
16

Syndrome dit de fibromyalgie chez l'enfant et l'adolescent

Nous attirons d'emblée l'attention sur la désignation de ce syndrome chez l'enfant et l'adolescent avec, dans la littérature médicale, l'utilisation de termes variés : « douleur chronique diffuse » (pour *chronic widespread pain* ou CWP), « douleurs musculo-squelettiques », « fibromyalgie juvénile » ou « syndrome fibromyalgique juvénile ». Il semble que le choix des termes diagnostiques utilisés n'est pas anodin mais délibéré afin de mettre en valeur le diagnostic de syndrome fibromyalgique juvénile en le nommant pour rendre compte de douleurs musculo-squelettiques diffuses, ou, au contraire, de ne pas utiliser ce terme. Dans ce travail d'analyse de la littérature, nous avons donc d'abord analysé les publications nommant le SFMJ, puis élargi notre étude aux publications sur les douleurs chroniques diffuses. Nous comparerons ces deux diagnostics dans nos conclusions afin de mieux orienter nos recommandations.

La littérature pédiatrique concernant spécifiquement le SFM retrouvé chez l'enfant et l'adolescent est assez pauvre, contrairement à celle de la douleur chronique diffuse en général. Moins de dix équipes médicales hospitalo-universitaires dans le monde ont publié la description de cohortes étiquetées SFMJ ainsi que leur suivi. Au sein de cette littérature, on ne retrouve à ce jour aucune cohorte française. Après la première évocation d'une forme de SFMJ en 1985 par deux équipes, dont celle de F. Wolfe spécialiste du SFM chez l'adulte (Yunus et Masi, 1985 ; Wolfe et coll., 1995), la majorité des publications sur ce sujet (40/91 articles identifiés soit 44 %) ont été écrites par une même équipe aux États-Unis, du centre de la douleur pédiatrique animée par S. Kashikar-Zuck (pédopsychologue, *UC Department of Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital*, Ohio, États-Unis). Chacune de leurs études a été réalisée à partir d'une seule cohorte de SFMJ parfois enrichie par d'autres centres de rhumatologie pédiatrique, suivie sur maintenant 20 ans, avec un nombre fluctuant de patients selon les études (voir tableau de toutes leurs études en annexe 4). À partir de cette cohorte, cette équipe a publié en moyenne

2 articles par an sur le SFMJ, ce qui a pu donner l'impression d'une abondante littérature.

Il faut rappeler que les douleurs musculo-squelettiques chroniques touchant plusieurs régions du corps sont fréquentes chez l'enfant et l'adolescent (voir paragraphe « Épidémiologie » en infra) : lombalgies, douleurs de croissance, ostéochondrites, accidents de sport, syndrome douloureux régional complexe, douleurs localisées ou généralisées. Cependant, en France, l'identification du SFMJ, ou l'utilisation du terme de SFMJ, tel le SFM décrit chez l'adulte, semble assez exceptionnelle dans l'expérience clinique des centres de la douleur pédiatrique (expérience personnelle, échanges avec les membres de la commission pédiatrique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur), et des consultations de rhumatologie pédiatrique. Ailleurs en Europe, dans une grande série allemande de 2 249 enfants et adolescents évalués pour douleur chronique, le diagnostic de SFMJ n'est pas cité (Zernikow et coll., 2012a).

Dans cette analyse, nous rendons compte uniquement des descriptions trouvées dans la littérature médicale d'un tableau clinique étiqueté SFM de l'enfant et de l'adolescent, ou SFMJ pour juvénile, par les auteurs. Nous aborderons successivement les critères diagnostiques utilisés, les études descriptives, les études épidémiologiques, celles mentionnant des facteurs éventuellement déterminants ou renforçants, les études thérapeutiques et enfin le devenir de ces patients à court et à long terme. Parallèlement et pour aborder au mieux la problématique, nous avons fait le choix d'étendre notre analyse aux douleurs chroniques musculo-squelettiques inexplicables de l'enfant et adolescent, afin d'explorer leurs analogies et leurs différences avec le SFMJ. Nous emploierons dans cette analyse de la littérature le terme de SFMJ pour nommer ce qui pourrait plutôt être désigné par « syndrome décrit comme SFMJ » comme nous le verrons au terme de cette analyse.

Critères diagnostiques et clinique du syndrome fibromyalgique juvénile

Le diagnostic de SFMJ est porté par les équipes qui nomment et identifient ainsi ces jeunes souffrant de douleurs musculo-squelettiques diffuses en utilisant des critères de diagnostic élaborés pour l'adulte (voir le chapitre « Critères diagnostiques, diagnostics différentiels, comorbidités et sous-groupes »). Nous décrirons brièvement les critères utilisés dans la littérature concernant la population juvénile.

Critères de Yunus et Masi, 1985

La première évocation de l'existence d'une forme juvénile de SFM remonte à la publication des rhumatologues Yunus et Masi en 1985 (Yunus et Masi, 1985). Ils identifient au sein de leurs patients des enfants atteints de symptômes évoquant ceux d'un SFM de l'adulte. Cette publication princeps survient dans un contexte particulier : celui de la première description formelle du SFM dans un groupe de patients adultes anciennement diagnostiqués comme atteints d'un syndrome polyalgique diffus ou d'une fibrosite. Yunus et Masi ont ainsi participé à la publication d'une des premières cohortes de patients adultes atteints de SFM (Yunus et coll., 1981) à partir de laquelle ils proposent des critères diagnostiques. Sur le plan pédiatrique, en 1985, ils décrivent 33 patients âgés de 9 à 17 ans (médiane 15 ans), dont 31 filles, pour lesquels les symptômes de douleurs musculo-squelettiques ont commencé avant l'âge de 16 ans et évoluent depuis 3 à 12 mois (médiane 12 mois), qu'ils ont apparus à 33 de leurs camarades d'école (Yunus et Masi, 1985). Ces 33 patients avaient tous des douleurs musculaires chroniques touchant plus de trois régions avec au moins quatre points « sensibles », sans autre maladie sous-jacente. Quarante-vingt-dix-sept pour cent d'entre eux avaient une douleur musculaire diffuse, 79 % une sensation de raideur et 61 % une impression de gonflement articulaire. Quarante-vingt-onze pour cent avaient une sensation générale de fatigue, 67 % des troubles du sommeil, et 100 % se réveillaient fatigués (contre 48 % des contrôles). Cinquante-quatre pour cent avaient des maux de tête, 36 % une impression d'engourdissement et 27 % des signes digestifs de type intestin irritable. Soixante-dix pour cent des patients se décrivaient comme anxieux et 55 % comme déprimés (contre respectivement 39 % et 9 % chez les contrôles). Le nombre de sites douloureux variait entre 4 et 34 (médiane 12), contre 0 à 5 chez les contrôles. Les régions les plus atteintes étaient les genoux, les chevilles, les coudes, le dos, les poignets, les trapèzes, les inter-phalangiennes proximales (IPP) et les moyens fessiers. Yunus et Masi retrouvent à l'examen physique de ces 33 jeunes patients des points douloureux identiques à ceux décrits chez l'adulte, au nombre de 5 à 31 (médiane de 12, avec 0 à 4 chez les contrôles). Le degré de gêne et de handicap était variable, avec une majorité de patients sévèrement impactés et un nombre de jours d'absence scolaire s'aggravant au fil des mois avant la 1^{re} consultation (de 5 jours en moyenne à 13 douze mois plus tard).

Devant l'absence de maladie rhumatologique identifiée chez ces jeunes patients, en particulier l'absence de signes d'hyperlaxité articulaire évoquant un syndrome hypermobile, les auteurs font l'hypothèse de l'existence d'un SFMJ qui serait analogue à celui de l'adulte. Ils proposent donc que les

critères qu'ils avaient préalablement définis chez l'adulte soient utilisés pour porter le diagnostic de SFM chez l'enfant ou l'adolescent. Ces critères sont les suivants :

- douleur musculo-squelettique depuis plus de trois mois,
- touchant plus de trois sites,
- avec soit :
 - 5 points douloureux à la pression au moins, sur les 18 recherchés + au moins 3 critères mineurs parmi ceux listés dans le tableau 16.I ;
 - 4 points douloureux à la pression sur les 18 recherchés + au moins 5 critères mineurs parmi ceux listés dans le tableau 16.I.

Ces « critères » sont en fait la simple description des principaux symptômes de cette série et n'ont pas fait l'objet de validation par les auteurs. Ils n'ont jamais été testés sur des patients douloureux chroniques ou ayant des rhumatismes inflammatoires chroniques afin de valider la présence effective d'un sous-groupe de patients distincts pouvant être considérés comme ayant un SFMJ.

Tableau 16.I : Les 10 critères diagnostiques dits mineurs du SFMJ selon Yunus et Masi (1985)

Anxiété
Fatigue
Troubles du sommeil
Céphalées chroniques
Syndrome de l'intestin irritable
Impression de gonflement des tissus
Impression d'engourdissement
Variations de la douleur avec l'activité physique
Variations de la douleur avec les conditions météorologiques
Variations de la douleur avec l'anxiété, le stress

Suite à cette publication, les études pédiatriques portant le diagnostic de SFMJ ont utilisé ces critères sans qu'ils soient validés par au moins une autre équipe. Seule la faisabilité de l'étude des points douloureux (soit un des critères nécessaires au diagnostic de SFMJ selon Yunus et Masi) a été validé en 2005 par l'équipe de Kashikar-Zuck à l'aide d'un dolorimètre (Swain et coll., 2005). Dans cette étude, 22 patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ selon les critères de Yunus et Masi ont eu une étude standardisée des points sensibles avec un dolorimètre. Aucune population contrôle n'a été

utilisée à titre de comparaison. Chez ce petit nombre de patients, les auteurs retrouvent en moyenne $15,5 \pm 2,6$ points douloureux, avec un seuil à $2,5 \text{ kg/cm}^2$. Le nombre de points douloureux n'était pas corrélé au score d'intensité de la douleur sur l'échelle numérique, ni à la durée de la douleur.

Critères ACR 1990

En 1990, de nouveaux critères diagnostiques de SFM chez l'adulte ont été émis par l'*American College of Rheumatology* (ACR), appelés ACR 1990 (Wolfe et coll., 1990) (voir chapitre « Critères diagnostiques, diagnostics différentiels, comorbidités et sous-groupes »). Ils retiennent le diagnostic devant la présence de 2 critères ci-dessous, avec la possibilité d'une maladie associée :

- La présence d'un syndrome polyalgique diffus ou CWP (pour *Chronic Widespread Pain*) évoluant depuis au moins 3 mois et défini par :
 - la présence de douleurs qui touchent les deux hémicorps à la fois au-dessus et au-dessous de la taille ;
 - une atteinte axiale définie soit par une atteinte de la colonne cervicale, ou thoracique ou lombaire, soit par une atteinte du thorax antérieur.
- La présence d'au moins 11 points douloureux sur 18 lors de la palpation digitale qui doit être effectuée avec une force approximative de 4 kg.

Les publications pédiatriques ultérieures ont alors utilisé les « critères » de Yunus et Masi publiés en 1985 ou les critères ACR 1990 pour diagnostiquer un SFMJ, sans que ces critères aient été validés dans la population juvénile.

Critères ACR 2010 et suivants

À partir de 2010, les critères ACR pour le diagnostic de SFM chez l'adulte (ACR 2010) ne tiennent plus compte des points douloureux sensibles, jugés critiquables car subjectifs, mais des régions douloureuses (au nombre de 19), et d'un ensemble de symptômes associés (fatigue, sommeil non réparateur, troubles cognitifs, et 40 autres symptômes), permettant de calculer un score de sévérité (Wolfe et coll., 2010). En 2016, alors que les critères de diagnostic adulte avaient encore évolué plusieurs fois, une étude de validation des « anciens » critères ACR 2010 a été réalisée et publiée par l'équipe animée par Kashikar-Zuck (Ting et coll., 2016). Pour cela, ils ont étudié 47 adolescents (11-17 ans) au sein de leur cohorte de patients diagnostiqués comme SFMJ selon les critères de Yunus et Masi, qu'ils ont appariés à 48 contrôles

atteints de douleurs chroniques localisées (céphalées chroniques ou d'autres douleurs chroniques musculo-squelettiques ou abdominales). Quarante-deux des patientes étiquetées SFMJ selon Yunus et Masi (90 %) ont été diagnostiquées comme telles selon les critères ACR 2010 et 6 (12 %) au sein du groupe contrôle. À partir de ces résultats, les auteurs concluent à une bonne sensibilité (89 %) et spécificité (87 %) des critères ACR 2010 pour diagnostiquer un SFMJ (Ting et coll., 2016). Les auteurs ont alors également suggéré d'améliorer ces critères, en particulier en diminuant à 22 vs 40 le nombre de symptômes somatiques associés, en enlevant ceux qui semblaient redondants tels que les douleurs musculaires, la fatigue, les douleurs thoraciques, la fièvre et les diarrhées entre autres. Cette réduction du nombre de critères mineurs se retrouve dans l'évolution des critères ACR retenus chez l'adulte, qui ont évolué de 2011 à 2016.

Aucune autre équipe pédiatrique n'a utilisé ni validé les critères ACR 2010 modifiés publiés en 2011 (Wolfe et coll., 2011) ou les critères ACR 2016 (Wolfe et coll., 2016) afin de poser le diagnostic de SFMJ, alors que ces critères se sont beaucoup simplifiés. Récemment, de nouveaux critères ont été proposés chez l'adulte par un groupe international d'experts différents de ceux de l'ACR, qui n'incluent plus les signes ou syndromes associés et limitent le diagnostic à la présence d'au moins 6 régions douloureuses sur 9 avec fatigue ou troubles du sommeil depuis plus de 3 mois (Arnold et coll., 2019) ; ces critères sont en attente de validation ultérieure chez l'adulte (voir chapitre « Critères diagnostiques, diagnostics différentiels, comorbidités et sous-groupes »).

Description clinique des patients diagnostiqués « syndrome fibromyalgique juvénile »

Depuis sa première description en 1985 par Yunus et Masi, quelques équipes ont repris les critères qu'ils ont proposés, ou ceux de l'ACR 1990, pour décrire de manière rétrospective leurs patients diagnostiqués comme SFMJ entre 1985 et 2008 (Siegel et coll., 1998 ; Gedalia et coll., 2000 ; Cheng et coll., 2005 ; Eraso et coll., 2007 ; Durmaz et coll., 2013). Ces descriptions sont issues de petits échantillons (6 à 148 patients) avec des patients vus dans des centres de rhumatologie pédiatrique ou de douleur chronique essentiellement aux États-Unis (tableau 16.II). Les patients sont majoritairement de jeunes adolescentes (84 % en moyenne) avec un âge de début du SFMJ à 14 ans en moyenne (7-18 ans). À ce jour, aucune cohorte française n'a été décrite.

Tableau 16.II : Études rétrospectives descriptives de patients diagnostiqués « SFMJ » entre 1985 et 2013

Référence	Lieu, Structure	Pays	Critères	N	Filles (%)	Âge moyen (ans, min-max)
Yunus et Masi, 1985	Rhumatologie pédiatrique, Université de l'Illinois	États-Unis	Yunus et Masi	33	94	14,7 (13-17)
Gedalia et coll., 2000	Rhumatologie pédiatrique, Nouvelle-Orléans	États-Unis	ACR 1990	59	79	13,7 (5-17)
Siegel et coll., 1998	Rhumatologie pédiatrique, New York City	États-Unis	ACR 1990	33	94	13,4 (10-20)
Eraso et coll., 2007	Rhumatologie pédiatrique, Nouvelle-Orléans	États-Unis	ACR 1990	148	75	<18
Cheng et coll., 2005	Rhumatologie pédiatrique, Jiangsu Université	Chine	Yunus et Masi et ACR 1990	6	83	13,2 (7-16)
Durmaz et coll., 2013	3 écoles en Turquie	Turquie	Yunus et Masi	61	77	14,8 (12-18)

Yunus et Masi ont comparé les symptômes des 33 patients qu'ils ont décrits pour la première fois à ceux des adultes, et ils ont mis en exergue quelques différences, notamment en ce qui concerne la localisation des douleurs avec une atteinte principalement périphérique chez les jeunes et axiale chez l'adulte (plus d'arthralgies et de gonflement de chevilles que de lombalgies) (tableau 16.III) (Yunus et Masi, 1985). Ces différences n'ont pas été rapportées par les autres auteurs, sans que l'on sache si elles ont été recherchées. Eraso et coll. ont comparé les symptômes des patients avec SFMJ ayant débuté avant 15 ans et après 15 ans. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes (Eraso et coll., 2007). Kashikar-Zuck et coll. ont le plus publié sur le SFMJ depuis les années 2000 en décrivant principalement une seule et même cohorte (18 à un maximum de 118 patients au fil des années) suivis au sein de l'hôpital pédiatrique de Cincinnati dans l'État de l'Ohio aux États-Unis. Les patients sont recrutés au sein des services de rhumatologie pédiatrique et de la douleur. À partir de 2008, la plupart des publications de cette équipe sont réalisées à partir d'une plus grande cohorte de patients (de 76 à un maximum de 131 patients) sélectionnés parmi des centres de rhumatologie pédiatriques de quatre hôpitaux de l'Ohio et du Kentucky. Ces séries seront suivies jusqu'à l'âge adulte avec un recul de 8 ans pour certains (voir tableau en annexe 4).

Tableau 16.III : Tableau comparatif des caractéristiques des douleurs entre jeunes et adultes « avec SFM » selon Yunus et Masi (1985)

Caractéristiques des douleurs	Jeunes (< 18 ans) % (n = 33)	Adultes (> 18 ans) % (n = 39)
Localisations		
Gonflements subjectifs	61	23
Arthralgie des chevilles	42	15
Lombalgie	33	69
Arthralgie des mains	33	69
Points douloureux vertébraux et para-vertébraux	33	62
Facteurs aggravants ou apaisants		
Aggravation avec hyperactivité	88	59
Aggravation avec l'anxiété	45	74
Soulagement par l'activité physique modérée	55	85
Soulagement par la chaleur	58	85

Cliniquement, les patients atteints de SFMJ sont décrits dans ces publications avec des douleurs musculo-squelettiques associées à plusieurs symptômes (9 en moyenne) (Siegel et coll., 1998), dont les plus fréquents sont les troubles du sommeil (79 %), l'asthénie (72 %) et les céphalées (70 %). D'autres symptômes peuvent être présents : des arthralgies, des troubles fonctionnels intestinaux, des difficultés cognitives et des troubles psychiatriques (tableau 16.IV). En 2007, Eraso et coll. ont été les seuls à décrire 46 patients (31 %) ayant présenté des symptômes de SFMJ avant l'âge de 10 ans au sein d'une cohorte de 148 jeunes (Eraso et coll., 2007). Ces patients avaient significativement plus de points douloureux (15,3 *versus* 14,2, $p = 0,004$) que les patients de plus de 10 ans. Ils avaient aussi plus d'atteintes articulaires avec raideur et gonflement subjectifs et plus de douleurs abdominales au diagnostic bien que de façon non significative (tableau 16.IV).

Synthèse des études descriptives

À l'analyse de ces publications, on constate que seuls les critères de Yunus et Masi en 1985 ou de l'ACR 1990 définis chez l'adulte sont utilisés par les rares équipes pédiatriques qui publient sur le diagnostic ou le traitement de ce qu'ils désignent comme SFMJ. L'utilisation de ces critères ne s'étant pas généralisée et n'ayant pas été validée par d'autres équipes, il est légitime de questionner leur pertinence pour différencier une sous-population de jeunes atteints de SFMJ au sein d'un groupe de jeunes patients souffrant d'une

Tableau 16.IV : Symptômes associés aux douleurs musculo-squelettiques chez les patients diagnostiqués comme SFMJ

Référence	N	Fatigue	Douleurs musculo-squelettiques	Céphalées	Douleurs abdominales	Troubles du sommeil	Arthralgies	Dépression ou anxiété
Yunus et Masi, 1985	33	91 %	97 %	54 %	27 %	67 %	61 %	Dépression : 55 % Anxiété : 70 %
Gedalia et coll., 2000	59	20 %	97 %	76 %	17 %	69 %	24 %	7 %
Siegel et coll., 1998	33	62 %	93 %	71 %	38 %	96 %	40 %	Dépression : 43 % Anxiété : 22 %
Eraso et coll., 2007	148	25 %	100 %	80 %	25 %	72 %	22 %	Dépression : 9 % Anxiété : 2 %
Cheng et coll., 2005	6	100 %	100 %	NC	83 %	100 %	83 %	Dépression : 50 % Anxiété : 33 %
Durmaz et coll., 2013	61	97 %	NC	56 %	10 %	69 %	15 %	Dépression : 21,3 % Anxiété : 56 %
Moyenne		66 %	97 %	67 %	33 %	79 %	41 %	

NC : non connu.

douleur musculo-squelettique diffuse chronique, d'autant plus que les critères utilisés chez l'adulte ont beaucoup évolué depuis 1990. Les publications analysées ici (5 échantillons, le 6^e ne comprenant que 6 patients), incluent des jeunes répondant à ces critères initiaux.

Le SFM de l'adulte est actuellement considéré comme un continuum de symptômes d'intensité variable qui, à partir d'un seuil défini selon les critères ACR 2016, permet de poser le diagnostic de SFM (Wolfe et coll., 2016). Les précédents critères reposant sur les points sensibles ne sont plus reconnus comme pertinents. En effet, depuis 2010, le comptage des points sensibles est abandonné. Cela évoque implicitement un manque de pertinence de l'utilisation des critères de Yunus et Masi et de l'ACR 1990 dans les études pédiatriques.

Études épidémiologiques du syndrome fibromyalgique chez les moins de 18 ans

La prévalence du SFMJ a été étudiée en population générale pédiatrique et adolescente, et au sein des enfants consultant en rhumatologie pédiatrique.

En population générale

À ce jour, cinq équipes ont estimé la prévalence du SFMJ en général au sein d'écoles ou de collèges (tableau 16.V).

Buskila et coll. publient en 1993 une étude réalisée auprès d'une population pédiatrique israélienne : 338 écoliers et collégiens âgés de 9 à 15 ans sont examinés à la recherche des points sensibles à la palpation avec un dolorimètre, avec étude aussi d'autres points « tests » (10 points « contrôles » non habituellement retrouvés comme douloureux dans le SFM ; Buskila et coll., 1993). Les parents et l'enfant remplissent un questionnaire sur la douleur. Le diagnostic de SFMJ est ainsi porté selon les critères ACR 1990 chez 21 enfants dont 7 garçons, soit 6,2 % de cette population. Il est important de noter que dans cette étude ont été identifiés 7 enfants présentant des points sensibles mais sans douleur chronique, donc non diagnostiqués comme atteints de SFMJ.

En 1996, une équipe italienne étudie la prévalence du SFMJ dans la ville de Mantoue (Sardini et coll., 1996). Deux mille quatre cent huit enfants et adolescents répondent à un questionnaire au sujet de la douleur. À la suite de l'analyse de ces questionnaires, 66 jeunes, soit 2,74 %, sont considérés

comme potentiellement atteints et sont revus en consultation afin de confirmer le diagnostic en recherchant les points sensibles. Vingt-neuf jeunes, soit 1,2 % de l'échantillon initial, ont finalement été reconnus comme atteints de SFMJ selon les critères ACR 1990.

Tableau 16.V : Prévalence du diagnostic de SFMJ estimée par études de population ou de cohorte de centres de rhumatologie pédiatrique

Références	Pays (Ville)	Population évaluée (âges)	Critères	Prévalence SFMJ estimée (%)
En population générale				
Buskila et coll., 1993	Israël	338 (9-15)	ACR90	6,2
Sardini et coll., 1996	Italie (Mantoue)	2 408 (8-21)	ACR90	1,2
Mikkelsen et coll., 1997	Finlande (Turku)	1 756 (9-12)	CWP* proche de ACR90	7,5
Clark et coll., 1998	Mexique	548 (9-15)	ACR90	1,2
Durmaz et coll., 2013	Turquie	1 109 (12-18)	Yunus et Masi	5,5
Cohortes suivies en rhumatologie pédiatrique				
Rosenberg et coll., 1990 [†]	Canada	875	Diagnostic posé par le médecin	0
Bowyer et Roettcher, 1996	Amérique du Nord	5 245	Déclaration du praticien	5,1
Malleson et coll., 1996	Canada	3 362	ACR90	6**
Symmons et coll., 1996	Angleterre	4 948	Déclaration du praticien	0 [‡]

* Dans cette étude, la douleur chronique diffuse (CWP) est détectée avec référence aux critères ACR 1990. ** Syndrome douloureux incluant le SFMJ. † Le SFMJ était potentiellement inclus dans un diagnostic « douleurs mécaniques autres », représentant 23 %. ‡ Dans cette étude, le diagnostic de SFMJ n'est jamais évoqué mais il est fait mention de 9 % de patients suivis pour douleurs musculo-squelettiques.

En 1997, Mikkelsen et coll. publient une étude de la prévalence des douleurs chroniques diffuses musculo-squelettiques en Finlande (critères ACR 1990), en étudiant des enfants de 9 à 12 ans sélectionnés dans 19 écoles de la ville de Turku (Mikkelsen et coll., 1997). Mille-sept-cent-cinquante-six enfants ont participé en remplissant un questionnaire au sujet de la douleur. Trente-deux pour cent des enfants décrivent avoir mal au moins une fois par semaine, 39 % au moins une fois par mois, et 29 % n'ont jamais présenté de douleur. Le diagnostic de douleurs musculo-squelettiques chroniques diffuses (CWP) ou de syndrome polyalgique diffus est porté chez 132 enfants soit 7,5 % de l'échantillon initial, selon la définition donnée par Wolfe et coll. (Wolfe et coll., 1990). Dans cette étude, le diagnostic de « SFMJ » n'est pas utilisé en tant que tel. Les auteurs expliquent avoir choisi délibérément le terme de

CWP car plus fréquemment utilisé chez les adultes à cette époque, bien que les études pédiatriques utilisaient alors surtout le terme de syndrome douloureux idiopathique diffus défini par Malleson et coll. en 1992 (Malleson et coll., 1992). En pratique, la différence entre ces deux concepts était mineure, la CWP étant proche des douleurs musculo-squelettiques telles qu'elles sont définies dans la FM. En effet la CWP implique une douleur bilatérale dans la partie supérieure et inférieure du corps tandis que la douleur idiopathique diffuse est définie par une douleur dans au moins trois zones du corps. Cette étude apporte un éclairage intéressant sur l'utilisation du terme SFMJ, mettant en exergue la possibilité d'un parti pris selon les équipes. La fréquence des douleurs chroniques étendues (7,5 % ici) est donc à mettre en relation non pas avec la prévalence du SFMJ, mais avec celle des douleurs chroniques diffuses.

En 1998, Clark et coll. publient les résultats d'une étude réalisée dans les écoles d'une ville du Mexique où 548 écoliers de 9 à 15 ans remplissent un questionnaire et sont examinés (Clark et coll., 1998). En cas de douleur chronique, la palpation manuelle recherchait les points douloureux sensibles et des points contrôles à l'aide d'un dolorimètre. La méthode a permis de détecter 24 enfants douloureux avec seulement 7 enfants diagnostiqués comme atteints de SFMJ d'après les critères ACR 1990, soit une prévalence de 1,2 %. Il s'agissait uniquement de filles chez qui en moyenne 14 points sensibles étaient retrouvés à la palpation.

Enfin, une dernière équipe a publié en 2013 une étude de la prévalence du SFMJ dans une ville turque en analysant simultanément l'impact du syndrome sur des éléments dépressifs, la scolarité, et la qualité de vie (Durmaz et coll., 2013). L'étude a porté sur des échantillons d'écoliers stratifiés selon l'âge et le sexe au sein d'établissements comptant au total 51 539 élèves : 1 109 ont été examinés, un questionnaire était rempli et un examen clinique était réalisé avec une palpation manuelle à la recherche des points sensibles. Cent trente-six enfants ont été détectés comme ayant des douleurs chroniques depuis plus de 3 mois et parmi eux, 61 (dont 48 filles) répondaient aux critères diagnostiques du SFMJ, cette fois selon les critères de Yunus et Masi. La prévalence du SFMJ est donc estimée à 5,5 % dans cette étude.

Ces études de prévalence réalisées dans quatre pays différents au sein d'écoles ou de collèges, à la recherche du pourcentage d'enfants ayant un SFMJ selon les critères ACR 1990 (3 études) ou ceux de Yunus et Masi (1 étude), donc avec la recherche des points sensibles, aboutissent à des chiffres allant de 1,2 % (Clark et coll., 1998) à 6,2 % (Buskila et coll., 1993). L'étude recherchant des douleurs musculo-squelettiques diffuses chroniques sans recherche

de points sensibles propres à la FM, trouve une prévalence de 7,5 % (Mikkelsen et coll., 1997). Ces estimations élevées peuvent être liées à :

- un biais lié à la définition utilisée : celle de CWP sans les points sensibles nécessaires pour définir un SFM selon l'ACR 1990 et selon Yunus et Masi, donc une définition moins restrictive ;
- un biais de mesure lié au recueil des localisations douloureuses chez ces patients. En effet, dans cette étude, il était demandé aux enfants de faire figurer sur un dessin du corps les zones (cou, bas du dos, haut du dos, membres inférieurs, membres supérieurs, poitrine, fesses) pour lesquelles ils avaient ressenti des douleurs ou des courbatures au cours des trois derniers mois. L'intensité des douleurs ou des courbatures n'a pas été évaluée. Seules les douleurs suite à un coup ou une blessure devaient être notées d'une couleur différente. Dans ce contexte, on peut se poser la question d'une surestimation liée à l'absence de graduation de ses douleurs. De même les douleurs chroniques de type courbatures peuvent être secondaires à des douleurs liées à la croissance ou aux activités sportives à cet âge. De fait, les auteurs ne retrouvent que peu de retentissement de ces douleurs au quotidien, notamment dans le groupe CWP, avec un index d'incapacité de 1 *versus* 0 (médiane) chez les sujets non douloureux ou occasionnellement douloureux. Il serait important de pouvoir distinguer les patients pour lesquels une prise en charge médicale est demandée et donc ceux pour qui un diagnostic doit être posé.

Cette problématique de surestimation potentielle se retrouve dans toutes les études épidémiologiques sur la prévalence de la douleur chronique, en particulier chez l'enfant. En effet, les taux de prévalence retrouvés sont élevés, sans commune mesure avec le pourcentage d'enfants ayant une plainte de douleur chronique suffisamment handicapante pour aboutir à une demande de prise en charge médicale. La revue de synthèse de King et coll., publiée en 2011, retrouvait ainsi des prévalences de 8 à 83 % pour les céphalées récurrentes, 4 à 53 % pour les douleurs abdominales, et 14 à 24 % pour les douleurs rachidiennes chroniques, et de 3,9 à 40 % pour les douleurs musculo-squelettiques (King et coll., 2011). Depuis, une étude chinoise a trouvé chez 3 000 lycéens une prévalence de 32,8 % de douleur du cou et des épaules, et de 41,1 % de lombalgies (Zhang et coll., 2015) ; une étude brésilienne retrouve une prévalence de 46,8 % de lombalgies chez 1 102 lycéens (Meziat Filho et coll., 2015). L'analyse d'une cohorte norvégienne de 7 373 adolescents âgés de 13 à 18 ans (cohorte HUNT²³⁸) donne aussi des prévalences élevées : 44,4 % de douleurs chroniques, dont 33,4 % de douleurs musculo-squelettiques (Hoftun et coll., 2011). On peut expliquer

238. La cohorte norvégienne HUNT regroupe depuis 1984 des données de santé (questionnaire, mesures cliniques et échantillons biologiques) d'environ 120 000 habitants de Norvège.

ces chiffres par la méthodologie employée, la question posée dans les questionnaires utilisés étant souvent « douleur au moins une fois par mois » ou « par semaine » sans tenir compte de l'impact fonctionnel, induisant ainsi un nombre élevé de réponses positives à tout âge, y compris à l'adolescence (King et coll., 2011).

Le suivi systématique de grandes cohortes d'enfants, réalisé au Canada (2 500 jeunes suivis de 12 à 19 ans ; Stanford et coll., 2008), à l'international (404 206 adolescents de 28 pays suivis quant à leur santé ; Swain et coll., 2014) et aux Pays-Bas (2 500 enfants suivis à 11 et 14 ans ; Picavet et coll., 2016), a également montré des chiffres élevés de douleurs musculo-squelettiques chroniques (par exemple 37 % des adolescents de 15 ans rapportent avoir mal au dos au moins une fois par mois et jusqu'à une fois par jour ; Swain et coll., 2014).

Les chiffres élevés de prévalence obtenus pour le SFMJ dans les 4 études épidémiologiques disponibles sont d'autant plus déroutants qu'ils sont pour certains supérieurs aux études de prévalence du SFM chez l'adulte (de 2 % à 4 % avec les critères ACR 1990 et de 1,6 % à 2,7 % avec les critères les plus récents ; voir chapitre « Épidémiologie du syndrome fibromyalgique »). Dans une population de 3 006 jeunes adultes âgés de 18 à 29 ans, évalués selon les critères ACR 1990, la prévalence du SFM a été estimée à 0,9 % (Wolfe et coll., 1995). Les données hétérogènes de prévalence du SFMJ dans la population générale pédiatrique sont donc extrêmement difficiles à interpréter.

Suivi de cohortes en rhumatologie pédiatrique

Parallèlement, plusieurs équipes de rhumatologie pédiatrique ont analysé rétrospectivement leurs files actives d'enfants suivis pour des atteintes rhumatologiques ou des douleurs musculo-squelettiques. Le pourcentage d'enfants ayant reçu un diagnostic de SFMJ rapporté variait de 0 à 5,1 % selon les études (tableau 16.V ; Rosenberg, 1990 ; Bowyer et Roettcher, 1996 ; Malleson et coll., 1996 ; Symmons et coll., 1996). Si on regarde plus en détail ces chiffres souvent cités dans la littérature, le taux de 0 % correspond plutôt à l'absence d'évocation du SFMJ plus qu'à l'absence de patients avec douleurs musculo-squelettiques comme nous le verrons plus loin. Le taux de 5,1 % provient d'un registre de maladies rhumatologiques pédiatriques créé en 1992 par des rhumatologues pédiatres de 73 centres localisés aux États-Unis et Canada (Bowyer et Roettcher, 1996). Ce registre comprend 5 245 enfants suivis sur 36 mois entre 1992 et 1995. Toujours au Canada, une association de rhumatologues provenant de 13 centres, a analysé les

données de 3 362 jeunes, vus pour la première fois entre mai 1991 et avril 1993, et retrouve une incidence du SFMJ de 0,35 % (Malleon et coll., 1996). Au sein de cette cohorte, 6 % des patients consultent en rhumatologie pédiatrique pour des syndromes douloureux dont le SFMJ fait partie. En Angleterre, aucun enfant diagnostiqué SFMJ n'a été retrouvé au sein du registre de 23 centres de rhumatologie pédiatrique incluant 4 948 enfants suivis entre 1989 et 1995 (Symmons et coll., 1996).

La fréquence du diagnostic de SFMJ au sein des centres de rhumatologie pédiatrique est donc très variable, mais reste faible. Ces chiffres proviennent de cohortes anciennes (1992-1996). Aucune littérature récente n'a été publiée. Cependant, il faut souligner que la publication la plus récente sur l'épidémiologie des pathologies vues en rhumatologie pédiatrique n'utilise pas, par choix, le terme diagnostique « fibromyalgie » mais celui de syndrome douloureux chronique ou douleurs musculo-squelettiques chroniques (Pohjankoski et coll., 2018). Les congrès annuels de la Société française de rhumatologie pédiatrique (SOFREMIP) n'ont pas comporté de communications à ce sujet ces 5 dernières années²³⁹. Deux questions se posent face à ces chiffres disparates :

1) un biais de définition portant sur l'utilisation du terme « SFMJ », voire la connaissance du « SFMJ » à l'époque de ces publications. En effet, Rosenberg étudie une cohorte de 875 enfants consultant pour la première fois entre juillet 1981 et février 1989 dans un centre de rhumatologie pédiatrique au Canada (Rosenberg, 1990). Dans cette étude, le diagnostic de « SFMJ » n'est pas évoqué. L'auteur décrit un groupe de patients (79/875 soit 9 %) suivis pour des douleurs musculo-squelettiques d'origine traumatique ou mécanique, et un groupe (259) pour lequel aucun diagnostic n'a été posé. Parmi ce dernier groupe pour lequel un suivi a été réalisé, 62 % (184) des enfants avaient des arthralgies sans retentissement fonctionnel et d'évolution favorable dans le temps. On peut supposer que le terme de « SFMJ » n'a jamais été évoqué par méconnaissance du terme dans cette étude, sachant que Yunus et Masi avaient proposé cette définition en 1985. De même, le registre de Symmons et coll. en Angleterre ne recense que des diagnostics selon une liste donnée dans laquelle le SFMJ n'est pas proposé (Symmons et coll., 1996). Une case « autres » pouvait être cochée, dans laquelle le diagnostic était librement renseigné. Dans leur discussion, les auteurs parlent d'un taux stable de FM au cours de l'étude sans en donner le chiffre. On suppose donc que parmi les patients avec douleurs mécaniques « autres » (n = 232 ; 23 %) se trouvent des patients diagnostiqués comme

239. Recherche de ce sujet dans les livres de résumés de communication en tant que participant dans ces congrès annuels.

SFMJ. Le seul registre de rhumatologie pédiatrique qui rapporte des patients avec un diagnostic de « SFMJ » est celui de Bowyer et Roettcher (1996). Dans cette cohorte, les auteurs différencient 2 types de patients : ceux dits SFMJ et ceux avec douleur idiopathique. Ces derniers ne sont pas décrits, ce qui ne permet pas de comprendre la différence entre la symptomatologie des patients avec douleur idiopathique et celle des patients diagnostiqués comme SFMJ. Le diagnostic étant déclaré par le praticien, on peut se poser la question de l'utilisation du terme SFMJ en fonction de ce dernier. À noter que parmi les centres participant à cette étude, on retrouve les centres de Cincinnati et de Seattle, c'est-à-dire les deux ayant par la suite majoritairement publié sur leurs patients diagnostiqués comme SFMJ ;

2) la possibilité d'un biais de recrutement des patients amenés à consulter en rhumatologie pédiatrique. On peut se poser en effet la question de savoir si les jeunes avec douleurs musculo-squelettiques ne sont pas référés par les rhumatologues vers des centres de la douleur où le diagnostic est secondairement posé. En effet, Rosenberg décrit l'importance du rôle du rhumatologue pédiatre dans l'exclusion de diagnostics différentiels chez les enfants avec douleurs musculo-squelettiques (Rosenberg, 1990). Il aurait été intéressant de savoir comment auraient été diagnostiqués les patients rapportés dans ces cohortes comme « sans diagnostic » ou avec « douleurs musculo-squelettiques » secondairement référés vers des centres de la douleur.

En conclusion la prévalence du SFMJ est difficile à appréhender dans la population pédiatrique à la lecture de la littérature.

Éléments déterminants ou renforçants décrits chez les jeunes diagnostiqués comme atteints de syndrome fibromyalgique

Nous détaillons ici les études où des suggestions de mécanismes physiopathologiques ou de facteurs prédisposants basés sur un modèle biopsychosocial, sont proposés pour les SFMJ par les auteurs, sans pour autant qu'elles soient validées. Comme pour les SFM chez l'adulte, les auteurs suggèrent un rôle de plusieurs facteurs dans le développement du SFMJ tels que des facteurs psychologiques, les troubles du sommeil, ou des facteurs familiaux qu'ils soient environnementaux ou génétiques (voir chapitre « Épidémiologie du syndrome fibromyalgique »). Il est important de noter que toutes les études citées dans ce paragraphe sont des études descriptives à partir desquelles des hypothèses sont formulées en vue de futures recherches. Aucun travail n'a permis à ce jour de mieux comprendre la relation complexe existant entre les mécanismes physiologiques et psychologiques mis en œuvre, ni les causes

et conséquences de ces comorbidités sur la symptomatologie observée chez les jeunes désignés comme atteints de SFMJ.

Les facteurs étudiés ont été classés par Buskila en facteurs intrinsèques et extrinsèques (Buskila, 2009). Les facteurs intrinsèques contribueraient à la douleur chronique et seraient entre autres : le genre (féminin ou masculin), un seuil de douleur abaissé, une hypermobilité articulaire, une moins bonne capacité à gérer la douleur, de mauvaises stratégies d'adaptation à la douleur et une labilité émotionnelle (perte de contrôle émotionnel). Les facteurs extrinsèques prédisposeraient à la douleur chronique et incluraient les contextes social et familial, un antécédent d'expérience douloureuse ou de traumatisme de type abus physique ou sexuel, la présence de troubles du sommeil et le déconditionnement à l'effort.

La douleur étant le symptôme maître dans le SFMJ, beaucoup d'études ont eu pour objectif de mieux comprendre quels étaient les facteurs pouvant contribuer à son exacerbation. En effet, cette douleur chronique semble très particulière si on compare le SFMJ à d'autres formes de douleurs chroniques telles que les lombalgies chroniques (Kashikar-Zuck et coll., 2002) ou l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) (Conte et coll., 2003). Dans ces deux études, les patients diagnostiqués comme atteints d'un SFMJ ont non seulement une sensibilité à la douleur accrue, mais aussi une perception de cette douleur différente avec une intensité ressentie plus importante, à l'origine d'un retentissement fonctionnel plus marqué. Ces différences ne sont cependant pas toujours statistiquement significatives, du fait du faible nombre de patients dans chaque étude (respectivement 18 patients dans le groupe SFMJ pour l'une et 16 pour l'autre). Il en est de même si on compare la sévérité des accès migraineux chez les patients avec ou sans SFMJ (selon les critères ACR 2010) : fréquence mais aussi caractéristiques évaluées à l'aide du score d'allodynie et par la caractérisation de l'intensité des douleurs hémicrâniennes. Les patients migraineux avec SFMJ (5/151) étaient décrits comme ayant significativement plus d'épisodes migraineux avec des scores d'allodynie plus élevés et une mauvaise gestion de la douleur avec une nette tendance à la dramatisation comparés au groupe sans SFMJ associé ($p < 0,005$; de Tommaso et coll., 2017). Cependant, la taille très faible des échantillons étudiés doit appeler à la prudence quant à une généralisation de ces observations.

Facteurs intrinsèques contribuant à la douleur chronique

Un seuil de douleur abaissé, une hyperalgésie ou une sensibilisation centrale

King et coll. ont montré une différence significative de sensibilité à la pression chez 34 jeunes (13-17 ans) diagnostiqués comme atteints de SFMJ comparés à 37 témoins sélectionnés parmi leurs camarades de classes (King et coll., 2017). Trois paramètres ont été évalués lors d'une visite médicale unique :

- la douleur dans les 24 dernières heures sur une échelle de 0-10 ;
- l'anxiété à l'aide d'un questionnaire validé comportant 20 items ;
- le seuil de douleur à la pression évalué au niveau de la paume et du front avec une pression croissante allant de 1 kg/cm² à 4 kg/cm².

Le groupe SFMJ avait un seuil de douleur significativement abaissé par rapport au groupe témoin, notamment au niveau du front, suggérant une tendance à la sensibilisation d'origine centrale à la douleur nociceptive. Ces résultats vont dans le sens de l'hyperalgésie et de la sensibilisation bien décrite chez les adultes atteints de SFM (Choy, 2015).

Une hypermobilité articulaire

L'hypermobilité²⁴⁰ articulaire a été incriminée comme pouvant avoir un rôle dans la sensibilité à la douleur des patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ. En effet, l'hypermobilité est fréquemment retrouvée dans la population pédiatrique (10-15 %) et peut être à l'origine de douleurs chroniques (Cattalini et coll., 2015). Lorsqu'elle est symptomatique, c'est-à-dire se manifestant par des douleurs articulaires, en présence d'autres symptômes définis dans la classification proposée par le consortium international Ehlers-Danlos et en l'absence actuelle de cause génétique retrouvée, le diagnostic retenu est celui de syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile²⁴¹ (Malfait et coll., 2017).

Quatre études descriptives ont cherché à déterminer si une hypermobilité était un facteur aggravant de SFMJ (Gedalia et coll., 1993 ; Mikkelsen, 1999 ; Eraso et coll., 2007 ; Ting et coll., 2012). La présence d'une hypermobilité articulaire chez les jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ était très variable, allant de 4 % à 81 %. Seules trois études explicitaient les critères utilisés pour définir l'hypermobilité articulaire (Gedalia

240. Les termes d'hypermobilité ou d'hyperlaxité sont utilisés indifféremment dans ce chapitre.

241. Pour les critères diagnostiques et les nouvelles appellations, se référer au consortium international Ehlers-Danlos (<https://www.ehlers-danlos.com/international-consortium/>, consultée le 14 mai 2019).

et coll., 1993 ; Mikkelsen, 1999 ; Eraso et coll., 2007), celle de Ting et coll. (2012) se référant au diagnostic posé par le médecin rhumatologue (tableau 16.VI). L'équipe de Kashikar-Zuck a comparé, au sein des patients de leur cohorte SFMJ, les symptômes de ceux avec ou sans hypermobilité (Ting et coll., 2012). Aucune différence significative n'a été mise en évidence, ce qui est en faveur d'une association fortuite entre SFMJ et hypermobilité au vu de la fréquence de cette dernière dans la population pédiatrique. Notons que les critères utilisés dans ces études ont pu surestimer le nombre de patients avec hypermobilité. En effet, le score de Beighton (dérivé du score original de Carter et Wilkinson ; Carter et Wilkinson, 1964) est couramment utilisé pour diagnostiquer l'hypermobilité. Traditionnellement, ce score est considéré comme positif s'il atteint 4 points sur 9 chez l'adulte. Cette définition a été très critiquée en pédiatrie, le tissu conjonctif étant plus souple et les articulations plus hypermobiles pendant l'enfance (Cattalini et coll., 2015). Pour ces raisons, le seuil de positivité du score de Beighton a été très débattu sur le plan international chez l'enfant avec des seuils proposés à 5/9 (Junge et coll., 2013), 6/9 pour les enfants et adolescents pré-pubères selon l'Union nationale des syndromes d'Ehlers-Danlos (UNSED²⁴²), voire 7/9 pour d'autres (Smits-Engelsman et coll., 2011). Récemment, le score de Beighton a été incorporé dans un ensemble plus complet de critères appelés critères de Brighton, qui tiennent compte de la nature multi-systémique possible du syndrome d'hypermobilité (Grahame et coll., 2000) mais ces critères n'ont pas été officiellement validés en pédiatrie. Les critères diagnostiques du syndrome d'hypermobilité ont été précisés au cours d'un colloque d'experts en 2017, en les distinguant des syndromes d'Ehlers-Danlos avec anomalie identifiée du tissu conjonctif (Malfait et coll., 2017).

Plusieurs hypothèses ont été émises concernant le rôle de l'hypermobilité dans la symptomatologie du SFMJ. Gedalia et coll. suggèrent que les « traumatismes » périphériques de l'hypermobilité articulaire provoquent une douleur articulaire localisée, qui entraînerait alors un dysfonctionnement neuro-endocrinien via la plasticité du système nerveux central à l'origine d'une douleur et d'une sensibilité étendue (Gedalia et coll., 1993). Récemment une corrélation entre présence d'une hypermobilité et sensibilisation à la douleur a été suggérée dans un groupe de 40 adolescentes (Bettini et coll., 2018).

242. <http://www.unsed.org/> (consultée le 14 mai 2019).

Tableau 16.VI : Études portant sur l'hypermobilité articulaire chez les patients avec SFMJ

Référence	N	Lieu	Évaluation	Outil	Pathologie
Gedalia et coll., 1993	338 écoliers	Israël	Hypermobilité : (a) hyperextension des doigts afin qu'ils soient parallèles aux avant-bras ; (b) apposition des pouces à la surface des avant-bras ; (c) hyperextension des coudes > 10° ; (d) hyperextension des genoux > 10° ; (e) flexion du tronc, genoux tendus, avec paumes au sol. 3/5 critères	ACR	81 % des 21 enfants avec SFMJ avaient une hypermobilité (association significative)
Mikkleson et coll., 1999	22	Finlande	Score de Beighton	ACR	1 hypermobilité
Eraso et coll., 2007	148	États-Unis (Nouvelle-Orléans)	Carter et Wilkinson	ACR	31 (21 %) avec hypermobilité
Ting et coll., 2012	131	États-Unis (Cincinnati)	Hypermobilité évaluée par le clinicien	Y&M	48 % d'hypermobiles Pas de différence dans les groupes hypermobile et non hypermobile

Critères ACR : ACR 1990 ; Y&M : Yunus et Masi.

En résumé, la distinction peut parfois être difficile entre syndrome d'Ehlers-Danlos hypermobile, troubles du spectre de l'hypermobilité et SFMJ. Le diagnostic de syndrome d'Ehlers-Danlos est souvent porté sans se référer aux critères internationaux. Dans les centres pédiatriques de la douleur²⁴³, des enfants et des adolescents sont en effet adressés pour des douleurs étiquetées « syndrome d'Ehlers-Danlos » sans en avoir les critères officiels (Malfait et coll., 2017). Il s'agit en fait de douleurs musculo-squelettiques diffuses sans syndrome d'Ehlers-Danlos vrai.

Troubles dysautonomiques

Pour certains auteurs, une dysautonomie pourrait être à l'origine des caractéristiques multi-systémiques du SFMJ telles que la fatigue chronique, l'intolérance à la chaleur, les syncopes, les palpitations, l'inconfort thoracique, les troubles du sommeil et l'anxiété (Martínez-Lavín et Hermosillo, 2000).

243. Communication personnelle suite aux échanges entre médecins de la commission pédiatrique de la Société française de l'étude et du traitement de la douleur, et avec les médecins des centres de référence habilités des maladies du tissu conjonctif.

Une dysautonomie peut être confirmée par des tests de la fonction autonome cardiaque, tels que l'analyse de la variabilité de la fréquence cardiaque et les tests de stress. Une seule étude a été réalisée au Brésil chez des patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ selon les critères ACR 2010 (Maia et coll., 2016). Cette étude multicentrique a été réalisée chez 25 adolescentes (11-17 ans) suivies dans 4 centres de rhumatologie pédiatrique comparées à 25 contrôles (camarades de classes en bonne santé et non sportives). Une épreuve d'effort était réalisée chez toutes afin d'étudier la capacité aérobie et la fonction autonome du cœur. Le groupe SFMJ présentait une diminution de la fonction chronotrope et une diminution de la tolérance et de la capacité cardiaque par rapport aux témoins, faisant évoquer une dysautonomie. Cette observation n'a à ce jour pas été répliquée dans d'autres études.

Un contrôle et une gestion de la douleur inadaptés

Une mauvaise perception du contrôle de la douleur, de mauvaises stratégies d'adaptation à la douleur et une labilité émotionnelle auraient un rôle dans l'établissement et le maintien de la douleur chronique. Contrairement aux autres populations de jeunes patients atteints de douleur chronique, les patients atteints de SFMJ présentent peu de comportements douloureux (Sherry, 1997). Sherry a noté que ces enfants ont souvent une incongruité entre la douleur signalée qui est souvent « insupportable » et l'examen physique qui ne retrouve que peu de douleur avec un patient se déplaçant sans difficulté apparente. Ce même comportement a été observé par Schanberg et coll. (Schanberg et coll., 1996). À noter que leur protocole ne comportait que des activités quotidiennes relativement simples telles que s'asseoir, se tenir debout et marcher et proposait d'observer le comportement de la douleur lors de mouvements plus intenses tels que : soulever, monter des escaliers, courir, sauter ou se pencher. Aucune étude pédiatrique n'a permis de comprendre cette expérience douloureuse particulière vécue et rapportée par le patient diagnostiqué avec un SFMJ comme plus intense que celle décrite par les patients atteints de rhumatismes inflammatoires par exemple (Conte et coll., 2003 ; Fraga et coll., 2018).

Contexte psychologique

L'expérience clinique de la douleur chronique de l'enfant comme de l'adulte montre que les facteurs psychologiques et organiques concomitants entraînent une diminution de la capacité à faire face à la douleur (Schanberg et coll., 1996). Cet impact semble particulièrement marqué chez les patients diagnostiqués SFMJ, si on les compare à d'autres. La perception de la douleur, la réponse au stress, le tempérament, les troubles affectifs, l'adaptation

psychologique des parents et les conflits familiaux ont été étudiés au sein d'une petite population de 16 patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ, de 16 patients atteints d'AJI²⁴⁴ et de 16 contrôles appariés sur l'âge et le sexe (Conte et coll., 2003). Les patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ seraient plus tristes, plus douloureux, moins stables, plus anxieux et auraient plus de symptômes dépressifs que les patients atteints d'AJI. De même, les auteurs trouvent une moins bonne cohésion familiale dans l'entourage des patients avec SFMJ qu'avec AJI. Les parents d'enfants diagnostiqués comme atteints de SFMJ se décrivent, selon une auto-évaluation, comme ayant un niveau d'anxiété et de symptômes dépressifs plus élevé et un ajustement psychologique global inférieur à celui des parents d'enfants des autres groupes.

La qualité de vie des personnes atteintes de douleurs chroniques est diminuée, et la fréquence de survenue de symptômes d'anxiété et de dépression reste élevée bien qu'elle varie de manière considérable selon les études. Une « dépression » est décrite chez 7 % à 55 % des patients avec SFMJ (Yunus et Masi, 1985 ; Gedalia et coll., 2000) et un trouble anxieux chez 2 % à 70 % (Yunus et Masi, 1985 ; Eraso et coll., 2007 ; Cunningham et coll., 2015). Ces variations sont probablement dues à des différences de définitions et d'outils d'évaluation utilisés pour étayer ces troubles (tableau 16.IV). En effet, l'évaluation des symptômes dépressifs et donc des troubles de l'humeur était souvent faite par questionnaire avec, dans le meilleur des cas, un diagnostic établi par un psychiatre ou un psychologue. L'utilisation du terme « dépression » n'était donc pas bien explicitée, et il n'était pas possible de savoir si cela correspondait à des symptômes dépressifs ou à un véritable épisode dépressif majeur selon le DSM-III/IV. Seuls Kashikar-Zuck et coll. ont étudié les troubles de l'humeur chez leurs patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ, à l'âge pédiatrique et à l'âge adulte, avec un score validé : le *Kiddie-Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia-Present and Lifetime Version* (K-SADS-PL1) (Chambers et coll., 1985 ; Kaufman et coll., 1997), renseignés avec un psychologue. En 2008, ils étudient 76 adolescents (11-18 ans) et montrent que 67 % d'entre eux ont un trouble psychiatrique avec dans la majorité un trouble anxieux (67 %) (Kashikar-Zuck et coll., 2008a). Ces troubles sont plus fréquents que ceux retrouvés dans la population générale (87,7 % vs 9 %-13 %). Comparé au SFMJ adulte, Kashikar-Zuck et coll. (2008a) rapportent une répartition des troubles psychiatriques différente dans le SFMJ avec notamment moins de troubles dépressifs majeurs chez le jeune (26 % vs 61 %-69 % ; tableau 16.IV). De même, lorsqu'ils étudient ces troubles chez 91 de leurs patients avec persistance de symptômes fibromyalgiques

à l'âge adulte, ils mettent en évidence une persistance des troubles psychiatriques avec plus de troubles dépressifs et anxieux que chez des adultes de même âge et sexe recrutés au sein de leurs anciens camarades de classe ($p < 0,001$) (Cunningham et coll., 2015).

Facteurs extrinsèques prédisposant à la douleur chronique

La gestion de la douleur n'est pas exclusivement liée à des facteurs intrinsèques aux jeunes. Le rôle de facteurs extrinsèques (environnementaux) sur le comportement acquis des enfants, telle que l'influence des parents, est reconnue en particulier en matière de douleur chronique (Malleon et coll., 2001 ; Mikkelsen et coll., 2008 ; Lynch-Jordan et coll., 2015). Une mauvaise gestion de la douleur avec dramatisation chez les enfants ou les parents, appelée catastrophisme, contribue au développement de facteurs prédisposants tels que l'anxiété et la dépression, et est susceptible d'induire de véritables cercles vicieux (Libby et Glenwick, 2010).

Le contexte familial

Le SFMJ semble survenir dans un certain environnement familial. En effet, les proches des jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ signalent un degré de fatigue plus élevé et ont une mauvaise qualité de sommeil (Malleon et coll., 2001). En outre, plusieurs études retrouvent un taux important (16 % à 71 %) de mères atteintes d'un SFM dans les cohortes de jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ (Buskila et coll., 1993 ; Vandvik et Forseth, 1994 ; Roizenblatt et coll., 1997 ; Libby et Glenwick, 2010). Une seule étude, réalisée par Kashikar-Zuck et coll., a comparé le pourcentage de mères avec SFM au sein d'une population d'enfants avec un diagnostic de SFMJ ($n = 47$) comparée à une population de témoins ($n = 46$; Kashikar-Zuck et coll., 2008b). Les auteurs observent un taux plus important de mères atteintes d'un SFM dans le groupe SFMJ que dans le groupe témoin (24,3 % vs 5,7 %) ; par ailleurs, les mères d'adolescents diagnostiqués comme atteints d'un SFMJ se décrivent comme ayant présenté deux fois plus de douleurs ayant nécessité un traitement et plus de symptômes dépressifs que les mères des témoins. L'hypothèse d'une prédisposition génétique est possible, mais non encore validée à ce jour (Buskila et coll., 2005) (voir également les chapitres « Épidémiologie du syndrome fibromyalgique » et « Neurobiologie de la douleur chronique dans la fibromyalgie et biomarqueurs »).

En 2015, Wilson et Fales publient une étude comparant 58 parents atteints de douleurs chroniques (DC) et ayant un enfant entre 11 et 15 ans à 72 parents sains (Wilson et Fales, 2015). Les patients atteints de DC sont

sélectionnés via le web ou des prospectus distribués à des centres de douleurs ou aux praticiens suivant des patients adultes atteints de SFM. Les contrôles sont recrutés via le site web de l'université. Chaque participant répond à des questionnaires concernant leur douleur, leur niveau socio-économique, la présence d'une douleur chez leur enfant et ses caractéristiques. La réaction des parents à la douleur de leur enfant était aussi analysée via des questionnaires. Pour les parents avec DC, une brève entrevue était réalisée afin de recueillir des informations concernant leur parentalité. Au sein du groupe de parents avec DC, 39 % étaient atteints d'un SFM, et le nombre d'enfants avec des douleurs survenant plus d'une fois par semaine était supérieur à celui du groupe témoin (25,3 % vs 11,1 %). Concernant les caractéristiques sociodémographiques des parents, des différences ont été mises en évidence entre les deux groupes notamment au niveau de l'âge (41,6 ans chez les parents avec DC versus 44,6 ans en moyenne chez les contrôles), de leur niveau d'éducation et de leur revenu. De fait, le taux de parents au chômage ou handicapés était plus élevé dans le groupe avec DC, avec respectivement 12,5 % de parents au chômage contre 2,8 % dans le groupe contrôle, et 16,1 % de parents avec handicap contre 0 % dans le groupe contrôle. En ce qui concerne la parentalité, les parents du groupe avec DC cautionnent davantage la douleur chez leurs adolescents et sont donc plus susceptibles de dramatiser et de réagir avec des comportements plus protecteurs (Wilson et Fales, 2015).

Outre la réaction des parents à la douleur, un dysfonctionnement familial plus global semble plus prégnant chez les familles d'adolescents atteints de SFMJ que chez les parents d'adolescents avec AJI. Conte et coll. ont comparé le fonctionnement familial au sein de 3 groupes de 16 adolescents : un groupe SFMJ, un groupe AJI et un groupe sain (Conte et coll., 2003). Les parents du groupe SFMJ ont montré des niveaux plus élevés d'anxiété et de symptômes dépressifs (questionnaire *Children's Depression Inventory*) ainsi qu'un ajustement psychologique en général plus faible comparativement aux parents du groupe AJI et aux parents du groupe de témoins sains. Cependant ces différences ne sont pas retrouvées dans l'étude de Reid et coll., qui analyse les interactions parent-enfant dans trois groupes (SFMJ, arthrite rhumatoïde juvénile, et contrôles non douloureux) lors d'une tâche de douleur expérimentale (Reid et coll., 1997). Aucune étude ne permet de savoir si le contexte familial résulte d'un mécanisme d'adaptation mis en place pour faire face à un enfant atteint de douleurs chroniques ou s'il est un élément facilitateur du développement de ces douleurs chroniques.

Un antécédent de traumatisme

Les données disponibles concernant le rôle d'abus physiques et/ou sexuels comme facteur de risque de développer un SFMJ sont contradictoires, tout comme celles réalisées chez l'adulte. Entre 1982 et 1990, Malleson et coll. ont cherché de façon rétrospective certains facteurs psychosociaux dans les dossiers de 81 jeunes atteints de douleurs musculo-squelettiques idiopathiques, dont 35 répondaient aux critères de SFMJ selon Yunus et Masi (11,5 ans en moyenne au diagnostic) (Malleson et coll., 1992). De nombreux patients avaient des facteurs « de stress » selon les auteurs, tels qu'une famille monoparentale (28 %), des difficultés d'apprentissage (29 %), ou, plus grave, des antécédents d'abus sexuels (9 %).

En 2005, Seng et coll. ont repris les caractéristiques démographiques de patientes (0-17 ans) ayant eu un diagnostic de trouble de stress post-traumatique (TSPT) incluses dans un registre d'assurance maladie réalisé entre 1994 et 1997 dans le Michigan (Seng et coll., 2005). Ces patientes ont été divisées en fonction de leur âge (enfants < 9 ans, adolescents 9-17 ans et adultes > 17 ans) et ont été comparées à un groupe contrôle apparié sur le sexe et l'âge, tiré au hasard et n'ayant pas eu de diagnostic de TSPT. Mille vingt-cinq adolescents (12,8 ans en moyenne) et 647 enfants (4,8 ans en moyenne) avec TPST ont ainsi été identifiés. Une association entre la présence d'un TPST et le développement d'une autre maladie telle que la « fibromyalgie » a été recherchée. Le terme « fibromyalgie » n'est pas explicité dans l'article : il correspond à une requête par codage où chaque information est répertoriée sous la forme d'un code selon une classification mise au point par des systèmes d'assurances maladie. Le rôle prédictif du TPST dans la survenue d'une « fibromyalgie » n'a pu être établi dans cette étude, et ceci quel que soit l'âge.

Kashikar-Zuck et coll. ont étudié à l'aide d'auto-questionnaires les antécédents d'abus sexuel ou physique dans l'enfance au sein de leur cohorte SFMJ devenue adulte (91 personnes âgées de 19 à 27 ans) *vs* 30 témoins (Cunningham et coll., 2015). Un abus sexuel dans l'enfance est retrouvé dans 15,4 % des cas contre 0 % chez les témoins, et un abus physique dans 6,6 % des cas contre 0 %. Ces mêmes éléments ont à nouveau été étudiés en 2017 par la même équipe (Nelson et coll., 2017). Cette fois, 86 patients diagnostiqués dans l'enfance comme atteints de SFMJ et devenus adultes, *vs* 24 témoins âgés de 23 ans en moyenne, ont été interrogés sur un antécédent de traumatisme (abus sexuel, abus physique entre autres) et/ou de TSPT lors d'une consultation. Dans cette population, ils retrouvent 11,2 % d'abus sexuel *vs* 14,8 % dans la population générale, et 14,7 % d'abus physique *vs* 8 % dans la population générale. Ces résultats restent néanmoins discutables pour au moins deux raisons :

- 1) ce sont des données rétrospectives donc sujettes au biais de mémorisation ;
- 2) la population étudiée est petite avec des patients potentiellement communs entre les deux études, ce point n'étant pas clairement évoqué par les auteurs.

La présence de troubles du sommeil

En plus de la douleur, les symptômes couramment rapportés dans le SFM sont un sommeil non réparateur et de la fatigue. Une seule étude a analysé le sommeil par polysomnographie chez 16 enfants et adolescents ($15 \pm 2,6$ ans) diagnostiqués comme atteints de SFMJ et a mis en évidence des troubles du sommeil comparés à des contrôles (14) avec un temps de sommeil plus court (364 ± 70 min contre 406 ± 24 min), une efficacité moindre (80 ± 14 % contre 92 ± 4 %), une latence (43 ± 55 min contre 8 ± 6 min), et une durée d'éveil plus longue (12 ± 10 % de la période de temps de sommeil contre 6 ± 3) et la présence d'ondes lentes dont le caractère pathologique n'a pas été démontré (Tayag-Kier et coll., 2000).

Les autres études sont rétrospectives et sont basées sur des questionnaires de qualité de sommeil auto-déclarés incluant des questions telles que « dormez-vous bien : oui ou non ? » ; « êtes-vous fatigué au réveil ? » ; « vous réveillez-vous souvent la nuit ? » (Siegel et coll., 1998 ; Cheng et coll., 2005 ; Eraso et coll., 2007). Ces études sont donc essentiellement descriptives et posent plusieurs questions dont celle de la définition du trouble du sommeil et de leur origine. En effet, aucun questionnaire validé dans les troubles du sommeil n'a été utilisé. Nous avons donc exclu ces études de notre analyse vu leur faible qualité méthodologique avec effectifs faibles. Notons cependant que la plupart des adolescents douloureux chroniques ont des troubles du sommeil (Valrie et coll., 2013). Comme chez les adultes le lien de cause à effet ne peut être déterminé (Evans et coll., 2017 ; Pavlova et coll., 2017) (voir également le chapitre « Perturbations du sommeil et troubles psychiatriques dans le syndrome fibromyalgique »).

Un déconditionnement à l'effort

Kashikar-Zuck et coll. ont étudié la marche chez 17 patients de leur cohorte comparés à 14 camarades de classes sains (Sil et coll., 2015). Des troubles de la marche ont été mis en évidence avec des patients ayant des plus petites foulées et une diminution de la force musculaire au niveau du genou et des hanches. Enfin, les patients rapportent plus de douleur et de peur du mouvement que les contrôles. Une étude multicentrique mexicaine de la fonction cardiaque chez 25 adolescents (11-17 ans, 18 jeunes filles) diagnostiqués

comme atteints d'un SFMJ d'après les critères ACR 2010, comparés à 25 contrôles sains appariés en âge et genre, a mis en évidence une diminution de la fréquence cardiaque de recouvrement et une diminution de la tolérance et de la capacité cardiaque en faveur d'un déconditionnement à l'effort (Maia et coll., 2016). Les auteurs de ces études suggèrent ainsi l'existence d'un cercle vicieux dans la forme juvénile de SFM similaire à celui évoqué chez l'adulte avec un déconditionnement à l'effort à l'origine d'une peur du mouvement qui aboutit à des conduites d'évitement aggravant alors la condition physique, ce qui emporte le patient dans une spirale négative favorisant la pérennité de la douleur chronique. Il est important de noter que les effectifs faibles dans ces études ne permettent pas de généraliser.

Syndromes associés au syndrome fibromyalgique juvénile : facteurs d'induction, d'aggravation ou de concomitance ?

Tout comme chez l'adulte, le SFMJ peut être concomitant à d'autres syndromes ou maladies (voir chapitre « Critères diagnostiques, diagnostics différentiels, comorbidités et sous-groupes »). Peu de données sont disponibles dans la population pédiatrique nommée SFMJ. Quatre pathologies ont été spécifiquement étudiées dans le SFMJ : la maladie cœliaque, les troubles du comportement alimentaire (TCA), la fièvre méditerranéenne familiale et les douleurs abdominales récurrentes.

La maladie cœliaque a été par certains auteurs décrite comme un facteur favorisant un SFMJ (Rakel, 2012). L'hypothèse avancée est que la maladie cœliaque, par le biais du mécanisme de la carence en vitamine D, pourrait provoquer des symptômes imitant la FM (Goldman et Ausiello, 2007). Cette association est en fait non démontrée. En 2011, Taubman et coll. ont étudié la fréquence de la maladie cœliaque chez 50 patients âgés de 12 à 17 ans diagnostiqués comme atteints d'un SFMJ selon les critères ACR 1990 dans l'hypothèse d'une maladie sub-clinique à l'origine du développement de la SFMJ. Un seul patient avait des anticorps anti-transglutaminases et donc une maladie cœliaque, réfutant cette association (Taubman et coll., 2011).

Plusieurs études menées chez des adultes atteints d'un SFM rapportent une augmentation du taux d'indice de masse corporelle (IMC) ou de troubles métaboliques chez ces patients par rapport à la population générale (Yunus et coll., 2002 ; Okifuji et coll., 2009 ; Ursini et coll., 2011). Une seule étude explorant cette question a été réalisée chez le jeune (da Silva et coll., 2012). Le poids, la taille, l'impédancemétrie, les *ingesta* sur 24 h et les résultats du questionnaire *KEDS score* ont été analysés chez 23 adolescentes (10,2 à

19,9 ans) diagnostiquées comme atteintes de SFMJ (temps médian au diagnostic de 13,5 mois) *vs* 23 contrôles appariés sur le sexe, l'âge et le stade pubertaire. Aucune différence significative n'a été mise en évidence entre ces deux populations concernant l'IMC, le pourcentage de masse grasse, les *ingesta* et le comportement alimentaire. La petite taille de la population pédiatrique étudiée ici ne permet cependant pas d'affirmer ou d'infirmier cette absence d'association.

La concomitance d'un SFM à une maladie rhumatismale chronique est bien décrite chez l'adulte mais peu de données sont disponibles sur cette question dans la littérature pédiatrique. Une seule étude explorant une pathologie inflammatoire concomitante à la SFMJ a été identifiée et concerne la fièvre méditerranéenne familiale (FMF). Deux études indépendantes turques ont exploré cette association et trouvent des résultats opposés. L'une faite par Alayli et coll. retrouve 22 % de patients répondant aux critères Yunus et Masi pour le diagnostic de SFMJ parmi 90 enfants avec FMF *vs* 3 % dans la population contrôle (60 enfants appariés sur l'âge et le sexe) (Alayli et coll., 2011). La seconde étude menée par Kasapçopur et coll. trouve 1,8 % de patients répondant aux critères ACR 1990 de SFMJ parmi 108 patients atteints de FMF, un taux similaire à la population contrôle (Kasapçopur et coll., 2004). Ces résultats contradictoires peuvent être liés à la différence des critères utilisés pour le SFMJ. À noter que nous n'avons pas identifié d'étude investiguant l'association possible entre spondylarthrite de l'adolescent et « SFMJ » alors que cette situation est fréquente en pratique clinique. À ce jour, il n'y a donc pas assez d'études pour conclure à une prédisposition des patients avec SFMJ à développer une maladie rhumatismale chronique et *vice versa*.

D'autres syndromes de douleur fonctionnelle ont été étudiés. L'association d'un SFMJ aux douleurs abdominales récurrentes fonctionnelles a fait l'objet d'une étude (Alfvén, 2012). Sur 47 jeunes âgés de 6 à 17 ans suivis pour douleurs abdominales récurrentes, 8 étaient diagnostiqués comme atteints de SFM selon les critères ACR 1990 avec un nombre significatif de points sensibles mais en partie différents de ceux de la FMJ concernant leur localisation.

Enfin l'hypermobilité a également été décrite comme potentiellement associée au SFMJ, et *vice-versa*, comme discuté plus haut.

Retentissement du syndrome fibromyalgique juvénile sur le jeune

Le SFMJ a un retentissement sur l'estime de soi tout comme chez l'adulte et sur la scolarité avec un absentéisme scolaire pouvant aboutir dans certains cas à une déscolarisation complète.

Parcours scolaire

Un taux important d'absentéisme dans des cohortes SFMJ ou AJI est rapporté pour la première fois par Reid en 1997 avec 18 jours d'absence sur 12 mois (Reid et coll., 1997). En 2002, Kashikar-Zuck et coll. trouvent un taux moyen de 5,3 jours d'absence par mois dans leur cohorte SFMJ *versus* 3,73 chez les adolescents avec lombalgies chroniques (Kashikar-Zuck et coll., 2002). Afin de mieux évaluer cet aspect, cette dernière équipe reprend leur cohorte pour recenser le taux d'absentéisme scolaire chez 102 adolescents (11-18 ans) à l'aide de données déclaratives fournies par les parents et des registres scolaires des lycées et collèges fréquentés (Kashikar-Zuck et coll., 2010b). Les données ont été comparées à celles d'enfants contrôles du même État. Un taux d'absentéisme moyen de 3 jours par mois a été mis en évidence dans la cohorte SFMJ avec en moyenne un total de 27 jours d'absence sur l'année scolaire contre 9 dans la population générale. Treize patients (12,7 %) suivaient une scolarité à domicile contre 2,2 % dans la population générale. Les patients ont été comparés en fonction de leur mode de scolarisation (domicile ou non). Aucune différence n'a été retrouvée tant sur le plan de la douleur, des antécédents familiaux, du score de fonctionnement et des troubles anxieux ou dépressifs. Aucune étude ne s'est intéressée à la cause précise (douleur, fatigue, sommeil...) de l'absentéisme scolaire des patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ.

Estime de soi

Kashikar-Zuck et coll. ont étudié le fonctionnement social de leurs patients avec SFMJ. En 2007, ils évaluent les interactions sociales à l'école. La popularité de 55 adolescents diagnostiqués comme atteints de SFMJ est étudiée à l'aide de questionnaires distribués aux patients, aux camarades de classe et aux professeurs (Kashikar-Zuck et coll., 2007). Les jeunes atteints d'un SFMJ sont décrits comme moins agressifs et plus sensibles par leurs professeurs, et moins populaires par leurs pairs. Le retentissement sur l'estime de soi est le plus marqué avec des adolescents qui se perçoivent

comme trop sensibles et isolés, impopulaires, non sympathiques et non éligibles à une relation d'amitié.

État psychologique et fonctionnement social

Une altération des scores de fonctionnement global (*functional disability index* ou FDI) et de la qualité de vie a été décrite chez les jeunes diagnostiqués comme atteints d'un SFMJ dans plusieurs études menées par Kashikar-Zuck et coll. (Kashikar-Zuck et coll., 2002 ; Kashikar-Zuck et coll., 2008b ; Kashikar-Zuck et coll., 2010c ; Kashikar-Zuck et coll., 2013b).

Quelques études explorent l'impact psychologique du SFMJ et des facteurs pouvant être associés à une incapacité fonctionnelle chez les jeunes (voir aussi le chapitre « Dimension psychologique du syndrome fibromyalgique »). Il semble que l'impact fonctionnel de la douleur soit très important chez les patients avec SFMJ par rapport à d'autres pathologies chroniques.

Conte et coll. ont comparé l'ajustement psychologique, l'adaptation et l'incapacité fonctionnelle chez des jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ (11 filles et 5 garçons, 7,4 à 17,7 ans) ou d'AJI (10 filles et 6 garçons, 8,4 à 17,8 ans) *versus* des sujets sains (Conte et coll., 2003). Les patients atteints de SFMJ avaient une perception et un score d'intensité (échelle visuelle analogique) de la douleur plus importants que les patients atteints d'AJI. Il en était de même pour la fatigue et l'incapacité fonctionnelle avec des niveaux plus élevés dans le groupe SFMJ. En revanche, aucune différence significative n'a été notée en ce qui concerne l'adaptation psychologique à la douleur dans les 3 groupes. Fraga et coll. retrouvent une augmentation significative des scores de perception de la douleur associée à une diminution significative des scores de stratégie d'adaptation chez les 50 patients atteints de SFMJ *versus* les 50 patients AJI et les contrôles sains (8 à 18 ans dans les deux groupes) (Fraga et coll., 2018).

Une des hypothèses pour expliquer le retentissement fonctionnel du SFMJ chez les patients qui sont diagnostiqués comme atteints de ce syndrome serait un défaut des stratégies d'adaptation qu'ils mettent en place. En effet, selon Schanberg et coll., il existe un lien entre le type de stratégies d'adaptation mises en place et l'intensité de la douleur, le handicap et la détresse psychologique (Schanberg et coll., 1996). Afin d'expliquer ce lien, ce travail évoque l'hypothèse de changement de stratégies d'adaptation face à la douleur chez les adolescents atteints d'un SFMJ en se référant à une étude faite sur des patients pédiatriques drépanocytaires comparés aux adultes (Gil et coll., 1993). Ces fluctuations de stratégies d'adaptation perçues à l'adolescence

seraient liées à une augmentation de pensées négatives qui pourraient être la cause d'un tel dysfonctionnement au quotidien. Ainsi, on observe chez ces patients des comportements de malades, des consultations médicales et un absentéisme scolaire plus fréquents que chez ceux présentant d'autres types de douleur chronique ou les contrôles sains (Liphaus et Lucia, 2001 ; Conte et coll., 2003 ; Kashikar-Zuck et coll., 2010c). Ils mobiliseraient davantage de stratégies d'évitement dans les situations aversives que les sujets contrôles, pattern comportemental retrouvé chez leurs parents (Reid et coll., 1997). Cette hypothèse suggère que ces patients pourraient bénéficier de thérapies cognitivo-comportementales (TCC) conçues pour accroître la perception du contrôle de la douleur et diminuer les cognitions négatives liées à la douleur. Une intervention au cours de l'adolescence pourrait faciliter l'apprentissage de stratégies d'adaptation efficaces avant que des schémas d'adaptation inadaptés ne se développent au risque d'aggraver le retentissement fonctionnel (Schanberg et coll., 1996).

Prise en charge du syndrome fibromyalgique juvénile

Le SFMJ est comme celui de l'adulte un syndrome complexe qui associe de multiples symptômes différents d'un individu à l'autre, avec un impact fonctionnel variable. Pour cette raison, une approche pluridisciplinaire adaptée aux besoins du patient comme pratiquée pour les douleurs chroniques, est essentielle pour une prise en charge adéquate.

Traitement pharmacologique

À ce jour, peu de travaux ont exploré la prise en charge médicamenteuse dans le SFMJ et aucun traitement pharmacologique n'a fait la preuve de son efficacité. Contrairement aux SFM chez l'adulte, aucun médicament n'a été approuvé en Europe ou aux États-Unis (voir également le chapitre « Prise en charge médicamenteuse du syndrome fibromyalgique »).

En 2013, Kashikar-Zuck et coll. ont exploré tous les traitements dits conventionnels pris au cours des deux dernières années par 110 jeunes patients âgés de 14 à 25 ans (moyenne de 19 ans) interrogés au moins deux ans après le diagnostic initial, à l'aide d'un formulaire internet (Verkamp et coll., 2013). Dans ce formulaire, le ressenti du patient sur l'efficacité du médicament était aussi renseigné. Les médicaments les plus utilisés étaient les antidépresseurs (n = 37), les anticonvulsivants (n = 15), les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS, n = 14) et les antalgiques opioïdes (n = 12). Dans une moindre

mesure, les patients avaient pris des myorelaxants, des antipsychotiques ou anxiolytiques et des antimigraineux. Ces médicaments étaient rapportés comme efficaces par les patients dans 50 % des cas sauf pour les anticonvulsivants qui avaient un taux d'efficacité plus faible (30 %). Les opioïdes étaient décrits comme efficaces à 70 % par les patients. Ces résultats reflètent le ressenti d'un nombre restreint de patients et ne sont pas en accord avec les résultats des études d'évaluation des traitements médicamenteux analysés ci-dessous. Ils doivent donc être considérés comme une autoconsommation de médicaments non recommandés.

Antalgiques et AINS

Les antalgiques classés de niveau 1 par l'OMS (paracétamol et AINS) sont les antalgiques oraux les plus utilisés en première intention car en vente libre en pharmacie. Aucune étude contrôlée n'a été réalisée sur l'effet des AINS dans le SFMJ. Une étude de cohorte menée en 1991 sur 15 enfants diagnostiqués comme atteints de SFMJ, suivis par un rhumatologue de ville sur 2 ans, a rapporté une inefficacité des AINS (Romano, 1991).

Les anticonvulsivants

Les gabapentinoïdes, tels que la prégabaline et la gabapentine, sont des anti-épileptiques utilisés dans les douleurs neuropathiques centrales qui ont reçu une autorisation de mise sur le marché avec comme indication le SFM, uniquement chez l'adulte, par la *Food and Drug Administration* (FDA) (Macfarlane et coll., 2017).

L'évaluation de l'efficacité de la prégabaline dans le SFMJ a été menée par une équipe, dont certains membres reçoivent des subventions de recherche et des compensations financières pour des interventions orales de la part de l'industriel commercialisant cette molécule (Arnold et coll., 2016 ; Arnold et coll., 2018). Le schéma de l'étude menée en 2016 était un essai multicentrique (36 centres de 4 pays) contrôlé randomisé en double aveugle *versus* placebo mené sur 15 semaines, suivi d'une étude d'extension en ouvert sur 6 mois. Cent sept patients (12 à 17 ans) diagnostiqués comme atteints de SFMJ selon les critères de Yunus et Masi ou ACR 1990 ont été inclus, et 80 ont participé à l'ensemble de l'étude. Lors de la première phase de l'étude (15 semaines), les patients recevaient une dose croissante de prégabaline (75 mg/j jusqu'à 450 mg/j) sur 3 semaines selon l'appréciation du clinicien puis la dose était maintenue stable pendant 12 semaines. Celle-ci pouvait être à nouveau ajustée pendant la phase en ouvert. Tous les autres antalgiques devaient être arrêtés avant l'inclusion et seul l'acétaminophène (paracétamol) était toléré pendant l'étude. L'intensité de la douleur (échelle de

10) était évaluée 2 fois/j (matin et soir) par le patient et l'information collectée toutes les 24 h. L'objectif principal de l'étude était de déterminer s'il existait une différence entre le score moyen de douleur à J 0 et à 15 semaines entre les deux groupes (avec traitement ou sous placebo). Aucune amélioration statistiquement significative du score moyen de la douleur n'a été observée entre les deux groupes entre J 0 et 15 semaines (prégabaline *vs* placebo) avec une diminution supérieure ou égale à 30 % de la douleur identique dans les deux groupes (33,3 % *versus* 31,4 %). Les résultats d'efficacité secondaire comprenaient l'étude du score de douleur moyen à chaque semaine entre les deux groupes. Dans ce cas, une diminution significative a été mise en évidence entre l'intensité moyenne de la douleur hebdomadaire dans le groupe prégabaline *vs* placebo lors de l'évaluation à 10 semaines ($p < 0,05$) et à 15 semaines ($p = 0,035$). Les effets secondaires les plus rapportés étaient des vertiges et des nausées. Un patient a présenté une dépression sévère. L'efficacité de la prégabaline n'a donc pas été démontrée dans cette unique étude chez l'adolescent.

Les mêmes auteurs ont colligé dans une méta-analyse les onze études publiées (10 chez l'adulte, dont la majorité réalisée par leur équipe), qui sont en faveur de l'efficacité, mais émettent des réserves sur l'emploi de prégabaline (non démontré efficace) chez l'adolescent (Arnold et coll., 2018).

Les antidépresseurs

Les antidépresseurs, notamment les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS), sont utilisés dans le SFMJ par l'équipe de Kashikar-Zuck (Verkamp et coll., 2013). Cependant, seule l'efficacité du milnacipran (ISRS) a fait l'objet d'une évaluation chez les enfants et adolescents (Arnold et coll., 2015). Les patients (13-17 ans) recevaient du milnacipran (à la dose de 50 mg, 75 mg ou 100 mg/j) pendant 8 semaines, puis une étude de sevrage randomisée en double aveugle contrôlée (1:2) avec placebo était réalisée chez les patients répondeurs lors de cette première phase (> 50 % d'amélioration de la douleur) sur 8 semaines. Enfin, tous les patients pouvaient participer à la phase d'extension de traitement par milnacipran en ouvert sur 52 semaines. L'objectif principal de l'étude était de déterminer s'il y avait une perte d'efficacité lors du retrait du médicament dans le groupe traité comparé au groupe placebo. L'étude a dû être interrompue du fait de difficultés d'inclusion (20 patients dans la phase en double aveugle). Néanmoins, la phase ouverte de l'étude a mis en évidence une légère amélioration de la douleur (5,4/10 en moyenne *vs* 6,5/10), de la qualité de vie et du fonctionnement global chez les patients sous milnacipran avec une bonne tolérance. Cette étude n'a pas permis de conclure sur l'intérêt de l'utilisation ou non du milnacipran.

Les opioïdes

Aucune étude n'a été réalisée concernant l'utilisation des opioïdes dans le SFMJ. Cependant, ces derniers ne sont pas recommandés dans la prise en charge des SFM (Peng et coll., 2015) et les directives de l'*American Pain Society* (APS) recommandent que les analgésiques opioïdes soient utilisés avec prudence et après épuisement de toutes les autres options thérapeutiques. En effet, leur utilisation importante dans le cadre de douleurs chroniques non cancéreuses entre 1990 et 2010 aux États-Unis s'est accompagnée d'une augmentation d'incidents graves comme intoxications accidentelles, décès par overdose dû à un mésusage et d'un usage récréatif chez les adolescents avec dépendance à l'âge adulte (Rudd et coll., 2016 ; Gmuca et Sherry, 2017 ; McCabe et coll., 2018). Dans ce contexte, la non-utilisation des opioïdes dans la prise en charge de la douleur chronique chez l'enfant et l'adolescent est recommandée. Ce point est essentiel à la prévention de la dépendance, des intoxications, du mésusage et des décès possiblement causés par la prise d'opioïdes aussi bien chez les adolescents que chez les adultes (Gmuca et Sherry, 2017 ; voir également le chapitre « Prise en charge médicamenteuse du syndrome fibromyalgique »).

Autres médicaments

Un dysfonctionnement mitochondrial à l'origine d'un stress cellulaire oxydatif a été suggéré dans le SFM (Ozgocmen et coll., 2006). L'ubiquinol-10 (COQ10H2) est la forme réduite du coenzyme Q10 et agit comme antioxydant dans les mitochondries et dans les membranes lipidiques en piégeant directement les radicaux libres ou en association avec l' α -tocophérol (Yamamoto, 2005). Sur la base de ces données, une étude randomisée en double aveugle a été réalisée chez 10 enfants (14,7 ans en moyenne) diagnostiqués comme atteints de SFMJ selon les critères ACR 1990 (Miyamae et coll., 2013). Elle comportait 3 phases séquentielles en double aveugle : 1) traitement de 12 semaines avec du COQ10H2 à la dose de 100 mg/j, 2) traitement de 8 semaines avec du placebo, 3) traitement de 8 semaines avec du COQ10H2. L'intensité de la douleur, la qualité de vie et la fatigue étaient évaluées par le patient en présence d'un attaché de recherche clinique en utilisant l'échelle visuelle analogique (EVA) pour la douleur et l'échelle de fatigue de Chalder. Les résultats ne montrent aucune différence sur la douleur et les dommages oxydatifs tissulaires. En revanche, la fatigue générale et l'hypercholestérolémie semblent atténuées, mais ces résultats sont peu concluants vu la taille de la population testée (10 patients).

L'efficacité d'autres médicaments tels que les anti-migraineux et les myorelaxants n'ont jamais été étudiés dans la FMJ.

Traitements non pharmacologiques

La remise en activité et la psychothérapie ont une place importante dans la prise en charge du SFMJ, d'autant plus que les patients montrent un désintérêt pour les traitements conventionnels avec le temps (Verkamp et coll., 2013). À 2 ans d'évolution, seuls 2 patients sur 35 pratiquent de la physiothérapie, 25 patients sur 38 poursuivent une psychothérapie mais on observe *surtout* l'apparition de traitements non conventionnels tels que l'acupuncture, la chiropratique, les massages, les vitamines ou la naturopathie bien qu'aucune étude ne fasse état de l'efficacité de médecines alternatives dans le SFMJ.

Hygiène de sommeil

Fox et collaborateurs ont retrouvé une corrélation entre amélioration de la qualité du sommeil et diminution de la douleur chez 40 jeunes (10-18 ans) diagnostiqués comme atteints de SFMJ (Fox et coll., 1999). Hoffart et collaborateurs ont étudié la qualité du sommeil chez 20 patients (12-18 ans) avec douleurs musculo-squelettiques inclus dans un programme de réhabilitation sur 3 semaines (Hoffart et coll., 2016). Ces patients étaient évalués toutes les semaines pendant le programme et 1 mois après. L'actigraphie a montré une amélioration du nombre total de minutes endormies après la première semaine ($p = 0,02$) et à la fin du programme ($p = 0,03$), mais ce résultat n'est pas pérenne à 1 mois après l'arrêt ($p = 0,21$). Une amélioration était également rapportée pour la qualité du sommeil, la latence et la première phase du sommeil mais ces résultats n'étaient pas significatifs et non corrélés à l'actigraphie. Si rien ne peut être conclu de cette étude, une bonne hygiène du sommeil semble évidemment raisonnable.

Psychothérapies cognitivo-comportementales (TCC)

La TCC forme les patients à utiliser des stratégies cognitives et comportementales spécifiques pour faire face à leur douleur et réduire les handicaps secondaires à leur douleur. Elle comprend l'éducation des patients sur les mécanismes de la douleur, l'identification et la modification des pensées négatives liées à la douleur et l'entraînement aux stratégies de gestion du comportement (voir chapitre « Efficacité des accompagnements psychothérapeutiques des personnes présentant un syndrome fibromyalgique »).

Deux études menées par Kashikar-Zuck et coll. sur leur cohorte SFMJ, ont évalué l'efficacité de programmes de TCC. La première étude était une étude pilote menée sur 30 patients (Kashikar-Zuck et coll., 2005). Dans cette étude croisée, la TCC était comparée à un programme d'auto-surveillance sur 16 semaines avec deux groupes de patients suivant les deux prises en charge mais dans un ordre

inverse. Aucune différence significative n'a été mise en évidence. Cette équipe a mené une seconde étude randomisée contrôlée sur 114 patients comparant la TCC individuelle à un programme éducatif individualisé sur 8 semaines (1 séance par semaine) avec un suivi de 4 mois au décours (Kashikar-Zuck et coll., 2012). Cent patients âgés de 11 à 18 ans (inclus entre 2005 et 2009) ont terminé le suivi. L'incapacité fonctionnelle, l'intensité de la douleur et les symptômes dépressifs étaient évalués. Une amélioration de l'incapacité fonctionnelle et des symptômes dépressifs a été mise en évidence dans les deux groupes avec une tendance un peu plus marquée dans le groupe TCC mais de manière non significative. L'intensité de la douleur (évaluée par le patient à l'aide d'EVA) n'a quant à elle été que très peu diminuée (5,7 vs 5,8) par la TCC. Enfin, Kashikar-Zuck et coll. ont montré l'inefficacité des TCC dans la remise en mouvement des patients, pourtant essentielle dans la prise en charge de toute maladie rhumatismale (Kashikar-Zuck et coll., 2013a). Ces deux dernières études ne sont pas concluantes pour au moins deux raisons :

- l'action sur la douleur ne semble pas majeure alors que c'est un symptôme clé dans le SFMJ ;
- aucune comparaison statistique n'a été réalisée entre les deux groupes de traitements, ne permettant pas d'asseoir une amélioration significative comme souligné par la suite par Cohen et coll. (Cohen et coll., 2017).

Malgré ces résultats, il faut garder en mémoire que les thérapies psychologiques de type TCC sont démontrées efficaces chez l'adulte (voir également le chapitre « Efficacité des accompagnements psychothérapeutiques des personnes présentant un syndrome fibromyalgique »), et sont recommandées pour toutes formes de douleurs chroniques des adolescents (Eccleston et coll., 2014 ; Simons et Basch, 2016 ; Fisher et coll., 2018).

Activité physique adaptée et thérapies combinées

L'activité physique et l'exercice cardiovasculaire, en plus de l'ergothérapie et de la physiothérapie, sont des éléments clés du traitement des symptômes de la FM chez les jeunes comme chez les adultes (Gualano et coll., 2017) (voir également le chapitre « Activités physiques et thérapie multidisciplinaire dans le syndrome fibromyalgique »). On sait qu'augmenter l'activité physique adaptée chez les patients qui ont un rhumatisme inflammatoire a montré une amélioration sur les douleurs, la fatigue et la qualité de vie, cet effet ayant lui-même un bénéfice sur l'évolution du syndrome (Takken et coll., 2008). L'évaluation, le suivi et la lutte contre l'inactivité physique et les comportements sédentaires font maintenant partie intégrante de la prise en charge rhumatologique des patients en plus des traitements

conventionnels (Gualano et coll., 2017). Plusieurs études ont évalué l'effet de l'activité physique seule ou combinée à d'autres thérapies sur le SFMJ et peuvent être réparties en 3 groupes :

- programmes qui associent activité physique à TCC (Sherry et coll., 2015 ; Kashikar-Zuck et coll., 2016) ;
- programmes associant activité physique et psychothérapie (Stephens et coll., 2008 ; Olsen et coll., 2013) ;
- programme intensif d'activité physique (Stephens et coll., 2008).

Kashikar-Zuck et coll. ont développé un programme d'entraînement sur 8 semaines dédié aux adolescents : le *FIT teens*, qui vise à améliorer la TCC grâce à l'intégration d'exercices musculaires (Kashikar-Zuck et coll., 2016). Ces exercices ont été conçus à partir des faiblesses musculaires mises en évidence lors de leur étude de la marche chez les patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ (Kashikar-Zuck et coll., 2010a). Ce programme a été validé sur plusieurs études pilotes. Dans la première étude, il consistait en des sessions collectives de 60 minutes (30 minutes de TCC et 30 minutes d'exercice musculaire) à raison d'une fois par semaine. La tolérance et la faisabilité du programme ont été initialement testées sur 11 adolescentes de 12 à 18 ans puis le temps et le type d'exercice ont été progressivement adaptés dans les études ultérieures (Kashikar-Zuck et coll., 2016 ; Tran et coll., 2017 ; Kashikar-Zuck et coll., 2018). L'évaluation avant et après le programme *FIT teens* (avec modification des exercices réalisés et un allongement des sessions à 90 minutes) menée chez 22 patients (12-18 ans) montre une amélioration significative des capacités physiques, de la qualité de vie et une diminution de l'incapacité fonctionnelle et de la peur du mouvement (Tran et coll., 2017). Récemment, le programme *FIT teens* a été comparé à la TCC seule chez 36 patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ (12-18 ans). L'intensité de la douleur (évaluée à l'aide d'EVA) et l'incapacité étaient mesurées avant et après le programme puis à 3 mois. Une diminution significative de la douleur a été mise en évidence dans le groupe *FIT teens* à la fin du programme et à 3 mois. Une amélioration de l'incapacité fonctionnelle est visible à la fin du traitement dans le groupe *FIT teens* comparé au groupe TCC, mais elle n'est plus significative à 3 mois (Kashikar-Zuck et coll., 2018).

Deux autres équipes ont montré une amélioration des douleurs perçues et une diminution de l'incapacité fonctionnelle avec des programmes associant activité physique et TCC. Olsen et coll. ont testé un programme de 4 semaines associant de l'activité physique de type aérobie, une TCC, de la musicothérapie et des conseils d'hygiène sur le sommeil (Olsen et coll.,

2013). Sherry et coll. ont quant à eux mis au point un programme plus intense associant activité physique (marche, montée d'escalier, squats, activités d'endurance, danse... 5 à 6 heures par jour) à des séances de TCC d'au moins 4 heures par semaine (Sherry et coll., 2015). Soixante-quatre enfants ont suivi le programme pendant en moyenne 23 jours (la durée était adaptée à l'état du patient) et étaient évalués avant, à la fin et 1 an après traitement. À la fin et à un an d'évolution, les auteurs retrouvent une diminution de la douleur ($p < 0,05$) avec une meilleure qualité de vie et un meilleur fonctionnement scolaire ($p < 0,05$).

Une équipe canadienne a comparé l'effet de séances d'exercices aérobie au qiqong, un art martial chinois sollicitant moins la musculature (respectivement 14 et 16 patients) (Stephens et coll., 2008). Dans leur étude, ils retrouvent une amélioration significative de la condition physique et une diminution de l'intensité de la douleur à la fin des 12 semaines pour les deux activités. L'ensemble de ces études souligne l'importance d'une activité physique plutôt intensive, et montre qu'aucune exacerbation des symptômes n'est retrouvée suite à ces programmes.

Recommandations thérapeutiques disponibles

En résumé, toutes les études portant sur le traitement du SFMJ, à l'exception d'une, ont été réalisées aux États-Unis. Si elles sont peu concluantes entre autres à cause de la taille des échantillons étudiés, on peut néanmoins retenir une efficacité faible ou nulle des thérapeutiques pharmacologiques et la nécessité d'une prise en charge basée sur la remise en activité des patients avec SFMJ comme chez l'adulte (Thieme et coll., 2017).

Des recommandations américaines spécifiques à la forme juvénile ont été publiées en 2017 : les auteurs préconisent de ne pas utiliser de médicaments, de restreindre les consultations et d'associer une prise en charge incluant physiothérapie et psychothérapie (Gmuca et Sherry, 2017). En Europe, un groupe de travail pluridisciplinaire allemand a également publié par deux fois des recommandations sur les « *so-called* » SFMJ, qui corroborent l'analyse des publications réalisée ici (Zernikow et coll., 2012a ; Draheim et coll., 2017). Ce groupe préconise de :

- s'abstenir d'utiliser les médicaments antalgiques, et restreindre les médicaments aux comorbidités associées (dépression par exemple) ;
- prévoir une éducation du patient et de sa famille ;
- privilégier une psychothérapie fondée sur les preuves comme celles développées au sein des thérapies antidouleur multimodales ;

- réserver la TCC à certains jeunes, notamment les plus fragiles ;
- instaurer une prise en charge par un kinésithérapeute et/ou un ergothérapeute.

Évolution du syndrome fibromyalgique juvénile

L'évolution du SFMJ a été étudiée mais les résultats sont très variables selon les études, allant de 73 % de guérison à 0 % (tableau 16.VII).

L'étude la plus favorable est celle de Buskila et coll. menée en Israël, qui décrit la guérison de 11 patients diagnostiqués comme atteints de SFMJ sur 15 à 30 mois d'évolution (Buskila et coll., 1995). Une équipe espagnole (Calvo et coll., 1999) a rapporté une évolution favorable dans 68 % des cas à 48 mois (Eraso et coll., 2007). Ces études sont cependant anciennes. Les études les plus pessimistes sont celles des équipes américaines avec 0 à 20 % de guérison malgré un suivi qui peut aller jusqu'à 8 ans. Ainsi l'équipe de Kashikar-Zuck trouve un taux de guérison de 20 % chez 48 jeunes à 3,6 ans en 2010 (Kashikar-Zuck et coll., 2010c), de 15 % chez 94 jeunes à 5,9 ans en 2014 avec 34 % de jeunes améliorés n'ayant plus tous les critères (Kashikar-Zuck et coll., 2014), et de 0 % chez 91 jeunes à 2 ans en 2015 (même cohorte que précédemment étudiée plus en détail) avec cependant 48 % améliorés dits SFMJ subcliniques (Cunningham et coll., 2015). Siegel et coll. et Gedalia et coll. rapportent un taux de guérison de 0 % après un suivi moyen de 2,6 ans et 18,3 mois, respectivement, avec 60 % de patients améliorés dans la cohorte de 50 jeunes évaluée par Gedalia et coll. (Siegel et coll., 1998 ; Gedalia et coll., 2000).

De telles différences d'évolution sont difficiles à expliquer. On ne retrouve pas de différence de définition initiale : toutes utilisent les critères ACR 1990 pour redéfinir la FM à l'âge jeune adulte (entre 19 et 24 ans). À noter que les dysfonctionnements familiaux (familles « rigides ») contribuent à une évolution défavorable avec plus de symptômes dépressifs à l'âge adulte, dans une cohorte de 39 adolescents suivis à Cincinnati (Sil et coll., 2013). La seule littérature qui soit contemporaine (publiée après les années 2000) est issue d'une même équipe qui a suivi une seule cohorte de patients, d'où des chiffres similaires. Dans cette cohorte de 91 jeunes, des troubles psychiatriques (anxiété et dépression) sont retrouvés fréquemment (70 %) à l'âge adulte (Cunningham et coll., 2015). Cependant la dernière étude publiée en 2019 par la même équipe donne des résultats plus favorables : elle reprend le suivi de la même cohorte de 116 jeunes diagnostiqués en moyenne à 15 ans (critères Yunus et Masi) réévalués à 19, 22, et 24 ans (n = 86), avec les

Tableau 16.VII : Études portant sur l'évolution du SFMJ

Référence	N	Lieu	Évaluation à	Outil	SFMJ (n ou %)	Guéris (n)
Buskila et coll., 1995	15	Israël	30 mois	ACR 1990	4/15	73 % (11)
Siegel et coll., 1998	45	New York	1 mois-7,6 ans (moyenne : 2,6 ans)	Échelle 0-10 Enquête de suivi (par téléphone pour 33)	100 %	0
Mikkelsen, 1999	16	Finlande	1 an	Questionnaire Examen (ACR 1990)	4/16	19 % (3). Neuf ont des douleurs intermittentes
Calvo et coll., 1999 dans Eraso et coll., 2007	22	Espagne	48 mois	NC	NC	68,2 % (15)
Gedalia et coll., 2000	50	Nouvelle-Orléans	18,3 mois	ACR 1990	20/50	0 ; 60 % sont améliorés
Kashikar-Zuck et coll., 2010c	48	Cincinnati	3 ans	Y&M	60 %	< 20 %
Kashikar-Zuck et coll., 2014	94	Cincinnati	5,9 ans en moyenne	Examen avec points sensibles (ACR 1990 et 2010)	52 %	15 % ; 34 % sont améliorés mais gardent des symptômes (FM sub-clinique*)
Cunningham et coll., 2015**	91	Cincinnati	Suivi cohorte 2014 sur 2 ans	ACR 1990	51 %	0 ; 48 % (44) sont améliorés mais gardent des symptômes (FM sub-clinique)
Kashikar-Zuck et coll., 2019	86	Cincinnati	Suivi cohorte sur 8 ans	ACR 2010	58 %	0 ; 42 % sont améliorés mais gardent des symptômes

NC : non connu ; Y&M : Yunus et Masi. * La « FM subclinique » correspond pour ces auteurs à des patients ne répondant plus à tous les critères de FM mais ayant toujours des douleurs avec au moins 1 signe cardinal parmi les 3 : fatigue, troubles du sommeil et troubles cognitifs. ** Cette étude a été réalisée à partir des patients de l'échantillon rapporté en 2014 (Kashikar-Zuck et coll., 2014). Parmi les 91 patients, tous ont été classés SFMJ ou SFMJ subclinique. En 2019, aucun n'avait guéri mais 42 % étaient améliorés.

critères diagnostiques ACR 2010 (Kashikar-Zuck et coll., 2019). À 8 ans de suivi, seulement 58 % des jeunes adultes répondent encore aux critères ACR 2010. Les autres ont encore des symptômes de l'ordre de douleurs légères ou modérées, de la fatigue, des troubles du sommeil, mais pas à un degré suffisant pour remplir les critères diagnostiques. Au final, il est difficile de conclure sur l'évolution des jeunes identifiés comme SFMJ dans la littérature actuelle du fait de cette grande disparité de résultats. Le taux

d'amélioration semble cependant globalement important, même si la disparition totale des symptômes semble rare.

Comparaison du tableau clinique « fibromyalgie juvénile » aux autres douleurs chroniques musculo-squelettiques

Au terme de cette analyse bibliographique du SFMJ, il est important de soulever la question de la pertinence de différencier dans la population pédiatrique un syndrome fibromyalgique juvénile des douleurs musculo-squelettiques (sans support lésionnel), diffuses ou multi-sites. Ce point fait débat et peut se décliner en plusieurs points.

Y a-t-il des différences entre jeunes atteints de douleurs chroniques diffuses (ou étendues) ou de douleurs musculo-squelettiques plus ou moins inexpliquées et ceux atteints de « syndrome fibromyalgique juvénile » dans la littérature ?

Concernant les caractéristiques des douleurs. Plusieurs articles parlent de douleurs musculo-squelettiques diffuses sans évoquer clairement le terme de SFMJ. D'autres rapportent l'épidémiologie et le devenir de jeunes atteints de douleurs rachidiennes (en particulier lombaires ou cervicales) et de douleurs du membre supérieur ou du membre inférieur, sans utiliser des termes diagnostiques comme SFMJ, syndrome douloureux régional complexe, syndrome hypermobile, syndrome d'amplification douloureuse ou encore syndrome de fatigue chronique (Kamper et coll., 2016 ; Picavet et coll., 2016 ; Norris et coll., 2017). Il est possible que les jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ par les rares équipes qui publient à leur sujet soient les jeunes les plus sévèrement atteints des groupes souffrant de douleurs diffuses et répondant aux critères ACR 2010 (Egloff et coll., 2015). Ces critères sont en effet larges et peu spécifiques et sont susceptibles de sélectionner des jeunes avec des plaintes fonctionnelles diverses. En utilisant un score de sévérité, Wager et coll. montrent que les jeunes les plus douloureux ont aussi le plus de troubles psychologiques et de plaintes associées (Wager et coll., 2013).

Concernant les troubles du sommeil associés, ils se retrouvent dans toutes les douleurs chroniques des adolescents (Valrie et coll., 2013).

Concernant les facteurs psycho-sociaux : les éléments retrouvés chez les jeunes diagnostiqués comme atteints de SFMJ sont les mêmes que ceux retrouvés dans toutes les douleurs chroniques, en particulier les douleurs musculo-squelettiques,

le syndrome de fatigue chronique ou encore le syndrome hypermobile. Des styles parentaux anxieux ou autoritaires, des relations familiales conflictuelles ou désorganisées, un manque de cohésion familiale, une détresse psychosociale parentale et des antécédents parentaux de comportements douloureux, sont fréquemment retrouvés chez les adolescents douloureux chroniques (Lewandowski et coll., 2010 ; Palermo et coll., 2014 ; Skrove et coll., 2015 ; Goulart et coll., 2016 ; Huguet et coll., 2016 ; Stinson et coll., 2016 ; Norris et coll., 2017). Dans une étude menée sur 62 adolescents hospitalisés en psychiatrie, 52 % remplissait les critères SFMJ de Yunus et Masi (Lommel et coll., 2009).

Nombreux sont les éléments de vulnérabilité psychologique, familiale ou sociale qui peuvent conduire à l'apparition ou coexister avec un syndrome douloureux chronique (Zernikow et coll., 2012b ; Denk et coll., 2014 ; Palermo et coll., 2014). Les troubles psychologiques (anxiété, dépression) peuvent avoir précédé les douleurs chroniques (Tegethoff et coll., 2015). Les antécédents d'abus sont aussi retrouvés (Gonzalez et coll., 2012). Le développement d'une douleur chronique, diffuse ou non, après un événement traumatisant est une donnée connue chez l'enfant et l'adolescent, comme en témoigne l'étude de Noël et coll. menée dans 2 centres américains de douleur chronique de l'adolescent. Dans cette étude, 95 adolescents avec douleur chronique (de localisations variées) sont comparés à 100 jeunes indemnes (Noel et coll., 2016). Les adolescents douloureux présentent plus de symptômes de TSPT (selon un auto-questionnaire validé pour évaluer les TSPT) que leurs pairs (32 % vs 8 %) et rapportent un nombre plus élevé d'évènements stressants. De même, un lien a été retrouvé entre la présence d'une douleur chronique et le nombre d'évènements traumatisants dans l'enfance (You et Meagher, 2018). Une étude neurophysiologique a établi une corrélation entre des antécédents de maltraitance dans la petite enfance et un seuil de douleur abaissé avec une sensibilisation centrale à l'âge adulte (You et Meagher, 2016).

Concernant l'absentéisme scolaire, les données du SFMJ sont comparables à celles des jeunes consultant pour douleur chronique. Ainsi dans l'étude de Zernikow et coll. (2012b), 27 % des 2 249 jeunes consultant pour douleur chronique manquaient 2 à 5 jours par mois et 27 % plus de 5 jours par mois.

Concernant le devenir : les cohortes de jeunes atteints de douleurs musculo-squelettiques ont un pronostic variable. Dans la littérature, il semblerait que les jeunes diagnostiqués SFMJ comportent une tendance à la chronicisation des symptômes jusqu'à l'âge adulte malgré leur prise en charge (Verkamp et coll., 2013 ; Banez et coll., 2014 ; Kashikar-Zuck et Ting, 2014 ; Kamper et coll., 2016). Quelques études se sont intéressées au devenir des douleurs

musculo-squelettiques diffuses. Mikkelsen et coll. (2008) rapportent une persistance de 30 % de douleurs chroniques diffuses à 1 an et à 4 ans d'évolution. La prise en charge intensive multimodale des situations les plus sévères de douleurs chroniques donne des résultats prometteurs avec plus de 60 % d'amélioration (Hechler et coll., 2014a ; Hechler et coll., 2014b). D'autres études montrent une amélioration de 80 % des cas à 13 ans (Brattberg, 2004) et une amélioration de tous les paramètres à 6 ans (Knook et coll., 2012). Ces différences d'évolution entre les patients dits SFMJ et celle des douleurs chroniques diffuses posent de nombreuses questions. Sherry et coll. soulignent la fréquente plasticité des symptômes observée dans les syndromes de douleur chronique chez l'enfant et l'adolescent (Sherry et coll., 2015). En effet, ces derniers peuvent débiter par une douleur localisée (tête, abdomen, rachis, membre...), puis développer une douleur généralisée ou multi-site accompagnée de multiples plaintes somatiques, et changer quelques années plus tard. Une équipe met ainsi l'accent sur la capacité de résilience, particulièrement importante chez les jeunes (Cousins et coll., 2015).

Concernant les traitements recommandés : une prise en charge biopsychosociale multimodale et interdisciplinaire est recommandée pour le SFMJ comme pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques invalidantes et toute douleur chronique de l'enfant et de l'adolescent (Verkamp et coll., 2013 ; Hechler et coll., 2014b ; Stinson et coll., 2016 ; Gmuca et Sherry, 2017). Aujourd'hui, aucun traitement médicamenteux n'est recommandé dans la douleur chronique non cancéreuse de l'enfant et l'accent est mis sur les thérapies psychologiques ou sur les programmes d'activité physique (Boulkedid et coll., 2018 ; Caes et coll., 2018).

Au final, nous n'identifions pas de différence suffisante à l'étude des caractéristiques des deux populations hormis une évolution moins favorable dans le groupe diagnostiqué SFMJ.

Y a-t-il un consensus international sur la distinction du syndrome fibromyalgique juvénile des douleurs chroniques diffuses chez les jeunes ?

Une difficulté majeure clairement soulevée par l'analyse menée ici concerne le diagnostic des douleurs chroniques dans la population pédiatrique. En effet, on a vu que la prévalence des patients avec douleurs chroniques fluctuait selon les critères et les outils de diagnostic utilisés. La problématique du diagnostic a été clairement soulignée dans une étude cherchant à valider les critères ACR 2010 : les enfants ont de la difficulté à remplir les questionnaires, ils cotent volontiers toutes leurs douleurs en particulier

traumatiques, n'ont pas la notion du temps... (Ting et coll., 2016). Pour autant le diagnostic de ces situations de douleurs chroniques envahissantes et plus ou moins invalidantes ne doit pas se limiter à un diagnostic d'exclusion des maladies organiques. Un tel diagnostic réduirait la situation à déclarer le malade « indemne de... », affirmation qui se veut rassurante mais qui est souvent mal vécue par le patient et peut encourager la poursuite de la quête diagnostique. En effet la recherche de diagnostic devant des douleurs chroniques accompagnées de multiples symptômes conduit parents et médecins à des diagnostics divers, quelquefois posés hors des nomenclatures habituelles c'est-à-dire non validées par les sociétés savantes : ainsi maladie de Lyme « chronique », syndrome d'Ehlers-Danlos sans anomalie génétique identifiée, syndrome de fatigue chronique, sont retenus... L'étiquette diagnostique des jeunes souffrant de douleurs chroniques diffuses n'est pas consensuelle, elle fait l'objet de débat et de propositions. Certaines équipes proposent d'utiliser des termes diagnostiques généraux comme syndrome d'amplification ou de douleur amplifiée, qui inciteraient à contrôler plus étroitement l'évolution et à mettre en œuvre une approche de traitement plus intensive dans la mesure où l'espoir d'amélioration est réel (Hoffart et Wallace, 2014 ; Sherry et coll., 2015). L'intégration de ces douleurs chroniques dans le cadre plus général des plaintes somatoformes ou des douleurs dysfonctionnelles serait également porteuse de dynamique psychologique, tant pour l'enfant que pour ses parents et le thérapeute, confiant dans la plasticité qui caractérise l'enfant et l'adolescent (Basch et coll., 2015). L'appellation douleur « fonctionnelle » est remise en question par d'autres et le terme de douleur primaire a été proposé (Schechter, 2014). Les douleurs de sensibilisation centrale du système de perception sont désormais identifiées par l'IASP (*International Association for the Study of Pain*) sous le nom de douleurs nociplastiques, mais ce terme fait aussi débat (Aydede et Shriver, 2018).

L'enfant et l'adolescent sont des êtres en développement. Cela implique certes des phénomènes biologiques (neuronaux, synaptiques, de croissance musculo-squelettique et de développement pubertaire), mais aussi psychologiques avec notamment une construction identitaire. On peut donc hésiter à nommer, car la question est de savoir s'il est souhaitable de se construire à l'adolescence une identité de patient atteint de FM. Nommer comporte un pouvoir identitaire. Renforcer l'identité de malade est susceptible de renforcer le catastrophisme, lui-même source d'un cercle vicieux d'aggravation des douleurs et de leur impact : on peut donc évoquer un impact iatrogène de l'étiquette diagnostique (voir chapitre « Approche psychosociale du syndrome fibromyalgique »).

Deux attitudes s'opposent donc dans la littérature : 5 équipes décrivent des patients atteints de SFMJ, et les autres décrivent des jeunes avec douleurs musculo-squelettiques plus ou moins diffuses, touchant plusieurs sites (en particulier le rachis) et souvent associées à d'autres symptômes tels que des céphalées, des douleurs abdominales, des troubles du sommeil et de l'humeur. La différence de diagnostic entre ces deux populations de patients semble être plus un parti pris diagnostique qu'une réelle différence entre les deux à l'analyse des connaissances actuelles, comme étudié plus haut. Des sociétés savantes de pédiatrie en Allemagne, à la suite d'un colloque réunissant la société allemande de pédiatrie, les rhumatologues et les médecins de la douleur, ont publié récemment des recommandations actualisées, à la suite d'une analyse exhaustive de la littérature sur le SFMJ (Zernikow et coll., 2012a ; Draheim et coll., 2017). Les points forts, que nous avons traduits ici, sont les suivants :

« Sur le plan du diagnostic, par consensus fort, à ce jour, il n'y a pas de critère unifié et validé pour la définition des douleurs chroniques diffuses et inexplicables de l'enfant et de l'adolescent, entraînant une altération cliniquement significative dans la vie de tous les jours et qui ne se produit pas dans le contexte d'une maladie somatique définie. À noter, toutes les douleurs chroniques diffuses (CWP) ne sont pas associées à une altération de la vie quotidienne due à la douleur, au stress et au sentiment de la maladie comme c'est le cas dans la fibromyalgie juvénile. Dans les études portant sur les cohortes de SFMJ, en particulier celles de l'équipe de S Kashikar-Zuck, l'impact fonctionnel (FDI), l'absentéisme scolaire et la sévérité de la douleur ne sont que rarement abordés, ce qui peut aboutir à des cohortes inhomogènes, répondant cependant aux critères Yunus et Masi. Les critères, même les plus récents, donnent lieu à interprétation subjective. » Dans cette situation, les recommandations allemandes rejettent la possibilité de porter le diagnostic de SFMJ ou d'utiliser ce codage diagnostique, avec cependant des avis partagés au sein du groupe pour choisir un autre code diagnostique dans la CIM-10.

« Par consensus, les enfants décrits comme atteints de SFMJ ne diffèrent pas des enfants atteints de douleur chronique quelle que soit la localisation. Ils doivent faire l'objet d'une évaluation bio-psycho-sociale prêtant attention aux signaux d'alertes psychologiques et sociaux, et d'un traitement multimodal, le plus souvent sans médicaments.

Sur le plan de la prise en charge thérapeutique, par consensus fort, les objectifs de base du traitement général sont : réduire la douleur, remettre en mouvement, réduire l'absentéisme scolaire, réduire l'isolement social, renforcer la confiance en soi, mobiliser les ressources individuelles, renforcer le rôle actif dans le traitement des douleurs. Il est également important d'intégrer la famille dans les soins,

d'évaluer le succès de la thérapie dans la vie quotidienne et de proposer un traitement des troubles psychiques associés. Par consensus fort, les thérapies psychologiques (en priorité mais non exclusivement TCC), et les thérapies physiques doivent être associées, les médicaments sont déconseillés. »

Conclusion

L'analyse des études biomédicales publiées sur le SFMJ, sa comparaison aux douleurs chroniques en général et la lecture des recommandations publiées par d'autres groupes d'experts ne permettent pas d'identifier à ce jour des critères objectifs distinguant la FM d'autres formes de douleurs chroniques diffuses chez les enfants et les adolescents. La question centrale ici soulevée est de savoir si utiliser ce diagnostic peut avoir un impact positif ou négatif sur le devenir du patient et sa famille. Le côté incertain, inexplicable de la douleur peut, qu'il s'agisse de SFMJ ou de douleurs musculo-squelettiques diffuses, perturber l'enfant et ses parents, empêcher l'alliance thérapeutique de s'établir, et ainsi entraver l'adhésion aux propositions thérapeutiques pourtant bien étayées (Pincus et coll., 2018). L'avantage de porter le diagnostic de SFMJ pourrait être de rassurer le patient et sa famille au terme d'une errance médicale : on sait ce qu'il a, ses symptômes portent un nom et des investigations inutiles, se focalisant sur une plainte associée, pourront probablement être évitées. À l'inverse, considérer le jeune atteint d'un SFMJ à l'identique d'un adulte atteint de FM peut conduire au risque d'une surmédicalisation avec utilisation d'antalgiques, y compris d'antidépresseurs, d'anti-épileptiques voire d'opioïdes dans les cas les plus sévères, sans efficacité démontrée chez le jeune (Hoffart et Sherry, 2016 ; Kaufman et coll., 2017), avec les risques iatrogènes afférents, y compris le risque de dépendance aux antalgiques ou psychotropes (Draheim et coll., 2017). Ces incertitudes et controverses sont soulignées par les expertises autres publiées sur la fibromyalgie juvénile, qui ont recommandé de ne pas utiliser ce terme diagnostique chez l'enfant et l'adolescent et de mettre en place un accompagnement thérapeutique multimodal en portant une attention particulière aux aspects psychosociaux de la pathologie pour optimiser les chances de guérison de ces jeunes envahis de douleurs.

RÉFÉRENCES

- Alayli G, Durmus D, Ozkaya O, *et al.* Frequency of juvenile fibromyalgia syndrome in children with familial Mediterranean fever: effects on depression and quality of life. *Clin Exp Rheumatol* 2011 ; 29 : S127-32.
- Alfvén G. Recurrent pain, stress, tender points and fibromyalgia in childhood: an exploratory descriptive clinical study. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : 283-91.
- Arnold LM, Bateman L, Palmer RH, *et al.* Preliminary experience using milnacipran in patients with juvenile fibromyalgia: lessons from a clinical trial program. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015 ; 13 : 27.
- Arnold LM, Bennett RM, Crofford LJ, *et al.* AAPT diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Pain* 2019 ; 20 : 611-28.
- Arnold LM, Choy E, Clauw DJ, *et al.* An evidence-based review of pregabalin for the treatment of fibromyalgia. *Curr Med Res Opin* 2018 ; 34 : 1397-409.
- Arnold LM, Schikler KN, Bateman L, *et al.* Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2016 ; 14 : 46.
- Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of « nociplastic pain » by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain* 2018 ; 159 : 1176-7.
- Banez GA, Frazier TW, Wojtowicz AA, *et al.* Chronic pain in children and adolescents: 24-42 month outcomes of an inpatient/day hospital interdisciplinary pain rehabilitation program. *J Pediatr Rehabil Med* 2014 ; 7 : 197-206.
- Basch MC, Chow ET, Logan DE, *et al.* Perspectives on the clinical significance of functional pain syndromes in children. *J Pain Res* 2015 ; 8 : 675-86.
- Bettini EA, Moore K, Wang Y, *et al.* Association between pain sensitivity, central sensitization, and functional disability in adolescents with joint hypermobility. *J Pediatr Nurs* 2018 ; 42 : 34-8.
- Boulkedid R, Abdou AY, Desselas E, *et al.* The research gap in chronic paediatric pain: a systematic review of randomised controlled trials. *Eur J Pain* 2018 ; 22 : 261-71.
- Bowyer S, Roettcher P. Pediatric rheumatology clinic populations in the United States: results of a 3 year survey. Pediatric Rheumatology Database Research Group. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1968-74.
- Brattberg G. Do pain problems in young school children persist into early adulthood? A 13-year follow-up. *Eur J Pain* 2004 ; 8 : 187-99.
- Buskila D. Pediatric fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am* 2009 ; 35 : 253-61.
- Buskila D, Neumann L, Hershman E, *et al.* Fibromyalgia syndrome in children – an outcome study. *J Rheumatol* 1995 ; 22 : 525-8.

- Buskila D, Neumann L, Press J. Genetic factors in neuromuscular pain. *CNS Spectr* 2005 ; 10 : 281-4.
- Buskila D, Press J, Gedalia A, *et al.* Assessment of nonarticular tenderness and prevalence of fibromyalgia in children. *J Rheumatol* 1993 ; 20 : 368-70.
- Caes L, Fisher E, Clinch J, *et al.* Current evidence-based interdisciplinary treatment options for pediatric musculoskeletal pain. *Curr Treatm Opt Rheumatol* 2018 ; 4 : 223-34.
- Calvo I, Lacruz L, Roman J. Pediatric fibromyalgia patients: a follow-up study. *Ann Rheum Dis* 1999 ; 353.
- Carter C, Wilkinson J. Persistent joint laxity and congenital dislocation of the hip. *J Bone Joint Surg Br* 1964 ; 46 : 40-5.
- Cattalini M, Khubchandani R, Cimaz R. When flexibility is not necessarily a virtue: a review of hypermobility syndromes and chronic or recurrent musculoskeletal pain in children. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015 ; 13 : 40.
- Chambers WJ, Puig-Antich J, Hirsch M, *et al.* The assessment of affective disorders in children and adolescents by semistructured interview. Test-retest reliability of the schedule for affective disorders and schizophrenia for school-age children, present episode version. *Arch Gen Psychiatry* 1985 ; 42 : 696-702.
- Cheng X-F, Tan J, Tan K-L. [Clinical analysis of six cases with juvenile primary fibromyalgia syndrome]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005 ; 43 : 863-5.
- Choy EHS. The role of sleep in pain and fibromyalgia. *Nat Rev Rheumatol* 2015 ; 11 : 513-20.
- Clark P, Burgos-Vargas R, Medina-Palma C, *et al.* Prevalence of fibromyalgia in children: a clinical study of Mexican children. *J Rheumatol* 1998 ; 25 : 2009-14.
- Cohen EM, Morley-Fletcher A, Mehta DH, *et al.* A systematic review of psychosocial therapies for children with rheumatic diseases. *Pediatr Rheumatol Online J* 2017 ; 15 : 6.
- Conte PM, Walco GA, Kimura Y. Temperament and stress response in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2003 ; 48 : 2923-30.
- Cousins LA, Kalapurakkel S, Cohen LL, *et al.* Topical review: resilience resources and mechanisms in pediatric chronic pain. *J Pediatr Psychol* 2015 ; 40 : 840-5.
- Cunningham NR, Tran ST, Lynch-Jordan AM, *et al.* Psychiatric disorders in young adults diagnosed with juvenile fibromyalgia in adolescence. *J Rheumatol* 2015 ; 42 : 2427-33.
- Da Silva SGL, Sarni ROS, De Souza FIS, *et al.* Assessment of nutritional status and eating disorders in female adolescents with fibromyalgia. *J Adolesc Health* 2012 ; 51 : 524-7.
- De Tommaso M, Sciruicchio V, Delussi M, *et al.* Symptoms of central sensitization and comorbidity for juvenile fibromyalgia in childhood migraine: an observational study in a tertiary headache center. *J Headache Pain* 2017 ; 18 : 59.

Denk F, McMahon SB, Tracey I. Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 2014 ; 17 : 192.

Draheim N, Ebinger F, Schnöbel-Müller E, *et al.* Definition, diagnostics and therapy of chronic widespread pain and the (so-called) fibromyalgia syndrome in children and adolescents: updated guidelines 2017. *Schmerz* 2017 ; 31 : 296-307.

Durmaz Y, Alayli G, Canbaz S, *et al.* Prevalence of juvenile fibromyalgia syndrome in an urban population of Turkish adolescents: impact on depressive symptoms, quality of life and school performance. *Chin Med J (Engl)* 2013 ; 126 : 3705-11.

Eccleston C, Palermo TM, Williams ACDC, *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2014 ; CD003968.

Egloff N, Von Känel R, Müller V, *et al.* Implications of proposed fibromyalgia criteria across other functional pain syndromes. *Scand J Rheumatol* 2015 ; 44 : 416-24.

Eraso RM, Bradford NJ, Fontenot CN, *et al.* Fibromyalgia syndrome in young children: onset at age 10 years and younger. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 639-44.

Evans S, Djilas V, Seidman LC, *et al.* Sleep quality, affect, pain and disability in children with chronic pain: Is affect a mediator or moderator? *J Pain* 2017 ; 18 : 1087-95.

Fisher E, Law E, Dudeney J, *et al.* Psychological therapies for the management of chronic and recurrent pain in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2018 ; 9 : CD003968.

Fox DG, Degotardi PJ, Klass ES, *et al.* Sleep in children with fibromyalgia: assessment and treatment. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : S279.

Fraga MM, Terreri MT, Azevedo RT, *et al.* Pain perception and pain coping mechanism in children and adolescents with juvenile fibromyalgia and polyarticular juvenile idiopathic arthritis. *Rev Paul Pediatr* 2018.

Gedalia A, García CO, Molina JF, *et al.* Fibromyalgia syndrome: experience in a pediatric rheumatology clinic. *Clin Exp Rheumatol* 2000 ; 18 : 415-9.

Gedalia A, Press J, Klein M, *et al.* Joint hypermobility and fibromyalgia in school-children. *Ann Rheum Dis* 1993 ; 52 : 494-6.

Gil KM, Thompson RJ, Keith BR, *et al.* Sickle cell disease pain in children and adolescents: change in pain frequency and coping strategies over time. *J Pediatr Psychol* 1993 ; 18 : 621-37.

Gmuca S, Sherry DD. Fibromyalgia: treating pain in the juvenile patient. *Paediatr Drugs* 2017 ; 19 : 325-38.

Goldman L, Ausiello D. Systemic diseases in which arthritis is a feature. In *Cecil Medicine*, 24th edition, 2007 ; 702 : 2072-7.

Gonzalez A, Boyle MH, Kyu HH, *et al.* Childhood and family influences on depression, chronic physical conditions, and their comorbidity: findings from the Ontario Child Health Study. *J Psychiatr Res* 2012 ; 46 : 1475-82.

Goulart R, Pessoa C, Lombardi I. Psychological aspects of juvenile fibromyalgia syndrome: a literature review. *Rev Bras Reumatol* 2016 ; 56 : 69-74.

Grahame R, Bird HA, Child A. The revised (Brighton 1998) criteria for the diagnosis of benign joint hypermobility syndrome (BJHS). *J Rheumatol* 2000 ; 27 : 1777-9.

Gualano B, Bonfa E, Pereira RMR, *et al.* Physical activity for paediatric rheumatic diseases: standing up against old paradigms. *Nat Rev Rheumatol* 2017 ; 13 : 368-79.

Hechler T, Ruhe A-K, Schmidt P, *et al.* Inpatient-based intensive interdisciplinary pain treatment for highly impaired children with severe chronic pain: randomized controlled trial of efficacy and economic effects. *Pain* 2014a ; 155 : 118-28.

Hechler T, Wager J, Zernikow B. Chronic pain treatment in children and adolescents: less is good, more is sometimes better. *BMC Pediatr* 2014b ; 14 : 262.

Hoffart C, Fortney S, Wallace D. Sleep disruption in children with chronic pain. 2016 ACR/ARHP Annual Meeting, Washington, DC, USA.

Hoffart CM, Sherry DD. Fibromyalgia – Toward a definition in children. *J Pediatr* 2016 ; 169 : 9-10.

Hoffart CM, Wallace DP. Amplified pain syndromes in children: treatment and new insights into disease pathogenesis. *Curr Opin Rheumatol* 2014 ; 26 : 592-603.

Hoftun GB, Romundstad PR, Zwart J-A, *et al.* Chronic idiopathic pain in adolescence—High prevalence and disability: the young HUNT Study 2008. *Pain* 2011 ; 152 : 2259-66.

Huguet A, Tougas ME, Hayden J, *et al.* Systematic review with meta-analysis of childhood and adolescent risk and prognostic factors for musculoskeletal pain. *Pain* 2016 ; 157 : 2640-56.

Junge T, Jespersen E, Wedderkopp N, Juul-Kristensen B. Inter-tester reproducibility and inter-method agreement of two variations of the Beighton test for determining Generalised Joint Hypermobility in primary school children. *BMC Pediatr* 2013 ; 13 : 214.

Kamper SJ, Henschke N, Hestbaek L, *et al.* Musculoskeletal pain in children and adolescents. *Braz J Phys Ther* 2016 ; 20 : 275-84.

Kasapçopur O, Tengirsek M, Ercan G, *et al.* Hypermobility and fibromyalgia frequency in childhood familial Mediterranean fever. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 : 79.

Kashikar-Zuck S, Black WR, Pfeiffer M, *et al.* Pilot randomized trial of integrated cognitive-behavioral therapy and neuromuscular training for juvenile fibromyalgia: the FIT Teens program. *J Pain* 2018 ; 19 : 1049-62.

Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Peugh J, *et al.* Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia into adulthood and impact of depressive symptoms on functioning over time. *Pain* 2019 ; 160 : 433-41.

Kashikar-Zuck S, Cunningham N, Sil S, *et al.* Long-term outcomes of adolescents with juvenile-onset fibromyalgia in early adulthood. *Pediatrics* 2014 ; 133 : e592-600.

Kashikar-Zuck S, Flowers SR, Strotman D, *et al.* Physical activity monitoring in adolescents with juvenile fibromyalgia: findings from a clinical trial of cognitive-behavioral therapy. *Arthritis Care Res* 2013a ; 65 : 398-405.

Kashikar-Zuck S, Flowers SR, Verkamp E, *et al.* Actigraphy-based physical activity monitoring in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2010a ; 11 : 885-93.

Kashikar-Zuck S, Johnston M, Ting TV, *et al.* Relationship between school absenteeism and depressive symptoms among adolescents with juvenile fibromyalgia. *J Pediatr Psychol* 2010b ; 35 : 996-1004.

Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Graham TB, *et al.* Social functioning and peer relationships of adolescents with juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2007 ; 57 : 474-80.

Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Graham TB, *et al.* Anxiety, mood, and behavioral disorders among pediatric patients with juvenile fibromyalgia syndrome. *Clin J Pain* 2008a ; 24 : 620-6.

Kashikar-Zuck S, Parkins IS, Ting TV, *et al.* Controlled follow-up study of physical and psychosocial functioning of adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Rheumatology (Oxford)* 2010c ; 49 : 2204-9.

Kashikar-Zuck S, Swain NF, Jones BA, *et al.* Efficacy of cognitive-behavioral intervention for juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 2005 ; 32 : 1594-602.

Kashikar-Zuck S, Ting TV. Juvenile fibromyalgia current status of research and future developments. *Nat Rev Rheumatol* 2014 ; 10 : 89-96.

Kashikar-Zuck S, Ting TV, Arnold LM, *et al.* Cognitive behavioral therapy for the treatment of juvenile fibromyalgia: a multisite, single-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64 : 297-305.

Kashikar-Zuck S, Tran ST, Barnett K, *et al.* A qualitative examination of a new combined cognitive-behavioral and neuromuscular training intervention for juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain* 2016 ; 32 : 70-81.

Kashikar-Zuck S, Vaught MH, Goldschneider KR, *et al.* Depression, coping, and functional disability in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *J Pain* 2002 ; 3 : 412-9.

Kashikar-Zuck S, Zafar M, Barnett KA, *et al.* Quality of life and emotional functioning in youth with chronic migraine and juvenile fibromyalgia. *Clin J Pain* 2013b ; 29 : 1066-72.

Kashikar-Zuck S, Lynch AM, Slater S, *et al.* Family factors, emotional functioning, and functional impairment in juvenile fibromyalgia syndrome. *Arthritis Care Res* 2008b ; 59 : 1392-8.

Kaufman EL, Tress J, Sherry DD. Trends in medicalization of children with amplified musculoskeletal pain syndrome. *Pain Med* 2017 ; 18 : 825-31.

Kaufman J, Birmaher B, Brent D, *et al.* Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children-Present and Lifetime Version (K-SADS-PL):

initial reliability and validity data. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1997 ; 36 : 980-8.

King CD, Jastrowski Mano KE, Barnett KA, *et al.* Pressure pain threshold and anxiety in adolescent females with and without juvenile fibromyalgia: a pilot study. *Clin J Pain* 2017 ; 33 : 620-6.

King S, Chambers CT, Huguet A, *et al.* The epidemiology of chronic pain in children and adolescents revisited: a systematic review. *Pain* 2011 ; 152 : 2729-38.

Knook LME, Lijmer JG, Konijnenberg AY, *et al.* Quality of life and academic functioning 6 years after paediatric referral for chronic pain. *Acta Paediatr* 2012 ; 101 : 957-63.

Lewandowski AS, Palermo TM, Stinson J, *et al.* Systematic review of family functioning in families of children and adolescents with chronic pain. *J Pain* 2010 ; 11 : 1027-38.

Libby CJ, Glenwick DS. Protective and exacerbating factors in children and adolescents with fibromyalgia. *Rehabil Psychol* 2010 ; 55 : 151-8.

Liphaus BL, Lucia MMA. Síndrome da fibromialgia em crianças e adolescentes. *Rev Bras Reumatol* 2001 ; 41 : 71-4.

Lommel K, Kapoor S, Bamford J, *et al.* Juvenile primary fibromyalgia syndrome in an inpatient adolescent psychiatric population. *Int J Adolesc Med Health* 2009 ; 21 : 571-9.

Lynch-Jordan AM, Sil S, Bromberg M, *et al.* Cross-sectional study of young adults diagnosed with juvenile fibromyalgia: social support and its impact on functioning and mood. *J Adolesc Health* 2015 ; 57 : 482-7.

Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, *et al.* EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76 : 318-28.

Maia MM, Gualano B, Sá-Pinto AL, *et al.* Juvenile fibromyalgia syndrome: blunted heart rate response and cardiac autonomic dysfunction at diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* 2016 ; 46 : 338-43.

Malfait F, Francomano C, Byers P, *et al.* The 2017 international classification of the Ehlers-Danlos syndromes. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2017 ; 175 : 8-26.

Malleson PN, Al-Matar M, Petty RE. Idiopathic musculoskeletal pain syndromes in children. *J Rheumatol* 1992 ; 19 : 1786-9.

Malleson PN, Connell H, Bennett SM, *et al.* Chronic musculoskeletal and other idiopathic pain syndromes. *Arch Dis Child* 2001 ; 84 : 189-92.

Malleson PN, Fung MY, Rosenberg AM. The incidence of pediatric rheumatic diseases: results from the Canadian Pediatric Rheumatology Association Disease Registry. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1981-7.

Martínez-Lavín M, Hermosillo AG. Autonomic nervous system dysfunction may explain the multisystem features of fibromyalgia. *Semin Arthritis Rheum* 2000 ; 29 : 197-9.

- Mccabe SE, Veliz PT, Boyd CJ, *et al.* A prospective study of nonmedical use of prescription opioids during adolescence and subsequent substance use disorder symptoms in early midlife. *Drug Alcohol Depend* 2018 ; 194 : 377-85.
- Meziat Filho N, Coutinho ES, Azevedo E Silva G. Association between home posture habits and low back pain in high school adolescents. *Eur Spine J* 2015 ; 24 : 425-33.
- Mikkelsen M. One year outcome of preadolescents with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1999 ; 26 : 674-82.
- Mikkelsen M, El-Metwally A, Kautiainen H, *et al.* Onset, prognosis and risk factors for widespread pain in schoolchildren: a prospective 4-year follow-up study. *Pain* 2008 ; 138 : 681-7.
- Mikkelsen M, Salminen JJ, Kautiainen H. Non-specific musculoskeletal pain in preadolescents. Prevalence and 1-year persistence. *Pain* 1997 ; 73 : 29-35.
- Miyamae T, Seki M, Naga T, *et al.* Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep* 2013 ; 18 : 12-9.
- Nelson S, Cunningham N, Peugh J, *et al.* Clinical profiles of young adults with juvenile-onset fibromyalgia with and without a history of trauma. *Arthritis Care Res* 2017 ; 69 : 1636-43.
- Noel M, Wilson AC, Holley AL, *et al.* Post-traumatic stress disorder symptoms in youth with versus without chronic pain. *Pain* 2016 ; 157 : 2277.
- Norris T, Deere K, Tobias JH, *et al.* Chronic fatigue syndrome and chronic widespread pain in adolescence: population birth cohort study. *J Pain* 2017 ; 18 : 285-94.
- Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol* 2009 ; 28 : 475-8.
- Olsen MN, Sherry DD, Boyne K, *et al.* Relationship between sleep and pain in adolescents with juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Sleep* 2013 ; 36 : 509-16.
- Ozgoçmen S, Ozyurt H, Sogut S, *et al.* Current concepts in the pathophysiology of fibromyalgia: the potential role of oxidative stress and nitric oxide. *Rheumatol Int* 2006 ; 26 : 585-97.
- Palermo TM, Valrie CR, Karlson CW. Family and parent influences on pediatric chronic pain: a developmental perspective. *Am Psychol* 2014 ; 69 : 142-52.
- Pavlova M, Ference J, Hancock M, *et al.* Disentangling the sleep-pain relationship in pediatric chronic pain: the mediating role of internalizing mental health symptoms. *Pain Res Manag* 2017 ; 2017 : ID 1586921.
- Peng X, Robinson RL, Mease P, *et al.* Long-term evaluation of opioid treatment in fibromyalgia. *Clin J Pain* 2015 ; 31 : 7-13.

Picavet HSJ, Berentzen N, Scheuer N, *et al.* Musculoskeletal complaints while growing up from age 11 to age 14: the PIAMA birth cohort study. *Pain* 2016 ; 157 : 2826-33.

Pincus T, Noel M, Jordan A, *et al.* Perceived diagnostic uncertainty in pediatric chronic pain. *Pain* 2018 ; 159 : 1198-201.

Pohjankoski H, Hietanen M, Leppänen L, *et al.* Prolonged, widespread, disabling musculoskeletal pain of adolescents among referrals to the Pediatric Rheumatology Outpatient Clinic from the Päijät-Häme Hospital District in southern Finland. *Scand J Pain* 2018 ; 18 : 621-8.

Rakel D. 2012. *Integrative Medicine E-Book*: Elsevier health sciences, 2012.

Reid GJ, Lang BA, Mcgrath PJ. Primary juvenile fibromyalgia. Psychological adjustment, family functioning, coping, and functional disability. *Arthritis Rheum* 1997 ; 40 : 752-60.

Roizenblatt S, Tufik S, Goldenberg J, *et al.* Juvenile fibromyalgia: clinical and polysomnographic aspects. *J Rheumatol* 1997 ; 24 : 579-85.

Romano TJ. Fibromyalgia in children; diagnosis and treatment. *W V Med J* 1991 ; 87 : 112-4.

Rosenberg AM. Analysis of a pediatric rheumatology clinic population. *J Rheumatol* 1990 ; 17 : 827-30.

Rudd RA, Seth P, David F, *et al.* Increases in drug and opioid-involved overdose deaths – United States, 2010-2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2016 ; 65 : 1445-52.

Sardini S, Ghirardini M, Betelemme L, *et al.* Epidemiological study of a primary fibromyalgia in pediatric age. *Minerva Pediatr* 1996 ; 48 : 543-50.

Schanberg LE, Keefe FJ, Lefebvre JC, *et al.* Pain coping strategies in children with juvenile primary fibromyalgia syndrome: correlation with pain, physical function, and psychological distress. *Arthritis Care Res* 1996 ; 9 : 89-96.

Schechter NL. Functional pain: time for a new name. *JAMA Pediatr* 2014 ; 168 : 693-4.

Seng JS, Graham-Bermann SA, Clark MK, *et al.* Posttraumatic stress disorder and physical comorbidity among female children and adolescents: results from service-use data. *Pediatrics* 2005 ; 116 : e767-76.

Sherry DD. Musculoskeletal pain in children. *Curr Opin Rheumatol* 1997 ; 9 : 465-70.

Sherry DD, Brake L, Tress JL, *et al.* The treatment of juvenile fibromyalgia with an intensive physical and psychosocial program. *J Pediatr* 2015 ; 167 : 731-7.

Siegel DM, Janeway D, Baum J. Fibromyalgia syndrome in children and adolescents: clinical features at presentation and status at follow-up. *Pediatrics* 1998 ; 101 : 377-82.

Sil S, Lynch-Jordan A, Ting TV, *et al.* Influence of family environment on long-term psychosocial functioning of adolescents with juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2013 ; 65 : 903-9.

- Sil S, Thomas S, Dicesare C, *et al.* Preliminary evidence of altered biomechanics in adolescents with juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2015 ; 67 : 102-11.
- Simons LE, Basch MC. State of the art in biobehavioral approaches to the management of chronic pain in childhood. *Pain Manag* 2016 ; 6 : 49-61.
- Skrove M, Romundstad P, Indredavik MS. Chronic multisite pain in adolescent girls and boys with emotional and behavioral problems: the Young-HUNT study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2015 ; 24 : 503-15.
- Smits-Engelsman B, Klerks M, Kirby A. Beighton score: a valid measure for generalized hypermobility in children. *J Pediatr* 2011 ; 158 : 119-23, 23.e1-4.
- Stanford EA, Chambers CT, Biesanz JC, *et al.* The frequency, trajectories and predictors of adolescent recurrent pain: a population-based approach. *Pain* 2008 ; 138 : 11-21.
- Stephens S, Feldman BM, Bradley N, *et al.* Feasibility and effectiveness of an aerobic exercise program in children with fibromyalgia: results of a randomized controlled pilot trial. *Arthritis Care Res* 2008 ; 59 : 1399-406.
- Stinson J, Connelly M, Kamper SJ, *et al.* Models of Care for addressing chronic musculoskeletal pain and health in children and adolescents. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016 ; 30 : 468-82.
- Swain MS, Henschke N, Kamper SJ, *et al.* An international survey of pain in adolescents. *BMC public health* 2014 ; 14 : 447.
- Swain NF, Kashikar-Zuck S, Graham TB, *et al.* Tender point assessment in juvenile primary fibromyalgia syndrome. *Arthritis Rheum* 2005 ; 53 : 785-7.
- Symmons DP, Jones M, Osborne J, *et al.* Pediatric rheumatology in the United Kingdom: data from the British Pediatric Rheumatology Group National Diagnostic Register. *J Rheumatol* 1996 ; 23 : 1975-80.
- Takken T, Van MB, Engelbert RH, *et al.* Exercise therapy in juvenile idiopathic arthritis: a Cochrane Review. *Eur J Phys Rehabil Med* 2008 ; 44 : 287-97.
- Taubman B, Mamula P, Sherry DD. Prevalence of asymptomatic celiac disease in children with fibromyalgia: a pilot study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011 ; 9 : 11.
- Tayag-Kier CE, Keenan GF, Scalzi LV, *et al.* Sleep and periodic limb movement in sleep in juvenile fibromyalgia. *Pediatrics* 2000 ; 106 : E70.
- Tegethoff M, Belardi A, Stalujanis E, *et al.* Comorbidity of mental disorders and chronic pain: chronology of onset in adolescents of a national representative cohort. *J Pain* 2015 ; 16 : 1054-64.
- Thieme K, Mathys M, Turk DC. Evidenced-based guidelines on the treatment of fibromyalgia patients: are they consistent and if not, why not? Have effective psychological treatments been overlooked? *J Pain* 2017 ; 18 : 747-56.
- Ting TV, Barnett K, Lynch-Jordan A, *et al.* 2010 American College of Rheumatology adult fibromyalgia criteria for use in an adolescent female population with juvenile fibromyalgia. *J Pediatr* 2016 ; 169 : 181-7.e1.

Ting TV, Hashkes PJ, Schikler K, *et al.* The role of benign joint hypermobility in the pain experience in juvenile fibromyalgia: an observational study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2012 ; 10 : 16.

Tran ST, Guite JW, Pantaleao A, *et al.* Preliminary outcomes of a cross-site cognitive-behavioral and neuromuscular integrative training intervention for juvenile fibromyalgia. *Arthritis Care Res* 2017 ; 69 : 413-20.

Ursini F, Naty S, Grembiale RD. Fibromyalgia and obesity: the hidden link. *Rheumatol Int* 2011 ; 31 : 1403-8.

Valrie CR, Bromberg MH, Palermo T, *et al.* A systematic review of sleep in pediatric pain populations. *J Dev Behav Pediatr* 2013 ; 34 : 120-8.

Vandvik IH, Forseth KO. A bio-psychosocial evaluation of ten adolescents with fibromyalgia. *Acta Paediatr* 1994 ; 83 : 766-71.

Verkamp EK, Flowers SR, Lynch-Jordan AM, *et al.* A survey of conventional and complementary therapies used by youth with juvenile-onset fibromyalgia. *Pain Manag Nurs* 2013 ; 14 : e244-e50.

Wager J, Hechler T, Darlington AS, *et al.* Classifying the severity of paediatric chronic pain – An application of the chronic pain grading. *Eur J Pain* 2013 ; 17 : 1393-402.

Wilson AC, Fales JL. Parenting in the context of chronic pain: a controlled study of parents with chronic pain. *Clin J Pain* 2015 ; 31 : 689-98.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, *et al.* 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016 ; 46 : 319-29.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles M-A, *et al.* Fibromyalgia criteria and severity scales for clinical and epidemiological studies: a modification of the ACR preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia. *J Rheumatol* 2011 ; 38 : 1113-22.

Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, *et al.* The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010 ; 62 : 600-10.

Wolfe F, Ross K, Anderson J, *et al.* The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995 ; 38 : 19-28.

Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, *et al.* The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 160-72.

Yamamoto Y. Coenzyme Q10 as a front-line antioxidant against oxidative stress. *J Clin Biochem Nutr* 2005 ; 36 : 29-35.

You DS, Meagher MW. Childhood adversity and pain sensitization. *Psychosom Med* 2016 ; 78 : 1084-93.

You DS, Meagher MW. Childhood adversity and pain facilitation. *Psychosom Med* 2018 ; 80 : 869-79.

Yunus M, Masi AT, Calabro JJ, *et al.* Primary fibromyalgia (fibrositis): clinical study of 50 patients with matched normal controls. *Semin Arthritis Rheum* 1981 ; 11 : 151-71.

Yunus MB, Arslan S, Aldag JC. Relationship between body mass index and fibromyalgia features. *Scand J Rheumatol* 2002 ; 31 : 27-31.

Yunus MB, Masi AT. Juvenile primary fibromyalgia syndrome. A clinical study of thirty-three patients and matched normal controls. *Arthritis Rheum* 1985 ; 28 : 138-45.

Zernikow B, Gerhold K, Bürk G, *et al.* Definition, diagnosis and therapy of chronic widespread pain and so-called fibromyalgia syndrome in children and adolescents. *Schmerz* 2012a ; 26 : 318.

Zernikow B, Wager J, Hechler T, *et al.* Characteristics of highly impaired children with severe chronic pain: a 5-year retrospective study on 2249 pediatric pain patients. *BMC Pediatr* 2012b ; 12 : 54.

Zhang Y, Deng G, Zhang Z, *et al.* A cross sectional study between the prevalence of chronic pain and academic pressure in adolescents in China (Shanghai). *BMC Musculoskelet Disord* 2015 ; 16 : 219.