

Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

le 5 octobre 2020

Par **Arthur BECK**

Né(e) le 25 mars 1994 à Mulhouse

Association fibromyalgie et spondyloarthrite : quel impact ?

Analyse systématique de la littérature et méta-analyse d'études
observationnelles

Thèse dirigée par le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Professeur Philippe BERTIN

Mme. le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

M. le Professeur Kim Heang LY

M. le Docteur Grégoire LAMBERT DE CURSAY

Président

Directrice de thèse

Juge

Juge



Faculté de Médecine

Année 2020

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le **5 octobre 2020**

Par Arthur BECK

Né(e) le 25 mars 1994 à Mulhouse

Association fibromyalgie et spondyloarthrite : quel impact ?

Analyse systématique de la littérature et méta-analyse d'études
observationnelles

Thèse dirigée par le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

Examineurs :

M. le Professeur Philippe BERTIN

M. le Professeur Pascale VERGNE-SALLE

M. le Professeur Kim Heang LY

M. le Docteur Grégoire LAMBERT DE CURSAY

Président

Directrice de thèse

Juge

Juge



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

Le 01 octobre 2019

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATO-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BORDESSOULE Dominique	HEMATOLOGIE (Surnombre jusqu'au 31-08-2020)
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE d'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION

DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE et SANTE au TRAVAIL
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FAVREAU Frédéric	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAUTHIER Tristan	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
LY Kim	MEDECINE INTERNE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE
MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE

MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
OLLIAC Bertrand	PEDOPSYCHIATRIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
ROUCHAUD Aymeric	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
TCHALLA Achille	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE et MALADIES METABOLIQUES
TOURE Fatouma	NEPHROLOGIE
VALLEIX Denis	ANATOMIE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES A MI-TEMPS DES DISCIPLINES MEDICALES

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE
KARAM Henri-Hani	MEDECINE D'URGENCE

MOREAU Stéphane

EPIDEMIOLOGIE CLINIQUE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

BALLOUHEY Quentin

CHIRURGIE INFANTILE

BARRAUD Olivier

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

BEN AHMED Sabrina

CHIRURGIE VASCULAIRE

BOURTHOUMIEU Sylvie

CYTOLOGIE et HISTOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

COUVE-DEACON Elodie

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

DUCHESNE Mathilde

ANATOMIE PATHOLOGIE

DURAND Karine

BIOLOGIE CELLULAIRE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

HANTZ Sébastien

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

JACQUES Jérémie

GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE

JESUS Pierre

NUTRITION

LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE et
CARDIOVASCULAIRE

LERAT Justine

O.R.L.

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G.

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DUMOITIER Nathalie

(Responsable du département de Médecine
Générale)

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan (du 1^{er} septembre 2019 au 31 août 2022)

LAUCHET Nadège (du 1^{er} septembre 2017 au 31 août 2020)

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule (du 1^{er} septembre 2018 au 31 août 2021)

PROFESSEURS EMERITES

ALDIGIER Jean-Claude du 01.09.2018 au 31.08.2020

BESSEDE Jean-Pierre du 01-09-2018 au 31-08-2020

BUCHON Daniel du 01-09-2019 au 31-08-2021

MERLE Louis du 01.09.2017 au 31.08.2019

MOREAU Jean-Jacques du 01-09-2019 au 31-08-2020

TREVES Richard du 01-09-2019 au 31-08-2021

TUBIANA-MATHIEU Nicole du 01-09-2018 au 31-08-2020

VALLAT Jean-Michel du 01.09.2019 au 31.08.2020

VIROT Patrice du 01.09.2019 au 31.08.2020

Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2019

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

AUDITEAU Emilie	EPIDEMIOLOGIE (CEBIMER)
DAURIAT Benjamin	HISTOLOGIE, EMBRIOLOGIE ET CYTOGENETIQUE
DERBAL Sophiane	CHIRURGIE ANATOMIE
DOUCHEZ Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
DUPONT Marine	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
DURIEUX Marie-Fleur	PARASITOLOGIE
GUYOT Anne	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HERMINEAUD Bertrand	LABORATOIRE ANAPATHOLOGIE
HUMMEL Marie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LEFEBVRE Cyrielle	ANESTHESIE REANIMATION
PIHAN Franck	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
RIAHY Edouard	MEDECINE NUCLEAIRE
RIVAILLE Thibaud	CHIRURGIE-ANATOMIE
SANSON Amandine	ANESTHESIE REANIMATION
TCHU HOI NGNO Princia	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ALBOUYS Jérémie	HEPATO GASTRO ENTEROLOGIE
ARMENDARIZ-BARRIGA Matéo	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBLANC Mathilde	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BAÏSSE Arthur	REANIMATION POLYVALENTE
BEEHARRY Adil	CARDIOLOGIE

BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOSETTI Anaïs	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT
BRISSET Josselin	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES
CHAUVET Romain	CHIRURGIE VASCULAIRE
CISSE Fatou	PSYCHIATRIE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
DE POUILLY-LACHATRE Anaïs	RHUMATOLOGIE
DESCHAMPS Nathalie	NEUROLOGIE
DESVAUX Edouard	MEDECINE GERIATRIQUE
DUVAL Marion	NEPHROLOGIE
EL OUAFI Zhou	NEPHROLOGIE
FAURE Bertrand	PSYCHIATRIE d'ADULTES
FAYEMENDY Charlotte	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
FROGET Rachel	CENTRE D'INVESTIGATION CLINIQUE (pédiatrie)
GEYL Sophie	GASTROENTEROLOGIE
GHANEM Khaled	ORL
GILBERT Guillaume	REANIMATION POLYVALENTE
GUTTIEREZ Blandine	MALADIES INFECTIEUSES
HANGARD Pauline	PEDIATRIE
HARDY Jérémy	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
HESSAS-EBELY Miassa	GYNECOLOGIE OBSTETRIQUE
KRETZSCHMAR Tristan	PSYCHIATRE d'ADULTES
LACOSTE Marie	MALADIES INFECTIEUSES
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LAHMADI Sanae	NEUROLOGIE

LALOZE Jérôme	CHIRURGIE PLASTIQUE
LEGROS Maxime	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
LEHMANN Lauriane	GASTROENTEROLOGIE
MAURIANGE TURPIN Gladys	RADIOTHERAPIE
MEUNIER Amélie	ORL
MICLE Liviu-Ionut	CHIRURGIE INFANTILE
MOWENDABEKA Audrey	PEDIATRIE
ORLIAC Hélène	RADIOTHERAPIE
PARREAU Simon	MEDECINE INTERNE ET POLYCLINIQUE
PELETTE Romain	CHIRURGIE UROLOGIE et ANDROLOGIE
PEYRAMAURE Clémentine	ONCOLOGIE MEDICALE
PLAS Camille	MEDECINE INTERNE B
QUILBE Sébastien	OPHTALMOLOGIE
SIMONNEAU Yannick	PNEUMOLOGIE
SURGE Jules	NEUROLOGIE
TRICARD Jérémy	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE MEDECINE VASCULAIRE
VAIDIE Julien	HEMATOLOGIE CLINIQUE
VERLEY Jean-Baptiste	PSYCHIATRIE ENFANT ADOLESCENT
VIDAL Thomas	OPHTALMOLOGIE

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

BERTRAND Adeline

SEVE Léa

PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

MATHIEU Pierre-Alain CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et
TRAUMATOLOGIQUE

Rien n'est jamais perdu tant qu'il reste quelque chose à trouver
Pierre Dac

Remerciements

Au président du jury,

Le Professeur Philippe Bertin

Professeur des Universités de Thérapeutique, Praticien Hospitalier, Chef de Service, Service de Rhumatologie du CHU de Limoges

Merci de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse, de m'avoir transmis votre savoir tout au long de l'internat et pour cette bonne humeur qui anime chacune de vos visites. Travailler à vos côtés a été et restera un plaisir. Voyez en ces remerciements une grande admiration.

A ma directrice de thèse,

Le Professeur Pascale Vergne-Salle,

Professeur des Universités de Thérapeutique, Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Limoges

Un grand merci d'avoir encadré ma thèse. Je ne peux que vous remercier de votre disponibilité, de vos précieux conseils et de votre bienveillance tout au long de ces années. Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Aux membres du jury,

Le Professeur Kim Heang Ly,

Professeur des Universités de Médecine Interne, Praticien Hospitalier, Service de Médecine Interne du CHU de Limoges

Merci pour ce premier semestre, ô combien exigeant mais tellement enrichissant. Ce fût un plaisir de travailler à tes côtés. Je n'oublierais pas non plus ta nomination en tant que professeur, ayant permis une soirée mémorable. Je te suis très reconnaissant d'avoir accepté de juger ma thèse. Sois assuré de ma plus profonde estime.

Le Docteur Grégoire Lambert-De-Cursay,

Praticien Hospitalier, Service de Rhumatologie du CHU de Brive

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Le peu de temps travaillé à vos côtés m'a permis d'être admiratif tant par vos connaissances, que par votre esprit cartésien et votre rigueur. J'ai hâte d'approfondir la rhumatologie à vos côtés. Veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma plus profonde estime.

Thomas Barnetche,

Merci d'avoir travaillé sur mon projet. Ta rapidité dépasse celle des logiciels.

A toute l'équipe de l'ASLER,

Sans qui ce travail n'aurait jamais vu le jour.

A l'équipe de rhumatologie du CHU de Limoges

Aux Docteurs Christine Bonnet, Adeline Descamps-Deplas, Carine Dufauret-Lombard, Anaïs Depouilly-Lachâtre,

Merci pour avoir su transmettre votre savoir tout au long de mon internat, y compris avec l'échographie. Je vous en suis très reconnaissant.

Au Docteur Marie-Jeanne Tricard,

Merci pour l'enseignement de la rhumatologie interventionnelle, dans la bonne humeur et la rigueur qui vous caractérise.

Aux Infirmières et infirmiers, aides soignant(e)s et ASH du service

Merci pour cette ambiance agréable dans le service, où venir travailler chaque jour est un réel plaisir.

A mes 2 chefs et anciennes co-internes, **Docteurs Kathy N'Guyen Huu et Marine Pugibet**, merci pour ces belles années, en tant que co-internes puis en tant que chef, m'ayant permis de progresser chaque jour tant sur le plan rhumatologique que sur le plan de la mode féminine. Bon vent à vous deux.

A l'équipe de MIRMIR du CH de Brive, les **Docteurs Bruno Abraham, Adel Bellazoug, Patricia Da-Silva, Stéphanie Delaumenie, Xavier Engalenc, Marion Gaudin, Youssef Kort, Marine Pugibet, Guillaume Vignaud**, merci pour ce semestre si particulier où les « staff » Covid me manquent, mais pas autant que les soccers five aile A vs B. Bientôt la revanche dans le camp adverse. Les superlatifs ne suffisent pas pour décrire l'ambiance dans votre service.

Aux Docteurs Anne Dubois et Luciana Popa, merci de m'avoir accueilli dans votre cabinet, me permettant de découvrir la rhumatologie libérale. Grâce à vous, les gestes de rhumatologie interventionnelle n'auront plus de secret pour moi !

A l'équipe de rhumatologie du CHU de Bordeaux, les **Professeurs Thierry Schaefferbeke, Christophe Richez, Marie-Elise Truchetet, les Docteurs Nicolas Poursac, Nadia Mehse-Cètre**, merci de m'avoir accueilli pour cet interchu fort enrichissant, que je conseillerai à n'importe quel autre interne de rhumatologie.

A l'équipe de Médecine Interne du CHU de Limoges avec **le Professeur Anne-Laure Fauchais, les Docteurs Holy Bezanahary, Guillaume Gondran, Eric Liozon, Sylvain Palat et Sylvie Nadalon**, merci de m'avoir tant appris pendant ce 1^{er} semestre d'internat.

A l'équipe de MPR de CHU de Limoges, **les Professeurs Jean-Yves Salle, Jean-Christophe Daviet, les Docteurs Marguerite Munoz et Maxence Compagnat**, merci de m'avoir

enseigné cette spécialité transversale qu'est la vôtre. C'est grâce à vous (et **Bertrand Laborde**) que j'ai acquis les bases de l'échographie ostéo-articulaire et des infiltrations échoguidées.

Merci à **tous mes co-internes, et amis de Limoges** dont la liste est bien trop longue pour tous les citer. Sans faire de jaloux, c'est grâce à vous que j'ai réussi à m'épanouir dans cette nouvelle vie à Limoges. Je garderai en tête toutes ces soirées internat, mais aussi ces repas du mercredi soir dans la coloc' avec **la Douch' & co**, ou encore cette semaine à l'hippocup avec le Jet-Sex. Sans oublier mon jardinier de cœur alias **ma couillasse**, le meilleur et l'unique VP bière-piscine (également le seul) **Benoît Lagouyette**, et le plus vegan d'entre nous (dans tous les sens du terme), **Faudel Le Retour**.

Je n'oublierai pas non plus ce semestre à l'**internat de Brive**, prenant des forces avec la team power-rangers aux côtés de nos chefs cuistots étoilés. Le tout dans une ambiance calme et reposante, où tisanes et jeux de société étaient de rigueur.

Merci **aux chasseurs** de me faire tant vibrer, **Jean** pour savoir rassembler les troupes, **Elias** pour savoir rassembler les filles, **Nus** pour creuser autant sur un John Deere, **Gauthier** pour ces belles années en coloc', **Wacki** pour tes bons conseils viticoles, je t'en prie, **Nico** pour ta chevelure, Oui **Charles**, **Guigui** pour ta soif, **Dimitrov** pour ta poutre dantesque, **Paul** pour ces combats de lutte, **Bastien et Antoine** pour vous l'avoir mise en cap pendant si longtemps, **Timo** pour ton hyperactivité, sans oublier **Fabien** notre chirurgien-dentiste préféré et notre **Professeur Sauer**. Merci aussi à **Daphnée**, **Solène**, **Sarah W.** et **Sahra**, de savoir nous supporter. Je vous en prie.

Merci à mon duo tennistique, **Antoine et Mulot**, pour toutes ces belles années passées ensemble aux 4 coins de la France. Merci à **Olivier**, qui m'a donné le goût de la compétition et a contribué à forger mon caractère sur et en-dehors du terrain.

A ma famille,

Mes parents, Corinne et Serge, à qui je dois tout, et sans qui je ne serais rien. Merci pour le soutien et la persévérance apportés pendant toutes ces années.

A ma sœur, Nini, « *qui bene amat, bene castigat* ».

A mes cousins et cousines, Edgar, Lionel, Romain, Marion, Guillaume, Elodie, Ancelin, Silvan, avec qui les réunions de famille sont toujours un plaisir.

A mes oncles et tantes respectifs.

A Fabienne et Thierry, s'ils arrivent à l'heure pour la thèse sans le quart d'heure Thannois.

A papy et mamie poupée, pour manier si bien la langue de Molière.

Et enfin à **Sarah**, « *Aimer, c'est savoir dire je t'aime sans parler* » Victor Hugo

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction.....	24
I. La spondyloarthrite.....	25
I.1. Définition.....	25
I.2. Critères diagnostiques.....	25
I.3. Étiologie.....	26
I.3.1. Les facteurs génétiques.....	26
I.3.1.1. HLA-B27.....	26
I.3.1.2. Autres facteurs génétiques.....	28
I.3.2. Les facteurs environnementaux.....	28
I.3.2.1. L'environnement bactérien.....	28
I.3.2.2. Les autres facteurs environnementaux.....	29
I.4. Physiopathologie.....	29
I.4.1. L'inflammation.....	29
I.4.2. Érosion osseuse.....	29
I.4.3. La synthèse osseuse excessive.....	30
I.5. Critères d'évaluation des spondyloarthrites.....	30
I.5.1. Évaluation de l'activité.....	30
I.5.2. Évaluation de la fonction.....	31
I.5.3. Évaluation de la qualité de vie.....	31
II. LA FIBROMYALGIE.....	32
II.1. Définition.....	32
II.2. Critères diagnostiques et de dépistage.....	32
II.2.1. Critères diagnostiques.....	32
II.2.2. Critères de dépistage.....	33
II.3. Étiologie.....	33
II.3.1. Historique.....	33
II.3.1.1. L'hypothèse musculaire.....	33
II.3.1.2. L'hypothèse infectieuse.....	34
II.3.2. Dysfonctionnement du système nerveux central.....	34
II.3.2.1. Sensibilisation centrale.....	34
II.3.2.1.1. Les voies descendantes.....	35
II.3.2.1.2. Les voies ascendantes.....	36
II.3.2.2. Les cytokines inflammatoires.....	36
II.3.2.3. Confirmation par l'imagerie.....	37
II.3.3. Dysfonctionnement du système neuro-endocrine.....	37
II.3.3.1. Troubles du métabolisme du cortisol.....	37
II.3.3.2. Déficit en Growth Hormone.....	38
II.3.3.3. Autres perturbations neuroendocrines.....	38
II.3.4. Autres causes évoquées.....	38
II.3.4.1. La génétique.....	38
II.3.4.2. Le microbiote.....	38
II.3.4.3. Modèle bio-psycho-social.....	38
II.3.5. La physiopathologie au service de la thérapeutique.....	39
II.4. Fibromyalgianess.....	40
III. LA META-ANALYSE.....	41

III.1. Introduction	41
III.2. Matériels et méthodes	41
III.2.1. Identification des articles.....	41
III.2.2. Évaluation des articles	42
III.2.3. Acquisition des données	42
III.2.4. Analyse statistique	42
III.3. Résultats.....	43
III.3.1. Prévalence de la fibromyalgie dans les spondylarthrites	43
III.3.2. Caractéristiques cliniques des 2 groupes	44
III.4. Discussion	47
III.4.1. La prévalence de la fibromyalgie dans la spondylarthrite	47
III.4.2. Les critères d'activité de la maladie et les résultats rapportés par le patient, ou « patient reported outcomes »	48
III.4.3. Les spondyloarthrites axiales non radiographiques	49
III.4.4. La prévalence d'anti-TNF	50
III.4.5. Les forces de la méta-analyse	51
III.4.6. Les limites de la méta-analyse.....	51
III.4.6.1. Les études	51
III.4.6.2. L'hétérogénéité statistique.....	52
Conclusion.....	54
Références bibliographiques.....	55
Annexes	61
Serment d'Hippocrate.....	75

Table des illustrations

Figure 1: Terminologie permettant de décrire les phénotypes cliniques d'un patient atteint de spondyloarthrite, (Claudepierre et al. 2012) ⁴	25
Figure 2: Pathogénèse de la spondylarthrite (d'après EULAR)	26
Figure 3: Différentes hypothèses concernant les mécanismes moléculaires de HLA-B27 (Bowness et al. 2015) ¹³	27
Figure 4: Évolution des critères de fibromyalgie	33
Figure 5: Représentation schématique des circuits de la douleur (Ossipov et al. 2010) ⁵³	36
Figure 6: Modèle bio-psycho-social.....	39
Figure 7: Implication des mastocytes dans la génération de la douleur dans la fibromyalgie (Theoharides et al. 2019) ⁶³	40
Figure 8: Diagramme de flux	43
Figure 9: Prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites	44
Figure 10: BASDAI	46
Figure 11: ASDAS-CRP	46
Figure 12: BASFI.....	46
Figure 13: AsQoL	46
Figure 14 : Statut radiographique.....	47
Figure 15 : Sacro-iliite à l'IRM	47
Figure 16 : Spondylarthrite axiale non radiographique	47

Table des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques des études.....	43
Tableau 2: Études évaluant les caractéristiques des deux groupes	45

Introduction

La spondyloarthrite est un rhumatisme inflammatoire chronique pouvant altérer de manière significative la qualité de vie des patients. Elle est définie par des critères diagnostiques précis, se traite par des thérapies spécifiques, et s'évalue dans le temps par des critères d'évaluation précis.

La fibromyalgie est une maladie récente qui n'émerge que dans la seconde moitié du XXème siècle. Peu connue du rhumatologue et du grand public, elle présente néanmoins une prévalence supérieure à la spondyloarthrite¹. Initialement considérée comme la manifestation physique d'une détresse psychologique, elle doit à présent être considérée comme un syndrome d'hypersensibilité centrale. Elle est définie par des critères diagnostiques qui ne cessent d'évoluer, se traite par des thérapies non spécifiques à l'heure actuelle, et s'évalue dans le temps par des consultations régulières.

Le rhumatologue s'intéresse depuis des années à des pathologies qui dans certains cas peuvent coexister chez un même individu. L'exemple le plus flagrant en est les syndromes de chevauchement au sein desquels se trouve l'association lupus-polyarthrite rhumatoïde. De ce fait et au vu des signes cliniques parfois proches, il est évident de penser que spondyloarthrite et fibromyalgie peuvent coexister. Les recommandations de la Société Française de Rhumatologie de 2018 sur la spondyloarthrite interpellent. « *Dans le cadre de l'évaluation de l'activité de la maladie, le groupe a tenu à signaler les difficultés en cas de fibromyalgie associée. Cette situation est à l'origine de problèmes diagnostiques et de majoration des scores d'évaluation pouvant conduire à tort à une intensification thérapeutique* »². Une récente méta-analyse avait pour objectif d'étudier la prévalence de la fibromyalgie dans les rhumatismes inflammatoires, et de quantifier son impact global sur les scores d'activités des rhumatismes³.

L'objectif de ce travail était de s'intéresser spécifiquement à la spondyloarthrite, d'évaluer la prévalence de la fibromyalgie dans la spondyloarthrite et d'évaluer les conséquences de cette association dans la prise en charge des spondyloarthrites.

I. La spondyloarthrite

I.1. Définition

La spondyloarthrite est un rhumatisme inflammatoire dont les terminologies actuelles les différencient les spondyloarthrites axiales et périphériques. Parmi les spondyloarthrites axiales, on différencie les spondyloarthrites axiales radiographiques (avec sacro-iliite radiographiques), aussi appelées spondylarthrites ankylosantes, des spondyloarthrites axiales non radiographiques (sans sacro-iliite radiographique). Les spondyloarthrites périphériques sont distinguées en spondyloarthrites périphériques articulaires (érosive ou non érosive) et des spondyloarthrites périphériques enthésitiques ⁴.

Quelle que soit sa terminologie, elle peut dans tous les cas s'associer à des manifestations extra-articulaires que sont le psoriasis, la maladie de Crohn ou les uvéites ⁴.

Suggested terms for describing the clinical phenotypes of patients with spondyloarthritis.

Axial spondyloarthritis

Radiographic^a

Non-radiographic^a

Peripheral spondyloarthritis with arthritis

With erosions^a

Without erosions^a

Peripheral spondyloarthritis with enthesitis^a

^a Here, add any concomitant extra-articular manifestations to better characterize the disease phenotype (e.g., psoriasis, Crohn's disease, ulcerative colitis, or anterior uveitis).

Figure 1: Terminologie permettant de décrire les phénotypes cliniques d'un patient atteint de spondyloarthrite, (Claudepierre et al. 2012)⁴

I.2. Critères diagnostiques

Les critères diagnostiques se sont affinés au fil du temps, permettant un diagnostic positif malgré des caractéristiques cliniques et/ou d'imagerie différentes, dans le but de réduire le retard diagnostique.

Les critères de New York modifiés de 1984 concernaient les formes axiales ⁵, laissant place aux critères français plus généraux d'AMOR de 1990 ⁶ ainsi qu'aux critères européens ESSG (European Spondylarthropathy Study Group) de 1991 ⁷. Les critères ASAS (Assessment of Spondyloarthritis International Society) de 2009 ont permis de différencier les spondyloarthrites axiales et périphériques, ainsi que le diagnostic de formes axiales non radiographiques. (cf. Annexe 1.1) ⁸ Ces formes axiales non radiographiques sont elles-mêmes différenciées en bras imagerie et bras clinique. (cf Annexe 1.2).

I.3. Étiologie

La physiopathologie de la spondyloarthrite n'a pas encore été élucidée à ce jour. Cependant, plusieurs facteurs favorisant l'apparition de la maladie ont été identifiés. Il s'agirait d'une coexistence entre facteurs génétiques, environnementaux et microbiome, favorisant le développement d'une réponse immunitaire anormale.

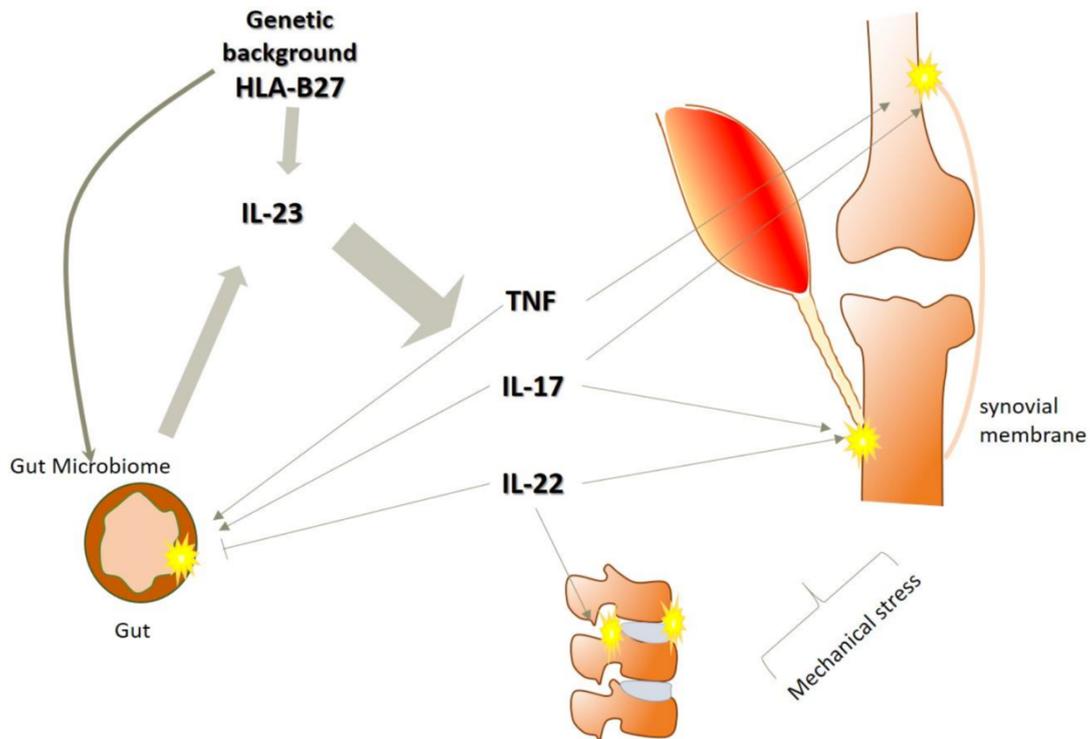


Figure 2: Pathogénèse de la spondyloarthrite (d'après EULAR)

I.3.1. Les facteurs génétiques

L'existence de facteurs génétiques prédisposant au développement de la spondyloarthrite est suggérée par la fréquence élevée des formes familiales. Elle est confirmée par de forts taux de concordance entre jumeaux monozygotes et par une héritabilité élevée chez les personnes apparentées aux sujets atteints ⁹.

La spondyloarthrite est une maladie polygénique impliquant l'antigène HLA-B27, le gène codant pour le récepteur de l'interleukine 23 (IL-23R) et le gène ARTS1 (Aminopeptidase Regulator of TNFR1 Shedding) codant pour une protéine intervenant dans le clivage des récepteurs membranaires de cytokines pro-inflammatoires.

I.3.1.1. HLA-B27

L'antigène humain leucocytaire B27 ou HLA-B27 est une molécule appartenant au Complexe Majeur d'Histocompatibilité (CMH) de classe I. L'association entre HLA-B27 et la spondyloarthrite fut énoncée pour la première fois en 1973 par Schlosstein ¹⁰, puis confirmée par de nombreuses études familiales pratiquées jusqu'à ce jour. La prévalence française de l'allèle HLA-B27 dans la spondyloarthrite est élevée aux alentours de 75%, contre 6,9 % dans la population générale ¹¹.

Les mécanismes moléculaires exacts impliqués dans l'association HLA-B27 et spondyloarthrite restent encore méconnus. Plusieurs hypothèses sont évoquées :

- Les hypothèses spécifiques d'antigènes qui font intervenir la reconnaissance de peptide spécifiques par HLA-B27 et leur présentation aux lymphocytes T CD8+, à l'origine de la pathogénicité.
 - o Selon l'hypothèse du peptide arthritogène, l'allèle HLA-B27 aurait la propriété de présenter un ou plusieurs peptides à tropisme articulaire, à des lymphocytes T autoréactifs ¹².
 - o L'hypothèse du mimétisme moléculaire précise qu'il existerait des homologies séquentielles entre un peptide du soi présenté par HLA-B27 et un antigène d'origine bactérienne ou virale, générant ainsi une réponse immunitaire croisée contre l'agent pathogène responsable de l'infection et le peptide présenté par HLA-B27 ¹².
- Les hypothèses indépendantes d'antigènes, dans lesquelles sont attribuées à l'allèle HLA-B27 des propriétés structurales modifiées, entraînant un stress du réticulum endoplasmique, à l'origine du rôle pathogène.

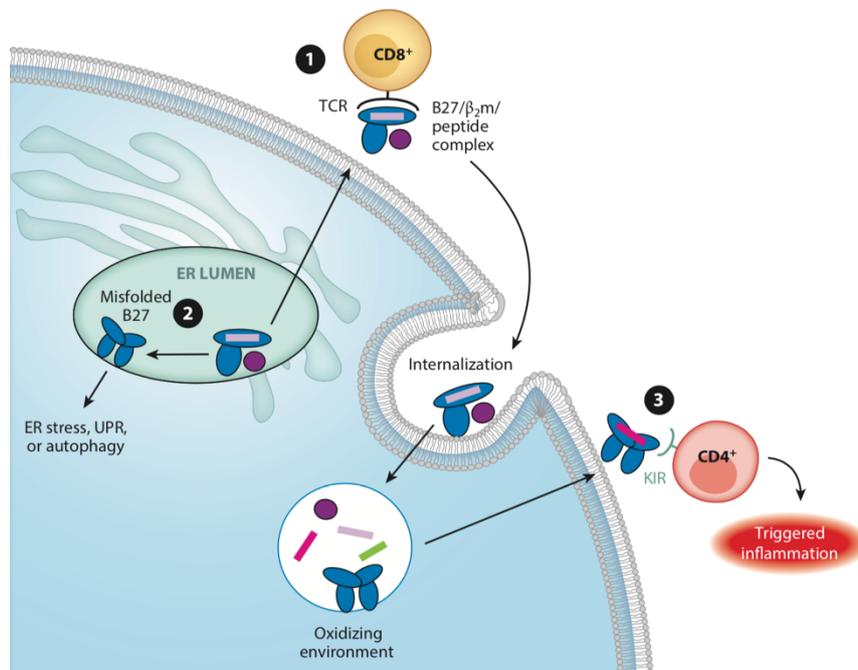


Figure 3: Différentes hypothèses concernant les mécanismes moléculaires de HLA-B27 (Bowness et al. 2015)¹³

I.3.1.2. Autres facteurs génétiques

D'autres facteurs génétiques sont impliqués dans la susceptibilité et l'expression clinique de la spondyloarthrite.

Certains gènes de la région HLA-B, autres qu'HLA-B27, joueraient un rôle dans le développement de la maladie chez les sujets HLA-B27 négatifs ¹⁴.

D'autres gènes appartenant au CMH de classe II et III influenceraient la sévérité et l'apparition de manifestations cliniques. Parmi eux, on trouve le HLA-DRB1, le HLA-DR8, le TNF α (Tumour Necrosis Factor α), ainsi que des gènes codant pour le complément ¹⁵.

Le récepteur de l'IL-23 et le gène ARTS1 (appelé aussi ERAP 1 pour Endoplasmic Reticulum associated AminoPeptidase 1) ont également été impliqués dans la pathogénie de la spondyloarthrite ^{14,16}.

I.3.2. Les facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux participent à la pathogénèse des spondyloarthrites, que ce soit l'environnement bactérien, le tabagisme, les périodontites ou la vitamine D.

I.3.2.1. L'environnement bactérien

L'implication de l'environnement bactérien dans le déclenchement des spondyloarthrites a été évoqué suite aux arthrites réactionnelles, dans lesquelles l'inflammation articulaire fait suite à une infection bactérienne intestinale, uro-génitale ou respiratoire. Les espèces bactériennes impliquées dans les arthrites réactionnelles sont *Yersinia*, *Shigella*, *Salmonella* et *Campylobacter* pour le tractus digestif, *Chlamydia trachomatis* et *C. pneumoniae* pour le tractus génital et la sphère respiratoire respectivement. Toutes ces bactéries ont la capacité d'intégrer les cellules de l'hôte, d'y survivre via leurs propriétés immunomodulatrices en inhibant les phénomènes de cytotoxicité contre la cellule infectée, et de se transloquer depuis un gîte muqueux vers l'articulation, déclenchant et entretenant les phénomènes inflammatoires articulaires ^{17,18}.

Le microbiote intestinal participe également à la pathogénèse de la spondyloarthrite via son déséquilibre, également appelé dysbiose. Ce phénomène induit une diminution de l'épaisseur du mucus et de la résistance épithéliale, permettant aux liposaccharides des surfaces bactériennes de se lier aux cellules présentatrices d'antigènes, activant ainsi les cellules Th1 qui sécrètent des cytokines pro-inflammatoires tels que les interleukines 1, 6, 12, 17, 23 et 26 ¹⁹.

I.3.2.2. Les autres facteurs environnementaux

Les périodontites pourraient, comme dans la polyarthrite rhumatoïde, favoriser la survenue de la maladie, hypothèse soutenue par Pischon et al., après ajustement sur l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'indice de masse corporelle ²⁰.

Le tabagisme apparaît comme un facteur de risque d'une spondyloarthrite sévère, tant sur le plan clinique que sur le plan radiographique. Dans la cohorte DESIR le tabagisme était associé à une activité de la maladie (évaluée par le BASDAI ou Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index et l'ASDAS ou Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) plus élevée. Les lésions inflammatoires du rachis et des sacro-iliaques à l'IRM étaient significativement plus fréquentes chez les patients fumeurs ²¹.

Une méta-analyse a montré des taux sériques de 25(OH)vitamine D significativement abaissés chez les spondyloarthrites par rapport à des témoins sains, suggérant une susceptibilité à la spondyloarthrite chez ces patients ²².

I.4. Physiopathologie

La spondyloarthrite se caractérise par la survenue de trois phénomènes :

- L'inflammation initiale
- L'érosion osseuse
- L'ostéof ormation

I.4.1. L'inflammation

Plusieurs tissus constituent le siège des processus inflammatoires dans la spondyloarthrite, à savoir l'enthèse, la synovie et la moelle osseuse.

Différentes hypothèses permettent d'expliquer la localisation spécifique de l'inflammation dans certains sites de l'organisme, et plus particulièrement les enthèses :

- Le stress mécanique induirait l'activation de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, le TNF α , l'IL-8 et TGF- β (Transforming Growth Factor β) ²³.
- Un mécanisme auto-immun via le collagène de type II et l'aggrécane.

I.4.2. Érosion osseuse

Les Toll-Like-Receptors (TLR) sont responsables de l'activation de certaines des cellules de l'immunité innée, les macrophages et les polynucléaires neutrophiles (PNN), favorisant ainsi l'érosion osseuse ²⁴.

Les TLR permettent également la différenciation de lymphocytes Th0 en lymphocytes Th17, qui favorisent la sécrétion de métalloprotéases et de monoxyde d'azote par les chondrocytes, les cellules dendritiques et les macrophages responsables de la destruction articulaire.

Le TNF α joue un rôle dans le processus de destruction articulaire par l'augmentation de la prolifération des synoviocytes et le déclenchement d'une cascade de médiateurs secondaires impliqués dans le recrutement de cellules inflammatoires.

I.4.3. La synthèse osseuse excessive

Contrairement à la polyarthrite rhumatoïde, la spondyloarthrite est caractérisée par un déséquilibre entre résorption osseuse et ostéoformation, en faveur d'une formation osseuse excessive qui affecte pratiquement tous les compartiments du squelette, responsable de syndesmophytes et d'enthésiophytes.

Ce déséquilibre fait intervenir la prostaglandine 2 (PGE2) qui stimule la prolifération et la différenciation des ostéoblastes ainsi que la synthèse des phosphatases alcalines (PAL), enzymes à l'origine de la minéralisation osseuse.

La formation osseuse implique également la protéine Wnt via la liaison à son récepteur, qui permet la phosphorylation d'une β -caténine et la transcription de gènes impliqués dans la différenciation ostéoblastique.

I.5. Critères d'évaluation des spondyloarthrites

L'activité de la maladie est appréciée par l'évaluation de la douleur ressentie par le patient, la présence et la durée de la raideur matinale, la présence ou non de réveils nocturnes, le nombre de points enthésitiques douloureux, ou le nombre d'arthrites périphériques.

Comme tous les rhumatismes inflammatoires, l'évaluation des spondyloarthrites passe par des scores, comprenant des paramètres ressentis par le patient comme l'évaluation de la douleur, et des paramètres plus objectifs comme la CRP. Ils suggèrent l'efficacité ou non du traitement, et sont donc l'élément central amenant à une escalade ou désescalade thérapeutique.

I.5.1. Évaluation de l'activité

L'activité de la maladie peut être évaluée par plusieurs scores, incluant ou non les paramètres de l'inflammation.

L'auto-questionnaire BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) évalue l'activité de la maladie à un temps t . Le patient répond à 6 questions subjectives portant sur la douleur, la fatigue et le dérouillage matinal dans la semaine précédente, à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 10 cm. La moyenne de ses réponses donne un score d'activité entre 0 et 10, l'objectif étant d'avoir un score proche de 0 correspondant à l'absence d'activité ²⁵. (cf Annexe 2.1)

Le score ASDAS (Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score) proposé en 2009 permet de définir des seuils de niveau d'activité :

- ASDAS < 1.3 : maladie inactive
- ASDAS entre 1.3 et 2.1 : maladie modérément active
- ASDAS entre 2.1 et 3.5 : maladie active
- ASDAS > 3.5 : maladie très active

Il prend en compte l'appréciation globale du patient, l'intensité des rachialgies, la durée de la raideur matinale, les douleurs ou épanchements articulaires sur une échelle visuelle analogique de 10 cm ainsi que la valeur de la vitesse de sédimentation en mm par heure pour l'ASDAS-VS ou la valeur de la protéine C réactive (CRP) en mg/L ²⁶.

I.5.2. Évaluation de la fonction

Comme la plupart des autres rhumatismes inflammatoires, la spondyloarthrite ankylosante entraîne un retentissement fonctionnel variable. Des indices fonctionnels ont donc été développés.

Le BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Fonctionnel Index) permet d'évaluer la gêne fonctionnelle du patient. Il comprend 10 questions auxquelles le patient répond à l'aide d'une échelle visuelle analogique de 10 cm. La moyenne des réponses 10 aux questions donne un score d'activité entre 0 et 10. Plus le score est élevé, plus le retentissement fonctionnel est important ²⁷. (cf Annexe 2.2)

Le BASMI (Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index) évalue la mobilité des patients atteints de spondylarthrite. Il se compose de 5 critères évalués à 0, 1 ou 2 : la rotation cervicale (en degré), la distance tragus-mur, la flexion latérale du rachis, la flexion lombaire et la distance inter-malléolaire, en cm. Le score correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures. Il est compris entre 0 et 10. (cf Annexe 2.3)

I.5.3. Évaluation de la qualité de vie

Le retentissement de la spondyloarthrite sur la qualité de vie est apprécié par plusieurs questionnaires validés. L'ASQoL (Ankylosing Spondylitis Quality of Life) est un questionnaire de qualité de vie validé spécifiquement pour la spondylarthrite. (cf Annexe 2.4)

D'autres échelles plus globales d'évaluation de la qualité de vie, telles que le SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form 36) et l'EuroQoL peuvent être utilisées.

II. LA FIBROMYALGIE

II.1. Définition

La fibromyalgie est une maladie caractérisée par des douleurs chroniques généralisées. Elle se manifeste par de multiples symptômes subjectifs affectant n'importe quelle partie du corps : elle peut entraîner des douleurs articulaires, musculaires, mais aussi de la fatigue, des céphalées ou la dépression. Ces douleurs sont variables, leurs localisations et leurs intensités changent avec le temps et l'évolution de la maladie.

Sa prévalence en 2011 est estimée à 1.6 % de la population française ¹, la classant 2^{ème} maladie rhumatologique la plus fréquente derrière l'arthrose. Elle est plus fréquente chez les femmes d'âge moyen et se présente comme la plus fréquente cause de douleurs musculo-squelettiques chez les femmes âgées de 20 à 55 ans. Son impact sur la qualité de vie est non négligeable ²⁸.

II.2. Critères diagnostiques et de dépistage

II.2.1. Critères diagnostiques

Sa complexité diagnostique tient à l'absence de test ou de signes cliniques spécifiques. Elle n'a cessé d'évoluer au cours du temps. En voici les principales étapes :

Initialement décrite en 1953 comme « the fibrositis syndrome » ²⁹, c'est en 1975 que le terme de fibromyalgie est évoqué pour la première fois ³⁰, aboutissant en 1990 aux premiers critères validés de classification, les critères ACR (American College of Rheumatology) 1990, pris à tort comme des critères diagnostiques ³¹.

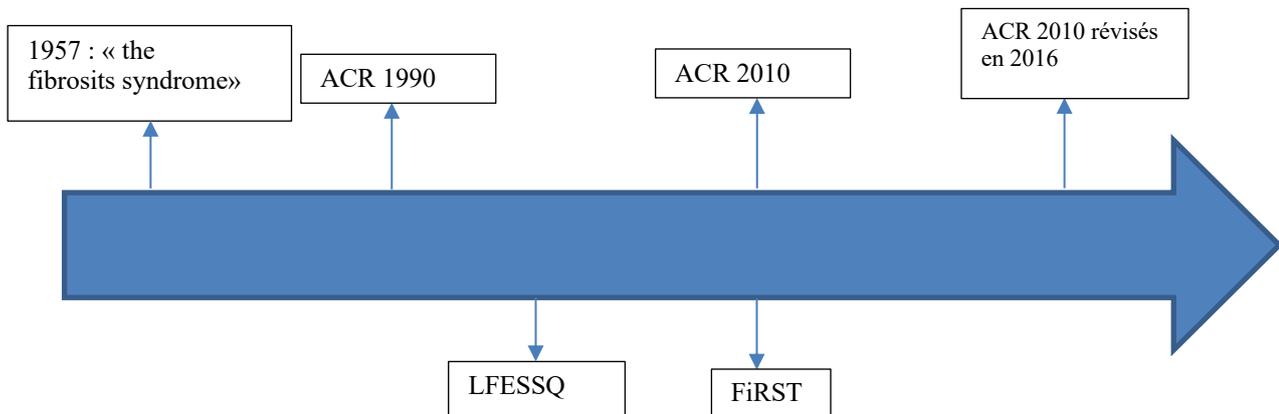
En 1996 la fibromyalgie apparaît comme une entité globale, tenant compte d'autres aspects que la douleur ³². Apparue en 2003, le score « Survey Criteria » associe un score de douleur régional et un score de fatigue sur une échelle visuelle analogique ^{33,34}. Il évolue vers les nouveaux critères ACR 2010 ³⁵, score composite associant l'indice de douleurs généralisées (WPI ou Widespread Pain Index) et le score de gravité des symptômes (SSS ou Symptom Severity Scale Score). (cf Annexe 3.1) Les critères ACR 2010 permettent de s'affranchir de la palpation subjective des points douloureux et de tenir compte d'autres aspects que la douleur, tels que la fatigue, les troubles cognitifs et les multiples symptômes dysfonctionnels. Ils ont l'inconvénient d'intégrer les syndromes douloureux régionaux. Les critères ACR 2010 sont modifiés en 2011 en auto-questionnaire, permettant ainsi leur utilisation dans les études épidémiologiques et cliniques ³⁶. Ces critères sont eux-mêmes modifiés en 2016 afin de s'affranchir des faux positifs que sont les syndromes douloureux régionaux ³⁷. (cf Annexe 3.2)

II.2.2. Critères de dépistage

En 1999 apparaissent les premiers critères de dépistage utilisés dans les études épidémiologiques à travers le questionnaire LFESSQ (London Fibromyalgia Epidemiology Study Screening Questionnaire) ³⁸.

Les critères actuellement utilisés pour le dépistage sont présents dans le questionnaire FiRST développé en 2010 par le CEDR (Cercle d'Etude pour la Douleur en Rhumatologie) ³⁹. Ils s'avèrent particulièrement utiles chez les patients présentant un rhumatisme inflammatoire chronique. (cf Annexe 3.3)

Figure 4: Évolution des critères de fibromyalgie



II.3. Étiologie

La physiopathologie de la fibromyalgie est à l'heure actuelle inconnue, mais de nombreuses hypothèses sont évoquées, la plus consensuelle étant un dysfonctionnement du contrôle central de la douleur ⁴⁰. Les autres hypothèses font intervenir des anomalies fonctionnelles de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, des aspects génétiques et/ou hormonaux.

II.3.1. Historique

II.3.1.1. L'hypothèse musculaire

La localisation des douleurs et la fatigabilité musculaire ressentie au cours de la fibromyalgie, l'ont faite suspectée comme étant une maladie du muscle.

Certaines études réalisées chez des patients présentant une fibromyalgie trouvaient des anomalies quantitatives et structurelles des mitochondries, une désorganisation des stries Z

et des filaments d'actines, une diminution de la pression tissulaire d'oxygène (diminution de la perméabilité capillaire et mauvaise diffusion de l'oxygène dues à une diminution du diamètre capillaire et à un épaississement de l'endothélium capillaire) et une diminution des phosphates à haute énergie consécutive à une hypoxie locale ⁴¹⁻⁴³.

Les anomalies musculaires retrouvées sont actuellement considérées comme consécutives au déconditionnement à l'effort observé au cours de la pathologie, à une ischémie locale, voire à des microtraumatismes musculaires ⁴⁴.

II.3.1.2. L'hypothèse infectieuse

Devant des manifestations cliniques parfois proches, de nombreux agents infectieux tels que le virus de l'hépatite C, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), le virus de l'hépatite B ou encore *Borrelia Burgdorferi*, ont été incriminés dans les premières hypothèses pathogéniques de la fibromyalgie ⁴⁵.

II.3.2. Dysfonctionnement du système nerveux central

L'hypothèse privilégiée à l'heure actuelle est celle d'une anomalie du contrôle central de la douleur.

II.3.2.1. Sensibilisation centrale

La sensibilisation centrale définit les dysfonctionnements du système nerveux central impliquant les voies ascendantes et descendantes, et conduit à une réponse accrue en réponse à un stimuli ⁴⁶. Chez un sujet sain, les voies inhibitrices descendantes de la douleur, originaires des centres cérébraux supérieurs permettent d'inhiber le neurone secondaire, produisant un effet analgésiant.

Chez les patients atteints de fibromyalgie la sensibilisation centrale s'explique par deux mécanismes :

- Une augmentation de l'activité excitatrice via deux phénomènes :
 - L'effet « wind-up » : une stimulation nociceptive répétée induit une augmentation de la fréquence de décharges des fibres C, stimule la libération de glutamate et de substance P et conduit à la diminution du seuil de sensibilité aux stimuli, engendrant une augmentation de la perception de la douleur pour une stimulation de même intensité ⁴⁷.
 - L'hyperexcitabilité des neurones des cornes postérieures de la moelle conduit à une augmentation des réponses par la stimulation des fibres de petits calibres (hyperalgésie) et de grands calibres (allodynie) ⁴⁸. Elle impliquerait les

récepteurs NMDA, et expliquerait l'efficacité de la kétamine dans les douleurs chroniques ⁴⁹.

- Une diminution de l'activité inhibitrice conduisant à une hyperalgésie ⁵⁰.

II.3.2.1.1. Les voies descendantes

Trois voies inhibitrices descendantes existent :

- La première provient des noyaux ventro de la moelle épinière (Rostral Ventro Medulla ou RVM) et des noyaux raphé. Elle contient des neurones sérotoninergiques et GABAergiques qui vont inhiber la transmission au niveau de la corne dorsale.
- Une deuxième voie provient des téguments postérieurs dorsolatéraux (Dorso Lateral Posterior Tegmentum ou DLPT), et contient des neurones noradrénergiques inhibiteurs.

L'analyse du liquide céphalo-rachidien chez les patients atteints de fibromyalgie a montré une diminution des niveaux de sérotonine et de noradrénaline ⁵¹.

- La 3^{ème} voie descendante implique le noyau réticulaire dorsal (Subnucleus Reticularis Dorsalis ou SRD) et permet la diminution du stimulus nociceptif d'une région du corps par un stimulus nociceptif d'une autre région, connue sous le terme de stimulations nociceptives hétérotopiques ⁵².

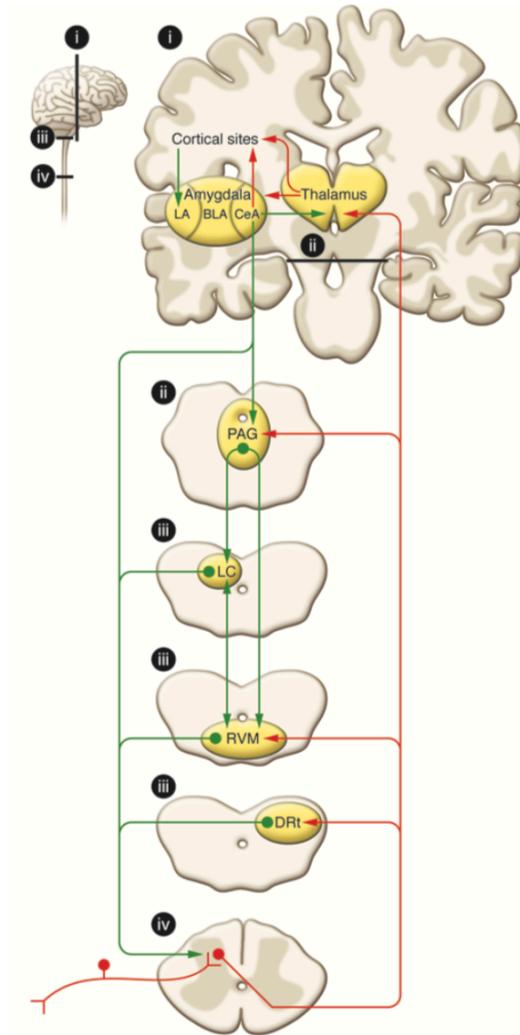


Figure 5: Représentation schématique des circuits de la douleur (Ossipov et al. 2010)⁵³

II.3.2.1.2. Les voies ascendantes

Les voies ascendantes peuvent également avoir un fonctionnement anormal entraînant deux à trois fois plus d'acides aminés excitateurs, de glutamate, de substance P et de facteur de croissance nerveuse (Nerve Growth Factor ou NGF) dans le liquide céphalo-rachidien et le neurone secondaire ^{51,54,55}.

II.3.2.2. Les cytokines inflammatoires

Certains facteurs de l'immunité, les interleukines 1, 2, 6, 8, 10 (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) et le facteur alpha de nécrose tumorale (TNF-alpha) sont présents à des taux plus élevés dans le sérum des patients présentant une fibromyalgie ^{56,57} et entraîneraient un état pro-inflammatoire.

II.3.2.3. Confirmation par l'imagerie

La Tomographie par Emission de Positron ou TEP a montré une réduction des flux sanguins cérébraux dans le thalamus et le noyau caudé ⁵⁸, régions habituellement impliquées dans l'intégration des signaux douloureux, témoignant d'une diminution de l'activité fonctionnelle du thalamus et du noyau caudé, altérant ainsi les processus centraux d'inhibition de la douleur.

Les IRM fonctionnels ont montré que des régions cérébrales communes étaient activées chez les témoins et les patients présentant une fibromyalgie, en provoquant une pression suffisante pour entraîner des sensations douloureuses identiques dans les 2 groupes. En revanche pour une intensité de stimulation identique pour les 2 groupes (qui provoquait une sensation douloureuse dans le groupe fibromyalgie mais pas chez les témoins), l'activité et la répartition des régions cérébrales activées était qualitativement et quantitativement différente entre témoins et patients présentant une fibromyalgie ⁵⁹. Le traitement central des signaux douloureux est donc différent entre les 2 groupes. Une autre étude a montré la diminution d'activité du cortex cingulaire antérieur (Rostral Anterior Cingulate Cortex ou rACC) chez les patients atteints de fibromyalgie suite à des stimulations douloureuses ⁶⁰. Le cortex cingulaire antérieur présente de nombreux récepteurs μ aux opioïdes. Chez les patients présentant une fibromyalgie, ces récepteurs sont moins sensibles aux opioïdes ⁶¹, et prouveraient ainsi l'inefficacité des opioïdes.

II.3.3. Dysfonctionnement du système neuro-endocrine

Les hypothèses neuroendocrines de la fibromyalgie sont nombreuses et évoquées depuis longtemps. Les diverses anomalies hormonales rapportées au cours de la fibromyalgie sont inconstantes, discordantes et d'interprétation difficile.

Les dysfonctionnements neuro-endocriniens sont souvent la conséquence d'épisode de stress intense et/ou chronique, dont les deux systèmes d'adaptation sont l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (AHHS) et le système nerveux autonome sympathique (SNA) ⁴⁴. Les études sur les perturbations neuroendocriniennes au cours de la fibromyalgie décrivent, avec des résultats parfois contradictoires, un dysfonctionnement de l'AHHS et du SNA au stress.

II.3.3.1. Troubles du métabolisme du cortisol

Des études montrent une réponse de l'hormone corticotrope ou adrénocorticotrophine (ACTH), hormone qui stimule la glande surrénale productrice du cortisol, anormalement élevée suite à une stimulation par Corticotropin-Releasing-Hormone (CRH)⁶² augmentant la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique via la stimulation du VEGF, permettant ainsi un afflux de substances pro-inflammatoires ⁶³. Ainsi, le taux de cortisolémie de base est plus

élevé chez les patients présentant une fibromyalgie, empêchant une adaptation du taux de cortisol lors de situation de stress, similaire aux sujets sains ⁶⁴.

II.3.3.2. Déficit en Growth Hormone

Selon certains auteurs, il existe une diminution significative de l'Insulin-like Growth Factor (IGF-1), témoignant d'un déficit en Growth Hormone (GH) au cours de la fibromyalgie ^{65,66}. La GH est synthétisée majoritairement durant le sommeil lent profond (stade 3 et 4), phase du sommeil généralement perturbée au cours de la fibromyalgie. Ainsi, elle semble davantage être une conséquence de la maladie, qu'un événement causal.

II.3.3.3. Autres perturbations neuroendocrines

Certaines études observent une diminution du taux de ferritine circulante, de zinc et de magnésium et une diminution des réponses des cytokines anti-inflammatoires qui ne protégeraient plus les patients de la douleur.

L'hormone thyroïdienne pourrait jouer un rôle dans l'expression de la douleur chez les patients présentant une fibromyalgie, via une résistance des tissus périphériques (du muscle) à l'action de la triiodothyronine (ou T3) ⁶⁷.

Enfin, les hormones sexuelles pourraient avoir un rôle dans la pathogénèse de la fibromyalgie, en atteste la prédominance de femmes en période péri-ménopausique ⁶⁸.

II.3.4. Autres causes évoquées

II.3.4.1. La génétique

La part génétique initialement évoquée semble être au second plan, au vu d'études divergentes ^{69,70}.

II.3.4.2. Le microbiote

Des études récentes ont montré que des variations dans la composition des microbiotes (après séquençage) pouvaient être corrélés à la présence d'une fibromyalgie ⁷¹.

II.3.4.3. Modèle bio-psycho-social

Selon certains auteurs, la fibromyalgie s'expliquerait par des modifications neurobiologiques survenant sur un terrain à risque (vulnérabilité innée ou acquise, telle que des facteurs génétiques, des événements traumatisants passés), déclenchées par des événements précipitants (événements traumatisants, accidents) et entretenues voire aggravées par des comportements inadaptés (réactions de catastrophisme par exemple) ⁷².

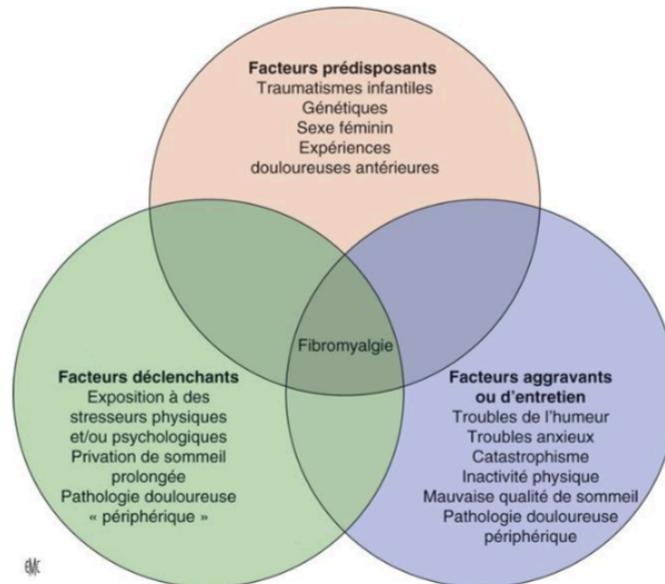


Figure 6: Modèle bio-psycho-social

II.3.5. La physiopathologie au service de la thérapeutique

De récentes études ont montré que la fibromyalgie entraîne une inflammation localisée dans l'hypothalamus par le biais des mastocytes qui libèrent de manière épisodique des cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-6, le TNF, l'IL-1 β , le calcitonin-gene related peptide (CGRP), l'hémokinine 1 (HK-1) et la substance P (SP), qui participent à la nociception le long des voies de la douleur ^{40,63,73}, et ainsi à majorer les « patient-reported-outcomes ». C'est peut-être dans l'inhibition des mastocytes que se trouve une perspective thérapeutique, afin de contrôler au mieux les rhumatismes inflammatoires présentant une composante fibromyalgique ^{63,74}. La cytokine IL-37 via ses propriétés anti-inflammatoires sur l'IL-1 et le TNF pourrait avoir un effet thérapeutique ^{75,76}.

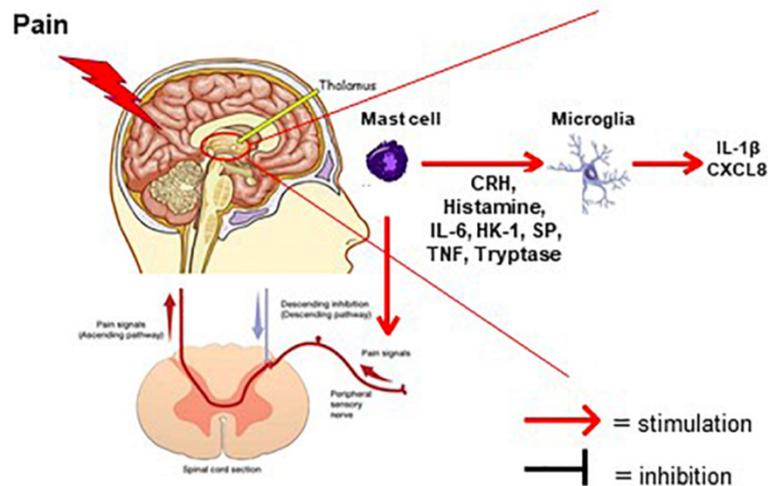


Figure 7: Implication des mastocytes dans la génération de la douleur dans la fibromyalgie (Theoharides et al. 2019)⁶³

II.4. Fibromyalgians

Le terme « fibromyalgians », décrit pour la première fois dans la polyarthrite rhumatoïde, désigne une « détresse polysymptomatique » regroupant un ensemble de symptômes (fatigue, symptômes somatiques et cognitifs, troubles du sommeil) évalués par un score (le Symptom Intensity Scale) différent chez chaque individu. Il a montré une confusion possible entre les multiples symptômes présentés, l'évaluation de la maladie et la réelle activité de la maladie ⁷⁷. Il s'agit d'un terme utilisable pour tous les rhumatismes inflammatoires, qui montre l'association possible entre fibromyalgie et rhumatismes inflammatoires ⁷⁸.

La fibromyalgie peut être une entité associée à un rhumatisme inflammatoire chronique. Elle fait désormais partie intégrante du travail du rhumatologue. Des études récentes ont évalué la prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites, et parfois son impact sur l'activité du rhumatisme, indépendamment de son mécanisme, primaire ou secondaire. Il nous a semblé judicieux d'effectuer une analyse systématique de la littérature, afin d'évaluer la prévalence de la fibromyalgie dans la spondyloarthrite, et de mesurer les conséquences d'une telle association dans la prise en charge des spondyloarthrites.

III. LA META-ANALYSE

Cet article a été rédigé conformément aux critères PRISMA.

III.1. Introduction

La fibromyalgie fait désormais partie intégrante du travail du rhumatologue. Sa prévalence en France est estimée à 1.6 % en 2011¹, nettement supérieure à celle des spondyloarthrites évaluée 0.43 %¹¹.

Il est acquis que plusieurs maladies systémiques peuvent coexister chez un même patient, les faisant rentrer dans le cadre nosologique de syndrome de chevauchement ou « overlap syndrome ». C'est le cas de l'association lupus-polyarthrite rhumatoïde, polymyosite-sclérodémie ou encore polyarthrite rhumatoïde-sclérodémie.

Qu'en est-il de l'association fibromyalgie et spondyloarthrite ? En pratique courante, il est souvent fait allusion aux deux pathologies sans que les deux diagnostics ne soient retenus. Or l'hypothèse selon laquelle la fibromyalgie et la spondyloarthrite peuvent coexister est relativement récent, datant de 2009⁷⁹. Depuis, les publications n'ont cessé d'émerger sur le sujet, évaluant la prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites, et parfois son impact sur l'activité du rhumatisme. Une méta-analyse étudiait globalement la prévalence de la fibromyalgie dans les rhumatismes inflammatoires³. Nous avons réalisé une analyse systématique de la littérature sur la prévalence de la fibromyalgie dans la spondyloarthrite et mesuré l'impact d'une telle association.

III.2. Matériels et méthodes

III.2.1. Identification des articles

Nous avons effectué une recherche dans les bases de données PubMed, Medline, Embase, limitée aux articles anglais, français, italiens et espagnols publiés entre 1957 et 2020, ainsi que les abstracts des congrès internationaux (ACR et EULAR) de 2016 à 2020. Les termes de recherche utilisés étaient les suivants : ((fibromyalgia AND spondyloarthropathies)), ("Fibromyalgia"[Mesh]) AND "Spondylarthropathies"[Mesh], (fibromyalgia AND spondyloarthropath*), fibromyalgia AND spondyloarthr*. Ont été exclus les éditoriaux, les revues et les études de cas. Le processus de sélection a été complété par une recherche manuelle. Pour déterminer la prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites, nous avons sélectionné toutes les études évaluant la présence ou non d'une fibromyalgie, chez des patients présentant une spondyloarthrite, quels que soient les critères diagnostiques de celle-ci, compte tenu du faible échantillon d'études. Nous avons ensuite évalué l'impact de l'association entre fibromyalgie et spondyloarthrite, sur les différents scores d'activité du rhumatisme inflammatoire.

Après élimination des doublons, deux auteurs indépendants (AB et LS) ont passé en revue tous les titres et les résumés, puis le texte complet des articles potentiellement pertinents. Les désaccords ont été résolus par un tiers (PVS).

III.2.2. Évaluation des articles

Les 22 items de la grille Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) ont été utilisés pour évaluer la qualité des études incluses (cf Annexe).⁸⁰ Plus le score total est proche de 22, plus la qualité méthodologique de l'article est bonne.

III.2.3. Acquisition des données

Les types de données à collecter ont été établis avant la sélection des publications. Les différentes données recueillies ont été pour l'ensemble de la population : les critères diagnostiques utilisés pour la fibromyalgie et la spondyloarthrite, le sexe ratio, la présence d'une sacro-iliite axiale radiographique, la présence d'une sacro-iliite à l'IRM, le statut HLA-B27, la présence d'une sacro-iliite à l'IRM, la durée de la maladie, le Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), le Bath Ankylosing Spondylitis Fonctionnal Index (BASFI), l'Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), la C-Reactive Protein (CRP), le pourcentage de patients sous AINS, le pourcentage de patients sous anti-TNF, la qualité de vie selon Ankylosing Spondylitis Quality of Life, le questionnaire SF-36, le Health Assessment Questionnaire (HAQ) ou le Quality of Life (QoL) ainsi que la dépression selon EuroQoL 5 Dimensions (EQ-5D).

III.2.4. Analyse statistique

Une différence moyenne a été estimée pour chaque étude incluse dans cette méta-analyse. Toutes les méta-analyses ont bénéficié d'une analyse statistique utilisant la méthode de l'inverse de la variance, ce qui inclut un modèle à effet fixe, pour déterminer le poids accordé à chaque étude. Cela sous-entend une différence moyenne pondérée avec un intervalle de confiance à 95% (95% IC), tenant compte de la simple différence. Les différences de risque et les intervalles de confiance à 95% ont été montrés sur les forest plot. L'hétérogénéité statistique sur les études sélectionnées a été testée utilisant le test Q (χ^2), utilisant un niveau de significativité de 0.05, et complétée par une estimation du facteur I^2 dans laquelle des valeurs élevées de I^2 compris entre 0% et 100% représente une forte hétérogénéité. En cas d'hétérogénéité significative, un modèle à effet aléatoire a été appliqué pour prendre en compte l'hétérogénéité. Tous les calculs ont été effectués à l'aide du logiciel RevMan V.5.3 développé par Nordic Cochrane Center (Review Manager (programme informatique), V.5.3. Copenhague : The Nordic Cochrane Center, Cochrane Collaboration, 2011). Les valeurs de p inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

III.3. Résultats

III.3.1. Prévalence de la fibromyalgie dans les spondylarthrites

Nous avons identifié 14 études évaluant la prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites ^{78,79,81-92}, pour un nombre total de 4923 patients. (Figure 8, Tableau 1)

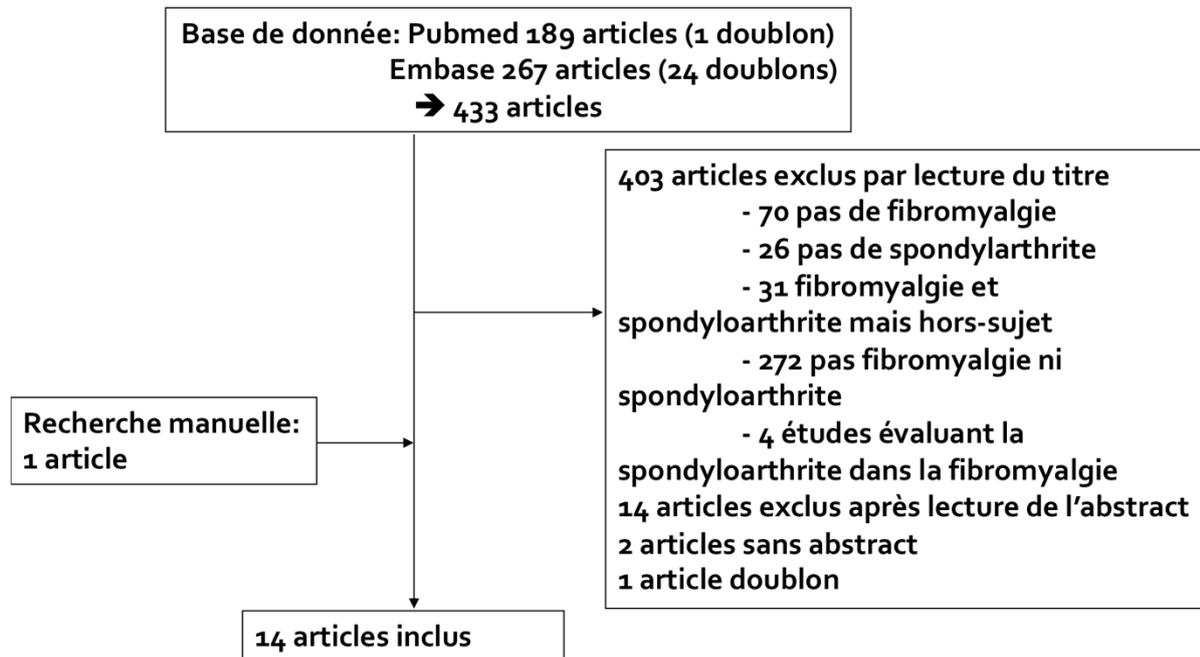


Figure 8: Diagramme de flux

12 études sur 14 portaient sur des critères validés de spondyloarthrite ^{78,79,81,82,84-88,90-92}, tandis que le diagnostic de spondyloarthrite était établi selon l'opinion du rhumatologue dans l'une ⁸⁹, et non spécifié dans l'autre ⁸³. Concernant la fibromyalgie, 12 des 14 études portaient sur les critères ACR validés de fibromyalgie (ACR 1990 ou ACR 2010) ^{78,79,81-86,88-90,92}, tandis qu'une étude portait sur le questionnaire FİRST ⁹¹, et l'autre sur les critères dérivés de l'ACR datant de 2011 ⁸⁷.

Tableau 1: Caractéristiques des études

Auteur	Année	Population	Critères diagnostiques de SpA	Critères diagnostiques de FM
Wach ⁸¹	2016	103	ASAS	ACR 1990
Brikman ⁸²	2016	73	CASPAR	ACR 1990 or ACR 2010
Haliloglu ⁸³	2014	835	NS	ACR 1990
Salaffi ⁸⁴	2014	402	ASAS	ACR 2010
Roussou ⁸⁵	2012	60	ASAS	ACR 1990
Almodóvar ⁷⁸	2010	462	Modified NY criteria	ACR 1990
Azevedo ⁸⁶	2010	71	Modified NY criteria	ACR 1990

Aloush ⁷⁹	2007	36	Modified NY criteria	ACR 1990
Macfarlane ⁸⁷	2018	1757	Modified NY criteria	FM research criteria 2011
Dantu ⁸⁸	2019	51	ASAS	ACR 2010
Moltó ⁸⁹	2018	508	Rheumatologist opinion	ACR 1990 + FiRST
Fan ⁹⁰	2017	298	ASAS ou Modified NY criteria	ACR 1990 + opinion du rhumatologue
Bello ⁹¹	2016	196	ASAS	FiRST
Demirdal ⁹²	2013	71	Modified NY criteria	ACR 1990

Dans cette méta-analyse, la prévalence de la fibromyalgie est de 18% IC 97.5% [0.13, 0.23] (Figure 9). L'âge moyen des patients présentant une fibromyalgie varie entre 38 et 47,6 ans.

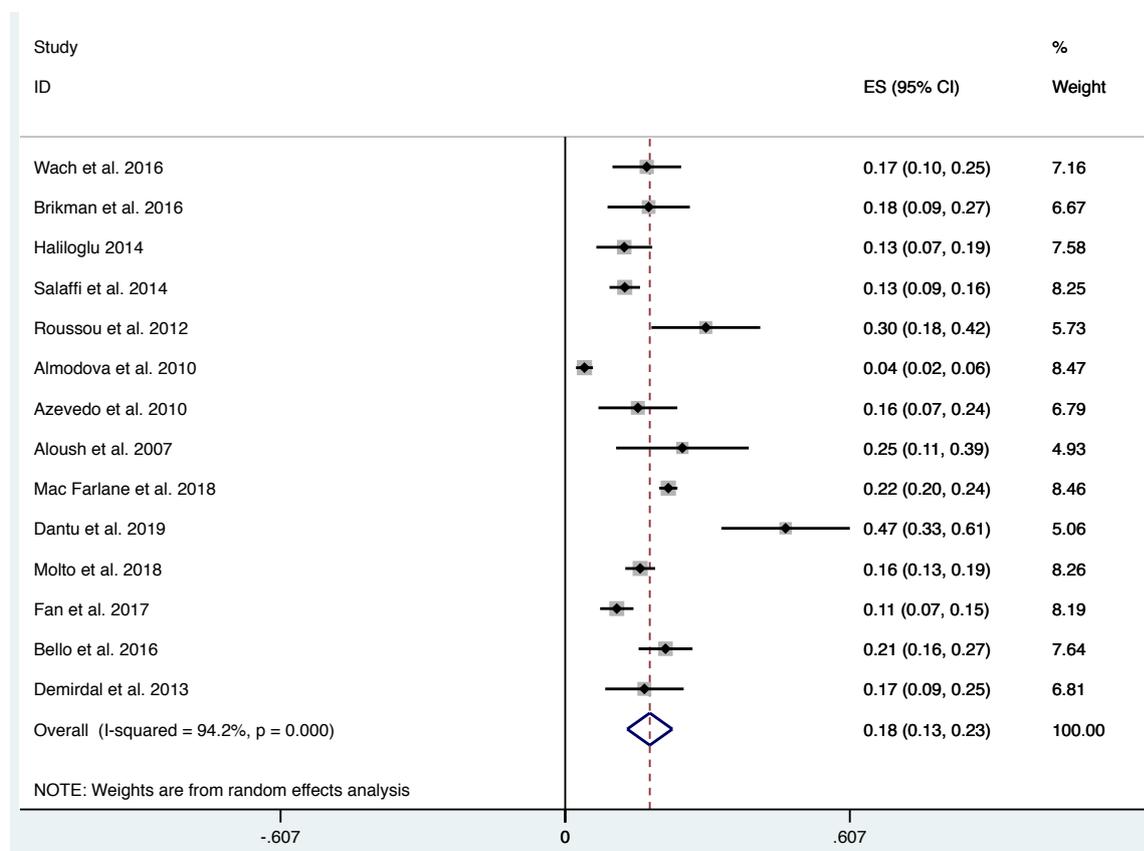


Figure 9: Prévalence de la fibromyalgie dans les spondyloarthrites

III.3.2. Caractéristiques cliniques des 2 groupes

Nous avons étudié plusieurs critères et avons réalisé chaque fois qu'il était possible une méta-analyse sur la fréquence de ces manifestations dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie et dans le groupe spondyloarthrite seul : le sexe ratio ^{78,81-84,88,91,92}, le statut HLA-B27 ^{78,81,88,89,91}, la durée de la maladie ^{78,88,89,92}, le statut radiographique ⁸⁸⁻⁹¹, la présence d'une sacro-iliite à l'IRM ^{78,88,89,91}, la présence d'un syndrome inflammatoire ^{78,83,84,88,89}, la prévalence d'anti-TNF ^{78,81,91}, les scores d'activité de la maladie tels que le BASDAI ^{78,82-84,86,88,89,91,92} et

l'ASDAS-CRP^{84,88,89}, l'indice fonctionnel BASFI^{78,86,88,91,92}, ainsi que la qualité de vie selon AsQoL^{78,86,92}. Sur les 14 études, seules 12 étudiaient spécifiquement les caractéristiques cliniques des deux groupes^{78,81-84,86-88,90-93}, deux ne les étudiaient pas^{79,85}. (Tableau 2)

Tableau 2: Études évaluant les caractéristiques des deux groupes

Auteur	Année	Population	Prévalence FM (%)	Évaluation clinique
Almodóvar ⁷⁸	2010	462	19 (4)	BASDAI, BASFI, AsQoL, sexe ratio, HLA B27, Durée de la maladie, CRP
Azevedo ⁸⁶	2010	71	11 (16)	BASDAI, BASFI, AsQoL
Demirdal ⁹²	2013	71	13 (17)	BASDAI, BASFI, AsQoL, sexe ratio, Durée de la maladie
Salaffi ⁸⁴	2014	402	52 (13)	BASDAI, ASDAS-CRP, sexe ratio, CRP
Haliloglu ⁸³	2014	835	15 (13)	BASDAI, sexe ratio, CRP
Wach ⁸¹	2016	103	12 (17)	Sexe ratio, HLA B27
Brikman ⁸²	2016	73	13 (18)	BASDAI, sexe ratio
Bello ⁹¹	2016	196	42 (21)	BASDAI, BASFI, Radiographique, sexe ratio, HLA B27
Fan ⁹⁰	2017	298	33 (11)	Radiographique
Macfarlane ⁸⁷	2018	1757	388 (22)	BASDAI
Moltó ⁸⁹	2018	508	82 (16)	BASDAI, ASDAS-CRP, Radiographique, HLA B27, Durée de la maladie, CRP
Dantu ⁸⁸	2019	51	24 (47)	BASDAI, ASDAS-CRP, BASFI, Radiographique, Sexe ratio, HLA B27, Durée de la maladie, CRP

Il existe une nette prédominance de femmes dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie comparé au groupe spondyloarthrite seule (OR 5.13 IC95% [3.02, 8.70]) (Figure en annexe)

Nous n'avons pas relevé de différence statistiquement significative sur le statut HLA-B27 (OR 0.72 IC95% [0.31, 1.67]), sur la durée de la maladie (MD 0.08 IC95% [-1.50, 1.66]) ni sur la prévalence d'anti-TNF (OR 1.15 IC95% [0.65, 2.05]). (Figures en annexe) Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée concernant la prévalence d'AINS, étudiée dans seulement 2 études sans différence statistiquement significative.

En revanche nous avons observé des scores d'activité de la maladie plus élevés dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie avec un BASDAI majoré de 2.29 par rapport au groupe spondyloarthrite seule (MD 2.29 IC95% [1.57, 3.00]) (Figure 10). L'ASDAS-CRP est également statistiquement plus important dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie (MD 0.54 IC95% [0.05, 1.02]) (Figure 11), bien que la CRP ne diffère pas entre les 2 groupes (MD -3.08 IC95% [-6.98, 0.83]). L'indice fonctionnel BASFI et l'indice de qualité de vie selon AsQoL ont la même tendance que le BASDAI (MD 2.33 IC95% [1.65, 3.02] et MD 5.50 IC95% [4.28, 6.71] respectivement). (Figure 12 et 13)

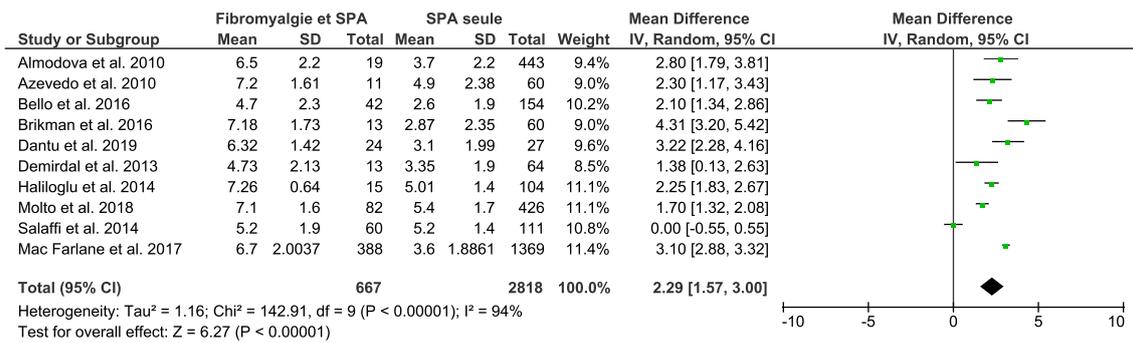


Figure 10: BASDAI

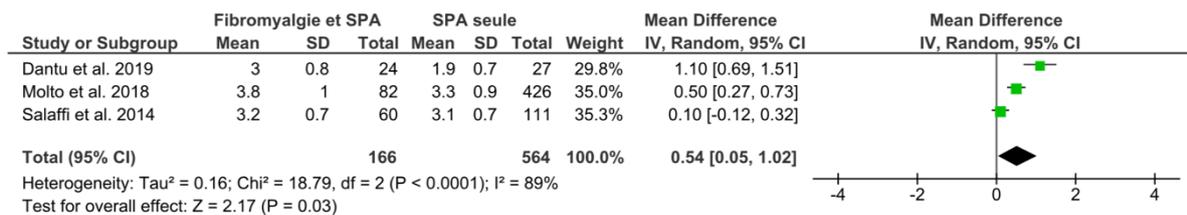


Figure 11: ASDAS-CRP

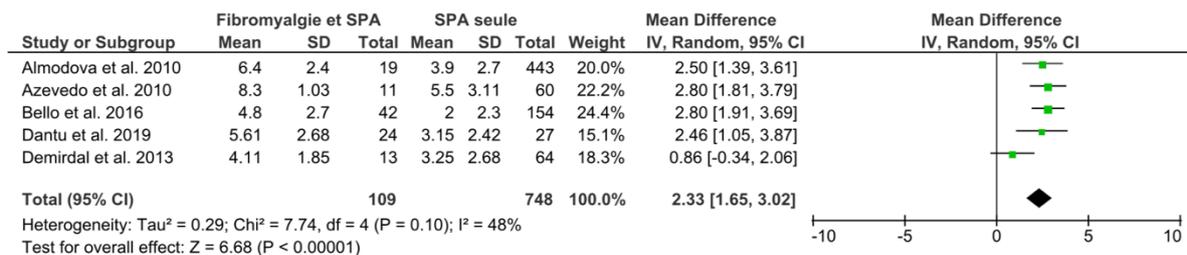


Figure 12: BASFI

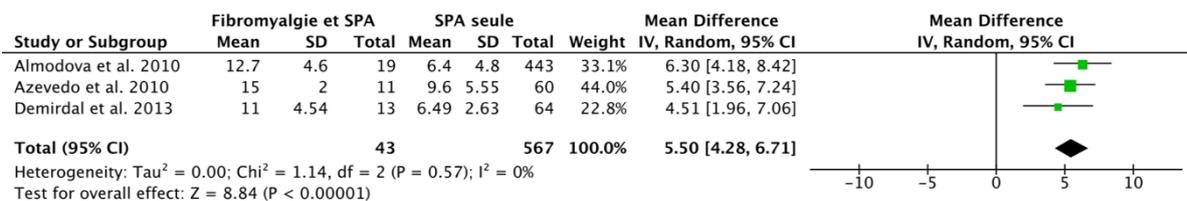


Figure 13: AsQoL

Notre méta-analyse a révélé un nombre significativement moins important de sacro-iliite radiographique dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie (OR 0.39 IC95% [0.19, 0.79]), bien que la proportion de sacro-iliite à l'IRM ne soit pas statistiquement différente (OR 1.28 IC95% [0.48, 3.42]) (Figure 14 et 15). Ce même groupe présente ainsi plus de spondyloarthrite axiale non radiographique (OR 2.59 IC95% [1.27, 5.27]). (Figure 16)

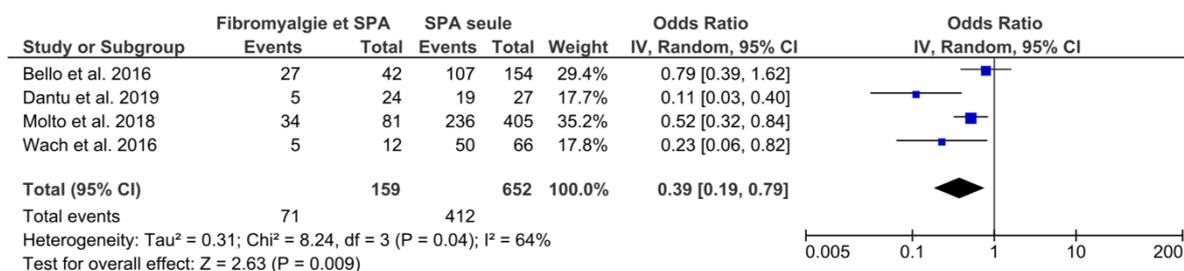


Figure 14 : Statut radiographique

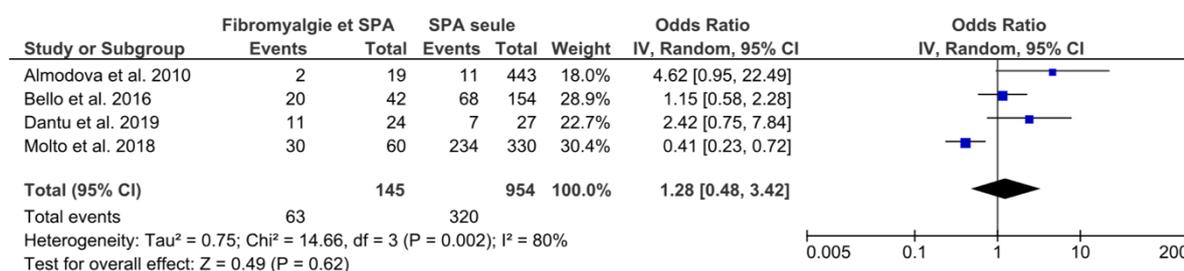


Figure 15 : Sacro-iliite à l'IRM

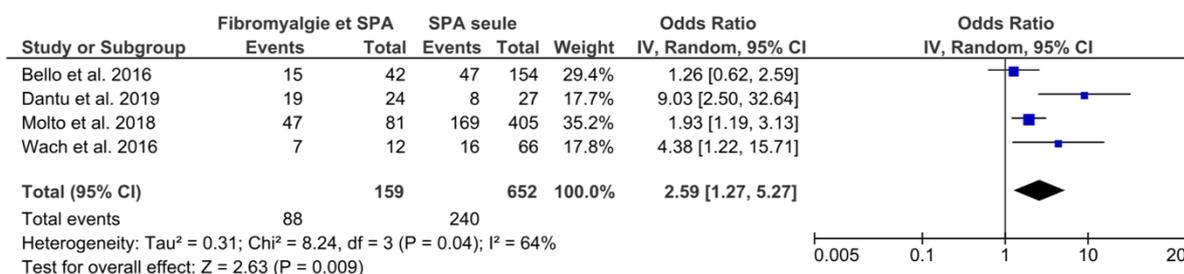


Figure 16 : Spondylarthrite axiale non radiographique

III.4. Discussion

III.4.1. La prévalence de la fibromyalgie dans la spondylarthrite

La prévalence de la fibromyalgie associée à la spondylarthrite dans notre méta-analyse est de 18%, loin de celle de la population générale (1,6%) mais proche de celle des autres rhumatismes inflammatoires chroniques. Ce résultat est comparable à une autre méta-analyse de moindre effectif³. Dans cette même étude, la prévalence de la fibromyalgie chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 21 %, avec un biais de sélection non négligeable au vu de la prédominance féminine dans la polyarthrite rhumatoïde, contrairement

à la spondyloarthrite ^{1,3}. Des prévalences équivalentes sont trouvées avec le lupus ⁹⁴, le syndrome de Goujerot-Sjögren ⁹⁵, ou encore la sclérodémie ⁹⁶, oscillant entre 5 et 20%.

Au total, la fibromyalgie présente une prévalence plus importante au cours de la spondyloarthrite et des autres rhumatismes inflammatoires chroniques que dans la population générale. Plusieurs hypothèses en découlent :

- La faible spécificité des critères ACR 1990 serait responsable de faux positifs amenant au diagnostic de fibromyalgie par excès. Marchesoni et al. a montré la présence de lésions inflammatoires échographiques des enthèses dans un quart des patients classés fibromyalgiques, rappelant l'utilité de l'échographie ⁹⁷.
- Au contraire, il pourrait exister une confusion sur le diagnostic initial de rhumatisme inflammatoire chronique, qui serait en fait l'expression d'une fibromyalgie primitive. C'est le cas de certaines polyarthrites rhumatoïdes séronégatives non destructrices ou de spondyloarthrites axiales non radiographiques sans inflammation radiologique ni clinique. C'est une des hypothèses évoquées dans l'étude de Moltó et al., au vu du plus faible nombre d'HLA-B27 et de sacro-iliite à l'IRM dans le groupe présentant une fibromyalgie ⁸⁹.
- Dans la plupart des cas il s'agirait d'une fibromyalgie associée, où la présence prolongée de stimuli douloureux d'origine articulaire entraînerait à terme une « sensibilisation centrale » ^{98,99}.

L'évolution des critères de classification a permis une diminution du biais de classement, les critères ACR 1990 étant trop subjectifs ³¹, tandis que les critères ACR 2010 ne permettaient pas d'exclure un syndrome douloureux régional complexe ³⁵. Les critères ACR 2010 révisés en 2016 sont probablement le meilleur compromis actuel à utiliser pour les études futures.

III.4.2. Les critères d'activité de la maladie et les résultats rapportés par le patient, ou « patient reported outcomes »

Dans cette méta-analyse, les patients remplissant les critères de fibromyalgie ont des scores d'activité de la maladie plus élevés (BASDAI, ASDAS-CRP).

Ces scores d'activités contiennent des critères subjectifs également appelés « patients-reported-outcomes » (PROs), tels que la fatigue, la douleur. Bien que ces scores constituent un des critères d'initiation d'une biothérapie (BASDAI \geq 4) ou critère de modification de traitement selon les recommandations françaises 2018 pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite ²(Annexe 4.6), ils peuvent être modifiés par un certain nombre de paramètres qui ne relèvent pas uniquement de l'inflammation, ni de l'activité réelle du rhumatisme. De ce fait, les PROs sont utiles lorsqu'ils sont associés à des paramètres reflétant l'inflammation, qu'elle soit radiologique (radiographique ou IRM) ou biologique (la CRP). Deux études ont montré une meilleure discrimination de l'activité du rhumatisme à l'aide de l'ASDAS-CRP, qu'avec le BASDAI ^{84,100}. Une autre étude danoise a montré une variation plus importante de l'ASDAS-CRP dans le suivi des patients, permettant un meilleur reflet de l'efficacité du traitement ¹⁰¹.

L'indice fonctionnel BASFI est majoré de 2.33 points dans le groupe de patients présentant une fibromyalgie associée aux spondyloarthrites, tandis que le score de qualité de vie AsQoL est majoré de 5.50 points. Bien que ces critères ne permettent pas une escalade thérapeutique, ils auront un impact sur la décision finale en cas de doute sur l'activité du rhumatisme. Il est donc nécessaire de dépister les patients présentant une spondyloarthrite, pour ne pas conclure à tort à une activité de celle-ci, qui ne serait que l'expression d'une fibromyalgie associée. Un des outils validés de dépistage de la fibromyalgie est le questionnaire FiRST (Fibromyalgie Rapid Screening Tool). (cf Annexe 3.3)

Dans notre méta-analyse, la CRP ne diffère pas dans les deux groupes de manière significative. Une des raisons concerne la spondyloarthrite elle-même : un syndrome inflammatoire biologique (défini par une CRP >5 mg/L) n'est présent que dans 40 à 60% des spondyloarthrites axiales. Par analogie à la polyarthrite rhumatoïde ¹⁰², de nouveaux biomarqueurs, tels que la CRP de haute sensibilité, pourraient être utiles. En effet dans une étude allemande de 2010, la CRP de haute sensibilité était mieux corrélée aux paramètres cliniques (tels que la douleur ou la raideur) que la CRP dite de routine, et permettrait une meilleure adéquation entre les paramètres ressentis par le patient et la CRP ¹⁰³. Dans notre méta-analyse, les valeurs moyennes de CRP oscillent entre 3.3 mg/L et 22 mg/L dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie, et montrent bien la difficulté d'évaluation du rhumatisme. Ainsi l'évaluation des spondyloarthrites se doit d'être globale et c'est la combinaison de plusieurs critères (cliniques, biologiques et d'imageries) qui permettra d'évaluer au mieux l'activité du rhumatisme.

III.4.3. Les spondyloarthrites axiales non radiographiques

Les nouveaux critères de classification ASAS 2009 permettent un diagnostic de spondyloarthrite en l'absence d'anomalie radiographique, ce sont les spondyloarthrites axiales non radiographiques. La plupart des erreurs diagnostiques actuelles concernent cette catégorie, en concluant à tort à une spondyloarthrite malgré l'absence de sacro-iliite radiographique.

Dans une étude évaluant 100 patients présentant une spondyloarthrite axiale, le groupe spondyloarthrite axiale non radiographique présentait un syndrome inflammatoire et un ASDAS-CRP moins élevé, ainsi qu'un nombre de lésions inflammatoires par patient moins élevé. La prédominance de femme était plus importante dans le groupe spondyloarthrite non radiographique suggérant l'influence de facteur hormonaux sur la progression structurale, bien que les profils cliniques, génétiques et le retentissement n'étaient pas statistiquement différents ¹⁰⁴. Dans cette même étude, près de la moitié des patients (48%) étiquetés spondyloarthrite axiale non radiographique sans syndrome inflammatoire, présentaient des anomalies à l'IRM du rachis. Une méta-analyse de 2017 réunissant 50 articles comparant les spondyloarthrites radiographiques et non radiographiques concluait à des scores BASDAI et ASDAS-CRP équivalents entre les deux groupes, bien que les formes non radiographiques présentaient moins d'augmentation de la CRP, moins de progression radiologique, un BASMI et un BASFI significativement moins élevés ¹⁰⁵.

Certaines spondyloarthrites non radiographiques peuvent évoluer vers une forme radiographique, expliquant parfois le retard au diagnostic ¹⁰⁶. Dans une étude américaine,

26% des spondyloarthrites non radiographiques évoluaient en forme radiographique à 15 ans d'évolution ¹⁰⁷, contre 5 % à 5 ans dans la cohorte DESIR ¹⁰⁸. La cohorte GESPIC a identifié la CRP comme facteur prédictif de progression structurale aux sacro-iliaques ¹⁰⁹. La mise en route d'un traitement par anti-TNF est associée deux ans après à une réduction du score inflammatoire, à un comblement des érosions par un tissu de type graisseux avant une évolution ultime vers l'ankylose sacro-iliaque ¹¹⁰. Une méta-analyse a montré une réponse aux anti-TNF similaire entre forme radiographique et non radiographique, bien qu'ils étaient moins souvent prescrits dans les formes non radiographiques ¹⁰⁵. Les anti-TNF sont donc un élément central dans la prise en charge des spondyloarthrites axiales non radiographiques, avec inflammation biologique ou à l'IRM.

Dans notre étude, la prévalence plus importante de spondyloarthrites axiales non radiographiques dans le groupe fibromyalgie incite le rhumatologue à rester vigilant, d'une part à cause du potentiel évolutif vers une sacro-iliite radiographique, mais également au vu de l'hétérogénéité diagnostique de ces spondyloarthrites axiales non radiographique, en fonction de la présence ou non d'une sacro-iliite à l'IRM et d'un syndrome inflammatoire biologique ¹⁰⁸.

Dans notre méta-analyse il existe une discordance entre une plus faible prévalence de spondyloarthrite radiographique dans le groupe fibromyalgie et une prévalence de sacro-iliite à l'IRM non statistiquement différente. Ceci rappelle la difficulté diagnostique des sacro-iliites, qu'elle soit radiographique ou magnétique, à laquelle le rhumatologue est confronté en pratique quotidienne.

III.4.4. La prévalence d'anti-TNF

Malgré des scores d'activités de la maladie plus élevés dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie, la prévalence d'anti-TNF n'est pas statistiquement différente dans les deux groupes (Annexe 4.6). La première hypothèse est l'absence d'inflammation clinique et/ou en imagerie, ne permettant pas d'introduire une biothérapie. La seconde considère que les patients présentant une activité clinique et radiographique, bénéficieront d'une biothérapie, et ce quel que soit l'intensité des scores d'activités. Enfin la méta-analyse réalisée sur seulement trois études peut manquer de puissance.

Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée concernant l'efficacité des anti-TNF dans les deux groupes. Cependant l'étude de Moltó et al. dont l'objectif était d'évaluer l'impact de la fibromyalgie sur la réponse aux anti-TNF a montré une moins bonne réponse BASDAI 50 et ASAS 40 aux anti-TNF à 12 semaines dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie, après ajustement (sur l'âge, le sexe, les antécédents ou la présence d'une sacro-iliite radiographique ou magnétique, la présence d'un syndrome inflammatoire, le tabagisme, le statut HLA-B27 et l'absence d'exposition antérieure aux anti-TNF)⁸⁹. Dans une autre étude, le maintien thérapeutique du premier anti-TNF à 2 ans était significativement moindre dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie (28.1%) que dans le groupe spondyloarthrite seule (41.7%), amenant à une rotation d'anti-TNF plus importante (OR 2.36 vs 1.68, p<0.01) compliquant ainsi l'évaluation des spondyloarthrites ⁹¹.

Ainsi, quel que soit son mécanisme, la fibromyalgie impactera la spondyloarthrite de façon certaine ¹¹¹. Le rhumatologue devra donc rester vigilant lors de l'escalade thérapeutique, et

toujours se poser la question d'une fibromyalgie sous-jacente, les biothérapies n'étant pas dénuées d'effets secondaires. Les questionnaires de dépistage tels que le FiRST y trouvent ici leur utilité, afin d'adapter les outils d'évaluation de la spondyloarthrite³⁹. Ces scores non spécifiques évoluent en fonction de l'activité du rhumatisme inflammatoire, et doivent donc être répétés dans le suivi⁸⁹.

III.4.5. Les forces de la méta-analyse

Il s'agit d'une méta-analyse de 4923 patients répartie sur 3 continents : Sud-américain⁸⁶, Européen (France^{81,87-91}, Espagne⁷⁸, Royaume-Uni^{85,87}, Italie⁸⁴, Finlande¹¹²) et Asiatique (Turquie^{83,92}, Israël^{79,82}). La base de données comprend Pubmed, Medline, Embase ainsi que les abstracts des congrès internationaux de 2016 à 2020.

Les évaluations étaient réalisées pour la plupart avec des critères validés de spondylarthrites sur 12 des 14 études^{78,79,81,82,84-88,90-92}, hypothétiquement pour les autres (opinion du rhumatologue dans l'une⁸⁹, non spécifié dans l'autre⁸³). L'évaluation de la fibromyalgie était réalisée sur des critères validés pour toutes les études, permettant de renforcer la validité externe.

Les différences moyennes (MD BASDAI = 2.29 ; MD BASFI 2.33) sont cliniquement pertinentes dans la mesure où une telle différence amènerait le rhumatologue à une escalade thérapeutique. Par ailleurs, les scores subjectifs (BASDAI) sont confirmés par des scores plus objectifs (ASDAS-CRP). Ils sont également similaires à la méta-analyse de Duffield et al. (MD BASDAI = 2.22), d'effectif moindre, mais permettant de renforcer la validité externe³.

La discordance concernant les sacro-iliites radiographiques et sacro-iliites à l'IRM est intéressante et rappelle les difficultés diagnostiques quotidiennes auxquelles le rhumatologue est confronté.

Il s'agit à notre connaissance de la première méta-analyse étudiant l'impact de la fibromyalgie sur les scores d'activités des spondyloarthrites.

III.4.6. Les limites de la méta-analyse

III.4.6.1. Les études

L'ensemble des études n'avaient pas pour objectif d'étudier spécifiquement l'impact de la fibromyalgie sur les spondyloarthrites, certaines n'ont été utiles que pour la mesure de la prévalence^{85,90}. La qualité des études, évaluée à l'aide de la grille STROBE, (Figure en Annexe) est assez variable, avec des scores entre 12 et 19. La différence s'est faite principalement sur la prise en compte des facteurs de confusion, sur la présence ou non d'analyse en sous-groupe, ainsi que sur l'interprétation des résultats en tenant compte des limites de chaque étude. Une étude publiée uniquement sous forme d'Abstract n'a pas pu être évaluée par la grille STROBE⁸⁸.

Un biais d'évaluation concerne les critères diagnostiques. De nombreuses études utilisaient les critères ACR 1990^{78,79,81,83,85,86,89,90,92}, bien que ceux-ci soient des critères de classification et non des critères diagnostiques. Les critères ACR 2010 et par extension ceux de 2011, n'étaient présents que dans un faible nombre d'études^{82,84,87,88}. Une étude a montré une différence de prévalence selon l'outil diagnostique utilisé (ACR 1990, ACR 2010, critères ACR 2010 modifiés) avec des critères ACR 2010 modifiés plus sensibles pour la détection de fibromyalgie, essentiellement chez les hommes¹¹³. Dans une autre étude, l'évolution des scores d'activité était différente selon l'utilisation des critères FiRST, ACR 1990 ou le FiRST soutenu⁸⁹. Malgré tout, dans cette méta-analyse les résultats semblent comparables sur la prévalence et les scores d'activité selon les critères diagnostiques utilisés.

Certains critères d'évaluation prennent en compte l'inflammation, mais la plupart tiennent compte du ressenti du patient, et peuvent être modifiés par des facteurs extérieurs. Dans les études évaluant les scores d'activité, un ajustement sur des facteurs de confusion possible tels que l'âge, le sexe, le tabagisme n'a été réalisé que dans un faible nombre d'études^{87,89}. Aucun ajustement n'a été réalisé dans les autres études^{78,82-84,86,88,91,92}.

Les critères d'évaluation de la qualité de vie étaient différents selon les études (AsQoL, QoL, SF-36), ne permettant qu'une méta-analyse de 3 études, significative malgré tout^{78,86,92}.

Aucune méta-analyse n'a pu être réalisée sur la réponse aux anti-TNF mais une étude nous a apporté des éléments intéressants sur la réponse aux anti-TNF⁹¹.

III.4.6.2. L'hétérogénéité statistique

L'hétérogénéité statistique de la prévalence (I^2 à 94%) est expliquée par 2 études aux résultats extrêmes : Almodovàr et al. a montré une prévalence de fibromyalgie dans les spondylarthrite de 4,11%, proche de celle de la population générale^{39,78}, expliquée par la proportion plus importante d'hommes dans cette étude (75%), étant donné la nette prédominance féminine de la fibromyalgie. Dantu et al. ont à l'opposé une prévalence de 47%, biaisée par un manque de puissance (seulement 51 patients), la longue durée de la spondyloarthrite (17,5 années depuis le diagnostic) et le traitement par perfusions intraveineuses intra-hospitalières d'Infliximab pour tous les patients, les rendant potentiellement plus sévères⁸⁸.

Une hétérogénéité statistique significative est relevée dans les méta-analyses sur les scores d'activité de la maladie tels que le BASDAI (I^2 à 94%) ou l'ASDAS-CRP (I^2 à 89%) ainsi que sur les scores d'activité fonctionnels tels que le BASFI (I^2 à 48%).

Concernant le BASDAI, aucun argument ne permet d'expliquer cette hétérogénéité (I^2 à 94%) : Salaffi et al. dont le BASDAI était équivalent dans les deux groupes, ne fournit pas de caractéristiques sur les patients ; l'hypothèse est celle d'un biais de sélection avec des spondyloarthrites sévères, modifiant peu le BASDAI en fonction de la présence ou non d'une fibromyalgie⁸⁴. De même, le manque de puissance de l'étude de Demirdal et al. (seulement 13 patients présentant une fibromyalgie) a certainement participé à cette hétérogénéité⁹².

L'ASDAS-CRP présente un I^2 à 89%, difficilement interprétable au vu du faible nombre d'études (seulement 3)^{84,88,89}.

L'indice fonctionnel BASFI présente une hétérogénéité moindre (I^2 à 48%) mais significative, probablement biaisé par le manque de puissance de l'étude de Demirdal et al, seule étude

dont le BASFI n'a pas été significativement plus élevé dans le groupe spondyloarthrite avec fibromyalgie ⁹².

Cette hétérogénéité statistique est retrouvée dans la méta-analyse de Duffield et al sur la prévalence de fibromyalgie dans les rhumatismes inflammatoires, bien qu'elle ait été stratifiée selon certains paramètres (population développée/non développée, méthode de sélection des échantillons, et le risque de biais). ³

Enfin, la faible hétérogénéité de la méta-analyse sur la prévalence d'anti-TNF (I^2 à 19%) nous incite à la prudence, et devra être confirmée par d'autres études.

Conclusion

Il s'agit à notre connaissance de la première méta-analyse évaluant l'impact de la fibromyalgie sur les scores d'activité de la spondyloarthrite.

Notre revue systématique de la littérature conclue à une prévalence de fibromyalgie de 18% dans une vaste cohorte de 4923 patients atteints de spondyloarthrite.

Selon notre méta-analyse, les scores d'activité tels que le BASDAI, l'ASDAS-CRP, mais aussi les indices fonctionnels tels que le BASFI et l'indice de qualité de vie tel que l'AsQoL sont significativement plus importants chez les patients présentant une fibromyalgie associée aux spondyloarthrites, bien que la prévalence d'anti-TNF ne soit pas statistiquement différente. La CRP seule n'est pas statistiquement différente et rappelle l'utilité des scores associant des PROs à des critères inflammatoires biologiques.

Des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer l'impact de la fibromyalgie sur l'efficacité des anti-TNF chez les patients atteints de spondyloarthrite.

Le rhumatologue doit donc rester vigilant quant à l'évaluation des spondyloarthrites, ainsi qu'à la stratégie thérapeutique envisagée, comme mentionné dans les recommandations 2018 de la Société Française de Rhumatologie.

Références bibliographiques

1. Perrot, S., Vicaut, E., Servant, D. & Ravaud, P. Prevalence of fibromyalgia in France: a multi-step study research combining national screening and clinical confirmation: The DEFI study (Determination of Epidemiology of Fibromyalgia). *BMC Musculoskelet. Disord.* **12**, 224 (2011).
2. Wendling, D. *et al.* Actualisation 2018 des recommandations de la Société française de rhumatologie (SFR) pour la prise en charge en pratique courante des malades atteints de spondyloarthrite. *Rev. Rhum.* **85**, 222–230 (2018).
3. Duffield, S. J., Miller, N., Zhao, S. & Goodson, N. J. Concomitant fibromyalgia complicating chronic inflammatory arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* (2018) doi:10.1093/rheumatology/key112.
4. Claudepierre, P., Wendling, D., Breban, M., Goupille, P. & Dougados, M. Ankylosing spondylitis, spondyloarthropathy, spondyloarthritis, or spondylarthritis: What's in a name? *Joint Bone Spine* **79**, 534–535 (2012).
5. Linden, S. V. D., Valkenburg, H. A. & Cats, A. Evaluation of Diagnostic Criteria for Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheum.* **27**, 361–368 (1984).
6. Amor B1, Dougados M, Mijiyawa M. [Criteria of the classification of spondylarthropathies]. *Rev Rhum Mal Osteoartic 1990 Feb* 57285-9.
7. Dougados, M. *et al.* The European Spondylarthropathy Study Group Preliminary Criteria for the Classification of Spondylarthropathy. *Arthritis Rheum.* **34**, 1218–1227 (1991).
8. Rudwaleit, M. *et al.* The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part II): validation and final selection. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 777–783 (2009).
9. Toussirot, E. & Wendling, D. Immunogénétique de la spondylarthrite ankylosante. *Rev. Médecine Interne* **27**, 762–771 (2006).
10. Schlosstein et al. High association of an HL-A Antigen W27, with ankylosing spondylitis.
11. Costantino, F. *et al.* Prevalence of spondyloarthritis in reference to HLA-B27 in the French population: results of the GAZEL cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **74**, 689–693 (2015).
12. Khan, M. A., Mathieu, A., Sorrentino, R. & Akkoc, N. The pathogenetic role of HLA-B27 and its subtypes. *Autoimmun. Rev.* **6**, 183–189 (2007).
13. Bowness, P. HLA-B27. *Annu. Rev. Immunol.* **33**, 29–48 (2015).
14. Hajjaj-Hassouni, N. & Burgos-Vargas, R. Ankylosing spondylitis and reactive arthritis in the developing world. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **22**, 709–723 (2008).
15. Ehrenfeld, M. Geoepidemiology: The environment and spondyloarthropathies. *Autoimmun. Rev.* **9**, A325–A329 (2010).
16. Végvári, A. *et al.* The genetic background of ankylosing spondylitis. *Joint Bone Spine* **76**, 623–628 (2009).
17. Rihl, M. & Zeidler, H. The molecular pathogenesis of Chlamydia-induced arthritis: Where do we stand? *Curr. Rheumatol. Rep.* **9**, 4–5 (2007).
18. Tam, M. A., Rydström, A., Sundquist, M. & Wick, M. J. Early cellular responses to *Salmonella* infection: dendritic cells, monocytes, and more. *Immunol. Rev.* **225**, 140–162 (2008).
19. Costello, M.-E., Robinson, P. C., Benham, H. & Brown, M. A. The intestinal microbiome in human disease and how it relates to arthritis and spondyloarthritis. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **29**, 202–212 (2015).
20. Pischon, N. *et al.* Periodontal disease in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 34–38 (2010).
21. Chung, H. Y., Machado, P., van der Heijde, D., D'Agostino, M.-A. & Dougados, M.

- Smokers in early axial spondyloarthritis have earlier disease onset, more disease activity, inflammation and damage, and poorer function and health-related quality of life: results from the DESIR cohort. *Ann. Rheum. Dis.* **71**, 809–816 (2012).
22. Zhao, S., Duffield, S. J., Moots, R. J. & Goodson, N. J. Systematic review of association between vitamin D levels and susceptibility and disease activity of ankylosing spondylitis. *Rheumatology* **53**, 1595–1603 (2014).
 23. Claudepierre, P. & Voisin, M.-C. The entheses: histology, pathology, and pathophysiology. *Joint Bone Spine* **72**, 32–37 (2005).
 24. Smith, J. A., Märker-Hermann, E. & Colbert, R. A. Pathogenesis of ankylosing spondylitis: Current concepts. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **20**, 571–591 (2006).
 25. Garrett S1, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index.
 26. Lukas, C. *et al.* Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann. Rheum. Dis.* **68**, 18–24 (2009).
 27. Calin A1, Garrett S, Whitelock H, Kennedy LG, O’Hea J, Mallorie P, Jenkinson T. A new approach to defining functional ability in ankylosing spondylitis: the development of the Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index.
 28. Verbunt, J. A., Pernot, D. H. & Smeets, R. J. Disability and quality of life in patients with fibromyalgia. *Health Qual. Life Outcomes* **6**, 8 (2008).
 29. Graham, W. The fibrositis syndrome. *Bull. Rheum. Dis.* **3**, 33–34 (1953).
 30. Hench PK. Nonarticular rheumatism, 22nd rheumatism review: review of the American and English literature for the years 1973 and 1974. *Arthritis Rheum* 1976 191081–9.
 31. Wolfe, F. *et al.* The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* **33**, 160–172 (1990).
 32. G J MacFarlane 1 , P R Croft, J Schollum, A J Silman. Widespread Pain: Is an Improved Classification Possible? *J Rheumatol* 1996 Sep2391628-32.
 33. Frederick Wolfe 1. Pain Extent and Diagnosis: Development and Validation of the Regional Pain Scale in 12,799 Patients With Rheumatic Disease. *J Rheumatol* 2003 Feb302369-78.
 34. Frederick Wolfe 1 , Kaleb Michaud. Severe Rheumatoid Arthritis (RA), Worse Outcomes, Comorbid Illness, and Sociodemographic Disadvantage Characterize Ra Patients With Fibromyalgia. *J Rheumatol* 2004 Apr314695-700.
 35. Wolfe, F. *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* **62**, 600–610 (2010).
 36. Wolfe, F. *et al.* Fibromyalgia Criteria and Severity Scales for Clinical and Epidemiological Studies: A Modification of the ACR Preliminary Diagnostic Criteria for Fibromyalgia. *J. Rheumatol.* **38**, 1113–1122 (2011).
 37. Wolfe, F. *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 319–329 (2016).
 38. K P White 1 , M Speechley, M Harth, T Ostbye. The London Fibromyalgia Epidemiology Study: The Prevalence of Fibromyalgia Syndrome in London, Ontario. *J Rheumatol* 1999 Jul2671570-6.
 39. 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* **150**, 250–256 (2010).
 40. Theoharides, T. C. *et al.* Fibromyalgia Syndrome in Need of Effective Treatments. *J.*

Pharmacol. Exp. Ther. **355**, 255–263 (2015).

41. Le Goff, P. (2006). La fibromyalgie est-elle une maladie du muscle?. *Revue du rhumatisme*, **73**(5), 418-421. (49) Blotman, F., & Branco, J. (2007). La fibromyalgie. New York, Editions Privat.
42. Bengtsson, A., Henriksson, K.-G. & Larsson, Jör. Muscle Biopsy in Primary Fibromyalgia: Light-Microscopical and Histochemical Findings. *Scand. J. Rheumatol.* **15**, 1–6 (1986).
43. Bartels, E. M. & Danneskiold-Samsøe, B. HISTOLOGICAL ABNORMALITIES IN MUSCLE FROM PATIENTS WITH CERTAIN TYPES OF FIBROSITIS. *The Lancet* **327**, 755–757 (1986).
44. Houvenagel, É. Physiopathologie de la douleur de la fibromyalgie. *Rev. Rhum.* **70**, 314–320 (2003).
45. Hsu, V. M., Patella, S. J. & Sigal, L. H. “Chronic lyme disease” as the incorrect diagnosis in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **36**, 1493–1500 (1993).
46. Nijs, J., Malfliet, A., Ickmans, K., Baert, I. & Meeus, M. Treatment of central sensitization in patients with ‘unexplained’ chronic pain: an update. *Expert Opin. Pharmacother.* **15**, 1671–1683 (2014).
47. Staud, R., Vierck, C. J., Cannon, R. L., Mauderli, A. P. & Price, D. D. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. **11** (2001).
48. C J Woolf. Windup and Central Sensitization Are Not Equivalent. *Pain* **1996 Aug** **66**:2-3105-8.
49. Woolf, C. J. & Thompson, S. W. N. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. **7**.
50. Lorenz, J., Grasedyck, K. & Bromm, B. Middle and long latency somatosensory evoked potentials after painful laser stimulation in patients with fibromyalgia syndrome. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol. Potentials Sect.* **100**, 165–168 (1996).
51. Russell, I. J., Vaeroy, H., Javors, M. & Nyberg, F. Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis: Cerebrospinal fluid biogenic amine metabolites in fibromyalgia/fibrositis syndrome and rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* **35**, 550–556 (1992).
52. Kosek, E. & Hansson, P. Modulatory influence on somatosensory perception from vibration and heterotopic noxious conditioning stimulation (HNCS) in fibromyalgia patients and healthy subjects: *Pain* **70**, 41–51 (1997).
53. Ossipov, M. H., Dussor, G. O. & Porreca, F. Central modulation of pain. *J. Clin. Invest.* **120**, 3779–3787 (2010).
54. H Vaeroy 1 , R Helle, O Førre, E Kåss, L Terenius. Cerebrospinal Fluid Levels of Beta-Endorphin in Patients With Fibromyalgia (Fibrositis Syndrome). *J Rheumatol* **1988 Dec** **15**:121804-6.
55. X.-J. Xu, C.-J. Dalsgaard and Z. Wiesenfeld-Hallin. SPINAL SUBSTANCE P AND N-METHYL-D-ASPARTATE RECEPTORS ARE COACTIVATED IN THE INDUCTION OF CENTRAL SENSITIZATION OF THE NOCICEPTIVE FLEXOR REFLEX. *Neurosci. Vol 51 No 3 Pp 641-648* **1992**.
56. L Bazzichi 1 , A Rossi, G Massimetti, G Giannaccini, T Giuliano, F De Feo, A Ciapparelli, L Dell’Osso, S Bombardieri. Cytokine Patterns in Fibromyalgia and Their Correlation With Clinical Manifestations. *Clin Exp Rheumatol* **Mar-Apr 2007** **25**:2225-30.
57. A Gur 1 , M Karakoc, S Erdogan, K Nas, R Cevik, A J Sarac. Regional Cerebral Blood Flow and Cytokines in Young Females With Fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* **Nov-Dec 2002** **20**:6753-60.

58. Mountz, J. M. *et al.* Fibromyalgia in women. *Arthritis Rheum.* **38**, 926–938 (1995).
59. Gracely, R. H., Petzke, F., Wolf, J. M. & Clauw, D. J. Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **46**, 1333–1343 (2002).
60. Flodin, P. *et al.* Fibromyalgia Is Associated with Decreased Connectivity Between Pain- and Sensorimotor Brain Areas. *Brain Connect.* **4**, 587–594 (2014).
61. Harris, R. E. *et al.* Decreased Central -Opioid Receptor Availability in Fibromyalgia. *J. Neurosci.* **27**, 10000–10006 (2007).
62. Tsilioni, I., Russell, I. J., Stewart, J. M., Gleason, R. M. & Theoharides, T. C. Neuropeptides CRH, SP, HK-1, and Inflammatory Cytokines IL-6 and TNF Are Increased in Serum of Patients with Fibromyalgia Syndrome, Implicating Mast Cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **356**, 664–672 (2016).
63. Theoharides, T. C., Tsilioni, I. & Bawazeer, M. Mast Cells, Neuroinflammation and Pain in Fibromyalgia Syndrome. *Front. Cell. Neurosci.* **13**, 353 (2019).
64. Crofford, L. J. *et al.* Hypothalamic–pituitary–adrenal axis perturbations in patients with fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **37**, 1583–1592 (1994).
65. Bennett, R. M. Adult growth hormone deficiency in patients with fibromyalgia. *Curr. Rheumatol. Rep.* **4**, 306–312 (2002).
66. Bennett RM1, Cook DM, Clark SR, Burckhardt CS, Campbell SM. Hypothalamic-pituitary-insulin-like growth factor-I axis dysfunction in patients with fibromyalgia.
67. Lowe, J. C., Yellin, J. & Honeyman-Lowe, G. Female fibromyalgia patients: Lower resting metabolic rates than matched healthy controls. *Med Sci Monit* **8**.
68. Akkus S, Delibas N, Tamer MN. Do sex hormones play a role in fibromyalgia? *Rheumatol. Oxf.* **39**:10 1161-3.
69. Arnold, L. M. *et al.* Family study of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* **50**, 944–952 (2004).
70. Lee, Y. H., Choi, S. J., Ji, J. D. & Song, G. G. Candidate gene studies of fibromyalgia: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol. Int.* **32**, 417–426 (2012).
71. Minerbi, A. *et al.* Altered microbiome composition in individuals with fibromyalgia: *PAIN* **160**, 2589–2602 (2019).
72. Guinot, M., Launois, S. & Favre-Juvin, A. Fibromyalgie : physiopathologie et accompagnement thérapeutique. **10**.
73. Rodriguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A. & Shoenfeld, Y. Fibromyalgia and cytokines. *Immunol. Lett.* **161**, 200–203 (2014).
74. Harvima, I. T. *et al.* Molecular targets on mast cells and basophils for novel therapies. *J. Allergy Clin. Immunol.* **134**, 530–544 (2014).
75. F Mastrangelo ¹ , I Frydas ² , G Ronconi ³ , S K Kritas ⁴ , L Tettamanti ⁵ , Al Caraffa ⁶ , C D Ovidio ⁷ , A Younes ⁸ , C E Gallenga ⁹ , P Conti ¹⁰. Low-grade Chronic Inflammation Mediated by Mast Cells in Fibromyalgia: Role of IL-37. *J Biol Regul Homeost Agents Mar-Apr 2018* **32**:195-198.
76. Cavalli, G. & Dinarello, C. A. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37. *Immunol. Rev.* **281**, 179–190 (2018).
77. Wolfe, F. Fibromyalgianess. *Arthritis Rheum.* **61**, 715–716 (2009).
78. Almodóvar, R. *et al.* Fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis: prevalence and utility of the measures of activity, function and radiological damage. **7**.
79. Aloush, V., Ablin, J. N., Reitblat, T., Caspi, D. & Elkayam, O. Fibromyalgia in women with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **27**, 865–868 (2007).
80. Gedda, M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l’écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinésithérapie Rev.* **15**, 34–38 (2015).
81. Wach, J., Letroublon, M.-C., Coury, F. & Tebib, J. G. Fibromyalgia in

- Spondyloarthritis: Effect on Disease Activity Assessment in Clinical Practice. *J. Rheumatol.* **43**, 2056–2063 (2016).
82. Brikman, S. *et al.* The Effect of the Presence of Fibromyalgia on Common Clinical Disease Activity Indices in Patients with Psoriatic Arthritis: A Cross-sectional Study. *J. Rheumatol.* **43**, 1749–1754 (2016).
 83. Haliloglu, S., Carlioglu, A., Akdeniz, D., Karaaslan, Y. & Kosar, A. Fibromyalgia in patients with other rheumatic diseases: prevalence and relationship with disease activity. *Rheumatol. Int.* **34**, 1275–1280 (2014).
 84. Salaffi, F. *et al.* Fibromyalgia in patients with axial spondyloarthritis: epidemiological profile and effect on measures of disease activity. *Rheumatol. Int.* **34**, 1103–1110 (2014).
 85. Roussou, E. & Ciurtin, C. Clinical overlap between fibromyalgia tender points and enthesitis sites in patients with spondyloarthritis who present with inflammatory back pain. 7.
 86. Azevedo, V. F. Occurrence of fibromyalgia in patients with ankylosing spondylitis. 5.
 87. Macfarlane, G. J. *et al.* Influence of co-morbid fibromyalgia on disease activity measures and response to tumour necrosis factor inhibitors in axial spondyloarthritis: results from a UK national register. *Rheumatology* **57**, 1982–1990 (2018).
 88. Dantu, A. *et al.* Impact of ACR 2010 fibromyalgia criteria fulfillment on disease activity evaluation in patients with axial spondyloarthritis treated with infliximab. *Joint Bone Spine* **86**, 113–114 (2019).
 89. Moltó, A. *et al.* Evaluation of the impact of concomitant fibromyalgia on TNF alpha blockers' effectiveness in axial spondyloarthritis: results of a prospective, multicentre study. *Ann. Rheum. Dis.* **77**, 533–540 (2018).
 90. Fan, A. *et al.* Frequency of concomitant fibromyalgia in rheumatic diseases: Monocentric study of 691 patients. *Semin. Arthritis Rheum.* **47**, 129–132 (2017).
 91. Bello, N., Etcheto, A., Béal, C., Dougados, M. & Moltó, A. Evaluation of the impact of fibromyalgia in disease activity and treatment effect in spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* **18**, 42 (2016).
 92. Secil Demirdal.pdf.
 93. Moltó, A. *et al.* Performances of the Assessment of SpondyloArthritis International Society axial spondyloarthritis criteria for diagnostic and classification purposes in patients visiting a rheumatologist because of chronic back pain: results from a multicenter, cross-sectional study. *Arthritis Care Res.* **65**, 1472–1481 (2013).
 94. Torrente-Segarra, V. *et al.* Fibromyalgia prevalence and related factors in a large registry of patients with systemic lupus erythematosus. 9.
 95. Vitali, C. & Del Papa, N. Pain in primary Sjögren's syndrome. *Best Pract. Res. Clin. Rheumatol.* **29**, 63–70 (2015).
 96. Perrot, S., Dieudé, P., Pérocheau, D. & Allanore, Y. Comparison of Pain, Pain Burden, Coping Strategies, and Attitudes Between Patients with Systemic Sclerosis and Patients with Rheumatoid Arthritis: A Cross-Sectional Study. *Pain Med.* **14**, 1776–1785 (2013).
 97. Marchesoni, A. *et al.* The problem in differentiation between psoriatic-related polyenthesitis and fibromyalgia. *Rheumatology* **57**, 32–40 (2018).
 98. Lee, Y. C., Nassikas, N. J. & Clauw, D. J. The role of the central nervous system in the generation and maintenance of chronic pain in rheumatoid arthritis, osteoarthritis and fibromyalgia. *Arthritis Res. Ther.* **13**, 211 (2011).
 99. Nieto, F. R. *et al.* Neuron-immune mechanisms contribute to pain in early stages of arthritis. *J. Neuroinflammation* **13**, 96 (2016).
 100. Nas, K. *et al.* Discrimination ability of ASDAS estimating disease activity status in patients with ankylosing spondylitis: Disease activity in AS. *Int. J. Rheum. Dis.* **13**, 240–245 (2010).
 101. Pedersen, S. J. *et al.* Responsiveness of the Ankylosing Spondylitis Disease Activity

- Score (ASDAS) and clinical and MRI measures of disease activity in a 1-year follow-up study of patients with axial spondyloarthritis treated with tumour necrosis factor α inhibitors. *Ann. Rheum. Dis.* **69**, 1065–1071 (2010).
102. Lee, Y. C. *et al.* Multibiomarker disease activity score and C-reactive protein in a cross-sectional observational study of patients with rheumatoid arthritis with and without concomitant fibromyalgia. **9**.
103. Poddubnyy, D., Rudwaleit, M., Listing, J., Braun, J. & Sieper, J. Comparison of a high sensitivity and standard C reactive protein measurement in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis* **5**.
104. Kiltz, U. *et al.* Do patients with non-radiographic axial spondylarthritis differ from patients with ankylosing spondylitis? *Arthritis Care Res.* **64**, 1415–1422 (2012).
105. Sieper, J. *et al.* Systematic review of clinical, humanistic, and economic outcome comparisons between radiographic and non-radiographic axial spondyloarthritis. *Semin. Arthritis Rheum.* **46**, 746–753 (2017).
106. Feldtkeller, E., Khan, M., van der Heijde, D., van der Linden, S. & Braun, J. Age at disease onset and diagnosis delay in HLA-B27 negative vs. positive patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol. Int.* **23**, 61–66 (2003).
107. Wang, R., Gabriel, S. E. & Ward, M. M. Progression of Nonradiographic Axial Spondyloarthritis to Ankylosing Spondylitis: A Population-Based Cohort Study: PROGNOSIS OF NONRADIOGRAPHIC AXIAL SpA. *Arthritis Rheumatol.* **68**, 1415–1421 (2016).
108. Toussirot, P. É. Spondyloarthrites non-radiographiques. **15**, 12 (2018).
109. Poddubnyy, D. *et al.* Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann. Rheum. Dis.* **70**, 1369–1374 (2011).
110. Pedersen, S. J., Wichuk, S., Chiowchanwisawakit, P., Lambert, R. G. & Maksymowych, W. P. Tumor necrosis factor inhibitor therapy but not standard therapy is associated with resolution of erosion in the sacroiliac joints of patients with axial spondyloarthritis. *Arthritis Res. Ther.* **16**, R100 (2014).
111. Wendling, D. & Prati, C. Spondyloarthritis and fibromyalgia: interfering association or differential diagnosis? *Clin. Rheumatol.* **35**, 2141–2143 (2016).
112. Heikkilä, S., Ronni, S., Kautiainen, H. J. & Kauppi, M. J. Functional impairment in spondyloarthropathy and fibromyalgia. **6** (2020).
113. Jones, G. T. *et al.* 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.* **67**, 568–575 (2015).

Annexes

Annexe 1. Critères diagnostiques des spondylarthrites	62
Annexe 1.1. Critères diagnostiques des spondylarthrites axiales et périphériques (Critères ASAS)	62
Annexe 1.2. Subdivision des spondyloarthrites en formes axiales et périphériques et les 2 bras de spondyloarthrites axiales, selon les critères ASAS 2009.....	63
Annexe 2. Critères d'évaluation des spondylarthrites	64
Annexe 2.1. Questionnaire BASDAI	64
Annexe 2.2. Questionnaire BASFI	65
Annexe 2.3. Questionnaire BASMI	66
Annexe 2.4. Questionnaire AsQoL	67
Annexe 3. Critères diagnostiques de fibromyalgie	68
Annexe 3.1. Critères ACR 2010.....	68
Annexe 3.2. Critères ACR modifiés de 2016	69
Annexe 3.3. Questionnaire FiRST	70
Annexe 4. Figures annexes à la méta-analyse	71
Annexe 4.1. Grille STROBE.....	71
Annexe 4.2. Sexe ratio F/H des SPA avec fibromyalgie vs fibromyalgie seule	72
Annexe 4.3. Statut HLA-B27	72
Annexe 4.4. Durée de la maladie.....	72
Annexe 4.5. CRP	73
Annexe 4.6. Prévalence d'anti-TNF	73
Annexe 5. Critères d'initiation d'un traitement biologique en fonction de la forme clinique de spondylarthrite (selon les recommandations 2018 de la SFR).....	74

Annexe 1. Critères diagnostiques des spondylarthrites

Annexe 1.1. Critères diagnostiques des spondylarthrites axiales et périphériques (Critères ASAS)

Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Axiale (SpA)

Chez des patients avec des rachialgies ≥ 3 mois et un âge de début < 45 ans

Sacro-iliite à l'imagerie*
plus
 ≥ 1 critère de SpA

OU

HLA-B27
plus
 ≥ 2 critères de SpA

*Sacro-iliite à l'imagerie

- inflammation active (aiguë) à l'IRM fortement suggestive de sacro-iliite associée à une SpA
- sacro-iliite radiologique selon les critères modifiés de NY

Critères de SpA :

- rachialgie inflammatoire
- arthrite
- enthésite (talon)
- uvéite
- dactylite
- psoriasis
- maladie de Crohn/rectocolite hémorragique
- bonne réponse aux AINS
- antécédent familial de SpA
- HLA-B27
- CRP élevée

n=649 patients avec rachialgies :

Ensemble des bras

Sensibilité : 82,9%, Spécificité : 84,4%

Bras imagerie seul

Sensibilité : 66,2%, Spécificité : 97,3%

Bras clinique seul

Sensibilité : 56,6%, Spécificité : 83,3%

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2009;68:777-783 (avec autorisation)



Critères de Classification ASAS de Spondylarthrite Périphérique (SpA)

Arthrite ou enthésite ou dactylite
plus

≥ 1 critère de SpA

- uvéite
- psoriasis
- Crohn/RCH
- infection préalable
- HLA-B27
- sacro-iliite à l'imagerie

OU

≥ 2 critères de SpA

- arthrite
- enthésite
- dactylite
- rachialgie inflammatoire (présente ou passée)
- ATCD familial de SpA

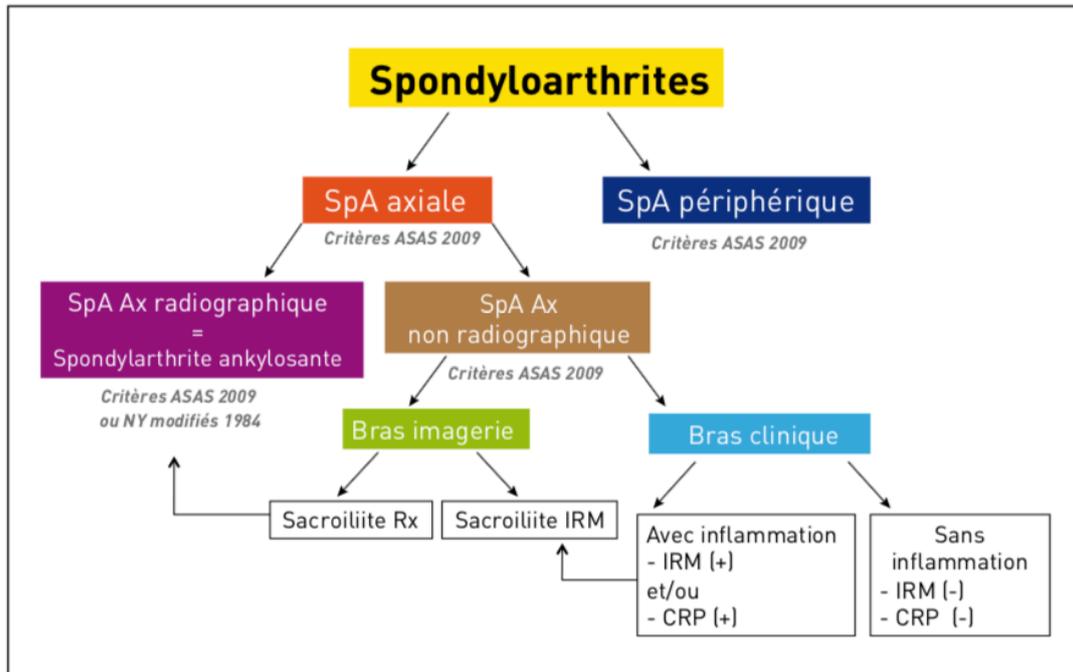
Arthrite périphérique : prédominant habituellement aux membres inférieurs et/ou arthrites asymétriques
Enthésite : évaluée cliniquement
Dactylite : évaluée cliniquement

Sensibilité : 77,8%, Spécificité : 82,2%; n=266

Rudwaleit M et al. Ann Rheum Dis 2011;70:25-31 (avec autorisation)



Annexe 1.2. Subdivision des spondyloarthrites en formes axiales et périphériques et les 2 bras de spondyloarthrites axiales, selon les critères ASAS 2009.



Annexe 2. Critères d'évaluation des spondylarthrites

Annexe 2.1. Questionnaire BASDAI



NOM :
DATE :

Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index

Intérêt

L'indice de BASBAI est un indice composite évaluant plusieurs domaines. Il est simple d'utilisation.

Mode de calcul

1° Calcul de la moyenne des réponses n°5 et n°6

2° Pour la question n°6, 1centimètre = 1 unité

3° Calcul de la moyenne des 5 valeurs finales (c'est à dire la valeur moyenne des réponses 5 et 6, avec les valeurs des 4 premières questions).

Résultat

Le score va de **0 à 10**

1- Où situeriez-vous votre degré global de fatigue ?

Absent ----- Extrême

2- Où situeriez-vous votre degré global de douleur au niveau du cou, du dos, et des hanches dans le cadre de votre spondylarthrite ankylosante ?

Absent ----- Extrême

3- Où situeriez-vous votre degré global de douleur/gonflement articulaire en dehors du cou, du dos, et des hanches ?

Absent ----- Extrême

4- Où situeriez-vous votre degré global de gêne pour les zones sensibles au toucher ou à la pression ?

Absent ----- Extrême

5- Où situeriez-vous votre degré global de raideur matinale depuis votre réveil ?

Absent ----- Extrême

6- Quelle est la durée de votre raideur matinale à partir de votre réveil ?

I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I-----I
0h 1/2h 1h 1h1/2 2h ou plus

TOTAL

I _ I _ I

Référence

Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LT et al. A new approach to defining diseases status in ankylosing spondylitis : the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. J.Rheumatol. 1994; 21(12) : 2286-91

Annexe 2.2. Questionnaire BASFI

BASFI (Bath Ankylosing Spondylitis Functionnal Index)

Marquer d'un trait la réponse à chacune des questions en vous référant aux dernières 48 heures.

1. Pouvez-vous mettre vos chaussettes ou collants sans l'aide de quelqu'un ou de tout autre moyen extérieur (ex. : petit appareil vous aidant à mettre les chaussettes) ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

2. Pouvez-vous vous pencher en avant pour ramasser un stylo posé sur le sol sans l'aide d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

3. Pouvez-vous atteindre une étagère élevée sans l'aide de quelqu'un ou d'un moyen extérieur ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

4. Pouvez-vous vous lever d'une chaise sans accouder sans utiliser vos mains ou toute autre aide ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

5. Pouvez-vous vous relever de la position « couché sur le dos », sans aide ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

6. Pouvez-vous rester debout sans soutien pendant 10 minutes sans ressentir de gêne ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

7. Pouvez-vous monter 12 à 15 marches, en ne posant qu'un pied sur chaque marche, sans vous tenir à la rampe ou utiliser tout autre soutien ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

8. Pouvez-vous regarder par-dessus votre épaule sans vous retourner ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

9. Pouvez-vous effectuer des activités nécessitant un effort physique (ex: mouvements de kinésithérapie, jardinage ou sports) ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

10. pouvez-vous avoir des activités toute la journée, que ce soit au domicile ou au travail ?

Sans aucune difficulté | _____ | Impossible
0 10

Mode de calcul La valeur du BASFI est la moyenne des valeurs obtenue aux 10 questions. Le score va donc de 0 à 10.

Annexe 2.3. Questionnaire BASMI

Critères	0	1	2
Rotation cervicale (degré)	> 70	20 à 70	< 20
Distance tragus-mur (cm)	< 15	15 à 30	> 30
Flexion latérale du rachis (cm)	> 10	5 à 10	< 5
Flexion lombaire (cm)	> 4	2 à 4	< 2
Distance intermalléolaire (cm)	> 100	70 à 100	< 70

Le score final (compris entre 0 et 10) correspond à la somme obtenue pour chacune des 5 mesures

Annexe 2.4. Questionnaire AsQoL

Veillez indiquer pour chacune des rubriques suivantes l'affirmation qui décrit le mieux votre état de santé aujourd'hui en répondant par « OUI » ou « NON » dans la case appropriée.	
Mobilité	
Je n'ai aucun problème pour me déplacer à pied	
J'ai des problèmes pour me déplacer à pied	
Je suis obligé(e) de rester alité(e)	
Autonomie de la personne	
Je n'ai aucun problème pour prendre soin de moi	
J'ai des problèmes pour me laver ou m'habiller tout(e) seul(e)	
Je suis incapable de me laver ou de m'habiller tout(e) seul(e)	
Activités courantes (exemples : travail, études, travaux domestiques, activités familiales ou loisirs)	
Je n'ai aucun problème pour accomplir mes activités courantes	
J'ai des problèmes pour accomplir mes activités courantes	
Je suis incapable d'accomplir mes activités courantes	
Douleurs/gêne	
Je n'ai ni douleur ni gêne	
J'ai des douleurs ou une gêne modérée(s)	
J'ai des douleurs ou une gêne extrême(s)	
Anxiété/dépression	
Je ne suis ni anxieux (se) ni déprimé(e)	
Je suis modérément anxieux (se) ou déprimé(e)	
Je suis extrêmement anxieux (se) ou déprimé(e)	
Par rapport au niveau général de ma santé au cours des 12 derniers mois, mon état de santé, aujourd'hui est :	
Meilleur	
A peu près le même	
Pire	
L'ASQoL varie de 0 à 18. Toute réponse positive (OUI) sera cotée « 1 » et les réponses négatives (NON) cotée « 0 ».	

Annexe 3. Critères diagnostiques de fibromyalgie

Annexe 3.1. Critères ACR 2010

Table 4. Fibromyalgia diagnostic criteria

Criteria

A patient satisfies diagnostic criteria for fibromyalgia if the following 3 conditions are met:

- 1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity (SS) scale score ≥ 5 or WPI 3–6 and SS scale score ≥ 9 .
- 2) Symptoms have been present at a similar level for at least 3 months.
- 3) The patient does not have a disorder that would otherwise explain the pain.

Ascertainment

- 1) WPI: note the number areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19.

Shoulder girdle, left	Hip (buttock, trochanter), left	Jaw, left	Upper back
Shoulder girdle, right	Hip (buttock, trochanter), right	Jaw, right	Lower back
Upper arm, left	Upper leg, left	Chest	Neck
Upper arm, right	Upper leg, right	Abdomen	
Lower arm, left	Lower leg, left		
Lower arm, right	Lower leg, right		

- 2) SS scale score:
Fatigue
Waking unrefreshed
Cognitive symptoms
For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:
0 = no problem
1 = slight or mild problems, generally mild or intermittent
2 = moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level
3 = severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems
Considering somatic symptoms in general, indicate whether the patient has:*
0 = no symptoms
1 = few symptoms
2 = a moderate number of symptoms
3 = a great deal of symptoms

The SS scale score is the sum of the severity of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, cognitive symptoms) plus the extent (severity) of somatic symptoms in general. The final score is between 0 and 12.

* Somatic symptoms that might be considered: muscle pain, irritable bowel syndrome, fatigue/tiredness, thinking or remembering problem, muscle weakness, headache, pain/cramps in the abdomen, numbness/tingling, dizziness, insomnia, depression, constipation, pain in the upper abdomen, nausea, nervousness, chest pain, blurred vision, fever, diarrhea, dry mouth, itching, wheezing, Raynaud's phenomenon, hives/welts, ringing in ears, vomiting, heartburn, oral ulcers, loss of/change in taste, seizures, dry eyes, shortness of breath, loss of appetite, rash, sun sensitivity, hearing difficulties, easy bruising, hair loss, frequent urination, painful urination, and bladder spasms.

Annexe 3.2. Critères ACR modifiés de 2016

Fibromyalgia criteria—2016 revision

Criteria

A patient satisfies modified 2016 fibromyalgia criteria if the following 3 conditions are met:

- (1) Widespread pain index (WPI) ≥ 7 and symptom severity scale (SSS) score ≥ 5 OR WPI of 4–6 and SSS score ≥ 9 .
- (2) Generalized pain, defined as pain in at least 4 of 5 regions, must be present. Jaw, chest, and abdominal pain are not included in generalized pain definition.
- (3) Symptoms have been generally present for at least 3 months.
- (4) A diagnosis of fibromyalgia is valid irrespective of other diagnoses. A diagnosis of fibromyalgia does not exclude the presence of other clinically important illnesses.

Ascertainment

(1) WPI: note the number of areas in which the patient has had pain over the last week. In how many areas has the patient had pain? Score will be between 0 and 19

Left upper region (Region 1)

Jaw, left^a
Shoulder girdle, left
Upper arm, left
Lower arm, left

Right upper region (Region 2)

Jaw, right^a
Shoulder girdle, right
Upper arm, right
Lower arm, right

Axial region (Region 5)

Neck
Upper back
Lower back
Chest^a
Abdomen^a

Left lower region (region 3)

Hip (buttock, trochanter), left
Upper leg, left
Lower leg, left

Right lower region (Region 4)

Hip (buttock, trochanter), right
Upper leg, right
Lower leg, right

(2) Symptom severity scale (SSS) score

Fatigue

Waking unrefreshed

Cognitive symptoms

For the each of the 3 symptoms above, indicate the level of severity over the past week using the following scale:

- 0 = No problem
- 1 = Slight or mild problems, generally mild or intermittent
- 2 = Moderate, considerable problems, often present and/or at a moderate level
- 3 = Severe: pervasive, continuous, life-disturbing problems

The symptom severity scale (SSS) score: is the sum of the severity scores of the 3 symptoms (fatigue, waking unrefreshed, and cognitive symptoms) (0–9) plus the sum (0–3) of the number of the following symptoms the patient has been bothered by that occurred during the previous 6 months:

- (1) Headaches (0–1)
- (2) Pain or cramps in lower abdomen (0–1)
- (3) And depression (0–1)

The final symptom severity score is between 0 and 12

The fibromyalgia severity (FS) scale is the sum of the WPI and SSS

The FS scale is also known as the polysymptomatic distress (PSD) scale.

^a Not included in generalized pain definition.

Annexe 3.3. Questionnaire FiRST

Questionnaire FiRST

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.

Compléter ce questionnaire en répondant par oui ou par non (1 seule réponse OUI ou NON) à chacune des questions suivantes : mettez une croix dans la case correspondant à votre réponse.

Item	Oui	Non
Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales, comme des fourmillements, des picotements, ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
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	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

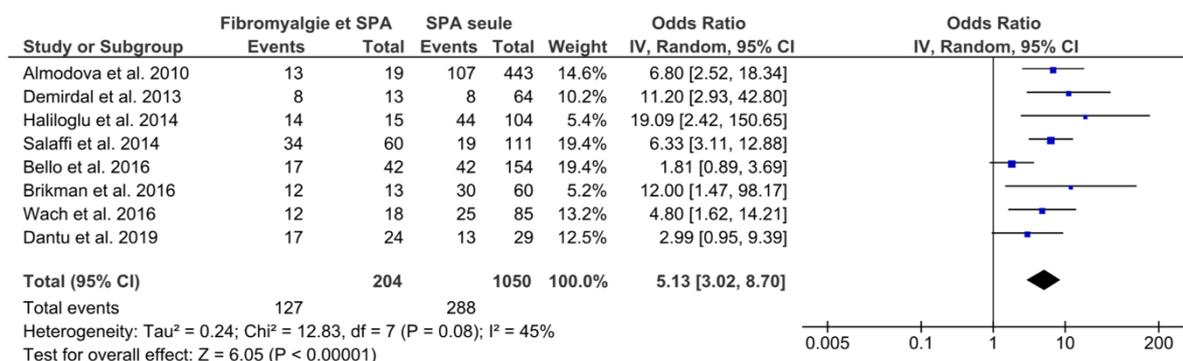
Référence : Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, the CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). Pain 2010;150:250-6.

Annexe 4. Figures annexes à la méta-analyse

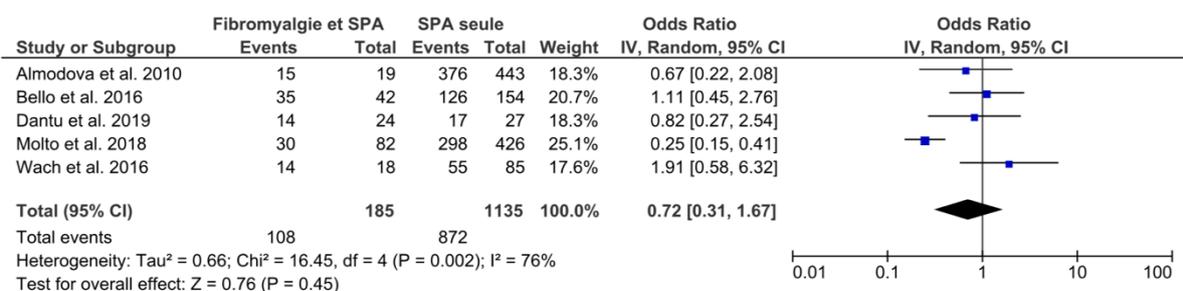
Annexe 4.1. Grille STROBE

Études	Almodóvar et al. et al.	Aloush et al.	Azevedo et al.	Bello et al.	Brikman et al.	Dantu et al.	Fan et al.	Haliloglu et al.	Macfarlane et al.	Moltó et al.	Rouso et al.	Salaiffi et al.	Wach et al.	Demirda I et al.
Type	Transverse	Cohort	Transverse	Cas-témo	Transverse	Transverse	Transverse	Transverse	Cas-témo	Transverse	Transverse	Transverse	Transverse	Transverse
Titre et résumé	+	+	-	-	+	+	+	-	-	+	-	+	+	-
Introduction	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Méthodes	+	+	+	+	+	-	+	-	+	-	-	+	+	-
Contexte et justification	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Objectifs	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Conception	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Contexte	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	-
Population	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Variables	+	-	-	-	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Sources de données/mesures	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Biais	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Taille de l'étude	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Variables quantitatives	+	+	-	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Analyses statistiques	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	-	+	+	+
Population	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+	+
Données descriptives	+	+	+	+	-	-	+	+	+	+	+	-	+	+
Données obtenues	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Principaux résultats	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Autres analyses	+	-	-	+	+	-	-	-	+	+	+	+	+	+
Résultats clés	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Limitations	-	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-
Interprétation	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Généralisabilité	+	-	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+	+
Autre information	-	-	-	+	-	-	-	+	+	+	-	-	-	-
TOTAL /22	16	12	14	19	16	Ininterprétable			18	18	12	16	19	15

Annexe 4.2. Sexe ratio F/H des SPA avec fibromyalgie vs fibromyalgie seule



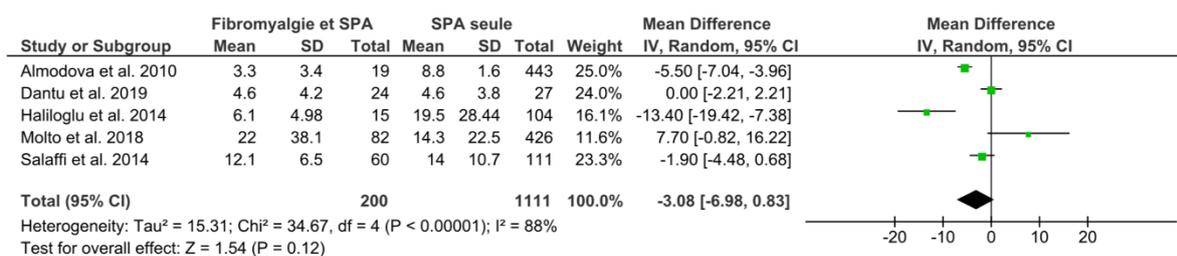
Annexe 4.3. Statut HLA-B27



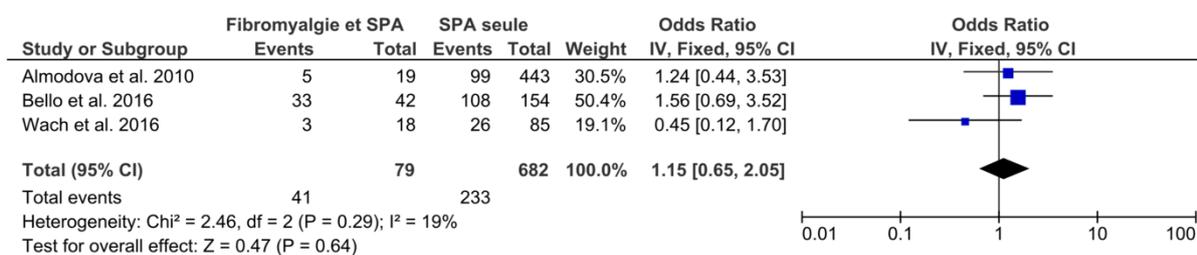
Annexe 4.4. Durée de la maladie



Annexe 4.5. CRP



Annexe 4.6. Prévalence d'anti-TNF



Annexe 5. Critères d'initiation d'un traitement biologique en fonction de la forme clinique de spondylarthrite (selon les recommandations 2018 de la SFR)

Indication d'un biomédicament

SpA axiale

Réponse AINS
insuffisante

ET

ASDAS ≥ 2.1

ou

BASDAI ≥ 4

ET:*

Rx+ ou inflammation

IRM

ou CRP +

SpA périphérique Enthésitique

Réponse AINS insuffisante
 \pm infiltration

ET

-CRP élevée ou
inflammation IRM

-Douleur ≥ 4

SpA périphérique Articulaire

Réponse AINS
insuffisante
 \pm infiltration

Et échec ≥ 1 DMARD

ET

NAG et NAD $\geq 3^{**}$

ET

Conviction du rhumatologue de débiter le traitement

*sauf cas particuliers

** nombre inférieur si coxite ou arthrite réfractaire aux infiltrations ou progression radiographique

Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Attention, ne supprimez pas le saut de section suivant (page suivante non numérotée)

Association fibromyalgie et spondyloarthrite : quel impact ? Méta-analyse d'études observationnelles

Introduction - Des études récentes ont évalué la prévalence de la fibromyalgie (FM) dans les spondylarthrites (SpA) et parfois son impact sur l'activité du rhumatisme. Aucune méta-analyse n'a été réalisée sur ce sujet. L'objectif de ce travail était de rechercher la prévalence et de mesurer les conséquences d'une telle association dans la prise en charge des SpA.

Méthode - Quatre bases de données (Pubmed, Medline, Embase, Abstracts des congrès EULAR et ACR) ont été utilisées pour la recherche d'articles. Nous avons sélectionné les études observationnelles comparant les caractéristiques des patients ayant une SpA avec ou sans fibromyalgie. Les données concernant la prévalence de la FM dans la SpA, le sexe ratio, le statut HLAB27, la durée de la maladie, la présence d'une sacro-iliite radiographique et IRM, la CRP, la prévalence d'anti-TNF, le BASDAI, BASFI, le score ASDAS-CRP et la qualité de vie (QoL), ont été recueillies à l'aide d'une double lecture. L'analyse statistique a utilisé la méthode de l'inverse de la variance.

Résultats - Sur les 433 articles identifiés, 14 études remplissaient les critères d'inclusion pour un total de 4923 patients. La prévalence de la FM dans la SpA était de 18% IC95% [0.13, 0.23] avec un sexe ratio femme/homme de 5.13 IC95%[3.02, 8.70] dans les SpA avec FM. La présence d'une FM associée majore significativement les scores d'activité de la SpA : BASDAI : MD= 2.29 IC95%[1.57, 3.00] ; ASDAS-CRP : MD= 0.54 IC95%[0.05, 1.02]. Elle a également un impact fonctionnel et sur la qualité de vie : BASFI : MD= 2.33 IC95%[1.65, 3.02] ; AsQoL : MD=5.50 IC95%[4.28, 6.71]. Aucune différence statistique n'était retrouvée concernant le statut HLAB27, la durée de la maladie, la CRP et la prévalence d'anti-TNF.

Conclusion - Dans cette méta-analyse, la prévalence de la FM était de 18%, contre 2-8% dans la population générale. L'association d'une FM a un impact sur les scores d'activité de la SpA, appelant à être plus vigilant sur l'évaluation et la stratégie thérapeutique dans ces situations cliniques.

Mots-clés : Fibromyalgie ; Spondyloarthrite ; Scores d'activités ; Revue systématique

Association fibromyalgia and spondyloarthritis: what impact ? A meta-analysis of observational studies

Background - Recent studies evaluated the prevalence of Fibromyalgia (FM) in Spondyloarthritis (SpA) and its impact on disease activity scores, but none meta-analysis exists yet. Therefore, we performed a meta-analysis to evaluate the impact of fibromyalgia on activity scores in SpA.

Methods - Four databases (Pubmed, Medline, Embase, Abstracts of EULAR's and ACR's congress) were used to search for articles. We've selected observational studies comparing characteristics of SpA patients with or without fibromyalgia. Two readers extracted the prevalence of FM in SpA, female ratio, HLAB27 status, disease duration, radiographic sacroiliitis, magnetic sacroiliitis, C-reactive protein (CRP), prevalence of TNFi, BASDAI, BASFI, ASDAS-CRP and Quality of Life (QoL). Statistical analysis determined in each study the effect size. Data was analyzed using the inverse variance approach.

Results - Out of the 433 articles identified, 14 studies met the inclusion criteria, for a total of 4923 patients. The prevalence of FM in SpA was 18% IC95% [0.13, 0.23] with a significant female ratio of 5.13 IC95%[3.02, 8.70] in SpA with FM. FM impacted significantly all the activity scores of SpA: BASDAI: MD= 2.29 IC95%[1.57, 3.00] ; BASFI: MD= 2.33 IC95%[1.65, 3.02] ; ASDAS-CRP: MD= 0.54 IC95%[0.05, 1.02] ; AsQoL: MD=5.50 IC95%[4.28, 6.71]. No statistical difference was found concerning HLAB27 status, disease duration, CRP level and prevalence of TNFi.

Conclusion - In this meta-analysis, the prevalence of FM in SpA was 18%, whereas 2-8% in general population. The coexistence of FM with SpA led to higher activity scores, including ASDAS-CRP, although CRP trends to be lower in the FM group. Rheumatologist have to be aware of the association of FM and SpA, activity scores may be biased.

Keywords : Fibromyalgia ; Spondyloarthritis ; Disease activity scores ; Systematic review

