



Des médicaments pour traiter la fibromyalgie ?

Longtemps basée sur des traitements empiriques non validés, l'approche thérapeutique actuelle de la fibromyalgie repose sur des études publiées avec des méthodologies adéquates. La physiopathogénie de ce syndrome semblant essentiellement neurologique centrale, on s'oriente maintenant vers des traitements agissant à ce niveau. Ce sont surtout les antidépresseurs tricycliques qui ont montré une certaine utilité, permettant d'améliorer les troubles du sommeil et d'aider à la réhabilitation physique. Les nouveaux antidépresseurs, inhibiteurs mixtes, comme la venlafaxine, le milnacipran ou la duloxétine semblent apporter des résultats intéressants. Les agonistes dopaminergiques D3, les nouveaux antiépileptiques comme la gabapentine ou la prégabaline sont également prometteurs.

Cependant, les médicaments à eux seuls ne pouvant prétendre améliorer suffisamment la fibromyalgie, leur utilisation doit s'inscrire dans une prise en charge multidisciplinaire.

Bien que de très nombreux travaux lui soient consacrés, la prise en charge de la fibromyalgie est toujours perçue comme une entreprise difficile et les médicaments semblent peu efficaces, ce qui pourrait même être pour certains une caractéristique de ce syndrome. Dans cette situation paradoxale, des programmes de recherche clinique et pharmacologique d'une méthodologie de plus en plus sophistiquée et validée tentent d'établir l'utilité de certains médicaments.

Rev Med Suisse 2007 ; 3 : 1575-8

S. Perrot

Dr Serge Perrot
Service de médecine interne et
consultation de la douleur
Hôtel Dieu
75004 Paris, France
serge.perrot@htd.aphp.fr

Medication to treat fibromyalgia ?

The present therapeutic approach is aimed at controlling central sensitisation that is supposed to be the core of fibromyalgia's physiopathological mechanisms. The tricyclic antidepressants have some effects on sleep and the improvement of physical activities. Encouraging results have been observed with the serotonin and noradrenaline reuptake inhibitors such as venlafaxine, milnacipran or duloxetine. New Dopamine D3 receptor agonists as well as the new anticonvulsants such as gabapentine and pregabalin are equally promising.

However the prescription of any medication should take place within a multidisciplinary approach.

TRAITEMENTS ANTALGIQUES DANS LA FIBROMYALGIE

Les antalgiques sont très largement utilisés par les patients fibromyalgiques, la douleur étant le symptôme principal. En général, ils sont peu efficaces, souvent utilisés en association, à de fortes doses et de façon inadaptée. Dans l'étude multicentrique de Wolfe et coll.¹ portant sur six centres suivis pendant sept ans (538 patients), 20% des patients ont utilisé des antalgiques opioïdes (de niveau 2 pour la plupart), sans efficacité notable. La morphine par voie intraveineuse en dose unique a montré qu'elle avait une action sur la douleur spontanée et induite par la pression chez 50% des patients, considérés comme répondeurs, mais il s'agit d'une étude portant sur la physiopathologie et ce type de traitement ne peut être préconisé au long cours.² Le tramadol, antalgique d'action centrale comportant une action opioïdérique mais aussi une action monoaminergique a montré une efficacité en dose unique sur la douleur spontanée, comparativement au placebo³ mais aussi dans une étude prolongée sur six semaines,⁴ en association au paracétamol.⁵ Par contre, il n'existe pas d'étude valable au long cours sur le paracétamol et les opioïdes forts utilisés isolément.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont encore plus largement utilisés, par 91% des patients (mais il s'agit de patients américains), y compris l'aspirine. L'ibuprofène a montré une efficacité modeste, seulement en association avec un



anxiolytique, l'alprazolam,⁶ alors que le ténoxicaïm seul est inefficace⁷ mais renforce l'effet du bromazépam.

Les anesthésiques locaux ont également été testés dans la fibromyalgie, le plus souvent pour aider à la compréhension de la physiopathologie que pour le traitement.^{2,8} Une étude a montré que l'administration parentérale de lidocaïne pouvait améliorer les scores de douleur et d'humeur pendant 30 jours après l'injection.⁸ La kétamine qui agit au niveau spinal par antagonisme des récepteurs N-méthyl-D-aspartate (NMDA) montre une efficacité chez la moitié des patients qui traduit l'état de sensibilisation centrale des patients fibromyalgiques.² Pour ces raisons théoriques d'action sur la sensibilisation centrale, elle est actuellement souvent utilisée alors que les preuves cliniques de son efficacité restent faibles.

TRAITEMENTS ANTIDÉPRESSEURS

Les agents psychotropes ont été utilisés depuis 1975 dans la fibromyalgie, depuis que Moldovsky⁹ suggéra que la douleur était liée aux troubles du sommeil et que la sérotonine, impliquée dans la douleur et le sommeil pouvait être diminuée dans ce syndrome. La plupart des études se sont concentrées sur l'amitriptyline et la fluoxétine, pour l'amitriptyline à des doses plus faibles que celles utilisées dans la dépression, d'autant qu'il n'existe pas d'éléments permettant d'affirmer la présence d'une dépression vraie dans la fibromyalgie.

L'amitriptyline est le médicament le plus utilisé au long cours dans la fibromyalgie, par près de 40% des patients pour l'étude multicentrique de Wolfe.¹ Les trois premières études à court terme (4 à 9 semaines) portant sur l'amitriptyline avaient montré une amélioration supérieure au placebo dans les mesures de douleur et sur l'évaluation globale du médecin.¹⁰⁻¹² A long terme (6 mois) malgré tout, l'étude contrôlée de Carette et coll.¹³ ne confirme pas cette efficacité. L'action de l'amitriptyline semble plus marquée sur les troubles du sommeil que sur la douleur ou le handicap fonctionnel.¹¹

Des études plus récentes ont porté sur l'utilisation d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), essentiellement la fluoxétine, aux doses proches de celles utilisées dans la dépression (20 mg par jour). Wolfe et coll.¹⁴ n'ont pas montré d'amélioration significative par rapport au placebo, alors que Goldenberg et coll.¹⁵ ont montré une amélioration significative sous fluoxétine et amitriptyline, renforcée par l'association des deux traitements. L'amélioration, à court terme, a porté sur le niveau de handicap (FIQ), l'évaluation de la douleur, du bien-être et des troubles du sommeil, sans amélioration du score des points douloureux. Un autre IRS a été étudié, le citalopram, avec des résultats négatifs dans une étude à court terme,¹⁶ positifs dans une étude plus prolongée, de bonne qualité.¹⁷ effet sur la douleur, sur l'indice FIQ et sur la symptomatologie dépressive.

Enfin, encore plus récemment, les travaux se sont portés sur l'intérêt des inhibiteurs mixtes de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, comme la venlafaxine.¹⁸ Le milnacipran¹⁹ et la duloxétine²⁰ ont fait l'objet d'études contrôlées, de bonne qualité, portant sur un nombre important de patients.

Les inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) ont également été testés mais n'ont pas confirmé leur efficacité. Dans l'étude de Hannonen et coll.,²¹ le moclobémide n'a pas montré d'efficacité sur la douleur, le sommeil et la fatigue de patients fibromyalgiques sans anomalies psychiatriques.

D'autres molécules agissant sur le métabolisme de la sérotonine ont été étudiées, en particulier celles agissant sur les récepteurs de la sérotonine: la ritansérine, bloqueur des récepteurs 5-HT₂ n'a pas montré d'efficacité sur la douleur, le sommeil, la raideur matinale ou l'anxiété comparativement au placebo.²²

Les études sur les antagonistes des récepteurs de type 3 de la 5 hydroxytryptamine (5HT) ont montré des résultats variables selon le taux de sérotonine. Le tropisetron²³ a montré un résultat positif sur la douleur, dans une étude à court terme (10 jours) confirmant les résultats d'une étude pilote sur quatre semaines.²⁴

NEUROLEPTIQUES

Deux études, portant sur l'olanzapine²⁵ et la ziprasidone,²⁶ ont montré des effets modestes sur différents symptômes de la fibromyalgie, chez des patients réfractaires à d'autres traitements, essentiellement sur l'anxiété ou la dépression.

TRAITEMENTS ANXIOLYTIQUES

Compte tenu des niveaux d'anxiété importants relevés chez les patients fibromyalgiques, les anxiolytiques sont largement utilisés dans la fibromyalgie,²⁷ par 43% des patients dans l'étude de Wolfe et coll.¹ Deux anxiolytiques semblent avoir une efficacité modeste dans la fibromyalgie, l'alprazolam et le bromazépam, en association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien.^{6,7} L'alprazolam et l'ibuprofène associés réduisent le nombre des points douloureux et la perception par les patients de la sévérité de leur maladie, comparativement au placebo.⁶ Le bromazépam et le ténoxicaïm réduisent l'intensité de la douleur et la sévérité des symptômes, sans significativité par rapport au placebo.⁷ Le clonazépam est par ailleurs largement utilisé, sans preuve de son efficacité, mais facilement maniable avec des faibles doses, sous forme de gouttes. Il faut malgré tout se méfier d'une augmentation immodérée des doses, assez fréquente, des risques de sédation et d'accoutumance, avec une véritable dépendance physique se révélant par un syndrome de sevrage à l'arrêt.

ANTICONVULSIVANTS

Les traitements antiépileptiques sont de plus en plus utilisés, notamment dans les syndromes douloureux chroniques, d'autant que l'on suspecte un mécanisme neuropathique central, ce qui est le cas dans la fibromyalgie. Parmi les antiépileptiques utilisés dans la douleur, la gabapentine et surtout la prégabaline²⁸ ont fait l'objet d'études dans la fibromyalgie. Crofford et coll.²⁸ ont montré que la prégabaline à la dose de 450 mg/jour avait une efficacité



sur un grand nombre de critères, mais au prix de somnolence et de vertiges.

TRAITEMENTS AGISSANT SUR LE SOMMEIL

Pour de nombreux auteurs, les liens entre la douleur et le sommeil sont importants, en particulier dans la fibromyalgie où le trouble initial pourrait être une anomalie du sommeil, confirmé par des données cliniques et des enregistrements des phases de sommeil.⁹ En dehors des benzodiazépines (cf. infra), plusieurs médicaments agissant sur le sommeil ont été testés: la zopiclone, le zolpidem. Le zolpidem est un agent hypnotique utilisé dans de nombreuses formes d'insomnies qui, contrairement aux benzodiazépines, ne modifie pas le sommeil. L'effet à court terme (après 16 nuits d'utilisation) de doses de 5 à 15 mg n'a pas montré d'amélioration de la douleur, de l'humeur, de la fatigue mais une amélioration sur l'endormissement, les réveils nocturnes et l'impression d'énergie pendant la journée. La zopiclone a fait l'objet de deux études^{29,30} sans démontrer d'effet significativement intéressant. Des études sur le modafinil pour le traitement de la fatigue associée à la fibromyalgie³¹ ou sur le gamma-hydroxybutyrate sont envisagées.

TRAITEMENTS MYORELAXANTS

Les études nord-américaines ont démontré l'efficacité d'un traitement par un myorelaxant, de la classe des tricycliques, très largement utilisé (26% pour les patients suivis par Wolfe et coll.¹), la cyclobenzaprine, utilisée seule ou en association avec l'ibuprofène.^{32,33} Ce traitement n'est pas commercialisé en France et en Suisse.

TRAITEMENTS AGISSANT SUR LA PHYSIOPATHOLOGIE PRÉSUMÉE DU SYNDROME FIBROMYALGIQUE

Un grand nombre de substances ont été testées dans le syndrome fibromyalgique à partir de données physiopathologiques plus ou moins validées. Les études publiées sont nombreuses mais le plus souvent avec une méthodologie non valable. Peu de substances qui agiraient sur la physiopathologie supposée de la fibromyalgie ont fait l'objet d'études contrôlées contre placebo.

Acide malique

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'anomalies du métabolisme aérobie du muscle, impliquant l'ATP et le magnésium.³⁴ L'acide malique, acide organique non toxique, joue un rôle dans la synthèse de l'ATP mitochondrial et pourrait ainsi être proposé dans la fibromyalgie. L'acide malique, associé au magnésium, a été testé sous forme de comprimés. Dans une étude contrôlée, en *cross over*, pour de faibles doses, à quatre semaines, son effet n'était pas supérieur au placebo.³⁴ Une deuxième partie de l'étude a été effectuée à de plus fortes doses, en ouvert, sur une plus longue durée (2 mois) montrant une augmentation de l'effet sur la douleur et d'autres paramètres mesurés mais sans comparaison à une molécule de référence ou un placebo.

Hormone de croissance

Des auteurs ont trouvé des taux abaissés de somatomédine C chez les patients fibromyalgiques.³⁵ Une étude portant sur l'effet de l'hormone de croissance (GH) par voie sous-cutanée chez un sous-groupe présentant un taux abaissé d'IGF-1 a été réalisée avec un suivi prolongé pendant neuf mois.³⁵ Il s'agit de l'une des trois études publiées au suivi le plus prolongé. Cette étude montre une efficacité de la GH comparativement au placebo des scores myalgiques et de la qualité de vie, chez les patients fibromyalgiques avec un taux initial abaissé d'IGF-1. Malgré tout, le coût très élevé de ce type de traitement et les résultats modestes ne permettent pas de considérer qu'il s'agit du traitement de la fibromyalgie.

Autres traitements agissant sur la sérotonine

En accord avec la théorie d'anomalies de la transmission de la sérotonine, quelques études ont testé l'effet du 5-hydroxytryptophane. Caruso et coll.³⁶ ont testé l'efficacité du 5-hydroxytryptophane comparativement au placebo chez 50 patients atteints de fibromyalgie avec une efficacité significative mais une méthodologie contestable.

Calcitonine

Compte tenu des effets antalgiques supposés de la calcitonine, une étude récente a porté sur l'utilisation de la calcitonine de saumon par voie sous-cutanée (100 UI) administrée quotidiennement pendant quatre semaines.³⁷ Aucune des nombreuses variables mesurées n'a montré d'amélioration significative et la calcitonine a été à l'origine d'un nombre non négligeable d'effets secondaires, faisant rejeter cette option thérapeutique.

S-adénosyl-méthionine (SAM)

La S-adénosyl-méthionine a été testée dans trois études contrôlées contre placebo.^{38,39} Ces études ont montré que la SAM était significativement supérieure au placebo sur les troubles dépressifs, de façon moins nette sur le score de points douloureux et l'évaluation de la douleur.

Corticoïdes

Certains auteurs ont évoqué la possibilité d'anomalies de l'axe hypothalamo-hypophysaire dans la fibromyalgie. Les corticoïdes⁴⁰ par voie générale ne sont pas efficaces, voire délétères dans la fibromyalgie et doivent être évités compte tenu des effets secondaires non négligeables dans une utilisation au long cours. Malgré tout, dans son analyse multicentrique, Wolfe et coll.¹ a pu trouver 24% de patients fibromyalgiques traités par corticoïdes. Les injections locales de corticoïdes peuvent par contre être utiles pour traiter des points douloureux précis,⁴¹ de façon ponctuelle.

Agonistes D3

Les agonistes dopaminergiques D3, comme le ropinirole ou le pramipexole,⁴² ont fait l'objet de travaux dans la fibromyalgie. Le ropinirole est déjà commercialisé dans un autre syndrome neurologique central, le syndrome des jambes sans repos.



THÉRAPEUTIQUES NON CONVENTIONNELLES

La fibromyalgie, plus encore que d'autres pathologies chroniques, est un terrain propice à de nombreuses thérapeutiques dites «alternatives». ⁴³ De nombreuses autres techniques et substances sont proposées aux patients, pour la plupart non validées, largement exploitées car très lucratives. On considère que près de 90% des patients fibromyalgiques ont recours à la médecine alternative, ⁴³ ce qui s'explique par l'absence d'efficacité des techniques et traitements dits traditionnels et devrait être pris en compte et si possible contrôlé par les médecins plutôt que rejeté.

CONCLUSION

La prise en charge de la fibromyalgie ne peut être univoque, elle ne peut reposer seule sur les médicaments qui ont montré leurs limites. Le traitement médicamenteux est utile, notamment les traitements à action centrale. ⁴⁴ La place du médicament dans le syndrome fibromyalgique, plus encore que dans d'autres syndromes ou maladies doit faire l'objet d'une éducation des patients et de leurs médecins, pour une meilleure efficacité, pour en connaître les buts à atteindre en évitant les écueils de la iatrogénie. ■

Bibliographie

- 1 ** Wolfe F, Anderson J, Harkness D, et al. A prospective, longitudinal, multicenter study of service utilization and costs in fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1997; 40:1560-70.
- 2 Sorensen J, Bengtsson A, Backman E, Henriksson KG, Bengtsson M. Pain analysis in patients with fibromyalgia: Effects of intravenous morphine, lidocaine, and ketamine. *Scand J Rheumatol* 1995;24:360-5.
- 3 Biasi G, Manca S, Manganelli S, Marcolongo R. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: A controlled clinical trial versus placebo. *Int J Clin Pharm Res* 1998;1:13-9.
- 4 Russel IJ, Kamin M, Bennett RM, et al. Efficacy of tramadol in treatment of pain in fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2000;6:250-7.
- 5 * Bennett RM, Kamin M, Karim R, Rosenthal N. Tramadol and acetaminophen combination tablets in the treatment of fibromyalgia pain: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Med* 2003;114: 537-45.
- 6 Russel IJ, Fletcher EM, Michalek JE, et al. Treatment of primary fibrositis/fibromyalgia syndrome with ibuprofen and alprazolam. A double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1991;34: 552-60.
- 7 Carrera JQ, Castano AV, Gomez JP, et al. Comparison of tenoxicam and bromazepam in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1996;65:221-5.
- 8 Bennett MI, Tai YM. Intravenous lignocaine in the management of primary fibromyalgia syndrome. *Int J Clin Pharm Res* 1995;15:115-9.
- 9 Moldofsky H, Franklin AL, Mously C, Roth-Schechter B, Reynolds WJ. The effect of Zolpidem in patients with fibromyalgia: A dose ranging, double blind, placebo controlled modified crossover study. *J Rheumatol* 1996; 23:529-33.
- 10 Carette S, McCain GA, Bell DA, Fam AG. Evaluation of amitriptyline in primary fibrositis. A double-blind placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 1986;29:655-9.
- 11 Goldenberg DL, Felson DT, Dinerman H. A randomized controlled trial of amitriptyline and naproxen in the treatment of fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 1986;29:1371-7.
- 12 Scudds RA, McCain GA, Rollman GB, Harth M. Improvement in pain responsiveness in patients with fibrositis after successful treatment with amitriptyline. *J Rheumatol* 1989;16:98-103.
- 13 ** Carette S, Bell M, Reynolds, et al. Comparison of amitriptyline, cyclobenzaprine, and placebo in the treatment of fibromyalgia. A randomized, double-blind clinical trial. *Arthr Rheum* 1994;37:32-40.
- 14 * Wolfe F, Cathey MA, Hawley DJ. A double-blind placebo controlled trial of fluoxetine in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1994;23:255-9.
- 15 * Goldenberg D, Mayskiy M, Mossey C, Ruthazer R, Schmic C. A Randomized double-blind crossover trial of fluoxetine and amitriptyline in the treatment of fibromyalgia. *Arthritis Rheum* 1996;39:1852-9.
- 16 Norregaard J, Volkman H, Danneskiold-Samsoe B. A randomized controlled trial of citalopram in the treatment of fibromyalgia. *Pain* 1995;61:445-9.
- 17 Andenberg UM, Marteindottir I, von Knorring L. Citalopram in patients with fibromyalgia – a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2000;4:27-35.
- 18 Dwight MM, Arnold LM, O'Brien H, et al. An open clinical trial of venlafaxine treatment of fibromyalgia. *Psychosomatics* 1998;39:14-7.
- 19 * Gendreau RM, Thorn MD, Gendreau JF, et al. Efficacy of milnacipran in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 2005;32:1975-85.
- 20 * Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:5-15.
- 21 Hannonen P, Malmiemi K, Yli-Kerttula U, Isomeri R, Roponen P. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of moclobemide and amitriptylin in the treatment of fibromyalgia females without psychiatric disorders. *Br J Rheumatol* 1998;37:1279-86.
- 22 Olin R, Klein R, Berg PA. A randomized double-blind 16 week study of ritanserin in fibromyalgia syndrome: Clinical outcomes and analysis of autoantibodies to serotonin, gangliosides and phospholipids. *Clin Rheumatol* 1998;17:89-94.
- 23 Farber L, Stratz T, Buckle VV, et al. Efficacy and tolerability of tropisetron in primary fibromyalgia – a highly selective and competitive 5-HT3 receptor antagonist. *Scand J Rheumatol* 2000;113:49-54.
- 24 Papadopoulos IA, Georgiou PE, Katsimbri PP, Drosos AA. Treatment of fibromyalgia with tropisetron, a 5HT3 serotonin antagonist: A pilot study. *Clin Rheumatol* 2000;19:6-8.
- 25 Freedendfeld RN, Murray M, Fuchs PN, Kiser RS. Decreased pain and improved quality of life in fibromyalgia patients treated with olanzapine, an atypical neuroleptic. *Pain Pract* 2006;6:112-8.
- 26 Calandre EP, Hidalgo J, Rico-Villademoros F. Use of ziprasidone in patients with fibromyalgia: A case series. *Rheumatol Int* 2006, Epub ahead of print.
- 27 Aaron LA, Bradley LA, Alarcon GS, et al. Psychiatric diagnoses in patients with fibromyalgia are related to health-care seeking behavior rather than to illness. *Arthritis Rheum* 1996;39:436-45.
- 28 * Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, et al. Pregabalin 1008-105 Study Group. Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52:1264-73.
- 29 Drewes AM, Andreasen A, Jennum P, Nielsen KD. Zopiclone in the treatment of sleep abnormalities in fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1991;20:288-93.
- 30 Gronblad M, Nykanen J, Kontinen Y, Jarvinen E, Helve T. Effect of zopiclone on sleep quality, morning stiffness, widespread tenderness and pain and general discomfort in primary fibromyalgia patients. A double-blind randomized trial. *Clin Rheumatol* 1993;12:186-91.
- 31 Schwartz TL, Rayancha S, Rashid A, et al. Modafinil treatment for fatigue associated with fibromyalgia. *J Clin Rheumatol* 2007;13:52.
- 32 Bennett RM, Gatter RA, Campbell SM, et al. A comparison of cyclobenzaprine and placebo in the management of fibrositis. A double-blind controlled study. *Arthritis Rheum* 1988;31:1535-42.
- 33 Reynolds WJ, Moldofsky H, Saskin P, Lue FA. The effects of cyclobenzaprine on sleep physiology and symptoms in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1991; 18:452-4.
- 34 Russel IJ, Michalek JE, Flechas JD, Abraham GE. Treatment of fibromyalgia syndrome with Super Malic: A randomized, double blind, placebo, controlled, crossover pilot study. *J Rheumatol* 1995;22:953-8.
- 35 * Bennett RM, Clark SR, Burckhardt CS, Walczyk J. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of growth hormone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Am J Med* 1998; 104:227-31.
- 36 Caruso I, Sazeri Puttini PC, Bocassini L, et al. A double-blind study of dothiepin versus placebo in the treatment of primary fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res* 1987;15:154-9.
- 37 Besette L, Carette S, Fossel AH, Lew RA. A placebo-controlled study of subcutaneous salmon calcitonin in the treatment of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1998;27:112-6.
- 38 Jacobsen S, Danneskiold-Samsoe B, Bach-Andersen R. Oral S-adenosylmethionine in primary fibromyalgia. Double-blind clinical evaluation. *Scand J Rheumatol* 1991; 20:294-302.
- 39 Tavoni A, Jeracitano G, Cirigliano G. Evaluation of S-adenosylmethionine in secondary fibromyalgia: A double-blind study. *Clin Exp Rheumatol* 1991;16:106-7.
- 40 Clark S, Tindall E, Bennett RM. A double-blind crossover trial of prednisone versus placebo in the treatment of fibrositis. *J Rheumatol* 1985;12:980-3.
- 41 Ernberg M, Hedenberg-Magnusson B, Alstergren P, Kopp S. Short-term effect of glucocorticoid injection into the superficial masseter muscle of patients with chronic myalgia: A comparison between fibromyalgia and localized myalgia. *J Orofac Pain* 1997;11:249-57.
- 42 Holman AJ, Myers RR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pramipexole, a dopamine agonist, in patients with fibromyalgia receiving concomitant medications. *Arthritis Rheum* 2005;52:2495-505.
- 43 ** Pioro-Boisset M, Esdaile JM, Fitzcharles MA. Alternative medicine use in fibromyalgia syndrome. *Arthr Care Res* 1996;9:13-17.
- 44 * Arnold LM, Keck PE, Wedge JA. Antidepressant in fibromyalgia. A meta-analysis and review. *Psychosomatics* 2000;41:104-13.

* à lire

** à lire absolument