En effet, dans l'étude FID, à l'inclusion, le statut des faisceaux inhibiteurs descendants** évalué par le test CPM était hétérogène, 40 % des patients avaient un statut « inhibiteur », 31 % un statut « neutre » et 29 % étaient « facilitateurs ». **La littérature sur les faisceaux inhibiteurs descendants** indique un pourcentage de patients avec un statut « facilitateur » (21,2 %) inférieur aux nôtres (Potvin and Marchand, 2016), soulignant une capacité de modulation de la douleur altérée de certains patients SFM de notre analyse et plaidant pour un groupe avec une sévérité plus importante. Une autre équipe a constaté que le groupe de patients SFM présentant le déficit des faisceaux inhibiteurs descendants le plus prononcé était celui avec le plus de symptômes dépressifs et avec les scores de douleur journalière les plus élevés, corroborant nos résultats (de Souza et al., 2009b). Kell et al., 2021 ont

évalué la relation entre les événements traumatiques de la vie et la fonctionnalité des faisceaux inhibiteurs descendants. Cette équipe rapporte que les patients avec une forte exposition aux événements traumatiques présentent une altération de l'inhibition descendante de la nociception, et indique donc qu'un groupe de patients peut présenter des situations pro-nociceptives via l'altération des faisceaux inhibiteurs descendants. Hurtig et al., 2001 ont identifié deux groupes de patients SFM avec des profils de réponse différents aux tests thermiques au chaud (Heat Pain Threshold / HPT) et au froid (Cold Pain Threshold / CPT). Le groupe le plus sévèrement atteint à la variable clinique des « tender points » était celui avec les scores HPT plus bas et CPT plus hauts. Aucun lien avec l'ancienneté du SFM ou avec l'intensité de la douleur n'a été montré, mais l'étude a été réalisée chez un petit effectif de patients ; toutefois cette étude indique bien que les tests psychophysiques thermiques permettent une catégorisation de patients SFM.

Cet ensemble signale que l'état des faisceaux inhibiteurs descendants à l'aide de tests thermiques et les événements traumatiques peuvent contribuer à la catégorisation.

**Lorsque l'on s'intéresse aux scores de CCE dans l'étude SEMAFOR** et aux patients présentant les scores les plus bas de CCE au Sudoscan® (<66µs), on constate que le nombre de patients est supérieur au nombre de témoins : ceci suggère la présence d'un groupe de patients avec dysfonctionnement autonome plus important et donc SFM plus sévère. Des études traitant de la **dysautonomie** indiquent que les patients SFM rapportent souvent des symptômes qui pourraient être attribuables à une dérégulation du système nerveux autonome comme des étourdissements, une intolérance aux températures chaudes ou des palpitations, une sensibilité à la lumière et aux sons, aux événements stressants, qui peuvent indiquer la présence d'une intolérance orthostatique (Vincent et al., 2014b, 2016a). De plus, des études indiquent des densités d'innervations des petites fibres périphériques altérées et une neuropathie chez certains patients SFM (Caro and Winter, 2014; Doppler et al., 2015). Le questionnaire « Composite Autonomic Symptom Score (COMPASS) » permet d'établir un score cliniquement pertinent de la gravité des symptômes autonomes et une étude a rapporté que chez des patients avec SFM, des scores plus élevés au COMPASS (indiquant une gravité des symptômes) étaient corrélés à un score FIQ plus élevé (Vincent et al., 2014b). Récemment, Aster et al., 2022 ont étudié en imagerie fonctionnelle (IRMf) deux groupes de patients SFM, l'un avec et l'autre sans neuropathie périphérique (NP). Cette étude indique que le groupe avec NP présente des altérations morphologiques et de connectivité structurelle et fonctionnelle dans des zones impliquées dans l'attention et l'évaluation des stimuli externes et internes, et que ce même groupe avait



des scores plus élevés de douleur et de FIQ. Contreras-Merino et al., 2022 indique que la réactivité cardiovasculaire peut être utilisée comme un indicateur de gravité dans la douleur chronique des patients avec SFM et des études montrent que les patients SFM présentant une réactivité plus faible de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, sont plus à même de présenter des niveaux plus élevés de stress, d'anxiété et de douleur (Thieme et al., 2006). Dans un autre axe, un essai indique que les patients présentant un stress post-traumatique dans l'enfance ont des scores au CSI plus élevés, que ce stress dans l'enfance peut se manifester à l'âge adulte par des pathologies liées à la sensibilisation centrale, et pourrait provoquer des changements neurobiologiques, affectant en particulier la régulation de l'axe HHS (Neblett et al., 2013).

L'ensemble de ces éléments conforte l'idée que des groupes de patients SFM sont plus impactés par des troubles du système nerveux autonome qui peuvent être corrélés à la sévérité du SFM. Les données de stress post-traumatique, d'évaluation du système nerveux autonome (Heart Rate Variability par exemple) ou d'imagerie fonctionnelle n'ont pas été relevées, mais pourraient constituer des variables intéressantes à obtenir dans cette population souffrant de SFM pour compléter la constitution de groupes.

**Par ailleurs, quand on observe la variable NFR de l'étude FIDGIS**, nous constatons que le niveau du seuil de NFR n'est pas contributif à la constitution des groupes SFM léger ou SFM sévère et n'a donc pas de lien avec les variables cliniques et les groupes décrits. Nous ne retrouvons pas de lien entre le SFM sévère et des scores plus bas de NFR. **Une équipe rapporte des résultats similaires** dans un essai récent ayant pour objectif d'identifier des clusters (Fernández-de-Las-Peñas et al., 2022). En effet, deux groupes de patients avec SFM présentaient des seuils similaires de douleur à la pression, mais différaient au niveau des autres variables mesurées. Notamment, dans l'un des groupes, les patientes présentaient une intensité de la douleur et une incapacité liée à la douleur plus élevée, davantage de symptômes de douleur associés à la sensibilisation centrale, des niveaux plus élevés d'hypervigilance et de catastrophisme, une moins bonne qualité du sommeil, des niveaux d'anxiété/de dépression plus élevés et une fonction physique moins bonne que les femmes de l'autre groupe. Dans le même axe, une autre étude indique que les niveaux de douleur à un test psychophysique de pression (« Pressure pain thresholds ») et le score du CSI ne sont pas corrélés (Valera-Calero et al., 2022). Enfin, dans un autre essai chez des patients rapportant une sensibilisation centrale, aucune association significative n'a été trouvée entre le score au CSI et les seuils de douleur à la pression ou de sommation temporelle (Hendriks et al., 2020).

**Globalement, ces éléments indiquent que les seuils psychophysiques peuvent être une caractéristique commune à la population souffrant de SFM, mais n’interagissent pas forcément avec des données cliniques de catégorisation du syndrome, ce qui peut expliquer notamment la non-contribution du seuil de NFR aux groupes SFM léger et sévère que nous avons déterminés.**

⇒ **APPROCHE THÉRAPEUTIQUE**

**Si l’on examine les groupes au regard des traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, le groupe de patients classé SFM sévère ne réactive pas ses faisceaux inhibiteurs descendants à l’aide du milnacipran, ne diminue pas ses niveaux de douleur et de stress à l’aide du magnésium (Mg) quand le niveau de stress initial est élevé, et présente un effet placebo plus important **contrairement au groupe SFM léger**. De plus, les classes de traitements concomitants les plus utilisés par les patients SFM ne semblent pas être contributives à la sévérité du SFM.**

**Concernant l’effet du milnacipran**, la réactivation des faisceaux inhibiteurs descendants, conduisant à une diminution de la douleur ressentie de 30 %, n’est constaté que chez 40 % des patients (Lee and Song, 2016), confirmant que tous les patients ne sont pas répondeurs, notamment les patients du groupe SFM sévère. De plus, l’amélioration de nombreux paramètres (douleur, qualité de vie, catastrophisme, fatigue, impact de la FM...) est plutôt rapportée avec l’utilisation de milnacipran 100 mg, mais après une durée d’utilisation de 4 mois contre 1 mois dans notre étude FID (Arnold et al., 2010), ce qui peut constituer une limite et une difficulté à la catégorisation dans notre travail.

**Le SFM est décrit comme un trouble lié au stress** par certains auteurs et le stress est connu comme pouvant exacerber les symptômes du SFM (Cuciureanu and Vink, 2011; Noushad et al., 2021). **L’efficacité du Mg** sur le niveau de stress et de douleur dans le groupe SFM léger (stress moins important à l’inclusion) et pas dans le groupe SFM sévère (stress plus élevé) peut s'expliquer par différents facteurs : spécificités et dosage du Mg, état différent de dérégulation de l'homéostasie. Les patients avec un SFM sont connus pour avoir une dérégulation de nombreux systèmes, et ils oscillent pour maintenir l'homéostasie lorsqu'ils sont confrontés à une surcharge de facteurs extérieurs (McEwen and Akil, 2020). Ce dérèglement de l'homéostasie peut être réduit lorsque le niveau de stress est modéré par rapport à un niveau de stress sévère. En situation de stress modéré, les patients SFM

peuvent être dans une situation de stress réversible et l'impact du Mg au niveau cellulaire et moléculaire est actif et efficace. À l'inverse, en situation de stress sévère et d'une situation allostatique plus robuste, il est plus difficile de reverser le niveau de stress et de douleur, comme dans le groupe SFM sévère traduisant, d'une part, un effet limité du Mg, la perte de la capacité de régulation homéostatique au niveau central démontré par ailleurs dans ce groupe (Morris, 1992; Ross et al., 2012; Botturi et al., 2020) et l'intérêt de la variable du stress dans la catégorisation.

**L'effet placebo a été rapporté comme important dans le SFM** (Benedetti et al., 2005). Des essais montrent que plus la durée du SFM est courte, plus l'effet placebo est fort, suggérant une perte d'effet placebo avec le temps (Kosek et al., 2017). De plus une méta-analyse a souligné qu'un effet placebo plus important était plus probable lorsque le patient présentait une sévérité de la douleur plus élevée avant traitement (Chen et al., 2017). Ces éléments vont dans le sens de nos données et caractérisent bien la sévérité de nos groupes. À l'inverse de nos résultats, d'autres études indiquent que plus l'âge des patients SFM est élevé plus l'effet placebo augmenterait, et qu'une amélioration de paramètres cliniques (douleur, impact du SFM, qualité de vie) est constatée avec un placebo (Migliorini et al., 2021), ce qui n'est pas le cas dans nos groupes. L'hétérogénéité des résultats indique que la réponse au placebo est à prendre en considération dans le travail de catégorisation.

**Les données sur les traitements concomitants apportent peu d'éléments pour la caractérisation dans notre travail**, aucune des classes de traitements concomitants évalués dans l'étude FIDGIS n'étant lié à un niveau de douleur, anxiété, dépression, qualité de vie ou sensibilisation centrale, bien que la plupart de ces scores soient altérés dans notre population. Ce résultat est paradoxal en connaissant le pourcentage de patientes traitées par des antalgiques de palier I (45 %), des antalgiques de palier II (35 %), des antidépresseurs (41 %), des anxiolytiques (32 %) de l'étude FIDGIS. Ces éléments vont dans le sens d'une revue récente, chez plus de 900 patients, qui rapporte que les patientes avec SFM sont traitées par de nombreux traitements pharmacologiques et non pharmacologiques, mais que ces patients ont une douleur toujours importante (EN=7.2±2.0), des troubles dépressifs et anxieux et ne perçoivent pas de satisfaction de leur traitement au-delà de 4/10 pour les traitements pharmacologiques et de 6/10 pour les traitements non pharmacologiques (Rico-Villademoros et al., 2020).

**Une autre approche thérapeutique**, l'activité physique, non évaluée dans notre travail, indique des résultats intéressants pour la catégorisation de patients SFM. Un essai indique

que la variation de la composition corporelle et l'amélioration des capacités physiques font régresser l'intensité de la douleur (mesure par l'EN) et l'impact du SFM (mesuré par le FIQ) (Correa-Rodríguez et al., 2019). Toutefois, une équipe n'a pas montré d'amélioration de ces variables après un programme de 3 mois d'activité physique chez des patients SFM (Sauch Valmaña et al., 2020). Dans une étude menée au PCI/CIC, il a été montré que les patients SFM étaient significativement moins actifs physiquement (mesuré par l'outil « International Physical Activity Questionnaire / IPAQ) que la population française et européenne (Martin et al., 2016). Ces éléments hétérogènes autour de l'activité physique peuvent avoir un intérêt dans la catégorisation, surtout lorsque nous faisons le lien avec les recommandations de l'EULAR ou de l'expertise Inserm qui placent l'activité physique en tête de la prise en charge (Macfarlane et al., 2017; Inserm, 2020).

### ⇒ APPROCHE BIOLOGIQUE

Les résultats génétiques d'exploration des SNP n'ont pas été intégrés dans la catégorisation de sévérité dans ce travail. Des pistes d'intérêts autour des récepteurs à la substance P, des gènes du TNF-alpha, IL-10, FAAH, HTR1A, MYT1L viennent compléter les connaissances sur quelques polymorphismes, mais des analyses et études complémentaires restent nécessaires. En effet, bien que des caractéristiques de sensibilisation centrale, avec le test NFR, soient bien montrées dans notre population SFM dans l'étude FIDGIS, aucun génotype particulier au sein des SNP modulés significativement entre SFM et témoins n'est lié à un niveau de NFR plus bas. En outre, le NFR ne semble pas contributif à la sévérité de nos groupes SFM. Une équipe a essayé de **déterminer chez 400 patients SFM**, des sous-groupes en fonction de biomarqueurs génétiques. Seul le SNP rs6454674 (CNR1, cannabinoïd receptor 1 gene) semble corrélé au SFM dans un groupe de patients plus dépressif (Gerra et al., 2021). Des études tentent d'identifier des biomarqueurs génétiques de sévérité du SFM et d'effectuer des liens avec l'imagerie fonctionnelle. Kosek et al., 2016b rapportent un lien entre une fréquence allélique plus importante du rs6971 (translocator protein / TSPO), qui est impliqué dans la transmission synaptique, et la sévérité de la douleur. De plus, ce même groupe avait une connectivité fonctionnelle en IRMf dans les zones impliquées dans le traitement de la douleur plus prononcée. Ovrom et al., 2023 indiquent les polymorphismes présentant un intérêt dans la catégorisation du SFM : le rs4680 (COMT) serait lié à des niveaux de douleur plus élevés et à la sévérité des symptômes associés au SFM, le rs395357 (TRPV3) à la sévérité des symptômes de fatigue

et à la santé mentale. Le rs4680 et le rs6971 ont été évalués dans notre étude gène-candidat, et aucune différence significative par rapport aux témoins n'a pu être montrée. Le fait de disposer d'une étude gène candidat constitue une limite de notre évaluation. Nous suggérons qu'une étude d'association à l'échelle du génome (GWAS) pourrait être plus complète pour un travail de catégorisation. Toutefois, certains auteurs indiquent que cette technique génétique reste discutable et que le séquençage complet permettrait d'obtenir plus d'informations, et ce afin d'améliorer nos connaissances et de parvenir à établir des liens plus solides entre le génotype et la construction d'un phénotype (Jordan, 2009).

**D'autres pistes biologiques, comme les microARN** peuvent bénéficier à la catégorisation. Sommer et al., 2018 ont rapporté que la famille des micro-ARN-103a/107 est corrélée avec la pro-inflammation et la sévérité de la douleur. Akaslan et al., 2021 indiquent que les niveaux plasmatiques de micro-ARN-320a, micro-ARN-320b et micro-ARN-142-3p sont corrélés à la sévérité du score FIQ et SF-36 (physique et mental). **Les données de séquençage des microARN**, et les données d'analyse du microbiote pourront constituer des éléments biologiques d'intérêt qui viendront compléter nos résultats et, si possible, enrichir les données contributives à nos groupes SFM léger et SFM sévère.

**Des biomarqueurs**, non mesurés dans notre travail, ont été évalués avec des objectifs de catégorisation. Dans l'axe des recherches évaluant le dysfonctionnement mitochondrial et le stress oxydatif dans le SFM, une équipe indique une activité enzymatique réduite de la catalase, de la glutathion peroxydase et de la glutathion réductase chez les patients SFM par rapport aux témoins. De plus, les patients avec un stress oxydatif accru présentaient des symptômes liés à la FM plus graves (Fatima et al., 2017). Une autre équipe, a travaillé sur la piste d'une hormone, la leptine, qui pourrait avoir une action sur l'axe HHS connu comme altéré dans le SFM, avec une corrélation significative entre des concentrations sériques de leptine inférieures et une diminution de la gravité des symptômes chez les patients SFM (Achenbach et al., 2022). Enfin, une revue récente indique que les approches d'imagerie, qui restent hétérogènes, pourront participer dans le futur à la validation de nouveaux biomarqueurs qui pourraient ensuite être appliqués à la pratique clinique (Ricci et al., 2022).

**Globalement, de nombreuses variables nous ont permis de catégoriser les patients SFM en fonction de la sévérité. Ce travail nous indique que les données cliniques sont plus contributives à la catégorisation du SFM que les données psychophysiques. Les données sur les approches thérapeutiques restent hétérogènes et des éléments biologiques manquent encore pour confirmer la catégorisation de groupe, car aucun biomarqueur n'a été validé à ce jour. Toutefois, l'ensemble des quatre études rapportées montre bien l'intérêt de combiner des facteurs cliniques, psychologiques, biologiques et des mesures psychophysiques pour identifier des groupes de patients atteints de SFM.**

**Des limites à notre travail existent : les tailles d'échantillons, les évaluations cliniques et psychophysiques étaient différentes ainsi que les objectifs des études qui exploraient différentes hypothèses physiopathologiques. De plus, le manque de données longitudinales est à considérer, car le SFM est certes hétérogène entre les patients, mais des variabilités chez un même patient et dans le temps sont rapportées par la littérature (Bartley et al., 2018). Enfin, la catégorisation de « SFM léger » et « SFM sévère » peut être sujette à controverse, car les patients catégorisés avec un « SFM léger » présentent des scores de douleur, de sensibilité à la douleur, de stress, de qualité de vie, de sensibilisation centrale certes plus faibles que la catégorie « SFM sévère », mais restent à des niveaux pathologiques par rapport à des volontaires sains. Afin d'avancer sur une catégorisation plus fine des patients, l'identification de facteurs prédictifs de SFM à travers un suivi longitudinal est nécessaire, et ce, afin d'appliquer les principes de la médecine 4P (Prédictive, Personnalisée, Préventive, Participative) au SFM.**

## ***VI. PERSPECTIVES***



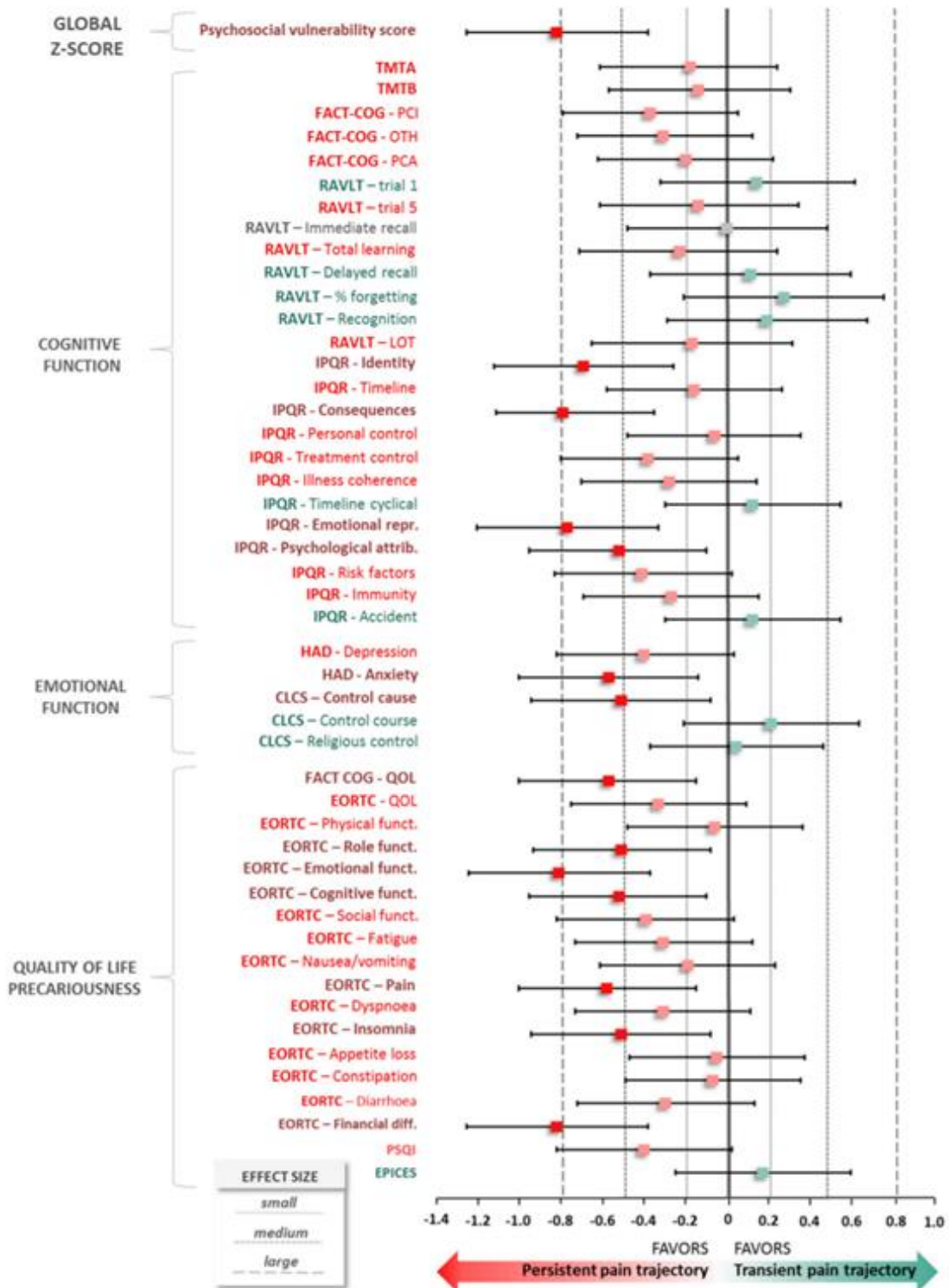


Figure 34: Exemple de Z-Score, extrait de (Voute et al., 2020)

**Plusieurs perspectives de travail sont envisagées.**

Il sera intéressant de connaître l'évolution de ces groupes de patients et d'identifier des facteurs prédictifs. Un **score prédictif (Z-Score)** du développement de la sévérité du SFM, comme déjà réalisé par notre équipe dans une autre thématique (figure 34) pourra être calculé.

L'objectif en premier lieu sera d'étudier l'évolution chronologique des patients SFM, et de savoir s'il existe une aggravation vers une plus grande sévérité. En particulier, le groupe SFM sévère sera suivi et une analyse sera effectuée en lien avec les résultats de l'étude OKAPI de notre équipe. Dans cette étude, les patients SFM souffrant de douleur réfractaire à tout traitement étaient également faibles répondeurs à la kétamine (Voute et al., 2023). Ainsi, une étude de re-test sera effectuée pour les patients suivis dans nos études à 2 ans et 3 ans, en évaluant les données cliniques : douleur, caractère nociplastique des douleurs (avec l'algorithme décisionnel de douleur nociplastisque ou le questionnaire NFF), sensibilité à la douleur, impact du SFM, qualité de vie, anxiété et dépression, sensibilisation centrale, et en ajoutant des variables non mesurées jusqu'ici comme l'activité physique, le catastrophisme, le soutien social.

**D'autres variables restent encore à intégrer dans notre modèle de catégorisation**, en ajoutant notamment les données génétiques de l'étude exploratoire gène candidat et des analyses complémentaires avec une GWAS qui nous apporterait plus d'éléments. De plus, l'analyse des micro-ARN par séquençage est en cours de réalisation pour la population de l'étude FIDGIS et viendra compléter nos résultats. Enfin, une prochaine collaboration devrait nous permettre d'exploiter la biobanque de microbiote prélevé chez les participants de l'étude.

**De nombreux autres paramètres ont été étudiés** et n'ont pas encore été analysés. La sensibilité au son et à la lumière en fait partie et des études indiquent que les patients SFM ne sont pas seulement sensibles à la douleur, mais également à ce type de stimuli (Martenson et al., 2016; Staud et al., 2021). Ces données seront explorées et intégrées à notre travail de catégorisation.

**Ce travail s'est déroulé pendant la crise sanitaire internationale de la COVID-19** et une augmentation du nombre de patients souffrant de douleur chronique nociplastique est possible dans les années à venir en considérant les populations qui ont subi des effets psychologiques, sociaux et économiques (Clauw et al., 2020). De plus, une étude récente constate une prévalence plus importante de SFM chez les patients convalescents de la COVID-19 (Savin et al., 2023). Notre prochaine étude pourrait nous permettre de définir des facteurs prédictifs d'évolution du SFM, en lien avec la COVID-19, pour une diffusion à la communauté médicale et scientifique et permettre de maintenir les patients à un stade de SFM léger, ceci en réduisant l'errance médicale qui touche ces patients (de Souza et al., 2009a), dans un contexte international propice à une évolution de prévalence du SFM.

**Enfin, concernant la valorisation de cette thèse**, les résultats de l'étude FIDGIS sont en cours de soumission pour publication dans un journal international. La variabilité des critères de classification ACR dans notre population, les traitements concomitants, la sensibilité à la lumière et au son feront également l'objet de plusieurs publications.

***VII. BIBLIOGRAPHIE***

- Ablin, J.N., Bar-Shira, A., Yaron, M., Orr-Urtreger, A., 2009. Candidate-gene approach in fibromyalgia syndrome: association analysis of the genes encoding substance P receptor, dopamine transporter and alpha1-antitrypsin. *Clin. Exp. Rheumatol.* 27, S33-38.
- Achenbach, J., Rhein, M., Glahn, A., Frieling, H., Karst, M., 2022. Leptin promoter methylation in female patients with painful multisomatoform disorder and chronic widespread pain. *Clin. Epigenetics* 14, 13.  
<https://doi.org/10.1186/s13148-022-01235-5>
- Adler, G.K., Geenen, R., 2005. Hypothalamic-pituitary-adrenal and autonomic nervous system functioning in fibromyalgia. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 31, 187–202, xi. <https://doi.org/10.1016/j.rdc.2004.10.002>
- Affleck, G., Urrows, S., Tennen, H., Higgins, P., Abeles, M., 1996. Sequential daily relations of sleep, pain intensity, and attention to pain among women with fibromyalgia. *Pain* 68, 363–368. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(96\)03226-5](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(96)03226-5)
- Aguglia, A., Salvi, V., Maina, G., Rossetto, I., Aguglia, E., 2011. Fibromyalgia syndrome and depressive symptoms: comorbidity and clinical correlates. *J. Affect. Disord.* 128, 262–266. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2010.07.004>
- Akaslan, E., Güvener, O., Görür, A., Çelikcan, D.H., Tamer, L., Biçer, A., 2021. The plasma microRNA levels and their relationship with the general health and functional status in female patients with fibromyalgia syndrome. *Arch. Rheumatol.* 36, 482–492. <https://doi.org/10.46497/ArchRheumatol.2022.8363>
- Alciati, A., Nucera, V., Masala, I.F., Giallanza, M., La Corte, L., Giorgi, V., Sarzi-Puttini, P., Atzeni, F., 2021. One year in review 2021: fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 39, 3–12. <https://doi.org/10.55563/clinexprheumatol/gz4i3i>
- Al-Nimer, M.S.M., Mohammad, T.A.M., Alsakeni, R.A., 2018. Serum levels of serotonin as a biomarker of newly diagnosed fibromyalgia in women: Its relation to the platelet indices. *J. Res. Med. Sci. Off. J. Isfahan Univ. Med. Sci.* 23, 71. [https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS\\_859\\_17](https://doi.org/10.4103/jrms.JRMS_859_17)
- Alok, R., Das, S.K., Agarwal, G.G., Salwahan, L., Srivastava, R., 2011. Relationship of severity of depression, anxiety and stress with severity of fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 29, S70-72.
- Álvarez-Gallardo, I.C., Carbonell-Baeza, A., Segura-Jiménez, V., Soriano-Maldonado, A., Intemann, T., Aparicio, V.A., Estévez-López, F., Camiletti-Moirón, D., Herrador-Colmenero, M., Ruiz, J.R., Delgado-Fernández, M., Ortega, F.B., 2017. Physical fitness reference standards in fibromyalgia: The al-Ándalus project. *Scand. J. Med. Sci. Sports* 27, 1477–1488. <https://doi.org/10.1111/sms.12741>
- Amiri, M., Rhudy, J., Masani, K., Kumbhare, D., 2021. Fibromyalgia and Nociceptive Flexion Reflex (NFR) Threshold: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Identification of a Possible Source of Heterogeneity. *J. Pain Res.* 14, 1653–1665. <https://doi.org/10.2147/JPR.S306403>
- Andrade, A., Vilarino, G.T., Sieczkowska, S.M., Coimbra, D.R., Bevilacqua, G.G., Steffens, R. de A.K., 2020. The relationship between sleep quality and fibromyalgia symptoms. *J. Health Psychol.* 25, 1176–1186. <https://doi.org/10.1177/1359105317751615>
- Aouizerat, B.E., Dodd, M., Lee, K., West, C., Paul, S.M., Cooper, B.A., Wara, W., Swift, P., Dunn, L.B., Miaskowski, C., 2009. Preliminary evidence of a genetic association between tumor necrosis factor alpha and the severity of sleep disturbance and morning fatigue. *Biol. Res. Nurs.* 11, 27–41. <https://doi.org/10.1177/1099800409333871>

- Aparicio, V., Ortega, F., Carbonell-Baeza, A., Cuevas-Toro, A., Delgado-Fernández, M., Ruiz, J., 2013. Anxiety, depression and fibromyalgia pain and severity. *Behav. Psychol. Conduct.* 21, 381–192.
- Arendt-Nielsen, L., Morlion, B., Perrot, S., Dahan, A., Dickenson, A., Kress, H.G., Wells, C., Bouhassira, D., Drewes, A.M., 2018. Assessment and manifestation of central sensitisation across different chronic pain conditions. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 22, 216–241. <https://doi.org/10.1002/ejp.1140>
- Arnold, L.M., Bennett, R.M., Crofford, L.J., Dean, L.E., Clauw, D.J., Goldenberg, D.L., Fitzcharles, M.-A., Paiva, E.S., Staud, R., Sarzi-Puttini, P., Buskila, D., Macfarlane, G.J., 2019. AAPT Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J. Pain* 20, 611–628. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2018.10.008>
- Arnold, L.M., Choy, E., Clauw, D.J., Goldenberg, D.L., Harris, R.E., Helfenstein, M., Jensen, T.S., Noguchi, K., Silverman, S.L., Ushida, T., Wang, G., 2016. Fibromyalgia and Chronic Pain Syndromes: A White Paper Detailing Current Challenges in the Field. *Clin. J. Pain* 32, 737–746. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000354>
- Arnold, L.M., Fan, J., Russell, I.J., Yunus, M.B., Khan, M.A., Kushner, I., Olson, J.M., Iyengar, S.K., 2013. The fibromyalgia family study: a genome-wide linkage scan study. *Arthritis Rheum.* 65, 1122–1128. <https://doi.org/10.1002/art.37842>
- Arnold, L.M., Gendreau, R.M., Palmer, R.H., Gendreau, J.F., Wang, Y., 2010. Efficacy and safety of milnacipran 100 mg/day in patients with fibromyalgia: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 62, 2745–2756. <https://doi.org/10.1002/art.27559>
- Arnold, L.M., Hudson, J.I., Hess, E.V., Ware, A.E., Fritz, D.A., Auchenbach, M.B., Starck, L.O., Keck, P.E., 2004. Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 50, 944–952. <https://doi.org/10.1002/art.20042>
- Assis, S., Marques, C.R., Silva, T.M., Costa, R.S., Alcantara-Neves, N.M., Barreto, M.L., Barnes, K.C., Figueiredo, C.A., 2014. IL10 single nucleotide polymorphisms are related to upregulation of constitutive IL-10 production and susceptibility to *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 19, 168–173. <https://doi.org/10.1111/hel.12119>
- Aster, H.-C., Evdokimov, D., Braun, A., Üçeyler, N., Kampf, T., Pham, M., Homola, G.A., Sommer, C., 2022. CNS imaging characteristics in fibromyalgia patients with and without peripheral nerve involvement. *Sci. Rep.* 12, 6707. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-10489-1>
- Banic, B., Petersen-Felix, S., Andersen, O.K., Radanov, B.P., Villiger, P.M., Arendt-Nielsen, L., Curatolo, M., 2004. Evidence for spinal cord hypersensitivity in chronic pain after whiplash injury and in fibromyalgia. *Pain* 107, 7–15. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2003.05.001>
- Bannwarth, B., Blotman, F., Roué-Le Lay, K., Caubère, J.-P., André, E., Taïeb, C., 2009. Fibromyalgia syndrome in the general population of France: a prevalence study. *Joint Bone Spine* 76, 184–187. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2008.06.002>
- Baral, P., Udit, S., Chiu, I.M., 2019. Pain and immunity: implications for host defence. *Nat. Rev. Immunol.* 19, 433–447. <https://doi.org/10.1038/s41577-019-0147-2>
- Bartley, E.J., Robinson, M.E., Staud, R., 2018. Pain and fatigue variability patterns distinguish subgroups of fibromyalgia patients. *J. Pain* 19, 372–381. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.11.014>
- Belfer, I., Wu, T., Kingman, A., Krishnaraju, R.K., Goldman, D., Max, M.B., 2004. Candidate gene studies of human pain mechanisms: methods for optimizing choice of polymorphisms and sample size. *Anesthesiology* 100, 1562–1572. <https://doi.org/10.1097/00000542-200406000-00032>

- Benedetti, F., Mayberg, H.S., Wager, T.D., Stohler, C.S., Zubieta, J.-K., 2005. Neurobiological Mechanisms of the Placebo Effect. *J. Neurosci.* 25, 10390–10402. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3458-05.2005>
- Bennet, R., Jones, K., Hoffman, J., 2012. A Comparison of the Nociceptive Flexion Reflex, Pressure Algometry and Summated Widespread Pain in the Diagnosis of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.*
- Bennett, R.M., Friend, R., Jones, K.D., Ward, R., Han, B.K., Ross, R.L., 2009. The Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQR): validation and psychometric properties. *Arthritis Res. Ther.* 11, R120. <https://doi.org/10.1186/ar2783>
- Bennett, R.M., Friend, R., Marcus, D., Bernstein, C., Han, B.K., Yachoui, R., Deodhar, A., Kaell, A., Bonafede, P., Chino, A., Jones, K.D., 2014. Criteria for the diagnosis of fibromyalgia: validation of the modified 2010 preliminary American College of Rheumatology criteria and the development of alternative criteria. *Arthritis Care Res.* 66, 1364–1373. <https://doi.org/10.1002/acr.22301>
- Berman, M., 2022. ACR Convergence 2022 Abstract Supplement. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* 74 Suppl 9. <https://doi.org/10.1002/art.42355>
- Böhm, R., Westermann, P., Gleim, M., Cascorbi, I., Gruenewald, M., Herdegen, T., Ohnesorge, H., 2021. High-dose spironolactone lacks effectiveness in treatment of fibromyalgia (RCT). *Eur. J. Pain* 25, 1739–1750. <https://doi.org/10.1002/ejp.1784>
- Borchers, A.T., Gershwin, M.E., 2015. Fibromyalgia: A Critical and Comprehensive Review. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 49, 100–151. <https://doi.org/10.1007/s12016-015-8509-4>
- Botturi, A., Ciappolino, V., Delvecchio, G., Boscutti, A., Viscardi, B., Brambilla, P., 2020. The Role and the Effect of Magnesium in Mental Disorders: A Systematic Review. *Nutrients* 12, E1661. <https://doi.org/10.3390/nu12061661>
- Bradley, L.A., 2009. Pathophysiology of fibromyalgia. *Am. J. Med.* 122, S22-30. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.008>
- Braga, M., Lara-Armi, F.F., Neves, J.S.F., Rocha-Loures, M.A., Terron-Monich, M. de S., Bahls-Pinto, L.D., de Lima Neto, Q.A., Zacarias, J.M.V., Sell, A.M., Visentainer, J.E.L., 2021. Influence of IL10 (rs1800896) Polymorphism and TNF- $\alpha$ , IL-10, IL-17A, and IL-17F Serum Levels in Ankylosing Spondylitis. *Front. Immunol.* 12, 653611. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.653611>
- Burckhardt, C.S., Clark, S.R., Bennett, R.M., 1991. The fibromyalgia impact questionnaire: development and validation. *J. Rheumatol.* 18, 728–733.
- Cagnie, B., Coppieters, I., Denecker, S., Six, J., Danneels, L., Meeus, M., 2014. Central sensitization in fibromyalgia? A systematic review on structural and functional brain MRI. *Semin. Arthritis Rheum.* 44, 68–75. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2014.01.001>
- Cajanus, K., Holmström, E.J., Wessman, M., Anttila, V., Kaunisto, M.A., Kalso, E., 2016. Effect of endocannabinoid degradation on pain: role of FAAH polymorphisms in experimental and postoperative pain in women treated for breast cancer. *Pain* 157, 361–369. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000398>
- Calandre, E.P., Navajas-Rojas, M.A., Ballesteros, J., Garcia-Carrillo, J., Garcia-Leiva, J.M., Rico-Villademoros, F., 2015. Suicidal ideation in patients with fibromyalgia: a cross-sectional study. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 15, 168–174. <https://doi.org/10.1111/papr.12164>
- Caro, X.J., Winter, E.F., 2014. Evidence of abnormal epidermal nerve fiber density in fibromyalgia: clinical and immunologic implications. *Arthritis Rheumatol. Hoboken NJ* 66, 1945–1954. <https://doi.org/10.1002/art.38662>



- Celepkoğlu, T., Gamze Erten Bucaktepe, P., Yılmaz, A., Pervane, V.D., Batmaz, I., Sariyıldız, M.A., 2021. Assessment of quality of life, anxiety, depression, and sleep quality in women with fibromyalgia and their spouses. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 25, 4506–4513. [https://doi.org/10.26355/eurrev\\_202107\\_26242](https://doi.org/10.26355/eurrev_202107_26242)
- Chen, X., Zou, K., Abdullah, N., Whiteside, N., Sarmanova, A., Doherty, M., Zhang, W., 2017. The placebo effect and its determinants in fibromyalgia: meta-analysis of randomised controlled trials. *Clin. Rheumatol.* 36, 1623–1630. <https://doi.org/10.1007/s10067-017-3595-8>
- Cigdem Karacay, B., Sahbaz, T., Medin Ceylan, C., 2023. The vicious cycle of physical inactivity, fatigue and kinesiophobia in patients with fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 74. <https://doi.org/10.4081/reumatismo.2022.1502>
- Clauw, D.J., 2014. Fibromyalgia: a clinical review. *JAMA* 311, 1547–1555. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.3266>
- Clauw, D.J., 2009. Fibromyalgia: an overview. *Am. J. Med.* 122, S3–S13. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2009.09.006>
- Clauw, D.J., Häuser, W., Cohen, S.P., Fitzcharles, M.-A., 2020. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain* 161, 1694–1697. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001950>
- Cleeland, C.S., Ryan, K.M., 1994. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore* 23, 129–138.
- Clos-Garcia, M., Andrés-Marin, N., Fernández-Eulate, G., Abecia, L., Lavín, J.L., van Liempd, S., Cabrera, D., Royo, F., Valero, A., Errazquin, N., Vega, M.C.G., Govillard, L., Tackett, M.R., Tejada, G., González, E., Anguita, J., Bujanda, L., Orcasitas, A.M.C., Aransay, A.M., Maíz, O., López de Munain, A., Falcón-Pérez, J.M., 2019. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. *EBioMedicine* 46, 499–511. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.07.031>
- Collin, S.M., Bakken, I.J., Nazareth, I., Crawley, E., White, P.D., 2017. Trends in the incidence of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia in the UK, 2001-2013: a Clinical Practice Research Datalink study. *J. R. Soc. Med.* 110, 231–244. <https://doi.org/10.1177/0141076817702530>
- Conrath, M., Van Steenwinckel, J., 2009. Rôle du récepteur 5-HT<sub>2A</sub> de la sérotonine dans la douleur neuropathique périphérique. *Douleurs Eval. - Diagn. - Trait.* 10, 127–135. <https://doi.org/10.1016/j.douler.2009.04.002>
- Contreras-Merino, A.M., Davydov, D.M., Galvez-Sánchez, C.M., Reyes Del Paso, G.A., 2022. Blunted short-term autonomic cardiovascular reactivity to orthostatic and clinostatic challenges in fibromyalgia as an indicator of the severity of chronic pain. *Int. J. Psychophysiol. Off. J. Int. Organ. Psychophysiol.* 175, 61–70. <https://doi.org/10.1016/j.ijpsycho.2022.03.001>
- Correa-Rodríguez, M., El Mansouri-Yachou, J., Casas-Barragán, A., Molina, F., Rueda-Medina, B., Aguilar-Ferrándiz, M.E., 2019. The Association of Body Mass Index and Body Composition with Pain, Disease Activity, Fatigue, Sleep and Anxiety in Women with Fibromyalgia. *Nutrients* 11, 1193. <https://doi.org/10.3390/nu11051193>
- Cronan, T.A., Serber, E.R., Walen, H.R., Jaffe, M., 2002. The influence of age on fibromyalgia symptoms. *J. Aging Health* 14, 370–384. <https://doi.org/10.1177/08964302014003004>
- Cuciureanu, M.D., Vink, R., 2011. Magnesium and stress, in: Vink, R., Nechifor, M. (Eds.), *Magnesium in the Central Nervous System*. University of Adelaide Press, Adelaide (AU).

- da Silveira Alves, C.F., Caumo, W., Silvestri, J.M., Zortea, M., Dos Santos, V.S., Cardoso, D.F., Regner, A., de Souza, A.H., Simon, D., 2020. Pain catastrophizing is associated with the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor in fibromyalgia. *Adv. Rheumatol. Lond. Engl.* 60, 39. <https://doi.org/10.1186/s42358-020-00141-9>
- D'Agnelli, S., Arendt-Nielsen, L., Gerra, M.C., Zatorri, K., Boggiani, L., Baciarello, M., Bignami, E., 2019. Fibromyalgia: Genetics and epigenetics insights may provide the basis for the development of diagnostic biomarkers. *Mol. Pain* 15, 1744806918819944. <https://doi.org/10.1177/1744806918819944>
- Dai, Z.-M., Zhang, T.-S., Lin, S., Zhang, W.-G., Liu, J., Cao, X.-M., Li, H.-B., Wang, M., Liu, X.-H., Liu, K., Li, S.-L., Dai, Z.-J., 2016. Role of IL-17A rs2275913 and IL-17F rs763780 polymorphisms in risk of cancer development: an updated meta-analysis. *Sci. Rep.* 6, 20439. <https://doi.org/10.1038/srep20439>
- de Gier, M., Peters, M.L., Vlaeyen, J.W.S., 2003. Fear of pain, physical performance, and attentional processes in patients with fibromyalgia. *Pain* 104, 121–130. [https://doi.org/10.1016/s0304-3959\(02\)00487-6](https://doi.org/10.1016/s0304-3959(02)00487-6)
- de Souza, J.B., Goffaux, P., Julien, N., Potvin, S., Charest, J., Marchand, S., 2009a. Fibromyalgia subgroups: profiling distinct subgroups using the Fibromyalgia Impact Questionnaire. A preliminary study. *Rheumatol. Int.* 29, 509–515. <https://doi.org/10.1007/s00296-008-0722-5>
- de Souza, J.B., Potvin, S., Goffaux, P., Charest, J., Marchand, S., 2009b. The deficit of pain inhibition in fibromyalgia is more pronounced in patients with comorbid depressive symptoms. *Clin. J. Pain* 25, 123–127. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318183cfa4>
- Desmeules, J., Chabert, J., Rebsamen, M., Rapiti, E., Pigué, V., Besson, M., Dayer, P., Cedraschi, C., 2014. Central Pain Sensitization, COMT Val158Met Polymorphism, and Emotional Factors in Fibromyalgia. *J. Pain* 15, 129–135. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.10.004>
- Desmeules, J.A., Cedraschi, C., Rapiti, E., Baumgartner, E., Finckh, A., Cohen, P., Dayer, P., Vischer, T.L., 2003. Neurophysiologic evidence for a central sensitization in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 48, 1420–1429. <https://doi.org/10.1002/art.10893>
- Diatchenko, L., Anderson, A.D., Slade, G.D., Fillingim, R.B., Shabalina, S.A., Higgins, T.J., Sama, S., Belfer, I., Goldman, D., Max, M.B., Weir, B.S., Maixner, W., 2006. Three major haplotypes of the beta2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder. *Am. J. Med. Genet. Part B Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.* 141B, 449–462. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.30324>
- Diatchenko, L., Slade, G.D., Nackley, A.G., Bhalang, K., Sigurdsson, A., Belfer, I., Goldman, D., Xu, K., Shabalina, S.A., Shagin, D., Max, M.B., Makarov, S.S., Maixner, W., 2005. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum. Mol. Genet.* 14, 135–143. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi013>
- Docampo, E., Collado, A., Escaramís, G., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Rabionet, R., Estivill, X., 2013. Cluster Analysis of Clinical Data Identifies Fibromyalgia Subgroups. *PLOS ONE* 8, e74873. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074873>
- Docampo, E., Escaramís, G., Gratacòs, M., Villatoro, S., Puig, A., Kogevinas, M., Collado, A., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Estivill, X., Rabionet, R., 2014a. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy

- number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain* 155, 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.016>
- Docampo, E., Escaramís, G., Gratacòs, M., Villatoro, S., Puig, A., Kogevinas, M., Collado, A., Carbonell, J., Rivera, J., Vidal, J., Alegre, J., Estivill, X., Rabionet, R., 2014b. Genome-wide analysis of single nucleotide polymorphisms and copy number variants in fibromyalgia suggest a role for the central nervous system. *Pain* 155, 1102–1109. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.02.016>
- Doppler, K., Rittner, H.L., Deckart, M., Sommer, C., 2015. Reduced dermal nerve fiber diameter in skin biopsies of patients with fibromyalgia. *Pain* 156, 2319–2325. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000285>
- Ellerbrock, I., Sandström, A., Tour, J., Fanton, S., Kadetoff, D., Schalling, M., Jensen, K.B., Sitnikov, R., Kosek, E., 2021a. Serotonergic gene-to-gene interaction is associated with mood and GABA concentrations but not with pain-related cerebral processing in fibromyalgia subjects and healthy controls. *Mol. Brain* 14, 81. <https://doi.org/10.1186/s13041-021-00789-4>
- Ellerbrock, I., Sandström, A., Tour, J., Kadetoff, D., Schalling, M., Jensen, K.B., Kosek, E., 2021b. Polymorphisms of the  $\mu$ -opioid receptor gene influence cerebral pain processing in fibromyalgia. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 25, 398–414. <https://doi.org/10.1002/ejp.1680>
- Estévez-López, F., Camiletti-Moirón, D., Aparicio, V.A., Segura-Jiménez, V., Álvarez-Gallardo, I.C., Soriano-Maldonado, A., Borges-Cosic, M., Acosta-Manzano, P., Geenen, R., Delgado-Fernández, M., Martínez-González, L.J., Ruiz, J.R., Álvarez-Cubero, M.J., 2018. Identification of candidate genes associated with fibromyalgia susceptibility in southern Spanish women: the al-Ándalus project. *J. Transl. Med.* 16, 43. <https://doi.org/10.1186/s12967-018-1416-8>
- Fanton, S., Sandström, A., Tour, J., Kadetoff, D., Schalling, M., Jensen, K.B., Sitnikov, R., Ellerbrock, I., Kosek, E., 2022. The translocator protein gene is associated with endogenous pain modulation and the balance between glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid in fibromyalgia and healthy subjects: a multimodal neuroimaging study. *Pain* 163, 274–286. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002309>
- Fatima, G., Das, S.K., Mahdi, A.A., 2017. Some oxidative and antioxidative parameters and their relationship with clinical symptoms in women with fibromyalgia syndrome. *Int. J. Rheum. Dis.* 20, 39–45. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.12550>
- Feng, Q., Zheng, S., Zheng, J., 2018. The emerging role of microRNAs in bone remodeling and its therapeutic implications for osteoporosis. *Biosci. Rep.* 38, BSR20180453. <https://doi.org/10.1042/BSR20180453>
- Fernández-de-Las-Peñas, C., Valera-Calero, J.A., Arendt-Nielsen, L., Martín-Guerrero, J.D., Cigarán-Méndez, M., Navarro-Pardo, E., Pellicer-Valero, O.J., 2022. Clustering Analysis Identifies Two Subgroups of Women with Fibromyalgia with Different Psychological, Cognitive, Health-Related and Physical Features but Similar Widespread Pressure Pain Sensitivity. *Pain Med. Malden Mass* pnac206. <https://doi.org/10.1093/pm/pnac206>
- Fillingim, R.B., Kaplan, L., Staud, R., Ness, T.J., Glover, T.L., Campbell, C.M., Mogil, J.S., Wallace, M.R., 2005. The A118G single nucleotide polymorphism of the  $\mu$ -opioid receptor gene (OPRM1) is associated with pressure pain sensitivity in humans. *J. Pain* 6, 159–167. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.11.008>
- Fitzcharles, M.-A., Perrot, S., Häuser, W., 2018. Comorbid fibromyalgia: A qualitative review of prevalence and importance. *Eur. J. Pain* 22, 1565–1576. <https://doi.org/10.1002/ejp.1252>

- Gagliese, L., Melzack, R., 2003. Age-related differences in the qualities but not the intensity of chronic pain. *PAIN* 104, 597. [https://doi.org/10.1016/S0304-3959\(03\)00117-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3959(03)00117-9)
- Galvez-Sánchez, C.M., Reyes del Paso, G.A., 2020. Diagnostic Criteria for Fibromyalgia: Critical Review and Future Perspectives. *J. Clin. Med.* 9, 1219. <https://doi.org/10.3390/jcm9041219>
- Galvez-Sánchez, C.M., Reyes del Paso, G.A., Duschek, S., 2018. Cognitive Impairments in Fibromyalgia Syndrome: Associations With Positive and Negative Affect, Alexithymia, Pain Catastrophizing and Self-Esteem. *Front. Psychol.* 9, 377. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00377>
- Gardoki-Souto, I., Redolar-Ripoll, D., Fontana, M., Hogg, B., Castro, M.J., Blanch, J.M., Ojeda, F., Solanes, A., Radua, J., Valiente-Gómez, A., Cirici, R., Pérez, V., Amann, B.L., Moreno-Alcázar, A., 2022. Prevalence and Characterization of Psychological Trauma in Patients with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *Pain Res. Manag.* 2022, 2114451. <https://doi.org/10.1155/2022/2114451>
- Ge, D.-W., Wang, W.-W., Chen, H.-T., Yang, L., Cao, X.-J., 2017. Functions of microRNAs in osteoporosis. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 21, 4784–4789.
- George, S.Z., Wu, S.S., Wallace, M.R., Moser, M.W., Wright, T.W., Farmer, K.W., Greenfield, Warren.H., Dai, Y., Li, H., Fillingim, R.B., 2016. Biopsychosocial influence on shoulder pain: genetic and psychological combinations are predictive of 12 month post-operative pain and disability outcomes. *Arthritis Care Res.* 68, 1671–1680. <https://doi.org/10.1002/acr.22876>
- Gerdle, B., Forsgren, M.F., Bengtsson, A., Leinhard, O.D., Sören, B., Karlsson, A., Brandejsky, V., Lund, E., Lundberg, P., 2013. Decreased muscle concentrations of ATP and PCR in the quadriceps muscle of fibromyalgia patients--a 31P-MRS study. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 17, 1205–1215. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2013.00284.x>
- Gerra, M.C., González-Villar, A., Arendt-Nielsen, L., Søkilde Pedersen, I., Triñanes, Y., Donnini, C., Manfredini, M., Walther, D., Moeller, G.L., Pidal-Miranda, M., Romero-Yuste, S., Arias-Gómez, M., Carrillo-de-la-Peña, M.T., 2021. A family-based study to identify genetic biomarkers of fibromyalgia: consideration of patients' subgroups. *Clin. Exp. Rheumatol.* 39 Suppl 130, 144–152.
- Ghavidel-Parsa, B., Bidari, A., Atrkarroushan, Z., Khosousi, M.-J., 2022. Implication of the Nociceptive Features for Clinical Diagnosis of Fibromyalgia: Development of the Preliminary Nociceptive-Based Fibromyalgia Features (NFF) Tool. *ACR Open Rheumatol.* 4, 260–268. <https://doi.org/10.1002/acr2.11390>
- Giovengo, S.L., Russell, I.J., Larson, A.A., 1999. Increased concentrations of nerve growth factor in cerebrospinal fluid of patients with fibromyalgia. *J. Rheumatol.* 26, 1564–1569.
- Gloor, Y., Matthey, A., Sobo, K., Mouterde, M., Kosek, E., Pickering, G., Poloni, E.S., Cedraschi, C., Ehret, G., Desmeules, J.A., 2022. Uncovering a Genetic Polymorphism Located in Huntingtin Associated Protein 1 in Modulation of Central Pain Sensitization Signaling Pathways. *Front. Neurosci.* 16, 807773. <https://doi.org/10.3389/fnins.2022.807773>
- Gordon, J.B., 2021. The importance of child abuse and neglect in adult medicine. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 211, 173268. <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173268>
- Gracely, R.H., Ceko, M., Bushnell, M.C., 2012. Fibromyalgia and depression. *Pain Res. Treat.* 2012, 486590. <https://doi.org/10.1155/2012/486590>

- Gracely, R.H., Petzke, F., Wolf, J.M., Clauw, D.J., 2002. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 46, 1333–1343. <https://doi.org/10.1002/art.10225>
- Grayston, R., Czanner, G., Elhadd, K., Goebel, A., Frank, B., Üçeyler, N., Malik, R.A., Alam, U., 2019. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of small fiber pathology in fibromyalgia: Implications for a new paradigm in fibromyalgia etiopathogenesis. *Semin. Arthritis Rheum.* 48, 933–940. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.08.003>
- Guler, B., Guler, M., Ozkan, Y., Bayindir, B., 2021. Comparison for oral health-related quality of life in fibromyalgia subgroups according to fibromyalgia impact questionnaire: A preliminary study. *Ann. Med. Res.* 28, 821. <https://doi.org/10.5455/annalsmedres.2020.03.236>
- Gupta, A., Silman, A.J., 2004. Psychological stress and fibromyalgia: a review of the evidence suggesting a neuroendocrine link. *Arthritis Res. Ther.* 6, 98–106. <https://doi.org/10.1186/ar1176>
- Gyorfi, M., Rupp, A., Abd-Elseyed, A., 2022. Fibromyalgia Pathophysiology. *Biomedicines* 10, 3070. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10123070>
- Hackshaw, K.V., 2021a. The Search for Biomarkers in Fibromyalgia. *Diagnostics* 11, 156. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020156>
- Hackshaw, K.V., 2021b. The Search for Biomarkers in Fibromyalgia. *Diagnostics* 11, 156. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11020156>
- Hackshaw, K.V., Plans-Pujolras, M., Rodriguez-Saona, L.E., Moore, M.A., Jackson, E.K., Sforzo, G.A., Buffington, C.A.T., 2016. A pilot study of health and wellness coaching for fibromyalgia. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17, 457. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1316-0>
- Han, C.J., Jarrett, M.E., Cain, K.C., Jun, S., Heitkemper, M.M., 2019. Association of Fatigue With TPH2 Genetic Polymorphisms in Women With Irritable Bowel Syndrome. *Biol. Res. Nurs.* 21, 72–79. <https://doi.org/10.1177/1099800418806055>
- Harms, K.C., Kapitzka, K.P., Pahl, L., Tran, A.-T., Volkmann, L., Buers, D., Karst, M., Stuhmann, M., Bernateck, M., 2013. Association of TNF- $\alpha$  polymorphism rs1800629 with multisomatoform disorder in a group of German patients and healthy controls: An explorative study. *Cytokine* 61, 389–393. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2012.12.004>
- Hashemi, V., Farrokhi, A.S., Tanomand, A., Babaloo, Z., Hojjat-Farsangi, M., Anvari, E., Tahoori, M.-T., Ezzedini, R., Hosseini, A., Gharibi, T., Ghalamfarsa, G., Jadidi-Niaragh, F., 2018. Polymorphism of Foxp3 gene affects the frequency of regulatory T cells and disease activity in patients with rheumatoid arthritis in Iranian population. *Immunol. Lett.* 204, 16–22. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.10.001>
- Hassett, A.L., Clauw, D.J., 2011. Does psychological stress cause chronic pain? *Psychiatr. Clin. North Am.* 34, 579–594. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2011.05.004>
- Häuser, W., Perrot, S., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.-A., 2018. Unravelling Fibromyalgia-Steps Toward Individualized Management. *J. Pain* 19, 125–134. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.08.009>
- Heidari, F., Afshari, M., Moosazadeh, M., 2017. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 37, 1527–1539. <https://doi.org/10.1007/s00296-017-3725-2>
- Hendriks, E., Voogt, L., Lenoir, D., Coppieters, I., Ickmans, K., 2020. Convergent Validity of the Central Sensitization Inventory in Chronic Whiplash-Associated

- Disorders; Associations with Quantitative Sensory Testing, Pain Intensity, Fatigue, and Psychosocial Factors. *Pain Med.* 21, 3401–3412. <https://doi.org/10.1093/pm/pnaa276>
- Hernando-Garijo, I., Jiménez-del-Barrio, S., Mingo-Gómez, T., Medrano-de-la-Fuente, R., Ceballos-Laita, L., 2022. Effectiveness of non-pharmacological conservative therapies in adults with fibromyalgia: A systematic review of high-quality clinical trials. *J. Back Musculoskelet. Rehabil.* 35, 3–20. <https://doi.org/10.3233/BMR-200282>
- Ho, K.W.D., Wallace, M.R., Staud, R., Fillingim, R.B., 2020. OPRM1, OPRK1, and COMT genetic polymorphisms associated with opioid effects on experimental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Pharmacogenomics J.* 20, 471–481. <https://doi.org/10.1038/s41397-019-0131-z>
- Hocking, L.J., Smith, B.H., Jones, G.T., Reid, D.M., Strachan, D.P., Macfarlane, G.J., 2010. Genetic variation in the beta2-adrenergic receptor but not catecholamine-O-methyltransferase predisposes to chronic pain: results from the 1958 British Birth Cohort Study. *Pain* 149, 143–151. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.01.023>
- Hoffman, D.L., Dukes, E.M., 2008. The health status burden of people with fibromyalgia: a review of studies that assessed health status with the SF-36 or the SF-12. *Int. J. Clin. Pract.* 62, 115–126. <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2007.01638.x>
- Horjales-Araujo, E., Demontis, D., Lund, E.K., Finnerup, N.B., Børghlum, A.D., Jensen, T.S., Svensson, P., Vase, L., 2013. Polymorphism in Serotonin Receptor 3B Is Associated with Pain Catastrophizing. *PLoS ONE* 8, e78889. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0078889>
- Hurtig, I.M., Raak, R.I., Kendall, S.A., Gerdle, B., Wahren, L.K., 2001. Quantitative sensory testing in fibromyalgia patients and in healthy subjects: identification of subgroups. *Clin. J. Pain* 17, 316–322. <https://doi.org/10.1097/00002508-200112000-00005>
- Inserm, 2020. Syndrome fibromyalgique, Collection Expertise collective. EDP Sciences, Montrouge.
- Jääskeläinen, S.K., Lindholm, P., Valmunen, T., Pesonen, U., Taiminen, T., Virtanen, A., Lamusuo, S., Forssell, H., Hagelberg, N., Hietala, J., Pertovaara, A., 2014. Variation in the dopamine D2 receptor gene plays a key role in human pain and its modulation by transcranial magnetic stimulation. *PAIN®* 155, 2180–2187. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.08.029>
- James, S.L., Abate, D., Abate, K.H., Abay, S.M., Abbafati, C., Abbasi, N., Abbastabar, H., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abdollahpour, I., Abdulkader, R.S., Abebe, Z., Abera, S.F., Abil, O.Z., Abraha, H.N., Abu-Raddad, L.J., Abu-Rmeileh, N.M.E., Accrombessi, M.M.K., Acharya, D., Acharya, P., Ackerman, I.N., Adamu, A.A., Adebayo, O.M., Adekanmbi, V., Adetokunboh, O.O., Adib, M.G., Adsuar, J.C., Afanvi, K.A., Afarideh, M., Afshin, A., Agarwal, G., Agesa, K.M., Aggarwal, R., Aghayan, S.A., Agrawal, S., Ahmadi, A., Ahmadi, M., Ahmadi, H., Ahmed, M.B., Aichour, A.N., Aichour, I., Aichour, M.T.E., Akinyemiju, T., Akseer, N., Al-Aly, Z., Al-Eyadhy, A., Al-Mekhlafi, H.M., Al-Raddadi, R.M., Alahdab, F., Alam, K., Alam, T., Alashi, A., Alavian, S.M., Alene, K.A., Alijanzadeh, M., Alizadeh-Navaei, R., Aljunid, S.M., Alkerwi, A., Alla, F., Allebeck, P., Alouani, M.M.L., Altirkawi, K., Alvis-Guzman, N., Amare, A.T., Aminde, L.N., Ammar, W., Amoako, Y.A., Anber, N.H., Andrei, C.L., Androudi, S., Animut, M.D., Anjomshoa, M., Ansha, M.G., Antonio, C.A.T., Anwari, P., Arabloo, J., Arauz, A., Aremu, O., Ariani, F., Armoon, B., Ärnlöv, J., Arora, A., Artaman, A., Aryal, K.K., Asayesh, H., Asghar, R.J., Ataro,

Z., Atre, S.R., Ausloos, M., Avila-Burgos, L., Avokpaho, E.F.G.A., Awasthi, A., Quintanilla, B.P.A., Ayer, R., Azzopardi, P.S., Babazadeh, A., Badali, H., Badawi, A., Bali, A.G., Ballesteros, K.E., Ballew, S.H., Banach, M., Banoub, J.A.M., Banstola, A., Barac, A., Barboza, M.A., Barker-Collo, S.L., Bärnighausen, T.W., Barrero, L.H., Baune, B.T., Bazargan-Hejazi, S., Bedi, N., Beghi, E., Behzadifar, Masoud, Behzadifar, Meysam, Béjot, Y., Belachew, A.B., Belay, Y.A., Bell, M.L., Bello, A.K., Bensenor, I.M., Bernabe, E., Bernstein, R.S., Beuran, M., Beyranvand, T., Bhala, N., Bhattarai, S., Bhaumik, S., Bhutta, Z.A., Biadgo, B., Bijani, A., Bikbov, B., Bilano, V., Bililign, N., Sayeed, M.S.B., Bisanzio, D., Blacker, B.F., Blyth, F.M., Bou-Orm, I.R., Boufous, S., Bourne, R., Brady, O.J., Brainin, M., Brant, L.C., Brazinova, A., Breitborde, N.J.K., Brenner, H., Briant, P.S., Briggs, A.M., Briko, A.N., Britton, G., Brugha, T., Buchbinder, R., Busse, R., Butt, Z.A., Cahuana-Hurtado, L., Cano, J., Cárdenas, R., Carrero, J.J., Carter, A., Carvalho, F., Castañeda-Orjuela, C.A., Rivas, J.C., Castro, F., Catalá-López, F., Cercy, K.M., Cerin, E., Chaiah, Y., Chang, A.R., Chang, H.-Y., Chang, J.-C., Charlson, F.J., Chattopadhyay, A., Chattu, V.K., Chaturvedi, P., Chiang, P.P.-C., Chin, K.L., Chitheer, A., Choi, J.-Y.J., Chowdhury, R., Christensen, H., Christopher, D.J., Cicuttini, F.M., Ciobanu, L.G., Cirillo, M., Claro, R.M., Collado-Mateo, D., Cooper, C., Coresh, J., Cortesi, P.A., Cortinovis, M., Costa, M., Cousin, E., Criqui, M.H., Cromwell, E.A., Cross, M., Crump, J.A., Dadi, A.F., Dandona, L., Dandona, R., Dargan, P.I., Daryani, A., Gupta, R.D., Neves, J.D., Dasa, T.T., Davey, G., Davis, A.C., Davitoiu, D.V., Courten, B.D., Hoz, F.P.D.L., Leo, D.D., Neve, J.-W.D., Degefa, M.G., Degenhardt, L., Deiparine, S., Dellavalle, R.P., Demoz, G.T., Deribe, K., Dervenis, N., Jarlais, D.C.D., Dessie, G.A., Dey, S., Dharmaratne, S.D., Dinberu, M.T., Dirac, M.A., Djalalinia, S., Doan, L., Dokova, K., Doku, D.T., Dorsey, E.R., Doyle, K.E., Driscoll, T.R., Dubey, M., Dubljanin, E., Duken, E.E., Duncan, B.B., Duraes, A.R., Ebrahimi, H., Ebrahimpour, S., Echko, M.M., Edvardsson, D., Effiong, A., Ehrlich, J.R., Bcheraoui, C.E., Zaki, M.E.S., El-Khatib, Z., Elkout, H., Elyazar, I.R.F., Enayati, A., Endries, A.Y., Er, B., Erskine, H.E., Eshrati, B., Eskandarieh, S., Esteghamati, A., Esteghamati, S., Fakhim, H., Omrani, V.F., Faramarzi, M., Fareed, M., Farhadi, F., Farid, T.A., Farinha, C.S.E. sá, Farioli, A., Faro, A., Farvid, M.S., Farzadfar, F., Feigin, V.L., Fentahun, N., Fereshtehnejad, S.-M., Fernandes, E., Fernandes, J.C., Ferrari, A.J., Feyissa, G.T., Filip, I., Fischer, F., Fitzmaurice, C., Foigt, N.A., Foreman, K.J., Fox, J., Frank, T.D., Fukumoto, T., Fullman, N., Fürst, T., Furtado, J.M., Futran, N.D., Gall, S., Ganji, M., Gankpe, F.G., Garcia-Basteiro, A.L., Gardner, W.M., Gebre, A.K., Gebremedhin, A.T., Gebremichael, T.G., Gelano, T.F., Geleijnse, J.M., Genova-Maleras, R., Geramo, Y.C.D., Gething, P.W., Gezae, K.E., Ghadiri, K., Falavarjani, K.G., Ghasemi-Kasman, M., Ghimire, M., Ghosh, R., Ghoshal, A.G., Giampaoli, S., Gill, P.S., Gill, T.K., Ginawi, I.A., Giussani, G., Gnedovskaya, E.V., Goldberg, E.M., Goli, S., Gómez-Dantés, H., Gona, P.N., Gopalani, S.V., Gorman, T.M., Goulart, A.C., Goulart, B.N.G., Grada, A., Grams, M.E., Grosso, G., Gughani, H.C., Guo, Y., Gupta, P.C., Gupta, Rahul, Gupta, Rajeev, Gupta, T., Gyawali, B., Haagsma, J.A., Hachinski, V., Hafezi-Nejad, N., Bidgoli, H.H., Hagos, T.B., Hailu, G.B., Haj-Mirzaian, Arvin, Haj-Mirzaian, Arya, Hamadeh, R.R., Hamidi, S., Handal, A.J., Hankey, G.J., Hao, Y., Harb, H.L., Harikrishnan, S., Haro, J.M., Hasan, M., Hassankhani, H., Hassen, H.Y., Havmoeller, R., Hawley, C.N., Hay, R.J., Hay, S.I., Hedayatizadeh-Omran, A., Heibati, B., Hendrie, D., Henok, A., Herteliu, C., Heydarpour, S., Hibstu, D.T., Hoang, H.T., Hoek, H.W., Hoffman, H.J., Hole, M.K., Rad, E.H., Hoogar, P., Hosgood, H.D., Hosseini, S.M., Hosseinzadeh, M.,



Hostiuc, M., Hostiuc, S., Hotez, P.J., Hoy, D.G., Hsairi, M., Htet, A.S., Hu, G., Huang, J.J., Huynh, C.K., Iburg, K.M., Ikeda, C.T., Ileanu, B., Ilesanmi, O.S., Iqbal, U., Irvani, S.S.N., Irvine, C.M.S., Islam, S.M.S., Islami, F., Jacobsen, K.H., Jahangiry, L., Jahanmehr, N., Jain, S.K., Jakovljevic, M., Javanbakht, M., Jayatilleke, A.U., Jeemon, P., Jha, R.P., Jha, V., Ji, J.S., Johnson, C.O., Jonas, J.B., Jozwiak, J.J., Jungari, S.B., Jürisson, M., Kabir, Z., Kadel, R., Kahsay, A., Kalani, R., Kanchan, T., Karami, M., Matin, B.K., Karch, A., Karema, C., Karimi, N., Karimi, S.M., Kasaeian, A., Kassa, D.H., Kassa, G.M., Kassa, T.D., Kassebaum, N.J., Katikireddi, S.V., Kawakami, N., Karyani, A.K., Keighobadi, M.M., Keiyoro, P.N., Kemmer, L., Kemp, G.R., Kengne, A.P., Keren, A., Khader, Y.S., Khafaei, B., Khafaie, M.A., Khajavi, A., Khalil, I.A., Khan, E.A., Khan, M.S., Khan, M.A., Khang, Y.-H., Khazaei, M., Khoja, A.T., Khosravi, A., Khosravi, M.H., Kiadaliri, A.A., Kiirithio, D.N., Kim, C.-I., Kim, D., Kim, P., Kim, Y.-E., Kim, Y.J., Kimokoti, R.W., Kinfu, Y., Kisa, A., Kissimova-Skarbek, K., Kivimäki, M., Knudsen, A.K.S., Kocarnik, J.M., Kochhar, S., Kokubo, Y., Kolola, T., Kopec, J.A., Kosen, S., Kotsakis, G.A., Koul, P.A., Koyanagi, A., Kravchenko, M.A., Krishan, K., Krohn, K.J., Defo, B.K., Bicer, B.K., Kumar, G.A., Kumar, M., Kyu, H.H., Lad, D.P., Lad, S.D., Lafranconi, A., Laloo, R., Lallukka, T., Lami, F.H., Lansingh, V.C., Latifi, A., Lau, K.M.-M., Lazarus, J.V., Leasher, J.L., Ledesma, J.R., Lee, P.H., Leigh, J., Leung, J., Levi, M., Lewycka, S., Li, S., Li, Y., Liao, Y., Liben, M.L., Lim, L.-L., Lim, S.S., Liu, S., Lodha, R., Looker, K.J., Lopez, A.D., Lorkowski, S., Lotufo, P.A., Low, N., Lozano, R., Lucas, T.C.D., Lucchesi, L.R., Lunevicius, R., Lyons, R.A., Ma, S., Macarayan, E.R.K., Mackay, M.T., Madotto, F., Razek, H.M.A.E., Razek, M.M.A.E., Maghavani, D.P., Mahotra, N.B., Mai, H.T., Majdan, M., Majdzadeh, R., Majeed, A., Malekzadeh, R., Malta, D.C., Mamun, A.A., Manda, A.-L., Manguerra, H., Manhertz, T., Mansournia, M.A., Mantovani, L.G., Mapoma, C.C., Maravilla, J.C., Marcenes, W., Marks, A., Martins-Melo, F.R., Martopullo, I., März, W., Marzan, M.B., Mashamba-Thompson, T.P., Massenburg, B.B., Mathur, M.R., Matsushita, K., Maulik, P.K., Mazidi, M., McAlinden, C., McGrath, J.J., McKee, M., Mehndiratta, M.M., Mehrotra, R., Mehta, K.M., Mehta, V., Mejia-Rodriguez, F., Mekonen, T., Melese, A., Melku, M., Meltzer, M., Memiah, P.T.N., Memish, Z.A., Mendoza, W., Mengistu, D.T., Mengistu, G., Mensah, G.A., Mereta, S.T., Meretoja, A., Meretoja, T.J., Mestrovic, T., Mezerji, N.M.G., Miazgowski, B., Miazgowski, T., Millea, A.I., Miller, T.R., Miltz, B., Mini, G.K., Mirarefin, M., Mirrahimov, E.M., Misganaw, A.T., Mitchell, P.B., Mitiku, H., Moazen, B., Mohajer, B., Mohammad, K.A., Mohammadifard, N., Mohammadnia-Afrouzi, M., Mohammed, M.A., Mohammed, S., Mohebi, F., Moitra, M., Mokdad, A.H., Molokhia, M., Monasta, L., Moodley, Y., Moosazadeh, M., Moradi, G., Moradi-Lakeh, M., Moradinazar, M., Moraga, P., Morawska, L., Velásquez, I.M., Morgado-Da-Costa, J., Morrison, S.D., Moschos, M.M., Mountjoy-Venning, W.C., Mousavi, S.M., Mruts, K.B., Muche, A.A., Muchie, K.F., Mueller, U.O., Muhammed, O.S., Mukhopadhyay, S., Muller, K., Mumford, J.E., Murhekar, M., Musa, J., Musa, K.I., Mustafa, G., Nabhan, A.F., Nagata, C., Naghavi, M., Naheed, A., Nahvijou, A., Naik, G., Naik, N., Najafi, F., Naldi, L., Nam, H.S., Nangia, V., Nansseu, J.R., Nascimento, B.R., Natarajan, G., Neamati, N., Negoi, I., Negoi, R.I., Neupane, S., Newton, C.R.J., Ngunjiri, J.W., Nguyen, A.Q., Nguyen, Ha Thu, Nguyen, H.L.T., Nguyen, Huong Thanh, Nguyen, L.H., Nguyen, M., Nguyen, N.B., Nguyen, S.H., Nichols, E., Ningrum, D.N.A., Nixon, M.R., Nolutshungu, N., Nomura, S., Norheim, O.F., Noroozi, M., Norrving, B., Noubiap, J.J., Nouri, H.R., Shiadeh, M.N., Nowroozi, M.R., Nsoesie, E.O.,

Nyasulu, P.S., Odell, C.M., Ofori-Asenso, R., Ogbo, F.A., Oh, I.-H., Oladimeji, O., Olagunju, A.T., Olagunju, T.O., Olivares, P.R., Olsen, H.E., Olusanya, B.O., Ong, K.L., Ong, S.K., Oren, E., Ortiz, A., Ota, E., Otstavnov, S.S., Øverland, S., Owolabi, M.O., A, M.P., Pacella, R., Pakpour, A.H., Pana, A., Panda-Jonas, S., Parisi, A., Park, E.-K., Parry, C.D.H., Patel, S., Pati, S., Patil, S.T., Patle, A., Patton, G.C., Paturi, V.R., Paulson, K.R., Pearce, N., Pereira, D.M., Perico, N., Pesudovs, K., Pham, H.Q., Phillips, M.R., Pigott, D.M., Pillay, J.D., Piradov, M.A., Pirsahab, M., Pishgar, F., Plana-Ripoll, O., Plass, D., Polinder, S., Popova, S., Postma, M.J., Pourshams, A., Poustchi, H., Prabhakaran, D., Prakash, S., Prakash, V., Purcell, C.A., Purwar, M.B., Qorbani, M., Quistberg, D.A., Radfar, A., Rafay, A., Rafiei, A., Rahim, F., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, A., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, M., Rahman, M.H. ur, Rahman, M.A., Rahman, S.U., Rai, R.K., Rajati, F., Ram, U., Ranjan, P., Ranta, A., Rao, P.C., Rawaf, D.L., Rawaf, S., Reddy, K.S., Reiner, R.C., Reinig, N., Reitsma, M.B., Remuzzi, G., Renzaho, A.M.N., Resnikoff, S., Rezaei, S., Rezai, M.S., Ribeiro, A.L.P., Roberts, N.L.S., Robinson, S.R., Roeber, L., Ronfani, L., Roshandel, G., Rostami, A., Roth, G.A., Roy, A., Rubagotti, E., Sachdev, P.S., Sadat, N., Saddik, B., Sadeghi, E., Moghaddam, S.S., Safari, H., Safari, Y., Safari-Faramani, R., Safdarian, M., Safi, S., Safiri, S., Sagar, R., Sahebkar, A., Sahraian, M.A., Sajadi, H.S., Salam, N., Salama, J.S., Salamati, P., Saleem, K., Saleem, Z., Salimi, Y., Salomon, J.A., Salvi, S.S., Salz, I., Samy, A.M., Sanabria, J., Sang, Y., Santomauro, D.F., Santos, I.S., Santos, J.V., Milicevic, M.M.S., Jose, B.P.S., Sardana, M., Sarker, A.R., Sarrafzadegan, N., Sartorius, B., Sarvi, S., Sathian, B., Satpathy, M., Sawant, A.R., Sawhney, M., Saxena, S., Saylan, M., Schaeffner, E., Schmidt, M.I., Schneider, I.J.C., Schöttker, B., Schwebel, D.C., Schwendicke, F., Scott, J.G., Sekerija, M., Sepanlou, S.G., Serván-Mori, E., Seyedmousavi, S., Shabaninejad, H., Shafieesabet, A., Shahbazi, M., Shaheen, A.A., Shaikh, M.A., Shams-Beyranvand, M., Shamsi, M., Shamsizadeh, M., Sharafi, H., Sharafi, K., Sharif, M., Sharif-Alhoseini, M., Sharma, M., Sharma, R., She, J., Sheikh, A., Shi, P., Shibuya, K., Shigematsu, M., Shiri, R., Shirkoobi, R., Shishani, K., Shiue, I., Shokraneh, F., Shoman, H., Shrim, M.G., Si, S., Siabani, S., Siddiqi, T.J., Sigfusdottir, I.D., Sigurvinsdottir, R., Silva, J.P., Silveira, D.G.A., Singam, N.S.V., Singh, J.A., Singh, N.P., Singh, V., Sinha, D.N., Skiadaresi, E., Slepak, E.L.N., Sliwa, K., Smith, D.L., Smith, M., Filho, A.M.S., Sobaih, B.H., Sobhani, S., Sobngwi, E., Soneji, S.S., Soofi, M., Soosaraei, M., Sorensen, R.J.D., Soriano, J.B., Soyiri, I.N., Sposato, L.A., Sreeramareddy, C.T., Srinivasan, V., Stanaway, J.D., Stein, D.J., Steiner, C., Steiner, T.J., Stokes, M.A., Stovner, L.J., Subart, M.L., Sudaryanto, A., Sufiyan, M.B., Sunguya, B.F., Sur, P.J., Sutradhar, I., Sykes, B.L., Sylte, D.O., Tabarés-Seisdedos, R., Tadakamadla, S.K., Tadesse, B.T., Tandon, N., Tassew, S.G., Tavakkoli, M., Taveira, N., Taylor, H.R., Tehrani-Banihashemi, A., Tekalign, T.G., Tekelemedhin, S.W., Tekle, M.G., Temesgen, H., Temsah, M.-H., Temsah, O., Terkawi, A.S., Teweldemedhin, M., Thankappan, K.R., Thomas, N., Tilahun, B., To, Q.G., Tonelli, M., Topor-Madry, R., Topouzis, F., Torre, A.E., Tortajada-Girbés, M., Touvier, M., Tovani-Palone, M.R., Towbin, J.A., Tran, B.X., Tran, K.B., Troeger, C.E., Truelsen, T.C., Tsilimbaris, M.K., Tsoi, D., Car, L.T., Tuzcu, E.M., Ukwaja, K.N., Ullah, I., Undurraga, E.A., Unutzer, J., Updike, R.L., Usman, M.S., Uthman, O.A., Vaduganathan, M., Vaezi, A., Valdez, P.R., Varughese, S., Vasankari, T.J., Venketasubramanian, N., Villafaina, S., Violante, F.S., Vladimirov, S.K., Vlassov, V., Vollset, S.E., Vosoughi, K., Vujcic, I.S., Wagnew, F.S., Waheed, Y., Waller, S.G., Wang, Y., Wang, Y.-P., Weiderpass, E., Weintraub, R.G., Weiss,

- D.J., Weldegebreal, F., Weldegewergs, K.G., Werdecker, A., West, T.E., Whiteford, H.A., Widecka, J., Wijeratne, T., Wilner, L.B., Wilson, S., Winkler, A.S., Wiyeh, A.B., Wiysonge, C.S., Wolfe, C.D.A., Woolf, A.D., Wu, S., Wu, Y.-C., Wyper, G.M.A., Xavier, D., Xu, G., Yadgir, S., Yadollahpour, A., Jabbari, S.H.Y., Yamada, T., Yan, L.L., Yano, Y., Yaseri, M., Yasin, Y.J., Yeshaneh, A., Yimer, E.M., Yip, P., Yisma, E., Yonemoto, N., Yoon, S.-J., Yotebieng, M., Younis, M.Z., Yousefifard, M., Yu, C., Zadnik, V., Zaidi, Z., Zaman, S.B., Zamani, M., Zare, Z., Zeleke, A.J., Zenebe, Z.M., Zhang, K., Zhao, Z., Zhou, M., Zodpey, S., Zucker, I., Vos, T., Murray, C.J.L., 2018. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet* 392, 1789–1858. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32279-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32279-7)
- Janssen, L.P., Medeiros, L.F., Souza, A.D., Silva, J.D., 2021. Fibromyalgia: A Review of Related Polymorphisms and Clinical Relevance. *An. Acad. Bras. Cienc.* 93, e20210618. <https://doi.org/10.1590/0001-3765202120210618>
- Jiang, W., Zheng, L., Xu, L., Zhang, Y., Liu, X., Hu, L., Wang, X., 2017. Association between FOXP3 gene polymorphisms and risk of differentiated thyroid cancer in Chinese Han population. *J. Clin. Lab. Anal.* 31, e22104. <https://doi.org/10.1002/jcla.22104>
- Jiang, Y.-X., Li, G.-M., Yi, D., Yu, P.-W., 2015. A meta-analysis: The association between interleukin-17 pathway gene polymorphism and gastrointestinal diseases. *Gene* 572, 243–251. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.07.018>
- Jones, G.T., Atzeni, F., Beasley, M., Flüß, E., Sarzi-Puttini, P., Macfarlane, G.J., 2015. The prevalence of fibromyalgia in the general population: a comparison of the American College of Rheumatology 1990, 2010, and modified 2010 classification criteria. *Arthritis Rheumatol.* Hoboken NJ 67, 568–575. <https://doi.org/10.1002/art.38905>
- Jones, K.D., Aebischer, J.H., St John, A.W., Friend, R., Bennett, R.M., 2018. A simple screening test to recognize fibromyalgia in primary care patients with chronic pain. *J. Eval. Clin. Pract.* 24, 173–179. <https://doi.org/10.1111/jep.12836>
- Jordan, B., 2009. Le déclin de l’empire des GWAS. *médecine/sciences* 25, 537–539. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009255537>
- Karper, W.B., 2011. Deconditioning and Fibromyalgia: A Pilot Study. *Act. Adapt. Aging* 35, 55–65. <https://doi.org/10.1080/01924788.2010.545979>
- Kell, P.A., Hellman, N., Huber, F.A., Lannon, E.W., Kuhn, B.L., Sturycz, C.A., Toledo, T.A., Demuth, M.J., Hahn, B.J., Shadlow, J.O., Rhudy, J.L., 2021. The Relationship Between Adverse Life Events and Endogenous Inhibition of Pain and Spinal Nociception: Findings From the Oklahoma Study of Native American Pain Risk (OK-SNAP). *J. Pain* 22, 1097–1110. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.03.146>
- Kerr, J.I., Burri, A., 2017. Genetic and epigenetic epidemiology of chronic widespread pain. *J. Pain Res.* 10, 2021–2029. <https://doi.org/10.2147/JPR.S143869>
- Kim, S.-K., Kim, S.-H., Nah, S.-S., Lee, J.H., Hong, S.-J., Kim, H.-S., Lee, H.-S., Kim, H.A., Joung, C.-I., Bae, J., Choe, J.-Y., Lee, S.-S., 2013. Association of Guanosine Triphosphate Cyclohydrolase 1 Gene Polymorphisms with Fibromyalgia Syndrome in a Korean Population. *J. Rheumatol.* 40, 316–322. <https://doi.org/10.3899/jrheum.120929>
- Knisely, M.R., Conley, Y.P., Szigethy, E., 2019. Cytokine Genetic Variants and Health-Related Quality of Life in Crohn’s Disease: An Exploratory Study. *Biol. Res. Nurs.* 21, 544–551. <https://doi.org/10.1177/1099800419860906>

- Kocyigit, B.F., Akyol, A., 2022. Fibromyalgia syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment. *Reumatologia* 60, 413–421. <https://doi.org/10.5114/reum.2022.123671>
- Kong, J., Tu, P., Zyloney, C., Su, T., 2010. Intrinsic functional connectivity of the periaqueductal gray, a resting fMRI study. *Behav. Brain Res.* 211, 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.042>
- Kosek, E., Clauw, D., Nijs, J., Baron, R., Gilron, I., Harris, R.E., Mico, J.-A., Rice, A.S.C., Sterling, M., 2021. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain* 162, 2629–2634. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002324>
- Kosek, E., Cohen, M., Baron, R., Gebhart, G.F., Mico, J.-A., Rice, A.S.C., Rief, W., Sluka, A.K., 2016a. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain* 157, 1382–1386. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000507>
- Kosek, E., Martinsen, S., Gerdle, B., Mannerkorpi, K., Löfgren, M., Bileviciute-Ljungar, I., Fransson, P., Schalling, M., Ingvar, M., Ernberg, M., Jensen, K.B., 2016b. The translocator protein gene is associated with symptom severity and cerebral pain processing in fibromyalgia. *Brain. Behav. Immun.* 58, 218–227. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2016.07.150>
- Kosek, E., Rosen, A., Carville, S., Choy, E., Gracely, R.H., Marcus, H., Petzke, F., Ingvar, M., Jensen, K.B., 2017. Lower Placebo Responses After Long-Term Exposure to Fibromyalgia Pain. *J. Pain* 18, 835–843. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2017.02.434>
- Kravitz, H.M., Katz, R.S., 2015. Fibrofog and fibromyalgia: a narrative review and implications for clinical practice. *Rheumatol. Int.* 35, 1115–1125. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3208-7>
- Kulshreshtha, P., Deepak, K.K., 2013. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: a mini review. *Clin. Physiol. Funct. Imaging* 33, 83–91. <https://doi.org/10.1111/cpf.12000>
- Kumbhare, D., Ahmed, S., Sander, T., Grosman-Rimon, L., Srbely, J., 2018. A Survey of Physicians' Knowledge and Adherence to the Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *Pain Med. Malden Mass* 19, 1254–1264. <https://doi.org/10.1093/pm/pnx271>
- Kwon, T.-K., Chung, E.J., Lee, N., Roh, E.Y., Song, E.Y., 2017. Associations of FoxP3 gene polymorphisms with severe recurrent respiratory papillomatosis in Korean patients. *J. Otolaryngol. - Head Neck Surg. J. Oto-Rhino-Laryngol. Chir. Cervico-Faciale* 46, 21. <https://doi.org/10.1186/s40463-017-0197-z>
- Lafuente-Castro, C.P., Ordoñez-Carrasco, J.L., Garcia-Leiva, J.M., Salgueiro-Macho, M., Calandre, E.P., 2018. Perceived burdensomeness, thwarted belongingness and suicidal ideation in patients with fibromyalgia and healthy subjects: a cross-sectional study. *Rheumatol. Int.* 38, 1479–1486. <https://doi.org/10.1007/s00296-018-4067-4>
- Laske, C., Stransky, E., Eschweiler, G.W., Klein, R., Wittorf, A., Leyhe, T., Richartz, E., Köhler, N., Bartels, M., Buchkremer, G., Schott, K., 2007. Increased BDNF serum concentration in fibromyalgia with or without depression or antidepressants. *J. Psychiatr. Res.* 41, 600–605. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.02.007>
- Latremoliere, A., Woolf, C.J., 2009. Central Sensitization: A Generator of Pain Hypersensitivity by Central Neural Plasticity. *J. Pain* 10, 895–926. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.06.012>
- Lattanzio, S.M., 2017. Fibromyalgia Syndrome: A Metabolic Approach Grounded in Biochemistry for the Remission of Symptoms. *Front. Med.* 4, 198. <https://doi.org/10.3389/fmed.2017.00198>

- Lautenbacher, S., Rollman, G.B., McCain, G.A., 1994. Multi-method assessment of experimental and clinical pain in patients with fibromyalgia. *Pain* 59, 45–53. [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(94\)90046-9](https://doi.org/10.1016/0304-3959(94)90046-9)
- Lawrence, R.C., Felson, D.T., Helmick, C.G., Arnold, L.M., Choi, H., Deyo, R.A., Gabriel, S., Hirsch, R., Hochberg, M.C., Hunder, G.G., Jordan, J.M., Katz, J.N., Kremers, H.M., Wolfe, F., National Arthritis Data Workgroup, 2008. Estimates of the prevalence of arthritis and other rheumatic conditions in the United States. Part II. *Arthritis Rheum.* 58, 26–35. <https://doi.org/10.1002/art.23176>
- Lazary, J., Eszlari, N., Juhasz, G., Bagdy, G., 2016. Genetically reduced FAAH activity may be a risk for the development of anxiety and depression in persons with repetitive childhood trauma. *Eur. Neuropsychopharmacol. J. Eur. Coll. Neuropsychopharmacol.* 26, 1020–1028. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.003>
- Lee, J.-W., Lee, K.-E., Park, D.-J., Kim, Seong-Ho, Nah, S.-S., Lee, J.H., Kim, S.-K., Lee, Y.-A., Hong, S.-J., Kim, H.-S., Lee, H.-S., Kim, H.A., Joung, C.-I., Kim, Sang-Hyon, Lee, S.-S., 2017. Determinants of quality of life in patients with fibromyalgia: A structural equation modeling approach. *PLoS ONE* 12, e0171186. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171186>
- Lee, Y.H., Kim, J.-H., Song, G.G., 2015. Association between the COMT Val158Met polymorphism and fibromyalgia susceptibility and fibromyalgia impact questionnaire score: a meta-analysis. *Rheumatol. Int.* 35, 159–166. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-3075-2>
- Lee, Y.H., Song, G.G., 2016. Comparative efficacy and tolerability of duloxetine, pregabalin, and milnacipran for the treatment of fibromyalgia: a Bayesian network meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol. Int.* 36, 663–672. <https://doi.org/10.1007/s00296-016-3468-5>
- Leone, C., Galosi, E., Esposito, N., Falco, P., Fasolino, A., Di Pietro, G., Di Stefano, G., Camerota, F., Vollert, J., Truini, A., 2023. Small-fibre damage is associated with distinct sensory phenotypes in patients with fibromyalgia and small-fibre neuropathy. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 27, 163–173. <https://doi.org/10.1002/ejp.2049>
- Lindstedt, F., Karshikoff, B., Schalling, M., Olgart Höglund, C., Ingvar, M., Lekander, M., Kosek, E., 2012. Serotonin-1A Receptor Polymorphism (rs6295) Associated with Thermal Pain Perception. *PLoS ONE* 7, e43221. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0043221>
- Lötsch, J., Belfer, I., Kirchhof, A., Mishra, B.K., Max, M.B., Doehring, A., Costigan, M., Woolf, C.J., Geisslinger, G., Tegeder, I., 2007. Reliable screening for a pain-protective haplotype in the GTP cyclohydrolase 1 gene (GCH1) through the use of 3 or fewer single nucleotide polymorphisms. *Clin. Chem.* 53, 1010–1015. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.082883>
- Louca Jounger, S., Christidis, N., Hedenberg-Magnusson, B., List, T., Svensson, P., Schalling, M., Ernberg, M., 2021. Polymorphisms in the HTR2A and HTR3A Genes Contribute to Pain in TMD Myalgia. *Front. Oral Health* 2.
- Macfarlane, G.J., Kronisch, C., Dean, L.E., Atzeni, F., Häuser, W., Fluß, E., Choy, E., Kosek, E., Amris, K., Branco, J., Dincer, F., Leino-Arjas, P., Longley, K., McCarthy, G.M., Makri, S., Perrot, S., Sarzi-Puttini, P., Taylor, A., Jones, G.T., 2017. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann. Rheum. Dis.* 76, 318–328. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2016-209724>
- Macian, N., Dualé, C., Voute, M., Leray, V., Courrent, M., Bodé, P., Giron, F., Sonnevile, S., Bernard, L., Joanny, F., Menard, K., Ducheix, G., Pereira, B.,

- Pickering, G., 2022. Short-Term Magnesium Therapy Alleviates Moderate Stress in Patients with Fibromyalgia: A Randomized Double-Blind Clinical Trial. *Nutrients* 14, 2088. <https://doi.org/10.3390/nu14102088>
- Macian, N., Pereira, B., Shinjo, C., Dubray, C., Pickering, G., 2015. Fibromyalgia, milnacipran and experimental pain modulation: study protocol for a double blind randomized controlled trial. *Trials* 16, 134. <https://doi.org/10.1186/s13063-015-0659-4>
- Majdoub, F., Ben Nessib, D., Ferjani, H.L., Kaffel, D., Triki, W., Maatallah, K., Hamdi, W., 2023. Non-pharmacological therapies in Fibromyalgia: New horizons for physicians, new hopes for patients. *Musculoskeletal Care*. <https://doi.org/10.1002/msc.1741>
- Malaguti, A., Rossini, D., Lucca, A., Magri, L., Lorenzi, C., Pirovano, A., Colombo, C., Smeraldi, E., Zanardi, R., 2011. Role of COMT, 5-HT(1A) , and SERT genetic polymorphisms on antidepressant response to Transcranial Magnetic Stimulation. *Depress. Anxiety* 28, 568–573. <https://doi.org/10.1002/da.20815>
- Malin, K., Littlejohn, G.O., 2013. Stress modulates key psychological processes and characteristic symptoms in females with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 31, S64-71.
- Manzanares, J., Julian, M., Carrascosa, A., 2006. Role of the Cannabinoid System in Pain Control and Therapeutic Implications for the Management of Acute and Chronic Pain Episodes. *Curr. Neuropharmacol.* 4, 239–257.
- Marinou, I., Walters, K., Winfield, J., Bax, D.E., Wilson, A.G., 2010. A gain of function polymorphism in the interleukin 6 receptor influences RA susceptibility. *Ann. Rheum. Dis.* 69, 1191–1194. <https://doi.org/10.1136/ard.2008.100644>
- Markkula, R.A., Kalso, E.A., Kaprio, J.A., 2016. Predictors of fibromyalgia: a population-based twin cohort study. *BMC Musculoskelet. Disord.* 17, 29. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-0873-6>
- Martenson, M.E., Halawa, O.I., Tonsfeldt, K.J., Maxwell, C.A., Hammack, N., Mist, S.D., Pennesi, M.E., Bennett, R.M., Mauer, K.M., Jones, K.D., Heinricher, M.M., 2016. A possible neural mechanism for photosensitivity in chronic pain. *Pain* 157, 868–878. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000450>
- Martin, E., Serra, E., Delage, N., Tiberghien, F., Mechtouf, K., Lajoie, J.-L., Macian, N., Brisson, V.D., Franger-Riteau, A., Pereira, B., Pickering, G., 2016. Poor Level of Physical Activity in Patients with Fibromyalgia Compared to European and French General Populations 6.
- Martínez, M.P., Sánchez, A.I., Prados, G., Lami, M.J., Villar, B., Miró, E., 2021. Fibromyalgia as a Heterogeneous Condition: Subgroups of Patients Based on Physical Symptoms and Cognitive-Affective Variables Related to Pain. *Span. J. Psychol.* 24, e33. <https://doi.org/10.1017/SJP.2021.30>
- Martínez-Jauand, M., Sitges, C., Rodríguez, V., Picornell, A., Ramon, M., Buskila, D., Montoya, P., 2013. Pain sensitivity in fibromyalgia is associated with catechol-O-methyltransferase (COMT) gene. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 17, 16–27. <https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2012.00153.x>
- Martinez-Lavin, M., 2007. Biology and therapy of fibromyalgia. Stress, the stress response system, and fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 9, 216. <https://doi.org/10.1186/ar2146>
- Martínez-Lavín, M., 2002. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum. Dis. Clin. North Am.* 28, 379–387. [https://doi.org/10.1016/s0889-857x\(01\)00015-1](https://doi.org/10.1016/s0889-857x(01)00015-1)
- Martínez-Lavín, M., Hermosillo, A.G., 2000. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin. Arthritis Rheum.* 29, 197–199. [https://doi.org/10.1016/s0049-0172\(00\)80008-6](https://doi.org/10.1016/s0049-0172(00)80008-6)

- Matsuda, J.B., Barbosa, F.R., Morel, L.J.F., França, S. de C., Zingaretti, S.M., da Silva, L.M., Pereira, A.M.S., Marins, M., Fachin, A.L., 2010. Serotonin receptor (5-HT<sub>2A</sub>) and catechol-O-methyltransferase (COMT) gene polymorphisms: triggers of fibromyalgia? *Rev. Bras. Reumatol.* 50, 141–149.
- Mattoo, B., Tanwar, S., Bhatia, Rohit, Tripathi, M., Bhatia, Renu, 2018. CHRONIC TENSION-TYPE HEADACHE: MUSCLE OVERACTIVITY VERSUS DEFICIENT PAIN CONTROLS. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 143–146.  
<https://doi.org/10.22159/ajpcr.2018.v11i8.24433>
- Mayer, T.G., Neblett, R., Cohen, H., Howard, K.J., Choi, Y.H., Williams, M.J., Perez, Y., Gatchel, R.J., 2012. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 12, 276–285.  
<https://doi.org/10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x>
- McAllister, S.J., Toussaint, L.L., Williams, D.A., Hoskin, T.L., Whipple, M.O., Vincent, A., 2016. Perceived dyscognition reported by patients with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 34, S48-54.
- McEwen, B.S., Akil, H., 2020. Revisiting the Stress Concept: Implications for Affective Disorders. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 40, 12–21.  
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0733-19.2019>
- McLean, S.A., Williams, D.A., Harris, R.E., Kop, W.J., Groner, K.H., Ambrose, K., Lyden, A.K., Gracely, R.H., Crofford, L.J., Geisser, M.E., Sen, A., Biswas, P., Clauw, D.J., 2005. Momentary relationship between cortisol secretion and symptoms in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 52, 3660–3669.  
<https://doi.org/10.1002/art.21372>
- Mezhov, V., Guymer, E., Littlejohn, G., 2021. Central sensitivity and fibromyalgia. *Intern. Med. J.* 51, 1990–1998. <https://doi.org/10.1111/imj.15430>
- Migliorini, F., Maffulli, N., Eschweiler, J., Betsch, M., Tingart, M., Colarossi, G., 2021. Placebo effect in pharmacological management of fibromyalgia: a meta-analysis. *Br. Med. Bull.* 139, 73–85. <https://doi.org/10.1093/bmb/ldab015>
- Minerbi, A., Gonzalez, E., Brereton, N.J.B., Anjarkouchian, A., Dewar, K., Fitzcharles, M.-A., Chevalier, S., Shir, Y., 2019. Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia: PAIN 160, 2589–2602.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001640>
- Moisan, M.-P., Moal, M.L., 2012. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences* 28, 612–617. <https://doi.org/10.1051/medsci/2012286014>
- Morris, M.E., 1992. Brain and CSF magnesium concentrations during magnesium deficit in animals and humans: neurological symptoms. *Magnes. Res.* 5, 303–313.
- Moudi, B., Heidari, Z., Mahmoudzadeh-Sagheb, H., Moudi, M., 2018. Analysis of interleukin-10 gene polymorphisms in patients with chronic periodontitis and healthy controls. *Dent. Res. J.* 15, 71–79.
- Neblett, R., Cohen, H., Choi, Y., Hartzell, M.M., Williams, M., Mayer, T.G., Gatchel, R.J., 2013. The Central Sensitization Inventory (CSI): establishing clinically significant values for identifying central sensitivity syndromes in an outpatient chronic pain sample. *J. Pain* 14, 438–445.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.11.012>
- Nicholl, B.I., Holliday, K.L., Macfarlane, G.J., Thomson, W., Davies, K.A., O'Neill, T.W., Bartfai, G., Boonen, S., Casanueva, F.F., Finn, J.D., Forti, G., Giwercman, A., Huhtaniemi, I.T., Kula, K., Punab, M., Silman, A.J., Vanderschueren, D., Wu, F.C.W., McBeth, J., Group, E.M.A.S., 2011. Association of HTR2A polymorphisms with chronic widespread pain and the extent of musculoskeletal pain: Results from two population-based cohorts. *Arthritis Rheum.* 63, 810–818.  
<https://doi.org/10.1002/art.30185>

- Nielsen, L.M., Olesen, A.E., Sato, H., Christrup, L.L., Drewes, A.M., 2016. Association between Gene Polymorphisms and Pain Sensitivity Assessed in a Multi-Modal Multi-Tissue Human Experimental Model - An Explorative Study. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 119, 360–366. <https://doi.org/10.1111/bcpt.12601>
- Niven, D.J., Berthiaume, L.R., Fick, G.H., Laupland, K.B., 2012. Matched case-control studies: a review of reported statistical methodology. *Clin. Epidemiol.* 4, 99–110. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S30816>
- Noushad, S., Ahmed, S., Ansari, B., Mustafa, U.-H., Saleem, Y., Hazrat, H., 2021. Physiological biomarkers of chronic stress: A systematic review. *Int. J. Health Sci.* 15, 46–59.
- O'Mahony, L.F., Srivastava, A., Mehta, P., Ciurtin, C., 2021. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 60, 2602–2614. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab146>
- O'Rielly, D.D., Roslin, N.M., Beyene, J., Pope, A., Rahman, P., 2009. TNF-alpha-308 G/A polymorphism and responsiveness to TNF-alpha blockade therapy in moderate to severe rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 9, 161–167. <https://doi.org/10.1038/tpj.2009.7>
- Ossipov, M.H., Morimura, K., Porreca, F., 2014. Descending pain modulation and chronification of pain. *Curr. Opin. Support. Palliat. Care* 8, 143–151. <https://doi.org/10.1097/SPC.0000000000000055>
- Ovrom, E.A., Mostert, K.A., Khakhkhar, S., McKee, D.P., Yang, P., Her, Y.F., 2023. A Comprehensive Review of the Genetic and Epigenetic Contributions to the Development of Fibromyalgia. *Biomedicines* 11, 1119. <https://doi.org/10.3390/biomedicines11041119>
- Paradowska-Gorycka, A., Jurkowska, M., Felis-Giemza, A., Romanowska-Próchnicka, K., Manczak, M., Maslinski, S., Olesinska, M., 2015. Genetic Polymorphisms of *Foxp3* in Patients with Rheumatoid Arthritis. *J. Rheumatol.* 42, 170–180. <https://doi.org/10.3899/jrheum.131381>
- Park, M., Bannuru, R.R., Price, L.L., Harvey, W.F., Driban, J.B., Wang, C., 2021. Effective recruitment strategies in an exercise trial for patients with fibromyalgia. *Trials* 22, 557. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05502-3>
- Park, S., Lee, H.B., Lee, J.-K., Park, Y.-M., Lee, T., Park, Y., Ahn, M.H., Hong, J.P., 2018. Associations between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphisms and suicide in patients with cancer. *Psychiatr. Genet.* 28, 71. <https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000199>
- Peck, M.M., Maram, R., Mohamed, A., Ochoa Crespo, D., Kaur, G., Ashraf, I., Malik, B.H., 2020. The Influence of Pro-inflammatory Cytokines and Genetic Variants in the Development of Fibromyalgia: A Traditional Review. *Cureus* 12, e10276. <https://doi.org/10.7759/cureus.10276>
- Perrot, S., Bouhassira, D., Fermanian, J., 2010. Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST): *Pain* 150, 250–256. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.03.034>
- Perrot, S., Choy, E., Petersel, D., Ginovker, A., Kramer, E., 2012. Survey of physician experiences and perceptions about the diagnosis and treatment of fibromyalgia. *BMC Health Serv. Res.* 12, 356. <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-356>
- Perrot, S., Vicaut, E., Servant, D., Ravaud, P., 2011. 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.* 12, 224. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-224>



- Pickering, G., Achard, A., Corriger, A., Sickout-Arondo, S., Macian, N., Leray, V., Lucchini, C., Cardot, J.-M., Pereira, B., 2020. Electrochemical Skin Conductance and Quantitative Sensory Testing on Fibromyalgia. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 20, 348–356. <https://doi.org/10.1111/papr.12857>
- Pickering, G., Macian, N., Delage, N., Picard, P., Cardot, J.-M., Sickout-Arondo, S., Giron, F., Dualé, C., Pereira, B., Marcaillou, F., 2018. Milnacipran poorly modulates pain in patients suffering from fibromyalgia: a randomized double-blind controlled study. *Drug Des. Devel. Ther.* 12, 2485–2496. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S162810>
- Piéron, 1987. Vocabulaire de la psychologie [WWW Document]. URL [https://www.puf.com/content/Vocabulaire\\_de\\_la\\_psychologie](https://www.puf.com/content/Vocabulaire_de_la_psychologie) (accessed 4.9.23).
- Pinsonneault, J.K., Papp, A.C., Sadée, W., 2006. Allelic mRNA expression of X-linked monoamine oxidase a (MAOA) in human brain: dissection of epigenetic and genetic factors. *Hum. Mol. Genet.* 15, 2636–2649. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl192>
- Potvin, S., Larouche, A., Normand, E., de Souza, J.B., Gaumond, I., Grignon, S., Marchand, S., 2009. DRD3 Ser9Gly polymorphism is related to thermal pain perception and modulation in chronic widespread pain patients and healthy controls. *J. Pain* 10, 969–975. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.03.013>
- Potvin, S., Marchand, S., 2016. Pain facilitation and pain inhibition during conditioned pain modulation in fibromyalgia and in healthy controls. *Pain* 157, 1704–1710. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000573>
- Pratelli, M., Pasqualetti, M., 2019. Serotonergic neurotransmission manipulation for the understanding of brain development and function: Learning from Tph2 genetic models. *Biochimie, 70 years of Serotonin* 161, 3–14. <https://doi.org/10.1016/j.biochi.2018.11.016>
- Queiroz, L.P., 2013. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. *Curr. Pain Headache Rep.* 17, 356. <https://doi.org/10.1007/s11916-013-0356-5>
- Rahman, M.S., Winsvold, B.S., Chavez Chavez, S.O., Børte, S., Tsepilov, Y.A., Sharapov, S.Z., HUNT All-In Pain, Aulchenko, Y.S., Hagen, K., Fors, E.A., Hveem, K., Zwart, J.A., van Meurs, J.B., Freidin, M.B., Williams, F.M., 2021. Genome-wide association study identifies RNF123 locus as associated with chronic widespread musculoskeletal pain. *Ann. Rheum. Dis.* 80, 1227–1235. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-219624>
- Raja, S.N., Carr, D.B., Cohen, M., Finnerup, N.B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F.J., Mogil, J.S., Ringkamp, M., Sluka, K.A., Song, X.-J., Stevens, B., Sullivan, M.D., Tutelman, P.R., Ushida, T., Vader, K., 2020. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* 161, 1976–1982. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939>
- Ramesh, D., D'Agata, A., Starkweather, A.R., Young, E.E., 2018. Contribution of Endocannabinoid Gene Expression and Genotype on Low Back Pain Susceptibility and Chronicity. *Clin. J. Pain* 34, 8–14. <https://doi.org/10.1097/AJP.0000000000000508>
- Ramírez, M., Martínez-Martínez, L.-A., Hernández-Quintela, E., Velazco-Casapía, J., Vargas, A., Martínez-Lavín, M., 2015. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia. An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin. Arthritis Rheum.* 45, 214–219. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2015.03.003>
- Ranum, R.M., Toussaint, L.L., Whipple, M.O., Vincent, A., 2022. Predictive Bidirectional Relations Between Pain, Fatigue, and Dyscognition in

- Fibromyalgia. *Mayo Clin. Proc. Innov. Qual. Outcomes* 6, 143–147.  
<https://doi.org/10.1016/j.mayocpiqo.2021.12.007>
- Reyes Del Paso, G.A., Pulgar, A., Duschek, S., Garrido, S., 2012. Cognitive impairment in fibromyalgia syndrome: the impact of cardiovascular regulation, pain, emotional disorders and medication. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 16, 421–429.  
<https://doi.org/10.1002/j.1532-2149.2011.00032.x>
- Rhudy, J.L., DeVentura, J.L., Terry, E.L., Bartley, E.J., Olech, E., Palit, S., Kerr, K.L., 2013. Emotional modulation of pain and spinal nociception in fibromyalgia. *PAIN®* 154, 1045–1056. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2013.03.025>
- Ricci, M., Cimini, A., Grivet Fojaja, M.R., Ullo, M., Carabellese, B., Frantellizzi, V., Lubrano, E., 2022. Novel Approaches in Molecular Imaging and Neuroimaging of Fibromyalgia. *Int. J. Mol. Sci.* 23, 15519.  
<https://doi.org/10.3390/ijms232415519>
- Rico-Villademoros, F., Postigo-Martin, P., Garcia-Leiva, J.M., Ordoñez-Carrasco, J.L., Calandre, E.P., 2020. Patterns of pharmacologic and non-pharmacologic treatment, treatment satisfaction and perceived tolerability in patients with fibromyalgia: a patients' survey. *Clin. Exp. Rheumatol.* 38 Suppl 123, 72–78.
- Rodriguez-Pinto, I., 2014. Fibromyalgia and cytokines | Elsevier Enhanced Reader [WWW Document]. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.01.009>
- Rodriguez-Rodriguez, L., Lamas, J.R., Abásolo, L., Baena, S., Olano-Martin, E., Collado, A., Rivera, J., Fernández-Gutiérrez, B., 2015. The rs3771863 single nucleotide polymorphism of the TACR1 gene is associated to a lower risk of sicca syndrome in fibromyalgia patients.
- Roehrs, T., Diederichs, C., Gillis, M., Burger, A.J., Stout, R.A., Lumley, M.A., Roth, T., 2013. Nocturnal sleep, daytime sleepiness and fatigue in fibromyalgia patients compared to rheumatoid arthritis patients and healthy controls: a preliminary study. *Sleep Med.* 14, 109–115. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.020>
- Roques, B.P., Fournié-Zaluski, M.-C., Wurm, M., 2012. Inhibiting the breakdown of endogenous opioids and cannabinoids to alleviate pain. *Nat. Rev. Drug Discov.* 11, 292–310. <https://doi.org/10.1038/nrd3673>
- Ross, A.C., Caballero, B.H., Cousins, R.J., Tucker, K.L., Ziegler, T.R., 2012. *Modern nutrition in health and disease: Eleventh edition.* Wolters Kluwer Health Adis (ESP).
- Ruschak, I., Montesó-Curto, P., Rosselló, L., Aguilar Martín, C., Sánchez-Montesó, L., Toussaint, L., 2023. Fibromyalgia Syndrome Pain in Men and Women: A Scoping Review. *Healthcare* 11, 223. <https://doi.org/10.3390/healthcare11020223>
- Russell, I.J., Orr, M.D., Littman, B., Vipraio, G.A., Alboukrek, D., Michalek, J.E., Lopez, Y., Mackillip, F., 1994. Elevated cerebrospinal fluid levels of substance p in patients with the fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum.* 37, 1593–1601.  
<https://doi.org/10.1002/art.1780371106>
- Russell, I.J., Vaeroy, H., Javors, M., Nyberg, F., 1992. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 35, 550–556. <https://doi.org/10.1002/art.1780350509>
- Rutledge, D.N., Mouttapa, M., Wood, P.B., 2009. Symptom clusters in fibromyalgia: potential utility in patient assessment and treatment evaluation. *Nurs. Res.* 58, 359–367. <https://doi.org/10.1097/NNR.0b013e3181b499d2>
- Salaffi, F., Farah, S., Mariani, C., Sarzi-Puttini, P., Di Carlo, M., 2022. Validity of the Central Sensitization Inventory compared with traditional measures of disease severity in fibromyalgia. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 22, 702–710.  
<https://doi.org/10.1111/papr.13162>

- Sandrini, G., Serrao, M., Rossi, P., Romaniello, A., Cruccu, G., Willer, J.C., 2005. The lower limb flexion reflex in humans. *Prog. Neurobiol.* 77, 353–395. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2005.11.003>
- Sarzi-Puttini, P., Giorgi, V., Marotto, D., Atzeni, F., 2020. Fibromyalgia: an update on clinical characteristics, aetiopathogenesis and treatment. *Nat. Rev. Rheumatol.* 16, 645–660. <https://doi.org/10.1038/s41584-020-00506-w>
- Sauch Valmaña, G., Vidal-Alaball, J., Poch, P.R., Peña, J.M., Panadés Zafra, R., Cantero Gómez, F.X., Ruíz Comellas, A., Barranco Reixachs, D., 2020. Effects of a Physical Exercise Program on Patients Affected with Fibromyalgia. *J. Prim. Care Community Health* 11, 2150132720965071. <https://doi.org/10.1177/2150132720965071>
- Savin, E., Rosenn, G., Tsur, A.M., Hen, O., Ehrenberg, S., Gendelman, O., Buskila, D., Halpert, G., Amital, D., Amital, H., 2023. The possible onset of fibromyalgia following acute COVID-19 infection. *PLOS ONE* 18, e0281593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0281593>
- Schürks, M., Kurth, T., Buring, J.E., Zee, R.Y.L., 2009. A candidate gene association study of 77 polymorphisms in migraine. *J. Pain* 10, 759–766. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.326>
- Shang, Y., Gurley, K., Symons, B., Long, D., Srikuea, R., Crofford, L.J., Peterson, C.A., Yu, G., 2012. Noninvasive optical characterization of muscle blood flow, oxygenation, and metabolism in women with fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* 14, R236. <https://doi.org/10.1186/ar4079>
- Siracusa, R., Paola, R.D., Cuzzocrea, S., Impellizzeri, D., 2021. Fibromyalgia: Pathogenesis, Mechanisms, Diagnosis and Treatment Options Update. *Int. J. Mol. Sci.* 22, 3891. <https://doi.org/10.3390/ijms22083891>
- Sivertsen, B., Lallukka, T., Salo, P., Pallesen, S., Hysing, M., Krokstad, S., Simon Øverland, null, 2014. Insomnia as a risk factor for ill health: results from the large population-based prospective HUNT Study in Norway. *J. Sleep Res.* 23, 124–132. <https://doi.org/10.1111/jsr.12102>
- Smith, A.J.P., Humphries, S.E., 2009. Cytokine and cytokine receptor gene polymorphisms and their functionality. *Cytokine Growth Factor Rev.* 20, 43–59. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2008.11.006>
- Smith, S.B., Maixner, D.W., Fillingim, R.B., Slade, G., Gracely, R.H., Ambrose, K., Zaykin, D.V., Hyde, C., John, S., Tan, K., Maixner, W., Diatchenko, L., 2012. Large candidate gene association study reveals genetic risk factors and therapeutic targets for fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 64, 584–593. <https://doi.org/10.1002/art.33338>
- Smith, S.B., Maixner, D.W., Greenspan, J.D., Dubner, R., Fillingim, R.B., Ohrbach, R., Knott, C., Slade, G.D., Bair, E., Gibson, D.G., Zaykin, D.V., Weir, B.S., Maixner, W., Diatchenko, L., 2011. Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study. *J. Pain* 12, T92–101. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.08.005>
- Smith, S.B., Reenilä, I., Männistö, P.T., Slade, G.D., Maixner, W., Diatchenko, L., Nackley, A.G., 2014. Epistasis between polymorphisms in COMT, ESR1, and GCH1 influences COMT enzyme activity and pain. *Pain* 155, 2390–2399. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.009>
- Solak, Ö., Erdoğan, M.Ö., Yıldız, H., Ulaşlı, A.M., Yaman, F., Terzi, E.S.A., Ulu, S., Dündar, Ü., Solak, M., 2014. Assessment of opioid receptor  $\mu$ 1 gene A118G polymorphism and its association with pain intensity in patients with fibromyalgia. *Rheumatol. Int.* 34, 1257–1261. <https://doi.org/10.1007/s00296-014-2995-1>

- Sommer, C., Leinders, M., Üçeyler, N., 2018. Inflammation in the pathophysiology of neuropathic pain. *Pain* 159, 595–602.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001122>
- Sorge, R.E., Trang, T., Dorfman, R., Smith, S.B., Beggs, S., Ritchie, J., Austin, J.-S., Zaykin, D.V., Vander Meulen, H., Costigan, M., Herbert, T.A., Yarkoni-Abitbul, M., Tichauer, D., Livneh, J., Gershon, E., Zheng, M., Tan, K., John, S.L., Slade, G.D., Jordan, J., Woolf, C.J., Peltz, G., Maixner, W., Diatchenko, L., Seltzer, Z., Salter, M.W., Mogil, J.S., 2012. Genetically determined P2X7 receptor pore formation regulates variability in chronic pain sensitivity. *Nat. Med.* 18, 595–599.  
<https://doi.org/10.1038/nm.2710>
- Srinivasan, S., Maloney, E., Wright, B., Kennedy, M., Kallail, K.J., Rasker, J.J., Häuser, W., Wolfe, F., 2019. The Problematic Nature of Fibromyalgia Diagnosis in the Community. *ACR Open Rheumatol.* 1, 43–51. <https://doi.org/10.1002/acr.2.1006>
- Staud, R., 2015. Cytokine and immune system abnormalities in fibromyalgia and other central sensitivity syndromes. *Curr. Rheumatol. Rev.* 11, 109–115.  
<https://doi.org/10.2174/1573397111666150619094819>
- Staud, R., Godfrey, M.M., Robinson, M.E., 2021. Fibromyalgia Patients Are Not Only Hypersensitive to Painful Stimuli But Also to Acoustic Stimuli. *J. Pain* 22, 914–925. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2021.02.009>
- Storm, H., Støen, R., Klepstad, P., Skorpen, F., Qvigstad, E., Raeder, J., 2013. Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 57, 89–99.  
<https://doi.org/10.1111/aas.12017>
- Sumpton, J.E., Moulin, D.E., 2014. Fibromyalgia. *Handb. Clin. Neurol.* 119, 513–527.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4086-3.00033-3>
- Tak, L.M., Cleare, A.J., Ormel, J., Manoharan, A., Kok, I.C., Wessely, S., Rosmalen, J.G.M., 2011. Meta-analysis and meta-regression of hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in functional somatic disorders. *Biol. Psychol.* 87, 183–194.  
<https://doi.org/10.1016/j.biopsycho.2011.02.002>
- Tander, B., Gunes, S., Boke, O., Alayli, G., Kara, N., Bagci, H., Canturk, F., 2008. Polymorphisms of the serotonin-2A receptor and catechol-O-methyltransferase genes: a study on fibromyalgia susceptibility. *Rheumatol. Int.* 28, 685–691.  
<https://doi.org/10.1007/s00296-008-0525-8>
- Tanriverdi, F., Karaca, Z., Unluhizarci, K., Kelestimur, F., 2007. The hypothalamo-pituitary-adrenal axis in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia syndrome. *Stress Amst. Neth.* 10, 13–25. <https://doi.org/10.1080/10253890601130823>
- Tanwar, S., Mattoo, B., Kumar, U., Bhatia, R., 2019. Can aberrant spinal nociception be a marker of chronicity of pain in fibromyalgia syndrome? *J. Clin. Neurosci. Off. J. Neurosurg. Soc. Australas.* 65, 17–22.  
<https://doi.org/10.1016/j.jocn.2019.04.029>
- Tanwar, S., Mattoo, B., Kumar, U., Dada, R., Bhatia, R., 2021. Does human serotonin-1A receptor polymorphism (rs6295) code for pain and associated symptoms in fibromyalgia syndrome? *Reumatismo* 73, 24–31.  
<https://doi.org/10.4081/reumatismo.2021.1312>
- Taylor, A.G., Fischer-White, T.G., Anderson, J.G., Adelstein, K.E., Murugesan, M., Lewis, J.E., Scott, M.M., Gaykema, R.P.A., Goehler, L.E., 2016. Stress, Inflammation and Pain: A Potential Role for Monocytes in Fibromyalgia-related Symptom Severity. *Stress Health J. Int. Soc. Investig. Stress* 32, 503–513.  
<https://doi.org/10.1002/smi.2648>
- Tegeder, I., Adolph, J., Schmidt, H., Woolf, C.J., Geisslinger, G., Lötsch, J., 2008. Reduced hyperalgesia in homozygous carriers of a GTP cyclohydrolase 1

- haplotype. *Eur. J. Pain* 12, 1069–1077.  
<https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2008.02.004>
- Tegeder, I., Costigan, M., Griffin, R.S., Abele, A., Belfer, I., Schmidt, H., Ehnert, C., Nejm, J., Marian, C., Scholz, J., Wu, T., Allchorne, A., Diatchenko, L., Binshtok, A.M., Goldman, D., Adolph, J., Sama, S., Atlas, S.J., Carlezon, W.A., Parsegian, A., Lötsch, J., Fillingim, R.B., Maixner, W., Geisslinger, G., Max, M.B., Woolf, C.J., 2006. GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat. Med.* 12, 1269–1277.  
<https://doi.org/10.1038/nm1490>
- Terkelsen, A.J., Karlsson, P., Lauria, G., Freeman, R., Finnerup, N.B., Jensen, T.S., 2017. The diagnostic challenge of small fibre neuropathy: clinical presentations, evaluations, and causes. *Lancet Neurol.* 16, 934–944.  
[https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30329-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30329-0)
- Tesio, V., Torta, D.M.E., Colonna, F., Leombruni, P., Ghiggia, A., Fusaro, E., Geminiani, G.C., Torta, R., Castelli, L., 2015. Are fibromyalgia patients cognitively impaired? Objective and subjective neuropsychological evidence. *Arthritis Care Res.* 67, 143–150. <https://doi.org/10.1002/acr.22403>
- Thieme, K., Mathys, M., Turk, D.C., 2017. Evidenced-Based Guidelines on the Treatment of Fibromyalgia Patients: Are They Consistent and If Not, Why Not? Have Effective Psychological Treatments Been Overlooked? *J. Pain* 18, 747–756.  
<https://doi.org/10.1016/j.jpain.2016.12.006>
- Thieme, K., Rose, U., Pinkpank, T., Spies, C., Turk, D.C., Flor, H., 2006. Psychophysiological responses in patients with fibromyalgia syndrome. *J. Psychosom. Res.* 61, 671–679. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.07.004>
- Tour, J., Löfgren, M., Mannerkorpi, K., Gerdle, B., Larsson, A., Palstam, A., Bileviciute-Ljungar, I., Bjersing, J., Martin, I., Ernberg, M., Schalling, M., Kosek, E., 2017. Gene-to-gene interactions regulate endogenous pain modulation in fibromyalgia patients and healthy controls—antagonistic effects between opioid and serotonin-related genes. *Pain* 158, 1194–1203.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000896>
- Treede, R.-D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M.I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N.B., First, M.B., Giamberardino, M.A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., Smith, B.H., Svensson, P., Vlaeyen, J.W.S., Wang, S.-J., 2019. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain* 160, 19–27.  
<https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001384>
- Triñanes, Y., González-Villar, A., Gómez-Perretta, C., Carrillo-de-la-Peña, M.T., 2015. Suicidality in chronic pain: predictors of suicidal ideation in fibromyalgia. *Pain Pract. Off. J. World Inst. Pain* 15, 323–332. <https://doi.org/10.1111/papr.12186>
- Truini, A., Gerardi, M.C., Di Stefano, G., La Cesa, S., Iannucelli, C., Pepe, A., Sarzi-Puttini, P., Cruccu, G., Di Franco, M., 2015. Hyperexcitability in pain matrices in patients with fibromyalgia. *Clin. Exp. Rheumatol.* 33, S68-72.
- Trumper, M., 1930. Bodily Changes in Pain, Hunger, Fear and Rage: An Account of Recent Researches into the Function of Emotional Excitement. *Psychol. Clin.* 19, 100–101.
- Tsilioni, I., Russell, I.J., Stewart, J.M., Gleason, R.M., Theoharides, T.C., 2016. Substance P, Hemokinin-1, CRH, TNF and IL-6 are increased in serum of patients with Fibromyalgia Syndrome and may serve both as biomarkers and targets for treatment. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*  
<https://doi.org/10.1124/jpet.115.230060>

- Tuna, T., Obbergh, L.V., Cutsem, N.V., Engelman, E., 2018. Usefulness of the pain sensitivity questionnaire to discriminate the pain behaviour of chronic pain patients. *Br. J. Anaesth.* 121, 616–622. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.04.042>
- Tunbridge, E.M., Narajos, M., Harrison, C.H., Beresford, C., Cipriani, A., Harrison, P.J., 2019. Which Dopamine Polymorphisms Are Functional? Systematic Review and Meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1-5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. *Biol. Psychiatry* 86, 608–620. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2019.05.014>
- Úbeda-D'Ocasar, E., Valera-Calero, J.A., Gallego-Sendarrubias, G.M., Fernández-de-las-Peñas, C., Arias-Buría, J.L., Morales-Cabezas, M., Arendt-Nielsen, L., Cigarán-Méndez, M., 2022. Association of Neuropathic Pain Symptoms with Sensitization Related Symptomatology in Women with Fibromyalgia. *Biomedicines* 10, 612. <https://doi.org/10.3390/biomedicines10030612>
- Uçeyler, N., Häuser, W., Sommer, C., 2011. Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC Musculoskelet. Disord.* 12, 245. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-12-245>
- Uçeyler, N., Zeller, D., Kahn, A.-K., Kewenig, S., Kittel-Schneider, S., Schmid, A., Casanova-Molla, J., Reiners, K., Sommer, C., 2013. Small fibre pathology in patients with fibromyalgia syndrome. *Brain J. Neurol.* 136. <https://doi.org/10.1093/brain/awt053>
- Valera-Calero, J.A., Úbeda-D'Ocasar, E., Arias-Buría, J.L., Fernández-de-Las-Peñas, C., Gallego-Sendarrubias, G.M., Cigarán-Méndez, M., 2022. Convergent validity of the central sensitization inventory in women with fibromyalgia: Association with clinical, psychological and psychophysical outcomes. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 26, 2141–2151. <https://doi.org/10.1002/ejp.2026>
- Vargas-Alarcón, G., Fragoso, J.-M., Cruz-Robles, D., Vargas, A., Martínez, A., Lao-Villadóniga, J.-I., García-Fructuoso, F., Vallejo, M., Martínez-Lavín, M., 2009. Association of adrenergic receptor gene polymorphisms with different fibromyalgia syndrome domains. *Arthritis Rheum.* 60, 2169–2173. <https://doi.org/10.1002/art.24655>
- Vilkeviciute, A., Cebatoriene, D., Kriauciuniene, L., Zemaitiene, R., Liutkeviciene, R., 2021. IL-9 and IL-10 Single-Nucleotide Variants and Serum Levels in Age-Related Macular Degeneration in the Caucasian Population. *Mediators Inflamm.* 2021, 6622934. <https://doi.org/10.1155/2021/6622934>
- Vincent, A., Hoskin, T.L., Whipple, M.O., Clauw, D.J., Barton, D.L., Benzo, R.P., Williams, D.A., 2014a. OMERACT-based fibromyalgia symptom subgroups: an exploratory cluster analysis. *Arthritis Res. Ther.* 16, 463. <https://doi.org/10.1186/s13075-014-0463-7>
- Vincent, A., McAllister, S.J., Singer, W., Toussaint, L.L., Sletten, D.M., Whipple, M.O., Low, P.A., 2014b. A Report of the Autonomic Symptom Profile in Patients with Fibromyalgia. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* 20, 106–108. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e3182a225dd>
- Vincent, A., Whipple, M.O., Low, P.A., Joyner, M., Hoskin, T.L., 2016a. Patients with Fibromyalgia Have Significant Autonomic Symptoms but Modest Autonomic Dysfunction. *PM R* 8, 425–435. <https://doi.org/10.1016/j.pmrj.2015.08.008>
- Vincent, A., Whipple, M.O., Rhudy, L.M., 2016b. Fibromyalgia Flares: A Qualitative Analysis. *Pain Med. Malden Mass* 17, 463–468. <https://doi.org/10.1111/pme.12676>
- Vinkhuyzen, A. a. E., Dumenil, T., Ryan, L., Gordon, S.D., Henders, A.K., Madden, P. a. F., Heath, A.C., Montgomery, G.W., Martin, N.G., Wray, N.R., 2011.

- Identification of tag haplotypes for 5HTTLPR for different genome-wide SNP platforms. *Mol. Psychiatry* 16, 1073–1075. <https://doi.org/10.1038/mp.2011.68>
- Voute, M., Morel, V., Joly, D., Villatte, C., Martin, E., Durando, X., Pereira, B., Pickering, G., 2020. Predicting Pain Trajectories in the One Year Following Breast Cancer Diagnosis—An Observational Study. *J. Clin. Med.* 9, 1907. <https://doi.org/10.3390/jcm9061907>
- Walitt, B., Fitzcharles, M.-A., Hassett, A.L., Katz, R.S., Häuser, W., Wolfe, F., 2011. The longitudinal outcome of fibromyalgia: a study of 1555 patients. *J. Rheumatol.* 38, 2238–2246. <https://doi.org/10.3899/jrheum.110026>
- Wallace, D.J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., Weisman, M.H., 2001. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatol. Oxf. Engl.* 40, 743–749. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/40.7.743>
- Wallace, D.J., M.D, D.J.C., 2005. *Fibromyalgia and Other Central Pain Syndromes*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Wan, B., Gebauer, S., Salas, J., Jacobs, C.K., Breeden, M., Scherrer, J.F., 2019. Gender-Stratified Prevalence of Psychiatric and Pain Diagnoses in a Primary Care Patient Sample with Fibromyalgia. *Pain Med.* 20, 2129–2133. <https://doi.org/10.1093/pm/pnz084>
- Wang, T., Zeng, Z., Li, T., Liu, J., Li, J., Li, Y., Zhao, Q., Wei, Z., Wang, Y., Li, B., Feng, G., He, L., Shi, Y., 2010. Common SNPs in Myelin Transcription Factor 1-Like (MYT1L): Association with Major Depressive Disorder in the Chinese Han Population. *PLOS ONE* 5, e13662. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0013662>
- Ware, J.E., Sherbourne, C.D., 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* 30, 473–483.
- Warner, S.C., Walsh, D.A., Laslett, L.L., Maciewicz, R.A., Soni, A., Hart, D.J., Zhang, W., Muir, K.R., Dennison, E.M., Leaverton, P., Rampersaud, E., Cooper, C., Spector, T.D., Cicuttini, F.M., Arden, N.K., Jones, G., Doherty, M., Valdes, A.M., 2017. Pain in knee osteoarthritis is associated with variation in the neurokinin 1/substance P receptor (TACR1) gene. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 21, 1277–1284. <https://doi.org/10.1002/ejp.1027>
- Watson, N.F., Buchwald, D., Goldberg, J., Noonan, C., Ellenbogen, R.G., 2009. Neurological Signs and Symptoms in Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 60, 2839–2844. <https://doi.org/10.1002/art.24772>
- Weir, P.T., Harlan, G.A., Nkoy, F.L., Jones, S.S., Hegmann, K.T., Gren, L.H., Lyon, J.L., 2006. The incidence of fibromyalgia and its associated comorbidities: a population-based retrospective cohort study based on International Classification of Diseases, 9th Revision codes. *J. Clin. Rheumatol. Pract. Rep. Rheum. Musculoskelet. Dis.* 12, 124–128. <https://doi.org/10.1097/01.rhu.0000221817.46231.18>
- Wilson, A.G., Symons, J.A., McDowell, T.L., McDevitt, H.O., Duff, G.W., 1997. Effects of a polymorphism in the human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter on transcriptional activation. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 3195–3199. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.7.3195>
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D.L., Häuser, W., Katz, R.L., Mease, P.J., Russell, A.S., Russell, I.J., Walitt, B., 2016a. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D.L., Häuser, W., Katz, R.L., Mease, P.J., Russell, A.S., Russell, I.J., Walitt, B., 2016b. 2016 Revisions to the

- 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* 46, 319–329. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2016.08.012>
- Wolfe, F., Clauw, D.J., Fitzcharles, M.-A., Goldenberg, D.L., Katz, R.S., Mease, P., Russell, A.S., Russell, I.J., Winfield, J.B., Yunus, M.B., 2010. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 62, 600–610. <https://doi.org/10.1002/acr.20140>
- Wolfe, F., Häuser, W., 2011. Fibromyalgia diagnosis and diagnostic criteria. *Ann. Med.* 43, 495–502. <https://doi.org/10.3109/07853890.2011.595734>
- Wolfe, F., Smythe, H.A., Yunus, M.B., Bennett, R.M., Bombardier, C., Goldenberg, D.L., Tugwell, P., Campbell, S.M., Abeles, M., Clark, P., 1990. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 33, 160–172. <https://doi.org/10.1002/art.1780330203>
- Woolf, C.J., 2011. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain* 152, S2–S15. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.09.030>
- Wu, Y.-L., Chang, L.-Y., Lee, H.-C., Fang, S.-C., Tsai, P.-S., 2017. Sleep disturbances in fibromyalgia: A meta-analysis of case-control studies. *J. Psychosom. Res.* 96, 89–97. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2017.03.011>
- Wu, Y.-L., Huang, C.-J., Fang, S.-C., Ko, L.-H., Tsai, P.-S., 2018. Cognitive Impairment in Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Case-Control Studies. *Psychosom. Med.* 80, 432–438. <https://doi.org/10.1097/PSY.0000000000000575>
- Xiao, Y., Russell, I.J., Liu, Y.-G., 2012. A brain-derived neurotrophic factor polymorphism Val66Met identifies fibromyalgia syndrome subgroup with higher body mass index and C-reactive protein. *Rheumatol. Int.* 32, 2479–2485. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-1990-z>
- Xu, M.K., Gaysina, D., Tsonaka, R., Morin, A.J.S., Croudace, T.J., Barnett, J.H., Houwing-Duistermaat, J., Richards, M., Jones, P.B., LHA Genetics Group, 2017. Monoamine Oxidase A (MAOA) Gene and Personality Traits from Late Adolescence through Early Adulthood: A Latent Variable Investigation. *Front. Psychol.* 8, 1736. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.01736>
- Yeung, W.K., Morgan, K., Mckenna, F., 2018. Comparison of sleep structure and psychometric profiles in patients with fibromyalgia, osteoarthritis and healthy controls. *J. Sleep Res.* 27, 290–298. <https://doi.org/10.1111/jsr.12588>
- Yim, Y.-R., Lee, K.-E., Park, D.-J., Kim, S.-H., Nah, S.-S., Lee, J.H., Kim, S.-K., Lee, Y.-A., Hong, S.-J., Kim, H.-S., Lee, H.-S., Kim, H.A., Joung, C.-I., Kim, S.-H., Lee, S.-S., 2017. Identifying fibromyalgia subgroups using cluster analysis: Relationships with clinical variables. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* 21, 374–384. <https://doi.org/10.1002/ejp.935>
- Yunus, M., Masi, A.T., Calabro, J.J., Miller, K.A., Feigenbaum, S.L., 1981. Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin. Arthritis Rheum.* 11, 151–171. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(81\)90096-2](https://doi.org/10.1016/0049-0172(81)90096-2)
- Zautra, A.J., Fasman, R., Parish, B.P., Davis, M.C., 2007. Daily fatigue in women with osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and fibromyalgia. *Pain* 128, 128–135. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.004>
- Zhang, Y., Cao, Y., Xin, L., Gao, N., Liu, B., 2018. Association between rs1800629 polymorphism in tumor necrosis factor- $\alpha$  gene and dilated cardiomyopathy susceptibility: Evidence from case-control studies. *Medicine (Baltimore)* 97, e13386. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000013386>



Zigmond, A.S., Snaith, R.P., 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* 67, 361–370. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x>

***VIII. ANNEXES***

## ANNEXE 1 : SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM EVALUÉS DANS LE CADRE DE L'ETUDE FIDGIS.

Chr.	SNP ID	Gene/Region	MAF (EUR)*	Reference
1	rs10889198	<i>LOC101926964</i>	0.29	(Gloor et al., 2022)
3	rs1562859	<i>SYNPR</i>	0.24	
4	rs6827846	<i>NPY2R</i>	0.13	
4	rs6832923	<i>OPRPN</i>	0.35	
5	rs6450076	<i>ITGA1</i>	0.45	
5	rs1820074	<i>HTR4/ADRB2</i>	0.42	
6	rs10807205	<i>KCNK17</i>	0.25	
6	rs3734754	<i>SCML4</i>	0.20	
8	rs13270557	<i>MTSS1/MIR4662B</i>	0.46	
9	rs3739592	<i>KANK1</i>	0.16	
9	rs10117274	<i>PSAT1/LOC101927450</i>	0.22	
11	rs4923288	<i>LUZP2/ANO3</i>	0.26	
13	rs2497410	<i>LINC00375/LINC00351</i>	0.30	
17	rs4796604	<i>HAPI</i>	0.50	
20	rs9680065	<i>COL20A1</i>	0.35	
22	rs132615	<i>APOL3</i>	0.39	

## Annexe 1

Chr.	SNP ID	Gene/Region	MAF (EUR) <sup>a</sup>	Reference
1	rs324420	FAAH	0.21	(Cajanus et al., 2016)
1	rs2228145	IL6R	0.36	(Marinou et al., 2010)
1	rs1800896	IL-10	0.45	(Assis et al., 2014; Moudi et al., 2018; Smith and Humphries, 2009; Vilkeviciute et al., 2021)
2	rs11127292	MYTL1	0.11	(Docampo et al., 2014a)
2	rs11688000	TACR1	0.37	(Warner et al., 2017)
3	rs1800629	TNFalpha	0.13	(Knisely et al., 2019; Smith and Humphries, 2009; Zhang et al., 2018)
3	rs1491985	RNF123	0.17	(Rahman et al., 2021)
3	rs6280	DRD3	0.34	(Potvin et al., 2009; Tunbridge et al., 2019)
3	rs10490825	APT2C1	0.13	(Rahman et al., 2021)
4	rs4073	IL-8	0.42	(Smith and Humphries, 2009)
5	rs6295	HTR1A	0.46	(Malaguti et al., 2011)
5	rs1042713	ADRB2	0.39	(Diatchenko et al., 2006; George et al., 2016; Hocking et al., 2010; Vargas-Alarcón et al., 2009)
5	rs1042714	ADRB2	0.41	(Diatchenko et al., 2006; Vargas-Alarcón et al., 2009)
6	rs2275913	IL-17	0.38	(Dai et al., 2016; Jiang et al., 2015)
6	rs6296	HTR1B	0.26	(Tour et al., 2017)
6	rs3020377	ESR1	0.30	(Smith et al., 2014)
6	rs1799971	OPRM1	0.16	(Fillingim et al., 2005; Solak et al., 2014; Tour et al., 2017)
7	rs1800795	IL-6	0.42	(Knisely et al., 2019)
7	rs7800170	CHRM2	0.45	(Smith et al., 2011)
11	rs6265	BDNF	0.20	(da Silveira Alves et al., 2020; Park et al., 2018; Xiao et al., 2012)
11	rs11030104	BDNF	0.22	(Park et al., 2018)
11	rs10895837	GRIA4	0.12	(Smith et al., 2012)
11	rs1800497	DRD2	0.19	(Tunbridge et al., 2019)
11	rs6277	DRD2	0.46	(Jääskeläinen et al., 2014)
11	rs1176744	HTR3B	0.31	(Horjales-Araujo et al., 2013; Louca Jounger et al., 2021)

Chr.	SNP ID	Gene/Region	MAF (EUR) <sup>a</sup>	Reference
11	rs1062613	HTR3A	0.22	(Louca Jounger et al., 2021)
12	rs4570625	TPH2	0.21	(Han et al., 2019; Pratelli and Pasqualetti, 2019)
12	rs7958311	P2RX7	0.23	(Sorge et al., 2012)
13	rs9316233	HTR2A	0.19	(Louca Jounger et al., 2021; Smith et al., 2011)
13	rs6313	HTR2A	0.44	(Nicholl et al., 2011; Tander et al., 2008)
14	rs10483639	GCH1	0.19	(Kim et al., 2013; Lötsch et al., 2007; Tegeder et al., 2008, 2006)
14	rs3783641	GCH1	0.20	(Kim et al., 2013; Lötsch et al., 2007; Tegeder et al., 2008, 2006)
14	rs8007267	GCH1	0.19	(Lötsch et al., 2007; Smith et al., 2014; Tegeder et al., 2008, 2006)
17	rs2129785	SLC6A4	0.11	(Vinkhuyzen et al., 2011)
17	rs11867581	SLC6A4	0.44	(Vinkhuyzen et al., 2011)
22	rs6269	COMT	0.41	(Diatchenko et al., 2005; Ho et al., 2020; Martinez-Jauand et al., 2013)
22	rs4633	COMT	0.50	(Diatchenko et al., 2006; Ho et al., 2020; Martinez-Jauand et al., 2013)
22	rs4818	COMT	0.40	(Diatchenko et al., 2006; Martinez-Jauand et al., 2013)
22	rs4680	COMT	0.50	(Diatchenko et al., 2005; Martinez-Jauand et al., 2013; Nielsen et al., 2016; Smith et al., 2014; Tunbridge et al., 2019)
22	rs6971	TSPO	0.34	(Fanton et al., 2022; Kosek et al., 2016b)
23	rs909525	MAOA	0.34	(Pinsonneault et al., 2006)
23	rs979606	MAOA	0.29	(Pinsonneault et al., 2006; Xu et al., 2017)
23	rs2232365	FOXP3	0.40	(Kwon et al., 2017; Paradowska-Gorycka et al., 2015)
23	rs3761548	FOXP3	0.48	(Hashemi et al., 2018; Jiang et al., 2017; Lee et al., 2015; Paradowska-Gorycka et al., 2015)

**ANNEXE 2 : RESULTATS DES CRITERES SECONDAIRES EN FONCTION DU GROUPE DE NFR.**

Patients	NFR			p-value
	calculated	Stop because of painful stimulation	No elicited after high stimulations	
	n=141	n=27	n=33	
<b>Demographic data</b>				
Age, (mean $\pm$ SD)	48.6 $\pm$ 9.8	47.8 $\pm$ 8.3	52.3 $\pm$ 7.4	0.109
<b>Concomitant treatments</b>				
<b>n(%)</b>				
Level I analgesics (including non-steroidal anti-inflammatory drugs)	62 (44)	16 (59)	12 (36)	0.205
Level II analgesics	45 (32)	13 (48)	13 (39)	0.224
Co-analgesics	13 (9)	4 (15)	2 (6)	0.520
Antidepressants n (%)	61 (43)	8 (30)	13 (39)	0.447

## ANNEXE 3 : RESULTAT D'EVALUATION DES 60 POLYMORPHISMES DES GENES ÉVALUÉS DANS L'ETUDE FIDGIS ENTRE 201 FM ET 40 TEMOINS.

CHR	Gene	SNP	BP	A1	Frequency FM	Frequency controls	A2	P	OR	MAF	MAF (EUR)	L95	U95
3	TNFalpha	rs1800629	31543031	A	11,9%	21%	G	<b>0.03174</b>	0.5025	0,13	0,13	0.2718	0.9291
2	TACR1	rs11688000	75293157	G	36,6%	50%	A	<b>0.03224</b>	0.5765	0,39	0,37	0.3556	0.9344
1	IL-10	rs1800896	206946897	C	44,8%	33%	T	<b>0.04782</b>	1.684	0,43	0,45	1.014	2.797
4	IL-8	rs4073	74606024	A	48,3%	36%	T	0.05061	1.64	0,46	0,42	0.9988	2.694
5	HTR1A	rs6295	63258565	C	51,5%	40%	G	0.06672	1.592	0,50	0,46	0.9773	2.594
12	P2RX7	rs7958311	121605355	A	24,1%	34%	G	0.09204	0.6243	0,26	0,23	0.3724	1.047
20	COL20A1	rs9680065	61967037	G	36,3%	46%	A	0.102	0.6628	0,38	0,35	0.4084	1.076
1	FAAH	rs324420	46870761	A	20,3%	12%	C	0.1091	1.89	0,19	0,21	0.9043	3.951
4	OPRN	rs6832923	155989391	C	32,1%	41%	T	0.1211	0.673	0,34	0,35	0.4115	1.101
6	SCML4	rs3734754	108029109	C	14,7%	21%	T	0.1775	0.6375	0,16	0,2	0.3489	1.165
2	MYTL1	rs11127292	2029943	T	9,7%	14%	C	0.2306	0.6544	0,10	0,11	0.3191	1.342
6	HTR1B	rs6296	78172260	G	22,9%	29%	C	0.2546	0.7355	0,24	0,26	0.4298	1.259
5	HTR4/ADRB2	rs1820074	148054452	C	37,1%	44%	T	0.2603	0.7572	0,38	0,42	0.4658	1.231
11	BDNF	rs11030104	27684517	G	24,0%	30%	A	0.2604	0.7368	0,25	0,22	0.4335	1.252
17	SLC6A4	rs2129785	28590530	C	11,7%	16%	T	0.2672	0.6823	0,12	0,11	0.3501	1.33
13	HTR2A	rs6313	47469940	A	44,0%	51%	G	0.2687	0.7483	0,45	0,44	0.4628	1.21
11	HTR3A	rs1062613	113846006	T	26,4%	33%	C	0.2736	0.7438	0,27	0,22	0.4432	1.248
11	DRD2	rs1800497	113270828	A	18,4%	24%	G	0.2789	0.7243	0,19	0,19	0.4082	1.285
23	FOXP3	rs2232365	49115886	T	42,8%	36%	C	0.3211	1.315	0,42	0,4	0.8002	2.161
14	GCH1	rs10483639	55306457	C	16,9%	22%	G	0.3307	0.7305	0,18	0,19	0.402	1.328
1	LOC101926964	rs10889198	61229925	T	29,3%	24%	C	0.3446	1.327	0,28	0,29	0.7596	2.319
11	BDNF	rs6265	27679916	T	20,5%	26%	C	0.3642	0.7478	0,21	0,2	0.4258	1.313
3	APT2C1	rs10490825	130696383	A	14,7%	10%	G	0.3753	1.548	0,14	0,13	0.709	3.38
22	COMT	rs6269	19949952	G	44,5%	50%	A	0.3911	0.8027	0,45	0,41	0.4965	1.298
23	MAOA	rs909525	43553202	C	28,9%	24%	T	0.414	1.302	0,28	0,34	0.7451	2.276
14	GCH1	rs3783641	55360139	A	16,2%	20%	T	0.4142	0.7715	0,17	0,2	0.4197	1.418
3	RNF123	rs1491985	49739507	G	18,2%	14%	C	0.4204	1.392	0,17	0,17	0.7016	2.761
9	PSAT1/LOC101927450	rs10117274	81399854	T	20,4%	16%	C	0.4446	1.321	0,20	0,22	0.6952	2.509
11	DRD2	rs6277	113283459	G	48,8%	44%	A	0.4628	1.223	0,48	0,46	0.7546	1.983
6	KCNK17	rs10807205	39273607	T	21,4%	25%	C	0.4634	0.8165	0,22	0,25	0.4666	1.428
6	IL-17	rs2275913	52051033	A	35,1%	30%	G	0.5102	1.245	0,34	0,38	0.7324	2.116
5	ADRB2	rs1042714	148206473	G	40,6%	36%	C	0.5325	1.199	0,40	0,41	0.7293	1.972
23	MAOA	rs979606	43601142	C	25,1%	21%	T	0.5691	1.244	0,24	0,29	0.6954	2.224
22	TSPO	rs6971	43558926	A	29,9%	26%	G	0.5912	1.196	0,29	0,34	0.6954	2.055
6	ESR1	rs3020377	152272398	G	31,8%	35%	A	0.6019	0.8676	0,32	0,3	0.5235	1.438
13	LINC00375/LINC00351	rs2497410	85848001	T	33,3%	30%	C	0.6041	1.162	0,33	0,3	0.69	1.958
14	GCH1	rs8007267	55378991	T	15,5%	18%	C	0.6186	0.8648	0,16	0,19	0.4573	1.635
9	KANK1	rs3739592	557617	G	16,7%	14%	A	0.6191	1.255	0,16	0,16	0.6303	2.497
17	HAP1	rs4796604	39890876	C	44,5%	48%	T	0.6253	0.8872	0,45	0,5	0.5485	1.435
22	APOL3	rs132615	36532322	G	35,1%	38%	C	0.702	0.9004	0,35	0,39	0.5478	1.48
8	MTSS1/MIR4662B	rs13270557	125772282	G	43,8%	46%	A	0.7125	0.905	0,44	0,46	0.5591	1.465
22	COMT	rs4818	19951207	G	44,0%	46%	C	0.7138	0.9142	0,44	0,4	0.5648	1.48
7	IL-6	rs1800795	22766645	C	37,1%	39%	G	0.8008	0.9309	0,37	0,42	0.5684	1.524
23	FOXP3	rs3761548	49118241	T	44,7%	46%	G	0.8067	0.9403	0,45	0,48	0.5807	1.522
11	GRIA4	rs10895837	105448454	T	14,2%	13%	C	0.8596	1.157	0,14	0,12	0.5633	2.375
6	OPRM1	rs1799971	154360797	G	19,2%	18%	A	0.8757	1.117	0,19	0,16	0.5961	2.093
11	HTR3B	rs1176744	113803028	C	30,1%	29%	A	0.8939	1.067	0,30	0,31	0.6288	1.811
5	ADRB2	rs1042713	148206440	A	37,6%	39%	G	0.8996	0.9509	0,38	0,39	0.5808	1.557
1	IL6R	rs2228145	154426970	C	38,8%	40%	A	0.9002	0.9512	0,39	0,36	0.5826	1.553
3	SYNPR	rs1562859	63439209	A	23,1%	23%	G	1	1.037	0,23	0,24	0.5841	1.84
3	DRD3	rs6280	113890815	C	33,1%	33%	T	1	1.027	0,33	0,34	0.6155	1.713
4	NPY2R	rs6827846	71272547	A	14,0%	14%	G	1	1.021	0,14	0,13	0.509	2.048
5	ITGA1	rs6450076	51969316	T	47,0%	48%	C	1	0.9795	0,47	0,45	0.6056	1.585
7	CHRM2	rs7800170	136624320	C	46,3%	46%	A	1	1.001	0,46	0,45	0.6185	1.619
11	LUZP2/ANO3	rs4923288	25556719	A	27,9%	27%	G	1	1.048	0,28	0,26	0.6074	1.809
12	TPH2	rs4570625	72331923	T	16,4%	16%	G	1	1.012	0,16	0,21	0.5285	1.939
13	HTR2A	rs9316233	47433355	G	17,0%	17%	C	1	1.024	0,17	0,19	0.5346	1.962
17	SLC6A4	rs11867581	28622228	G	43,8%	44%	A	1	1.001	0,44	0,44	0.6173	1.624
22	COMT	rs4633	19950235	T	46,5%	46%	C	1	1.009	0,46	0,5	0.6236	1.634
22	COMT	rs4680	19951271	A	46,3%	46%	G	1	1.001	0,46	0,5	0.6185	1.619

**Légende :**

CHR: Chromosome code  
 SNP: Variant identifier  
 BP: Base pair coordinate  
 A1: Allele 1 (minor)  
 A2: Allele 2 (major)  
 P: p-value  
 OR: Odd Ratio  
 MAF: Minor Allele Frequency  
 EUR: Europe  
 L95: Lower bound of 95% confidence interval for odds ratio  
 U95: Upper bound of 95% confidence interval for odds ratio

**ANNEXE 4: RESULTAT D'ÉVALUATION DES 60 POLYMORPHISMES DES GENES ÉVALUÉS DANS L'ÉTUDE FIDGIS ENTRE 141 FM ET 35 TEMOINS POUR LESQUELS UN SEUIL DE NFR/RIII A ÉTÉ CALCULÉ.**

CHR	Gene	SNP	BP	A1	Frequency FM	Frequency controls	A2	P	OR	L95	U95
2	TACR1	rs11688000	75293157	G	36%	51%	A	<b>0.01985</b>	0.527	0.3108	0.8937
3	TNFalpha	rs1800629	31543031	A	11%	21%	G	<b>0.02592</b>	0.4365	0.22	0.8659
1	FAAH	rs324420	46870761	A	22%	10%	C	<b>0.02778</b>	2.478	1.079	5.692
5	HTR1A	rs6295	63258565	C	51%	37%	G	<b>0.04566</b>	1.741	1.016	2.982
1	IL-10	rs1800896	206946897	C	44%	31%	T	0.0581	1.737	0.9956	3.031
23	MAOA	rs909525	43553202	C	30%	20%	T	0.1032	1.726	0.9114	3.268
4	IL-8	rs4073	74606024	A	46%	34%	T	0.1056	1.616	0.9358	2.791
12	P2RX7	rs7958311	121605355	A	25%	33%	G	0.176	0.6747	0.3826	1.19
8	MTSS1/MIR4662B	rs13270557	125772282	G	41%	50%	A	0.2256	0.7091	0.4195	1.199
5	ADRB2	rs1042713	148206440	A	35%	43%	G	0.2677	0.7213	0.4234	1.229
2	MYTL1	rs11127292	2029943	T	10%	15%	C	0.2697	0.6141	0.2816	1.339
23	MAOA	rs979606	43601142	C	26%	19%	T	0.2751	1.503	0.7776	2.906
6	HTR1B	rs6296	78172260	G	23%	30%	C	0.2762	0.6989	0.3907	1.25
22	COMT	rs6269	19949952	G	45%	53%	A	0.286	0.7413	0.4387	1.253
6	SCML4	rs3734754	108029109	C	17%	23%	T	0.2984	0.6923	0.3656	1.311
3	APT2C1	rs10490825	130696383	A	14%	9%	G	0.3176	1.712	0.6943	4.221
4	OPRPN	rs6832923	155989391	C	33%	40%	T	0.325	0.7381	0.4306	1.265
9	PSAT1/LOC101927450	rs10117274	81399854	T	23%	17%	C	0.3346	1.477	0.7482	2.915
5	ADRB2	rs1042714	148206473	G	41%	34%	C	0.3403	1.339	0.7746	2.316
14	GCH1	rs3783641	55360139	A	16%	20%	T	0.3719	0.7395	0.3791	1.442
11	HTR3A	rs1062613	113846006	T	26%	31%	C	0.3733	0.7762	0.4389	1.373
14	GCH1	rs10483639	55306457	C	17%	22%	G	0.3789	0.7248	0.3776	1.391
6	IL-17	rs2275913	52051033	A	35%	29%	G	0.3945	1.319	0.7414	2.346
17	HAP1	rs4796604	39890876	C	46%	51%	T	0.4265	0.8077	0.4783	1.364
14	GCH1	rs8007267	55378991	T	15%	19%	C	0.4654	0.7738	0.3897	1.536
6	ESR1	rs3020377	152272398	G	33%	37%	A	0.4821	0.8194	0.4751	1.413
5	HTR4/ADRB2	rs1820074	148054452	C	38%	43%	T	0.4942	0.8152	0.4794	1.386
20	COL20A1	rs9680065	61967037	G	39%	44%	A	0.4969	0.8166	0.4813	1.386
11	DRD2	rs1800497	113270828	A	19%	23%	G	0.501	0.7811	0.4148	1.471
11	BDNF	rs6265	27679916	T	20%	24%	C	0.5083	0.8125	0.4318	1.529
3	SYNPR	rs1562859	63439209	A	21%	24%	G	0.5157	0.8072	0.4352	1.498
6	KCNK17	rs10807205	39273607	T	22%	26%	C	0.5253	0.8141	0.4443	1.492
11	BDNF	rs11030104	27684517	G	24%	27%	A	0.5385	0.8365	0.4619	1.515
1	LOC101926964	rs10889198	61229925	T	29%	24%	C	0.5513	1.247	0.6812	2.283
11	HTR3B	rs1176744	113803028	C	29%	24%	A	0.5516	1.256	0.6867	2.299
13	HTR2A	rs9316233	47433355	G	15%	18%	C	0.5718	0.7939	0.3919	1.608
3	RNF123	rs1491985	49739507	G	16%	13%	C	0.5825	1.321	0.613	2.847
1	IL6R	rs2228145	154426970	C	39%	43%	A	0.5851	0.8401	0.4942	1.428
22	COMT	rs4818	19951207	G	45%	49%	C	0.5931	0.8552	0.5063	1.445
23	FOXP3	rs2232365	49115886	T	40%	37%	C	0.6831	1.148	0.6692	1.971
11	DRD2	rs6277	113283459	G	47%	44%	A	0.6899	1.123	0.6634	1.901
13	HTR2A	rs6313	47469940	A	47%	50%	G	0.6902	0.8926	0.5288	1.507
11	GRIA4	rs10895837	105448454	T	16%	13%	C	0.7092	1.253	0.58	2.707
6	OPRM1	rs1799971	154360797	G	18%	20%	A	0.7351	0.9043	0.4681	1.747
3	DRD3	rs6280	113890815	C	34%	36%	T	0.7789	0.9144	0.5288	1.581
22	APOL3	rs132615	36532322	G	35%	37%	C	0.78	0.9013	0.5235	1.552
7	IL-6	rs1800795	22766645	C	38%	40%	G	0.7844	0.9171	0.537	1.566
22	COMT	rs4633	19950235	T	47%	44%	C	0.7888	1.105	0.6523	1.872
22	COMT	rs4680	19951271	A	46%	44%	G	0.7896	1.091	0.6447	1.848
17	SLC6A4	rs2129785	28590530	C	13%	14%	T	0.8469	0.9344	0.4407	1.981
12	TPH2	rs4570625	72331923	T	18%	19%	G	0.8626	0.945	0.4809	1.857
11	LUZP2/ANO3	rs4923288	25556719	A	29%	27%	G	0.8827	1.082	0.6017	1.945
7	CHRM2	rs7800170	136624320	C	46%	47%	A	0.8937	0.9453	0.5595	1.597
23	FOXP3	rs3761548	49118241	T	47%	46%	G	0.8942	1.044	0.6172	1.766
4	NPY2R	rs6827846	71272547	A	15%	14%	G	1	1.089	0.5173	2.291
5	ITGA1	rs6450076	51969316	T	49%	49%	C	1	1.014	0.6007	1.713
9	KANK1	rs3739592	557617	G	16%	16%	A	1	1.045	0.5104	2.141
13	LINC00375/LINC00351	rs2497410	85848001	T	31%	31%	C	1	1	0.5688	1.758
17	SLC6A4	rs11867581	28622228	G	42%	43%	A	1	0.9734	0.5735	1.652
22	TSPO	rs6971	43558926	A	29%	29%	G	1	1.007	0.5645	1.798

**Légende :**

CHR: Chromosome code  
 SNP: Variant identifier  
 BP: Base pair coordinate  
 A1: Allele 1 (minor)  
 A2: Allele 2 (major)  
 P: p-value  
 OR: Odds Ratio  
 L95: Lower bound of 95% confidence interval for odds ratio  
 U95: Upper bound of 95% confidence interval for odds ratio



## ANNEXE 5 : SYNTHÈSE DES SNP MODULÉS SIGNIFICATIVEMENT DANS L'UN DES NIVEAUX D'ANALYSE.

Synthèse des SNPs modulés				
Gène / SNP		CT <sub>201/40</sub>	CT <sub>141/35</sub>	CT <sub>141/35</sub> Cov-NFR
Tachykinin Receptor 1 (TACR1), substance P receptor / rs 11688000	Fréquence cas	<b>36.6%</b>	<b>35.8%</b>	/
	Fréquence témoin	<b>50.0%</b>	<b>51.4%</b>	/
	OR [IC 95%]	<b>0.58 [0.36-0.93]</b>	<b>0.53 [0.31-0.89]</b>	<b>0.49</b>
	p	<b>0.032</b>	<b>0.020</b>	<b>0.039</b>
Tumor Necrosis Factor (TNF) alpha / rs1800629	Fréquence cas	<b>11.9%</b>	<b>10.6%</b>	/
	Fréquence témoin	<b>21.3%</b>	<b>21.4%</b>	/
	OR [IC 95%]	<b>0.50 [0.27-0.92]</b>	<b>0.44 [0.22-0.87]</b>	0.5187
	p	<b>0.032</b>	<b>0.026</b>	0.119
Interleukine(IL) 10 / rs1800896	Fréquence cas	<b>44.8%</b>	44.3%	/
	Fréquence témoin	<b>32.5%</b>	31.4%	/
	OR [IC 95%]	<b>1.68 [1.01-2.80]</b>	1.74 [1.00-3.03]	1.701
	p	<b>0.0478</b>	0.058	0.111
Fatty Acid Amide Hydrolase (FAAH) / rs324420	Fréquence cas	20.3%	<b>22.1%</b>	/
	Fréquence témoin	11.8%	<b>10.2%</b>	/
	OR [IC 95%]	1.89 [0.90-3.95]	<b>2.48 [1.08-5.69]</b>	<b>2.75</b>
	p	0.109	<b>0.028</b>	<b>0.048</b>
5-Hydroxytryptamine Receptor 1A (HTR1A) / rs6295	Fréquence cas	51.5%	<b>50.7%</b>	/
	Fréquence témoin	40.0%	<b>37.1%</b>	/
	OR [IC 95%]	1.59 [0.98-2.59]	<b>1.74 [1.02-2.98]</b>	<b>2.03</b>
	p	0.067	<b>0.046</b>	<b>0.035</b>
Myelin Transcription factor 1 Like (MYT1L) / rs11127292	Fréquence cas	9.7%	9.6%	/
	Fréquence témoin	14.1%	14.7%	/
	OR [IC 95%]	0.65 [0.32-1.34]	0.61 [0.28-1.34]	<b>0.33</b>
	p	0.231	0.27	<b>0.038</b>

## ANNEXE 6: ANALYSES FACTORIELLES EN CLUSTERS, CRITÈRES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS avec SFM (SANS LA VARIABLE NFR).

CLUSTER		1	2	3	Total
AGE_CL_1	n	10	34	9	53
	%	20,41	34	18	26,63
AGE_CL_2	n	27	50	19	96
	%	55,1	50	38	48,24
AGE_CL_3	n	12	16	22	50
	%	24,49	16	44	25,13
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 16.1907 Pr = 0.003					
Fisher's exact = 0.004					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_A_CL_1	n	7	51	36	94
	%	14,29	51	72	47,24
SSS_A_CL_3	n	42	49	14	105
	%	85,71	49	28	52,76
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 34.2165 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
ANCIENNETE_CL_1	n	22	40	8	70
	%	44,9	40	16	35,18
ANCIENNETE_CL_2	n	19	41	22	82
	%	38,78	41	44	41,21
ANCIENNETE_CL_3	n	8	19	20	47
	%	16,33	19	40	23,62
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 15.0585 Pr = 0.005					
Fisher's exact = 0.004					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIQ_CL_1	n	1	15	36	52
	%	2,04	15	72	26,13
FIQ_CL_2	n	13	67	14	94
	%	26,53	67	28	47,24
FIQ_CL_3	n	35	18	0	53
	%	71,43	18	0	26,63
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 125.5491 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_SEV_CL_1	n	0	23	28	51
	%	0	23	56	25,63
QCD_SEV_CL_2	n	18	67	17	102
	%	36,73	67	34	51,26
QCD_SEV_CL_3	n	31	10	5	46
	%	63,27	10	10	23,12
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 85.9141 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_EXP_CL_1	n	0	5	38	43
	%	0	5	76	21,61
QCD_EXP_CL_2	n	8	90	12	110
	%	16,33	90	24	55,28
QCD_EXP_CL_3	n	41	5	0	46
	%	83,67	5	0	23,12
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 239.4132 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
PSQ_CL_1	n	6	35	23	64
	%	12,24	35	46	32,16
PSQ_CL_2	n	10	26	12	48
	%	20,41	26	24	24,12
PSQ_CL_3	n	33	39	15	87
	%	67,35	39	30	43,72
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 18.6173 Pr = 0.001					
Fisher's exact = 0.001					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_A_CL_1	n	1	10	17	28
	%	2,04	10	34	14,07
HAD_A_CL_2	n	7	19	19	45
	%	14,29	19	38	22,61
HAD_A_CL_3	n	41	71	14	126
	%	83,67	71	28	63,32
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 41.6352 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
MCS_CL_1	n	24	22	1	47
	%	48,98	22	2	23,62
MCS_CL_2	n	23	65	14	102
	%	46,94	65	28	51,26
MCS_CL_3	n	2	13	35	50
	%	4,08	13	70	25,13
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 87.0495 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
WPI_CL_1	n	7	27	20	54
	%	14,29	27	40	27,14
WPI_CL_2	n	14	53	25	92
	%	28,57	53	50	46,23
WPI_CL_3	n	28	20	5	53
	%	57,14	20	10	26,63
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 34.2165 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_B_CL_1	n	13	46	36	95
	%	26,53	46	72	47,74
SSS_B_CL_3	n	36	54	14	104
	%	73,47	54	28	52,26
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 20.7513 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIRST_CL_1	n	4	27	30	61
	%	8,16	27	60	30,65
FIRST_CL_3	n	45	73	20	138
	%	91,84	73	40	69,35
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 32.5447 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
EN_CL_1	n	1	10	14	25
	%	2,04	10	28	12,56
EN_CL_2	n	20	62	27	109
	%	40,82	62	54	54,77
EN_CL_3	n	28	28	9	65
	%	57,14	28	18	32,66
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 29.9740 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_INTER_CL	n	0	15	48	63
	%	0	15	96	31,66
QCD_INTER_CL	n	4	65	2	71
	%	8,16	65	4	35,68
QCD_INTER_CL	n	45	20	0	65
	%	91,84	20	0	32,66
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 211.9888 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
CSI_CL_1	n	1	15	34	50
	%	2,04	15	68	25,13
CSI_CL_2	n	21	62	14	97
	%	42,86	62	28	48,74
CSI_CL_3	n	27	23	2	52
	%	55,1	23	4	26,13
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 84.9071 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_D_CL_1	n	1	30	38	69
	%	2,04	30	76	34,67
HAD_D_CL_2	n	6	32	10	48
	%	12,24	32	20	24,12
HAD_D_CL_3	n	42	38	2	82
	%	85,71	38	4	41,21
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 86.7013 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
PCS_CL_1	n	21	19	5	45
	%	42,86	19	10	22,61
PCS_CL_2	n	27	54	21	102
	%	55,1	54	42	51,26
PCS_CL_3	n	1	27	24	52
	%	2,04	27	48	26,13
Total	n	49	100	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 34.1619 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					

## ANNEXE 7: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS AVEC SFM (AVEC LA VARIABLE NFR).

CLUSTER		1	2	3	Total
AGE_CL_1	n	11	33	9	53
	%	22	33,33	18	26,63
AGE_CL_2	n	27	50	19	96
	%	54	50,51	38	48,24
AGE_CL_3	n	12	16	22	50
	%	24	16,16	44	25,13
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 15.2874 Pr = 0.004					
Fisher's exact = 0.006					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_A_CL_1	n	7	51	36	94
	%	14	51,52	72	47,24
SSS_A_CL_3	n	43	48	14	105
	%	86	48,48	28	52,76
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 35.1904 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
ANCIENNETE_CL_1	n	23	39	8	70
	%	46	39,39	16	35,18
ANCIENNETE_CL_2	n	19	41	22	82
	%	38	41,41	44	41,21
ANCIENNETE_CL_3	n	8	19	20	47
	%	16	19,19	40	23,62
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 15.3446 Pr = 0.004					
Fisher's exact = 0.004					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIQ_CL_1	n	1	15	36	52
	%	2	15,15	72	26,13
FIQ_CL_2	n	14	66	14	94
	%	28	66,67	28	47,24
FIQ_CL_3	n	35	18	0	53
	%	70	18,18	0	26,63
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100,00
Pearson chi2(4) = 122.9931 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_SEV_CL_1	n	1	22	28	51
	%	2	22,22	56	25,63
QCD_SEV_CL_2	n	18	67	17	102
	%	36	67,68	34	51,26
QCD_SEV_CL_3	n	31	10	5	46
	%	62	10,1	10	23,12
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 83.4004 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_EXP_CL_1	n	0	5	38	43
	%	0	5,05	76	21,61
QCD_EXP_CL_2	n	8	90	12	110
	%	16	90,91	24	55,28
QCD_EXP_CL_3	n	42	4	0	46
	%	84	4,04	0	23,12
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 244.6885 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
PSQ_CL_1	n	7	34	23	64
	%	14	34,34	46	32,16
PSQ_CL_2	n	10	26	12	48
	%	20	26,26	24	24,12
PSQ_CL_3	n	33	39	15	87
	%	66	39,39	30	43,72
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 17.0462 Pr = 0.002					
Fisher's exact = 0.002					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_A_CL_1	n	1	10	17	28
	%	2	10,1	34	14,07
HAD_A_CL_2	n	7	19	19	45
	%	14	19,19	38	22,61
HAD_A_CL_3	n	42	70	14	126
	%	84	70,71	28	63,32
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 41.8698 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
MCS_CL_1	n	25	21	1	47
	%	50	21,21	2	23,62
MCS_CL_2	n	23	65	14	102
	%	46	65,66	28	51,26
MCS_CL_3	n	2	13	35	50
	%	4	13,13	70	25,13
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 89.0442 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
WPI_CL_1	n	7	27	20	54
	%	14	27,27	40	27,14
WPI_CL_2	n	15	52	25	92
	%	30	52,53	50	46,23
WPI_CL_3	n	28	20	5	53
	%	56	20,2	10	26,63
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 33.0025 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_B_CL_1	n	14	45	36	95
	%	28	45,45	72	47,74
SSS_B_CL_3	n	36	54	14	104
	%	72	54,55	28	52,26
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 19.8117 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIRST_CL_1	n	4	27	30	61
	%	8	27,27	60	30,65
FIRST_CL_3	n	46	72	20	138
	%	92	72,73	40	69,35
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 32.8604 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
EN_CL_1	n	1	10	14	25
	%	2	10,1	28	12,56
EN_CL_2	n	21	61	27	109
	%	42	61,62	54	54,77
EN_CL_3	n	28	28	9	65
	%	56	28,28	18	32,66
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 28.9535 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_INTER_CL_1	n	0	15	48	63
	%	0	15,15	96	31,66
QCD_INTER_CL_2	n	4	65	2	71
	%	8	65,66	4	35,68
QCD_INTER_CL_3	n	46	19	0	65
	%	92	19,19	0	32,66
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 215.1976 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
CSI_CL_1	n	1	15	34	50
	%	2	15,15	68	25,13
CSI_CL_2	n	22	61	14	97
	%	44	61,62	28	48,74
CSI_CL_3	n	27	23	2	52
	%	54	23,23	4	26,13
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 83.7044 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_D_CL_1	n	1	30	38	69
	%	2	30,3	76	34,67
HAD_D_CL_2	n	6	32	10	48
	%	12	32,32	20	24,12
HAD_D_CL_3	n	43	37	2	82
	%	86	37,37	4	41,21
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 88.2240 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
PCS_CL_1	n	21	19	5	45
	%	42	19,19	10	22,61
PCS_CL_2	n	28	53	21	102
	%	56	53,54	42	51,26
PCS_CL_3	n	1	27	24	52
	%	2	27,27	48	26,13
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 33.8390 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
CLUSTER		1	2	3	Total
NFR_CL_1	n	15	19	12	46
	%	30	19,19	24	23,12
NFR_CL_2	n	28	52	23	103
	%	56	52,53	46	51,76
NFR_CL_3	n	7	28	15	50
	%	14	28,28	30	25,13
Total	n	50	99	50	199
	%	100	100	100	100,0
Pearson chi2(4) = 5.5356 Pr = 0.237					
Fisher's exact = 0.214					

## ANNEXE 8: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 201 PATIENTS AVEC SFM (AVEC LA VARIABLE NFR ET LES TRAITEMENTS CONCOMITANTS).

CLUSTER		1	2	3	Total
AGE_CL_1	n	11	33	9	53
	%	23,4	32,67	17,65	26,63
AGE_CL_2	n	25	52	19	96
	%	53,19	51,49	37,25	48,24
AGE_CL_3	n	11	16	23	50
	%	23,4	15,84	45,1	25,13
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 16.4659 Pr = 0.002					
Fisher's exact = 0.004					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
WPI_CL_1	n	6	27	21	54
	%	12,77	26,73	41,18	27,14
WPI_CL_2	n	13	53	26	92
	%	27,66	52,48	50,98	46,23
WPI_CL_3	n	28	21	4	53
	%	59,57	20,79	7,84	26,63
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 39.0989 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_A_CL_1	n	7	51	36	94
	%	14,89	50,5	70,59	47,24
SSS_A_CL_3	n	40	50	15	105
	%	85,11	49,5	29,41	52,76
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 31.3148 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_B_CL_1	n	13	44	38	95
	%	27,66	43,56	74,51	47,74
SSS_B_CL_3	n	34	57	13	104
	%	72,34	56,44	25,49	52,26
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 22.9511 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
ANCIENNETE_CL_1	n	23	37	10	70
	%	48,94	36,63	19,61	35,18
ANCIENNETE_CL_2	n	18	43	21	82
	%	38,3	42,57	41,18	41,21
ANCIENNETE_CL_3	n	6	21	20	47
	%	12,77	20,79	39,22	23,62
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 14.1858 Pr = 0.007					
Fisher's exact = 0.008					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIRST_CL_1	n	4	28	29	61
	%	8,51	27,72	56,86	30,65
FIRST_CL_3	n	43	73	22	138
	%	91,49	72,28	43,14	69,35
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 27.7297 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIQ_CL_1	n	1	13	38	52
	%	2,13	12,87	74,51	26,13
FIQ_CL_2	n	13	68	13	94
	%	27,66	67,33	25,49	47,24
FIQ_CL_3	n	33	20	0	53
	%	70,21	19,8	0	26,63
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 129.2564 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
EN_CL_1	n	1	10	14	25
	%	2,13	9,9	27,45	12,56
EN_CL_2	n	19	62	28	109
	%	40,43	61,39	54,9	54,77
EN_CL_3	n	27	29	9	65
	%	57,45	28,71	17,65	32,66
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 29.0563 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_SEV_CL_1	n	1	23	27	51
	%	2,13	22,77	52,94	25,63
QCD_SEV_CL_2	n	16	67	19	102
	%	34,04	66,34	37,25	51,26
QCD_SEV_CL_3	n	30	11	5	46
	%	63,83	10,89	9,8	23,12
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 78.5873 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_INTER_CL_1	n	0	15	48	63
	%	0	14,85	94,12	31,66
QCD_INTER_CL_2	n	2	66	3	71
	%	4,26	65,35	5,88	35,68
QCD_INTER_CL_3	n	45	20	0	65
	%	95,74	19,8	0	32,66
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 216.3837 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_EXP_CL_1	n	0	6	37	43
	%	0	5,94	72,55	21,61
QCD_EXP_CL_2	n	6	90	14	110
	%	12,77	89,11	27,45	55,28
QCD_EXP_CL_3	n	41	5	0	46
	%	87,23	4,95	0	23,12
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 236.0983 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
CSI_CL_1	n	1	13	36	50
	%	2,13	12,87	70,59	25,13
CSI_CL_2	n	21	62	13	97
	%	44,68	62,38	25,49	48,74
CSI_CL_3	n	25	25	2	52
	%	53,19	24,75	3,92	26,13
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 90.4222 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
PSQ_CL_1	n	6	34	24	64
	%	12,77	33,66	47,06	32,16
PSQ_CL_2	n	10	27	11	48
	%	21,28	26,73	21,57	24,12
PSQ_CL_3	n	31	40	16	87
	%	65,96	39,6	31,37	43,72
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 17.1549 Pr = 0.002					
Fisher's exact = 0.002					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_D_CL_1	n	1	29	39	69
	%	2,13	28,71	76,47	34,67
HAD_D_CL_2	n	6	33	9	48
	%	12,77	32,67	17,65	24,12
HAD_D_CL_3	n	40	39	3	82
	%	85,11	38,61	5,88	41,21
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 85.1405 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_A_CL_1	n	1	9	18	28
	%	2,13	8,91	35,29	14,07
HAD_A_CL_2	n	6	21	18	45
	%	12,77	20,79	35,29	22,61
HAD_A_CL_3	n	40	71	15	126
	%	85,11	70,3	29,41	63,32
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 42.3535 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
PCS_CL_1	n	19	21	5	45
	%	40,43	20,79	9,8	22,61
PCS_CL_2	n	27	53	22	102
	%	57,45	52,48	43,14	51,26
PCS_CL_3	n	1	27	24	52
	%	2,13	26,73	47,06	26,13
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 30.4049 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
MCS_CL_1	n	24	22	1	47
	%	51,06	21,78	1,96	23,62
MCS_CL_2	n	21	66	15	102
	%	44,68	65,35	29,41	51,26
MCS_CL_3	n	2	13	35	50
	%	4,26	12,87	68,63	25,13
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 86.9153 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
NFR_CL_1	n	15	19	12	46
	%	31,91	18,81	23,53	23,12
NFR_CL_2	n	25	56	22	103
	%	53,19	55,45	43,14	51,76
NFR_CL_3	n	7	26	17	50
	%	14,89	25,74	33,33	25,13
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 6.7448 Pr = 0.150					
Fisher's exact = 0.146					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
TT_PALIER1_0	n	25	61	24	110
	%	53,19	60,4	47,06	55,28
TT_PALIER1_1	n	22	40	27	89
	%	46,81	39,6	52,94	44,72
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 2.5466 Pr = 0.280					
Fisher's exact = 0.287					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
TT_PALIER23_0	n	30	57	38	125
	%	63,83	56,44	74,51	62,81
TT_PALIER23_1	n	17	44	13	74
	%	36,17	43,56	25,49	37,19
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 4.7666 Pr = 0.092					
Fisher's exact = 0.098					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
TT_ANTIDEP_0	n	25	58	35	118
	%	53,19	57,43	68,63	59,3
TT_ANTIDEP_1	n	22	43	16	81
	%	46,81	42,57	31,37	40,7
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 2.7120 Pr = 0.258					
Fisher's exact = 0.264					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
TT_ANTIEPIL_0	n	42	92	42	176
	%	89,36	91,09	82,35	88,44
TT_ANTIEPIL_1	n	5	9	9	23
	%	10,64	8,91	17,65	11,56
Total	n	47	101	51	199
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 2.5811 Pr = 0.275					
Fisher's exact = 0.276					
B					
CLUSTER		1	2	3	Total
TT_COANALG_0	n				

## ANNEXE 9: ANALYSE FACTORIELLE EN CLUSTERS, CRITERES SECONDAIRES CLINIQUES CHEZ LES 141 PATIENTS AVEC SFM AVEC LA VARIABLE NFR CALCULÉ.

CLUSTER		1	2	3	Total
AGE_CL_1	n	10	21	12	43
	%	24,39	36,21	29,27	30,71
AGE_CL_2	n	23	22	13	58
	%	56,1	37,93	31,71	41,43
AGE_CL_3	n	8	15	16	39
	%	19,51	25,86	39,02	27,86
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 7.3108 Pr = 0.120					
Fisher's exact = 0.137					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
WPI_CL_1	n	8	15	16	39
	%	19,51	25,86	39,02	27,86
WPI_CL_2	n	13	32	19	64
	%	31,71	55,17	46,34	45,71
WPI_CL_3	n	20	11	6	37
	%	48,78	18,97	14,63	26,43
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 16.9724 Pr = 0.002					
Fisher's exact = 0.003					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_A_CL_1	n	7	32	26	65
	%	17,07	55,17	63,41	46,43
SSS_A_CL_3	n	34	26	15	75
	%	82,93	44,83	36,59	53,57
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 20.7439 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
SSS_B_CL_1	n	14	23	29	66
	%	34,15	39,66	70,73	47,14
SSS_B_CL_3	n	27	35	12	74
	%	65,85	60,34	29,27	52,86
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 13.2396 Pr = 0.001					
Fisher's exact = 0.001					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
ANCIENNETE_CL_1	n	19	22	9	50
	%	46,34	37,93	21,95	35,71
ANCIENNETE_CL_2	n	17	19	20	56
	%	41,46	32,76	48,78	40
ANCIENNETE_CL_3	n	5	17	12	34
	%	12,2	29,31	29,27	24,29
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 8.6134 Pr = 0.072					
Fisher's exact = 0.060					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIRST_CL_1	n	5	18	21	44
	%	12,2	31,03	51,22	31,43
FIRST_CL_3	n	36	40	20	96
	%	87,8	68,97	48,78	68,57
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(2) = 14.4935 Pr = 0.001					
Fisher's exact = 0.001					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
FIQ_CL_1	n	1	9	26	36
	%	2,44	15,52	63,41	25,71
FIQ_CL_2	n	15	39	14	68
	%	36,59	67,24	34,15	48,57
FIQ_CL_3	n	25	10	1	36
	%	60,98	17,24	2,44	25,71
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 70.8583 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
EN_CL_1	n	3	5	11	19
	%	7,32	8,62	26,83	13,57
EN_CL_2	n	15	38	23	76
	%	36,59	65,52	56,1	54,29
EN_CL_3	n	23	15	7	45
	%	56,1	25,86	17,07	32,14
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 22.2062 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_SEV_CL_1	n	3	12	22	37
	%	7,32	20,69	53,66	26,43
QCD_SEV_CL_2	n	13	42	13	68
	%	31,71	72,41	31,71	48,57
QCD_SEV_CL_3	n	25	4	6	35
	%	60,98	6,9	14,63	25
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 60.0725 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_INTER_CL_1	n	0	4	40	44
	%	0	6,9	97,56	31,43
QCD_INTER_CL_2	n	3	45	1	49
	%	7,32	77,59	2,44	35
QCD_INTER_CL_3	n	38	9	0	47
	%	92,68	15,52	0	33,57
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 194.5659 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
QCD_EXP_CL_1	n	0	1	30	31
	%	0	1,72	73,17	22,14
QCD_EXP_CL_2	n	8	56	11	75
	%	19,51	96,55	26,83	53,57
QCD_EXP_CL_3	n	33	1	0	34
	%	80,49	1,72	0	24,29
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 178.0036 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
CSI_CL_1	n	1	1	10	12
	%	2,44	1,72	24,39	8,57
CSI_CL_2	n	16	38	27	81
	%	39,02	65,52	65,85	57,86
CSI_CL_3	n	24	19	4	47
	%	58,54	32,76	9,76	33,57
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 35.0455 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
PSQ_CL_1	n	6	21	17	44
	%	14,63	36,21	41,46	31,43
PSQ_CL_2	n	11	16	9	36
	%	26,83	27,59	21,95	25,71
PSQ_CL_3	n	24	21	15	60
	%	58,54	36,21	36,59	42,86
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 9.0659 Pr = 0.059					
Fisher's exact = 0.052					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_D_CL_1	n	1	18	27	46
	%	2,44	31,03	65,85	32,86
HAD_D_CL_2	n	7	20	8	35
	%	17,07	34,48	19,51	25
HAD_D_CL_3	n	33	20	6	59
	%	80,49	34,48	14,63	42,14
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 51.2751 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
HAD_A_CL_1	n	1	5	10	16
	%	2,44	8,62	24,39	11,43
HAD_A_CL_2	n	8	15	11	34
	%	19,51	25,86	26,83	24,29
HAD_A_CL_3	n	32	38	20	90
	%	78,05	65,52	48,78	64,29
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 12.6348 Pr = 0.013					
Fisher's exact = 0.018					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
PCS_CL_1	n	19	17	6	42
	%	46,34	29,31	14,63	30
PCS_CL_2	n	22	39	27	88
	%	53,66	67,24	65,85	62,86
PCS_CL_3	n	0	2	8	10
	%	0	3,45	19,51	7,14
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 20.4926 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.001					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
MCS_CL_1	n	25	16	3	44
	%	60,98	27,59	7,32	31,43
MCS_CL_2	n	16	40	22	78
	%	39,02	68,97	53,66	55,71
MCS_CL_3	n	0	2	16	18
	%	0	3,45	39,02	12,86
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 54.2547 Pr = 0.000					
Fisher's exact = 0.000					
a					
CLUSTER		1	2	3	Total
NFR_CL_1	n	15	13	13	41
	%	36,59	22,41	31,71	29,29
NFR_CL_2	n	23	33	21	77
	%	56,1	56,9	51,22	55
NFR_CL_3	n	3	12	7	22
	%	7,32	20,69	17,07	15,71
Total	n	41	58	41	140
	%	100	100	100	100
Pearson chi2(4) = 4.7184 Pr = 0.317					
Fisher's exact = 0.303					

## RÉSUMÉ

Le syndrome fibromyalgique, problème de santé publique, touche 2% des personnes en France, avec une prévalence féminine. Ce syndrome se caractérise par une sensibilité augmentée aux stimuli nociceptifs, des douleurs articulaires et musculaires, également associées à de la fatigue, des troubles du sommeil et cognitifs, ainsi que de nombreuses comorbidités incluant migraines ou troubles intestinaux. La présentation de ces divers symptômes est très variable selon les patients, avec une grande hétérogénéité des atteintes cliniques, physiques, sociales, psychologiques, ainsi que des réponses thérapeutiques. L'étiologie du SFM reste encore mal connue et de nombreux travaux explorant des hypothèses physiopathologiques allant de la sensibilisation centrale et des systèmes de modulation de la douleur jusqu'aux gènes impliqués dans l'hypersensibilité à la douleur en passant par les neuropathies à petites fibres et les altérations biologiques ont été étudiés au fil des années. Le SFM apparaît donc aujourd'hui comme pouvant consister en plusieurs sous-types ou clusters, qui pourraient bénéficier de traitements individualisés.

Ce travail s'est intéressé à la catégorisation de sous-groupes de patients. À travers quatre études cliniques menées au sein de la Plateforme d'Investigation Clinique (PIC) / CIC Inserm 1405, nous avons poursuivi l'objectif de catégoriser des patients souffrant de SFM en explorant les grandes hypothèses physiopathologiques connues et en s'intéressant à des données cliniques, biologiques, des tests psychophysiques, des interventions pharmacologiques et non pharmacologiques.

Nos résultats montrent que la sévérité et l'impact du SFM sont peu liés aux tests psychophysiques ou interventions thérapeutiques, mais sont surtout liés aux données cliniques. Ces résultats soulignent la complexité du SFM et la difficulté à le caractériser.

Ces sous-groupes de patients offrent une base sur laquelle l'évolution temporelle des caractéristiques du SFM permettra d'identifier des facteurs prédictifs, de mettre en place des actions dans l'axe de la médecine 4P (Prédictive, Personnalisée, Préventive, Participative) et d'améliorer la prise en charge des patients souffrant de SFM.

**Mots clés :** fibromyalgie, douleur, catégorisation, sous-groupes, médecine 4P, génétique.

## ABSTRACT

Fibromyalgia syndrome (FMS), a public health problem, affects 2% of people in France, with a higher female prevalence. This syndrome is characterized by increased sensitivity to nociceptive stimuli, joint and muscle pain, also associated with fatigue, sleep and cognitive disorders, as well as numerous comorbidities such as migraine or intestinal disorders. The presentation of these various symptoms is very variable according to the patients, with a great heterogeneity of clinical, physical, social, psychological characteristics, as well as therapeutic responses. The etiology of FMS remains poorly understood and many studies exploring pathophysiological hypotheses ranging from central sensitization and pain modulation systems to genes involved in pain hypersensitivity, including small fiber neuropathy and biological alterations have been explored over the years. Rather than a single entity, FMS consist in several subtypes or clusters, which could require individualized treatments.

This work focuses on the categorization of patient subgroups. Through four clinical studies conducted within the Clinical Investigation Platform / CIC Inserm 1405, we pursued the objective of categorizing patients suffering from FMS by exploring the major known pathophysiological hypotheses and by focusing on clinical and biological data, psychophysical tests, pharmacological and non-pharmacological interventions.

Our results show that the severity and impact of FMS are weakly related to psychophysical tests or therapeutic interventions, but mainly to clinical features. These results highlight the complexity of FMS and the difficulty in its characterization.

These subgroups of patients provide template for studying the temporal evolution of FMS and will allow to identify predictive factors, in order to set up actions in 4P medicine (Predictive, Personalized, Preventive, Participatory) and improve the care of patients suffering from FMS.

**Keywords:** fibromyalgia, pain, categorization, subgroups, precision medicine, genetics.