

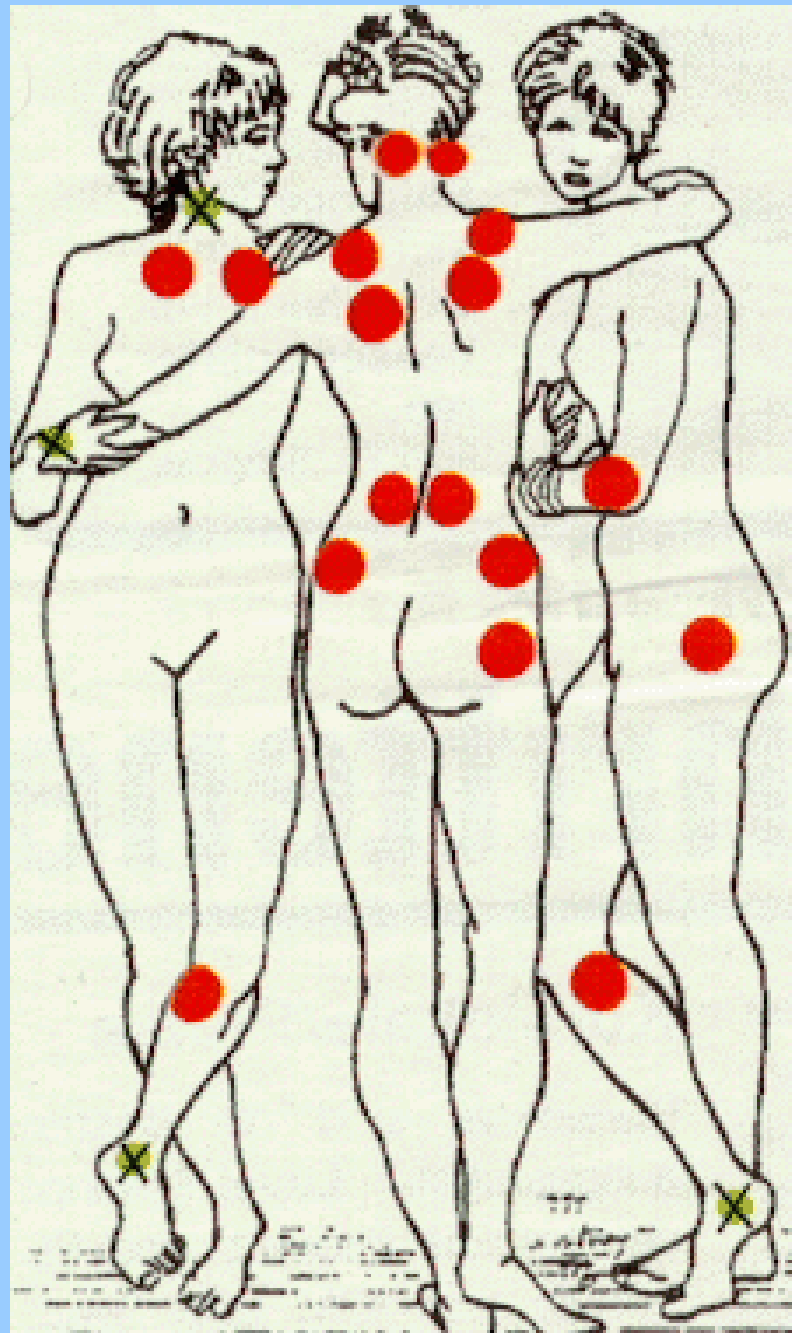
FIBROMYALGIE

Marseille le 25 novembre 2010

Physiopathologie de la fibromyalgie : données actuelles et applications à la médecine agréée

*Pr Patrick DISDIER
Médecine interne - AMASE*

Le passé



Le présent

Que reste t'il des hypothèses du passé ?

Endocrinienne I

Surrénales : la réponse fonctionnelle surrénalienne au stress est dérégulée

- Baisse modérée de la sécrétion de cortisol par les glandes surrénales
- Hypersécrétion d'ACTH par l'hypophyse en réponse à la CRH
- Résistance au feed-back par le cortisol
- Ces anomalies résultent pour l'essentiel d'une dysfonction hypothalamique
- *Griep EN et al. J Rheumatol 1998 ; 25 : 1374-81*

Que reste t'il des hypothèses du passé ?

Endocrinienne II

L'asthénie et les douleurs ne sont pas liées à une dysthyroïdie

- Un dosage des hormones thyroïdiennes est souhaitable devant une fibromyalgie (similitude de certains symptômes)

L'IGF-1 peut être diminuée :

- Il existe un déficit fonctionnel en GH
- La fonction hypophysaire somatotrope est normale
- L'origine des perturbations est hypothalamique
- *Jones KD et al. Sem Arthritis Rheum 2007 ; 36 : 357-79*

Que reste t'il des hypothèses du passé ?

Immunitaire

- L'autoimmunité est fréquente sous forme d'autoanticorps variés sans dysfonction d'organe ou systémique
 - Anticorps antithyroïdiens, anti-nucléaires, anti-sérotonine...
- Les sous-populations lymphocytaires sont parfois modifiées sans déficit immunitaire caractérisé
 - Défaut d'activation lymphocytaire T
 - Lymphopénie NK du sang périphérique...
- Certaines cytokines sont surexprimées sans déterminisme inflammatoire précis
 - Les vertues hyperalgésiques de l'IL-6...

Que reste t'il des hypothèses du passé ? autres

- Biochimique
 - Phosphorylation, peroxydation, glycolyse sont parfois trouvées défailantes sans que la signification des anomalies soit concordantes
- Traumatique
 - Un évènement traumatique déclanchant reste possible
- Infectieuse
 - Virus : EBV, HVS, coxsackie virus...
 - Bactéries : Lyme, brucellose...
 - Aucun lien de certitude

Que reste t-il des hypothèses du passé ?

Endocrinienne, Immunitaire

Biochimique, Infectieuse

Rien de convaincant

Gardons toutefois en mémoire l'hypothèse traumatique,
physique ou psychologique

Attention !

Rappelons nous toutefois que certaines
affections de cette nature peuvent prendre
un masque fibromyalgique

Suggestion !

- Après de nombreux errements,
- Ne serait-il pas grand temps de revenir à quelques notions fondamentales issues de l'observation clinique ?

Deux types de douleur

Aiguë	Chronique
<ul style="list-style-type: none">- Auto-limitée- Alerte sur une lésion tissulaire- Afin de préserver une fonction biologique- Rarement associée à des désordres psychologiques<ul style="list-style-type: none">• en dehors d'une anxiété	<ul style="list-style-type: none">- Pas d'auto-limitation- Peut durer des années- Pas de fonction protectrice biologique- Souvent associée à des désordres psychologiques :<ul style="list-style-type: none">• anxiété,• dépression,• troubles du sommeil,• altération du lien social

La douleur dans la fibromyalgie

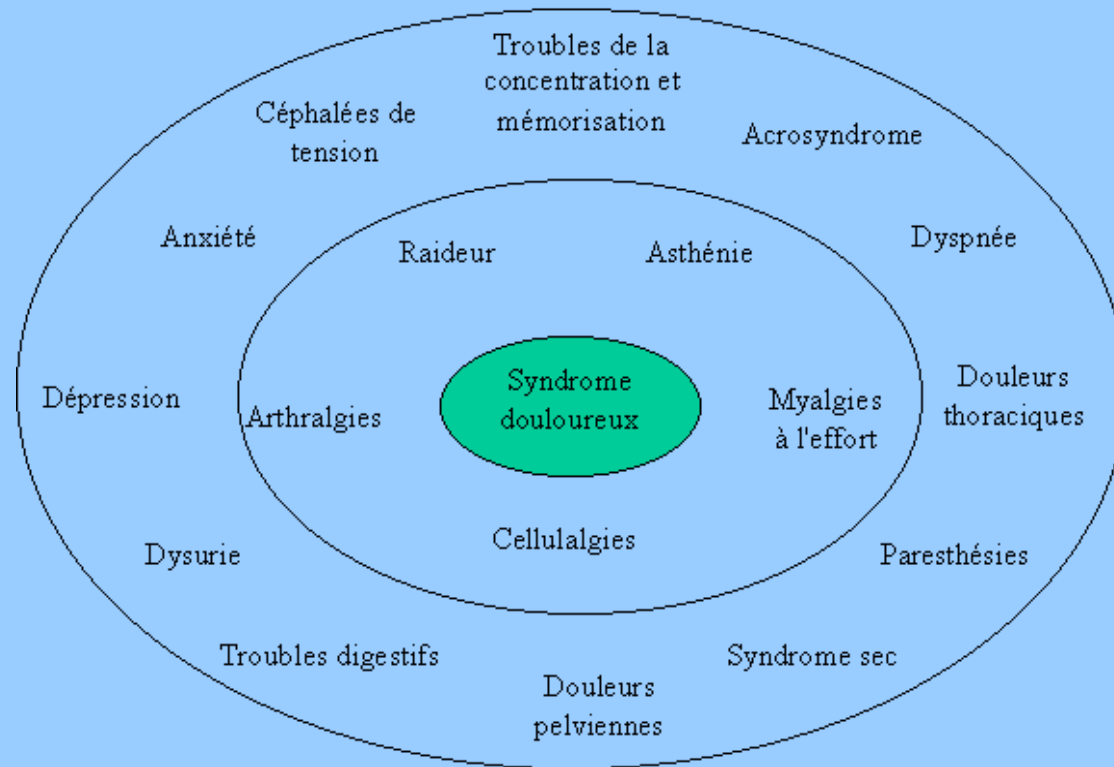
- Le fibromyalgique présentent des douleurs musculaires généralement diffuses pour lesquelles il ne semble pas exister de pathologie sous-jacente évidente
- les anomalies musculaires sont indiscernables de celles des patients sédentaires :
 - Diminution de la tolérance à l'effort
 - Phosphorylation déficitaire
 - Relaxation diminuée après effort
 - Anomalies non spécifiques du collagène
- Certains chercheurs ont montré que la douleur des fibromyalgiques ne se situe pas seulement au niveau des muscles, mais qu'elle affecte également la couche sous-cutanée
 - *Kosek et al. Pain 1995 ; 63 : 335-339*

La douleur du fibromyalgique est typiquement

- Chronique
 - Diffuse dans le temps et l'espace
- associée à une allodynie
 - Douleur pour des stimulus habituellement non douloureux
- et à une hyperalgésie
 - Sensibilité exagérée à la douleur

La fibromyalgie :

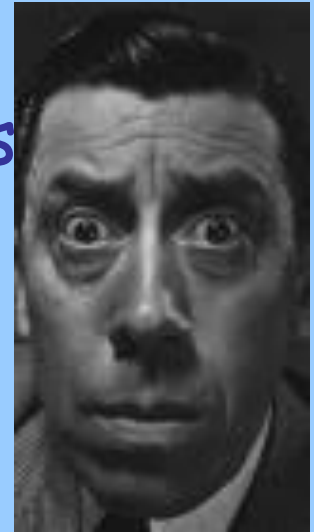
une constellation de signes et de symptômes
autour d'un noyau dur, la douleur, pour laquelle...



...les spécialistes d'organe et les internistes sont mis en échec

Question ?

- Vous êtes dans votre cuisine :
 - Votre réfrigérateur ne réfrigère plus
 - Votre micro-onde ne décongèle plus
 - Votre four ne cuit plus
 - Votre lave-vaisselle ne lave plus
- Allez-vous ramener tous ces appareils au service après-vente des différents distributeurs où vous les avez achetés ?



Réponse



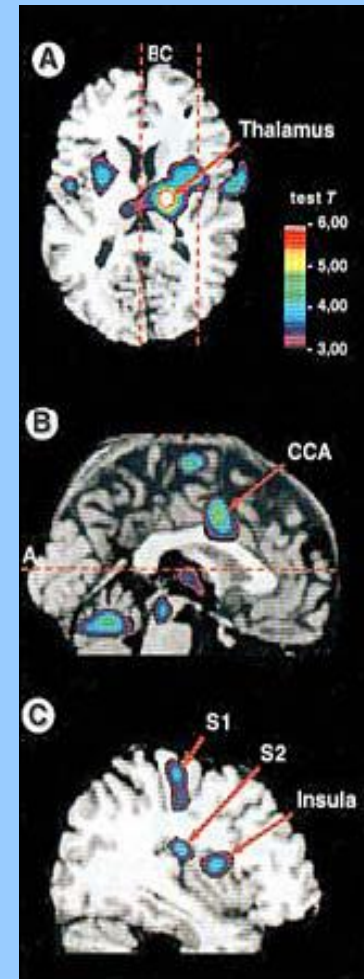
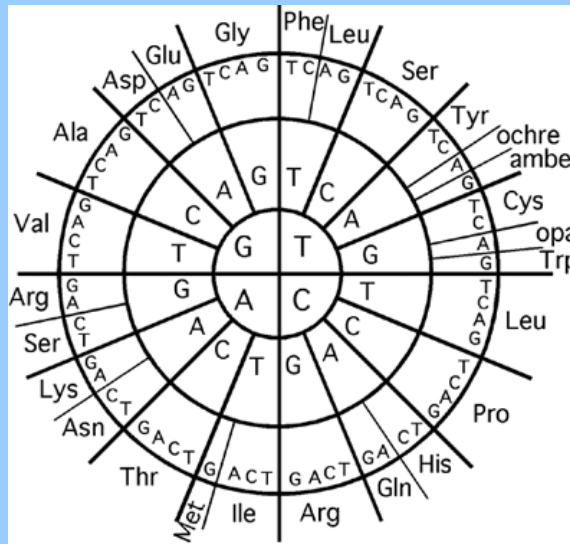
Et si vous alliez plutôt voir du côté de l'installation électrique?



Le présent

L'hypothèse de l'origine
neurologique centrale

Sur un terrain génétique
prédisposé



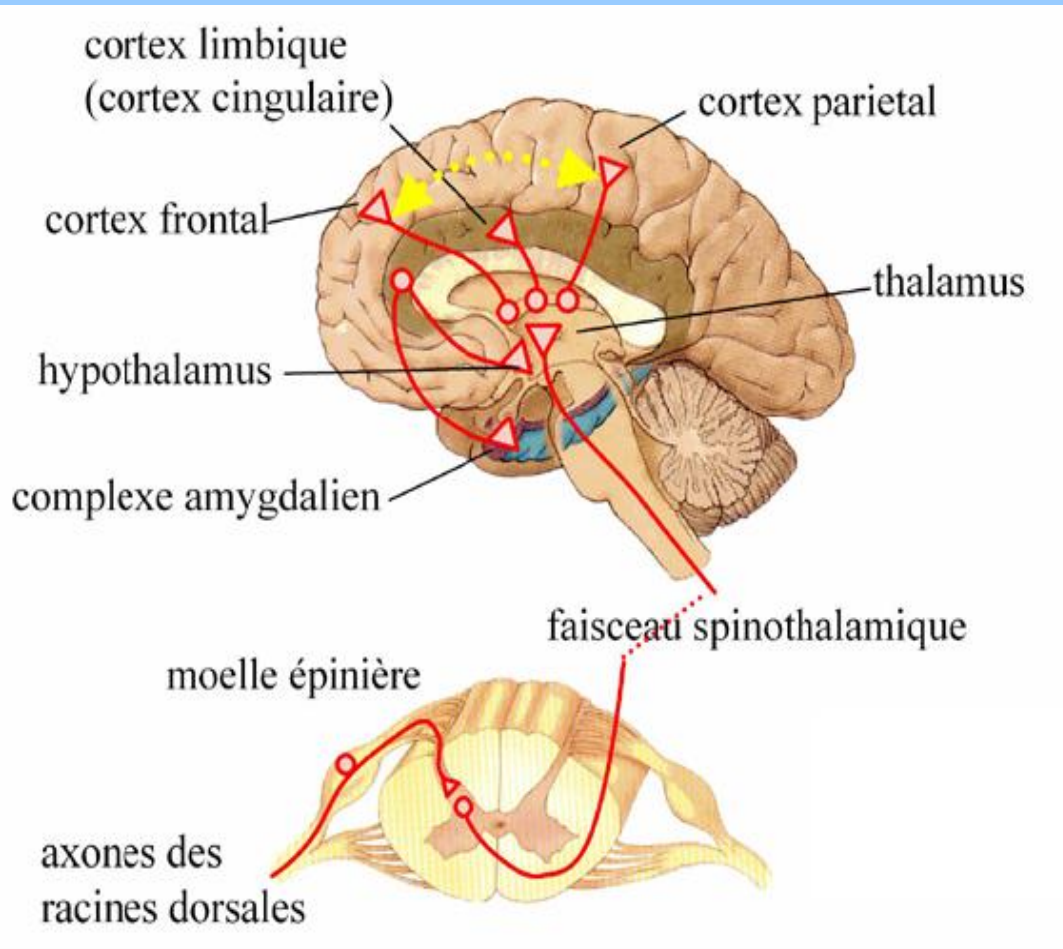
Les voies de la douleur

Les influx douloureux sont acheminés à la moelle épinière par les nerfs périphériques qui font un premier relais dans la corne postérieure.

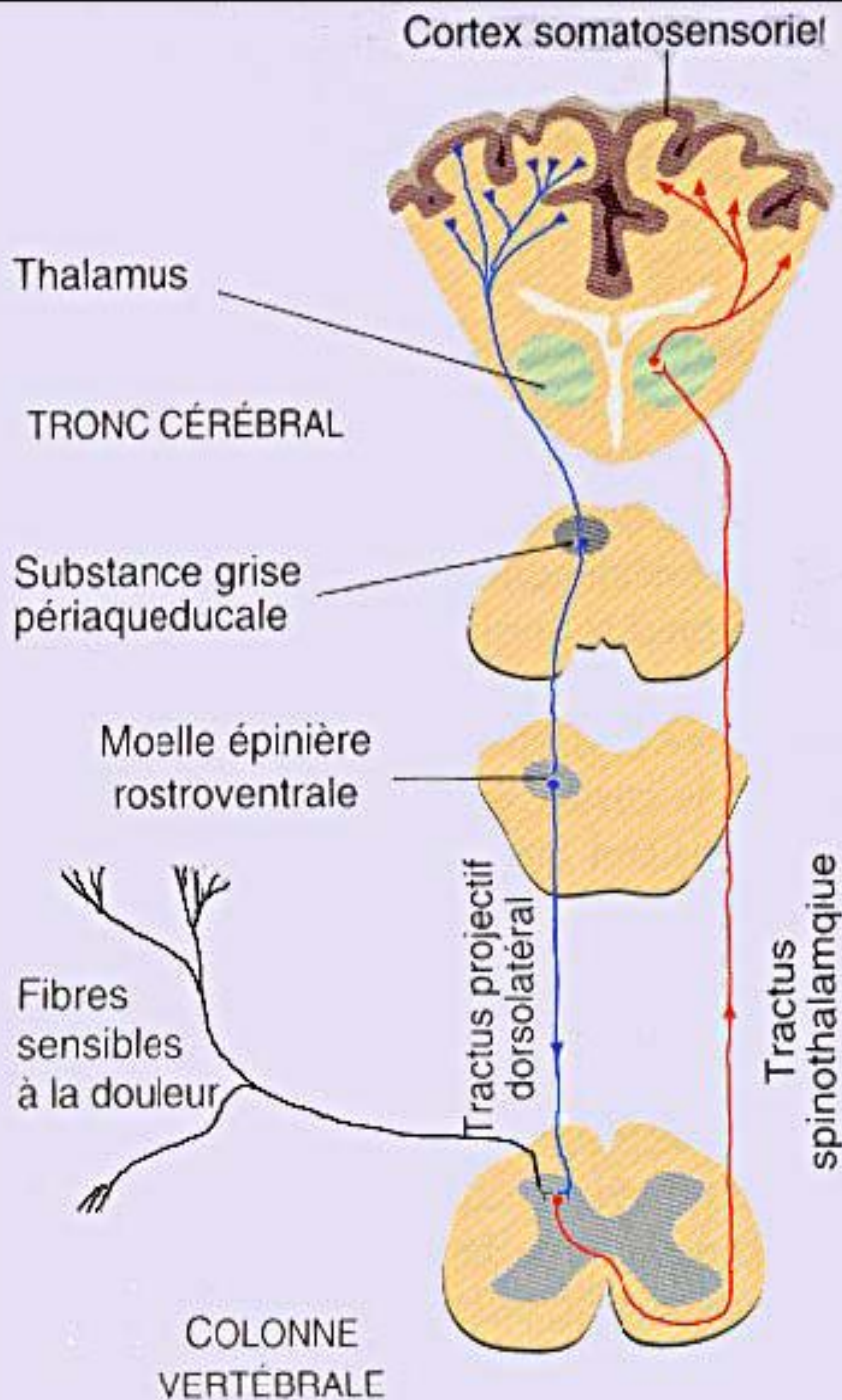
De là, les fibres croisent et forment le faisceau spino-thalamique.

Du thalamus partent des fibres vers 3 zones du cerveau qui classent la sensation douloureuse :

- le lobe frontal, où elle est identifiée comme douleur ;
- la zone pariétale où elle est localisée ;
- le système mésolimbique où elle prend sa dimension de souffrance avec son côté émotionnel.



Le contrôle central



Systèmes descendant (en bleu) modulant la transmission des messages nociceptifs ascendants.

Ces systèmes modulateurs ont leur origine dans le cortex somesthésique, la **substance grise périaqueducale (SGPA)** du mésencéphale. Les projections descendantes venant de la SGPA activent les neurones sérotoninergiques du **noyau du raphé**, puis les neurones enképhalinergiques de la corne postérieure de la moelle épinière.

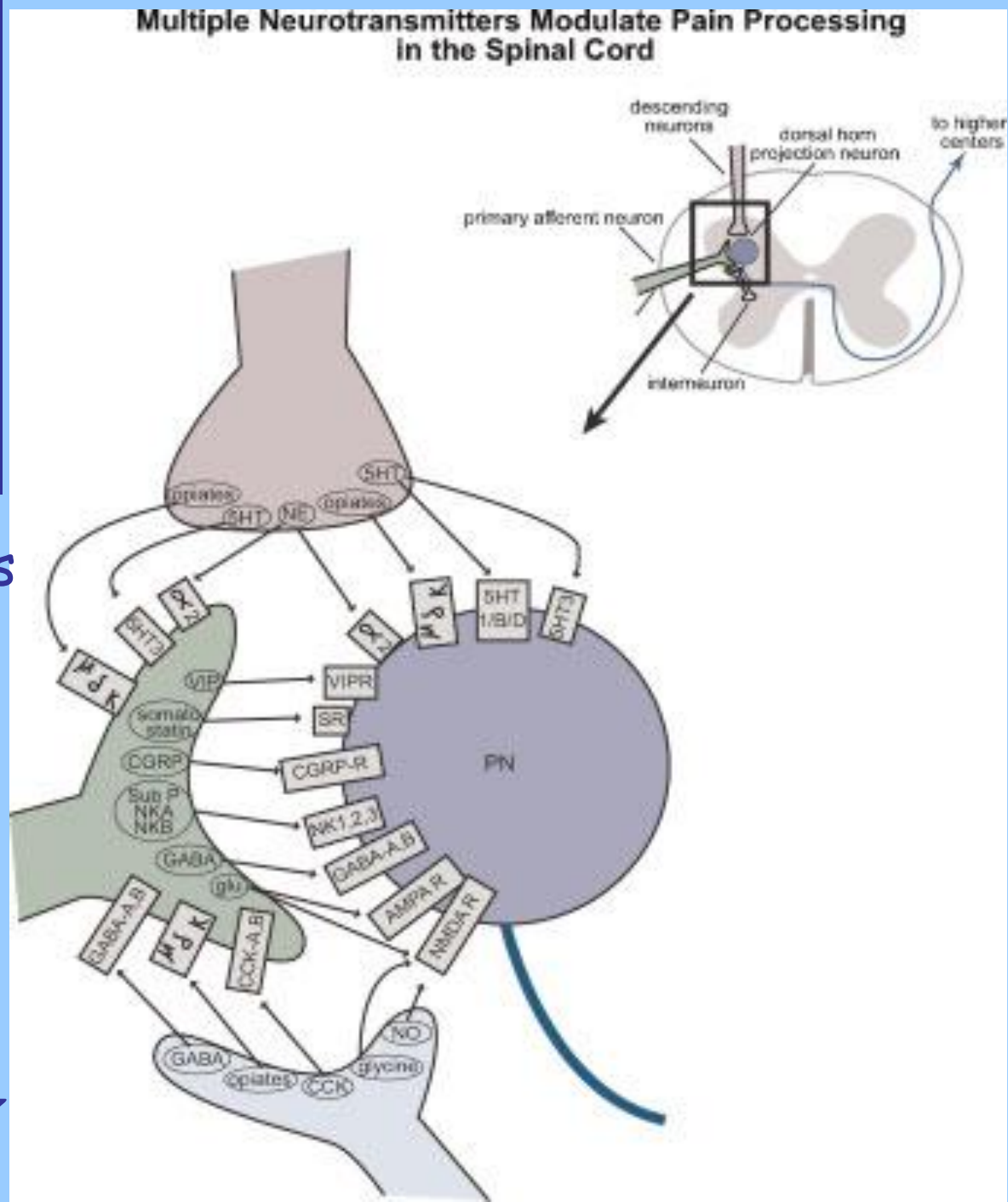
La **substance grise périaqueducale** contient une forte concentration de neuropeptides opioïdes et des neurones se projetant sur des régions qui contrôlent la transmission de la douleur.

La nociception Un phénomène bi-directionnel

Des afférences
nociceptives ascendantes
Un contrôle inhibiteur
descendant

Des neurotransmetteurs
multiples constituant
autant de cibles
thérapeutique :
sérotonine, dopamine,
noradrénaline, substance P...

*Stahl SM.
Human Psychopharmacol
Clin Exp 2009 ; 24 : S11-S17*



Dans d'autres régions cérébrales

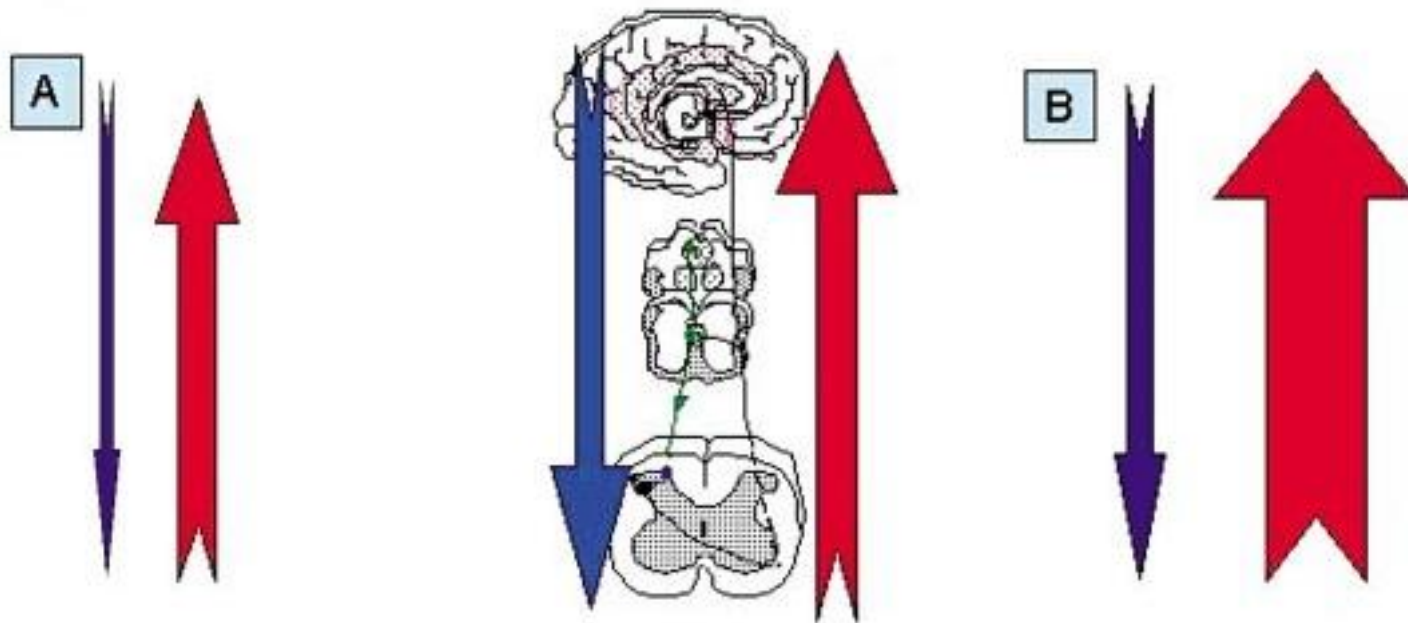
- Les mêmes neurotransmetteurs interviennent dans :
 - Le contrôle de l'humeur
 - La régulation du sommeil
 - Les fonctions cognitives
- Et donnent un support neurochimique au divers symptômes associés à la fibromyalgie

Dans le LCR des fibromyalgiques

- Augmentation de la substance P
 - Neurotransmetteur impliqué dans la douleur
 - *Evengard B et al. Pain 1998*
- Diminution des métabolites la noradrénaline et de la sérotonine
 - Neurotransmetteurs impliqués dans l'inhibition douloureuse
 - *Legangneux et al. Rheumatology 2001*

La nociception : un phénomène bi-directionnel

Modèles théoriques pouvant expliquer le syndrome fibromyalgique



Les flèches en rouge représentent l'activité relative des afférences nociceptives. Les flèches en bleu indiquent l'activité du contrôle inhibiteur diffus des influx nociceptifs (CIDN). A : déficit du CIDN sans augmentation de l'activité des afférences nociceptives. B : augmentation de l'activité des afférences nociceptives avec activité normale du CIDN. L'un des modèles A ou B pourrait être responsable des douleurs des fibromyalgiques. Le modèle du centre correspondrait à la situation des individus sains.

Source: Drs Pierre Arsenault et Serge Marchand.

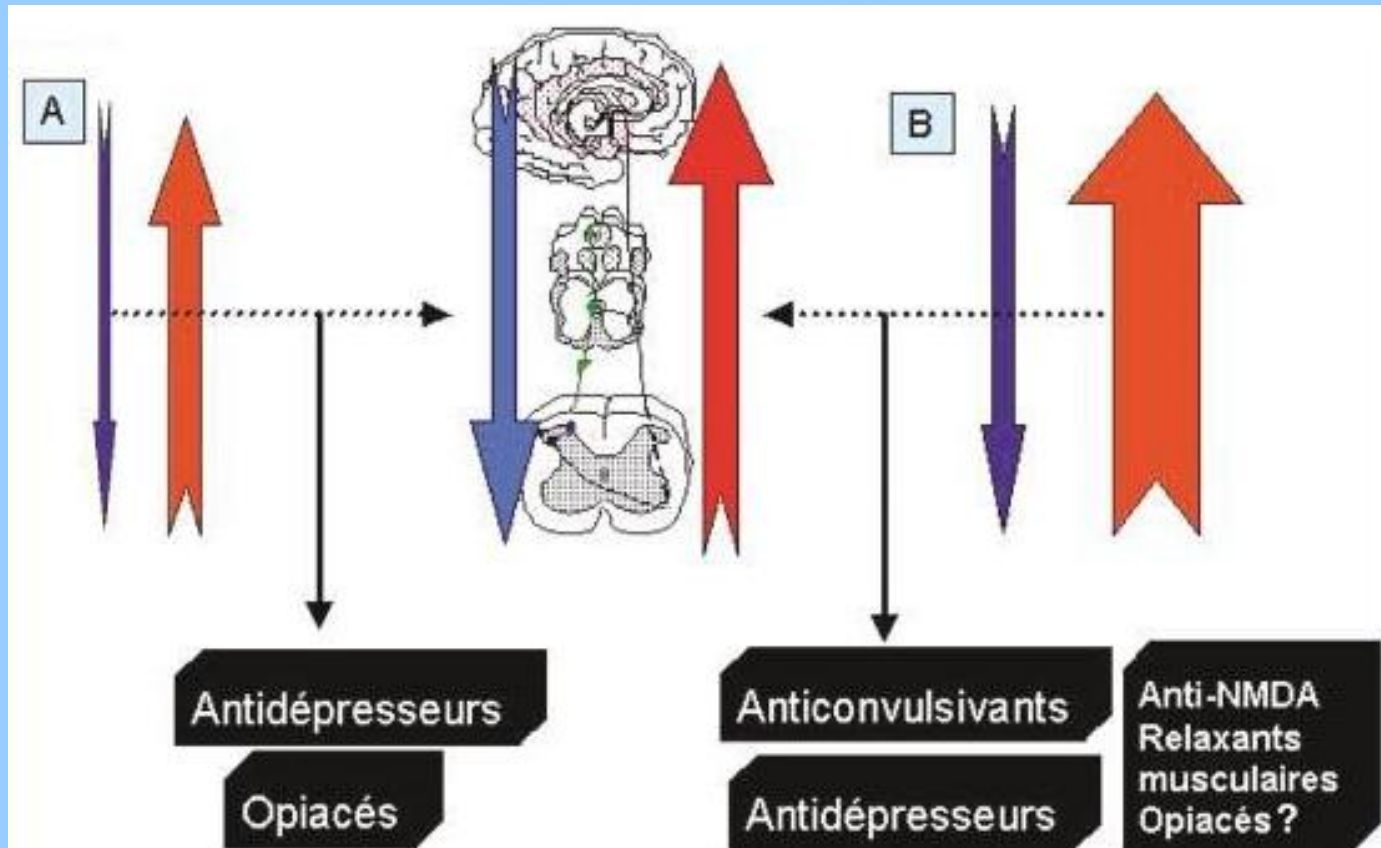
Fibromyalgie, affect, cognition, fatigue et sommeil

- La douleur chronique est un facteur de risque de désordre affectif
 - l'inverse est vrai
- Default mode network :
 - La douleur chronique altère la connectique de certaines régions corticales
- Fibrofog :
 - Difficultés à travailler, troubles de la mémoire, difficultés dans les tâches complexes...
 - Equivalent à l'effet de 20 ans de vieillissement
- Le sommeil non réparateur est corrélé avec la sévérité de la douleur

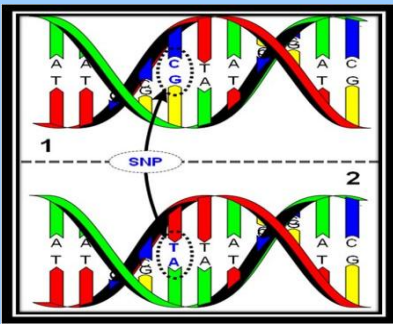
Les cibles thérapeutiques

- Canaux calciques voltage-dépendants des neurones de la voie ascendante nociceptive :
 - la gabapentine et la prégabaline se lient à la sous-unité alpha2-delta des canaux
 - Réduisent le relargage synaptique de glutamate, de substance P et de CGRP
 - Action analgésique
- La recapture de la sérotonine et de la noradrénaline de la voie inhibitrice descendante :
 - Dénominateur commun à la douleur et à la dépression
 - Certains antidépresseurs (duloxétine, milnacipran...) inhibent leur recapture
 - Action sur les symptômes psychologiques et la douleur

Mode d'action des médicaments utilisés dans le traitement du syndrome fibromyalgique



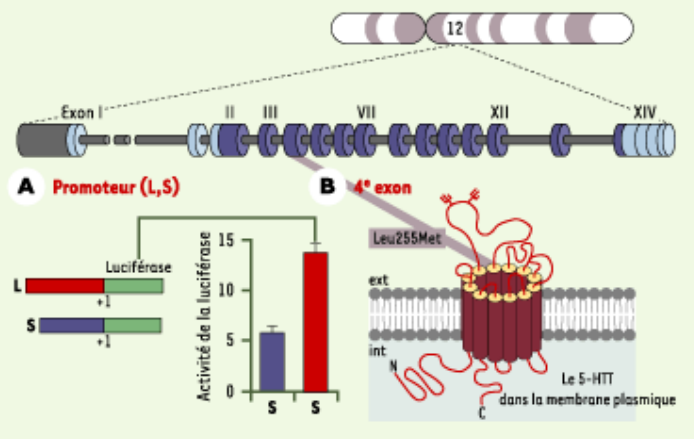
Pour augmenter l'activité du CIDN dans le modèle A, il faut augmenter les activités sérotoninergique (5-HT), noradrénergique (NA) et enképhalinergique (ENK). Les antidépresseurs et les opiacés permettent cette action. Dans le modèle B, il faut diminuer l'activité des afférences nociceptives. Les anticonvulsivants, certains antidépresseurs et les antagonistes des récepteurs NMDA pourraient réaliser cette action. Source : Drs Pierre Arsenault et Serge Marchand



Marqueurs génétiques

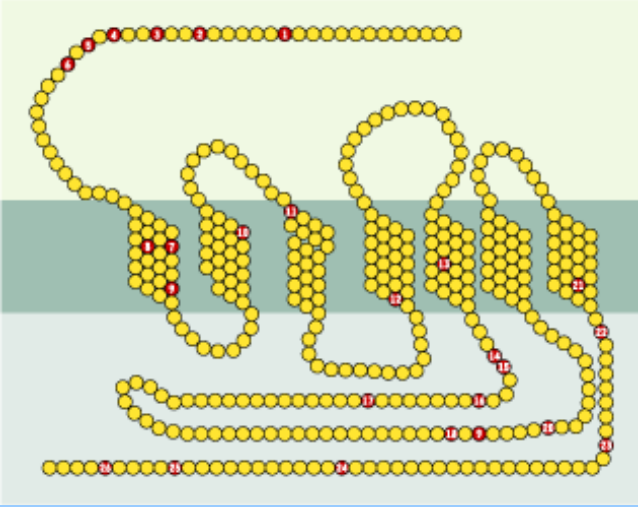
- Polymorphismes génétiques au sein des systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques, catécholaminergiques
- Liés à la pathogénie de la fibromyalgie, aux comorbidités et aux traits de personnalités associés
- Ambiance de forte aggrégation familiale

Récepteur de la sérotonine



- Promoteur du gène du transporteur de la sérotonine (5-HTT)
 - Fréquence élevée du génotype S/S dans la FM
 - Corrélation avec niveau de dépression plus haut
 - *Offenbacher M et al. Arthritis Rheum 1999*
- Polymorphisme T102C du gène du récepteur 5-HT_{2A}
 - Sous représentation du génotype T/T et sur représentation des génotypes T/C et C/C
 - *Bondy B et al. Neurobiol Dis 1999*
 - Association du génotype 5-HTTLRR avec la FM et du génotype 5-HTTLRR avec le trait anxieux
 - *Lesch KP et al. Science 1996*

Récepteur de la sérotonine



- Gène de la sous-unité HTR3A :
 - 6 polymorphismes
- Gène de la sous-unité HTR3B :
 - 7 mutations + 1 polymorphisme
 - *Frank B et al. Clin Rheumatol 2002*

Catéchol-O-méthyltransférase

- Polymorphisme génétique impliqué :
 - Dans la fibromyalgie
 - *Gursoy et al. Rheumatol International 2003*
 - Dans le syndrome de fatigue chronique
 - *Goertzel et al. Pharmacogenomics 2006*

Récepteur de la dopamine

- Polymorphisme répété Exon III du récepteur D4
 - Association à la FM et au trait de personnalité de type "recherche de nouveauté". *Buskila et al. Molecular psychiatry 2004*
- La transmission dopaminergique pourrait être plus altérée que la transmission sérotoninergique
 - Augmentation de la densité et de la sensibilité des récepteurs D2
 - Association avec anxiété et dérégulation de la réponse au stress. *Malt EA et al. J affective disorders 2003*

Synthèse I

- Des facteurs génétiques peuvent expliquer la grande variance dans la perception douloureuse et dans le développement d'une douleur chronique
- Une forte aggrégation familiale de phénomènes douloureux est rapportée dans la fibromyalgie
- Le mode de transmission de la fibromyalgie est inconnu mais probablement polygénique

Synthèse II

- Des polymorphismes des gènes impliqués dans les systèmes sérotoninergiques, dopaminergiques et catécholaminergiques sont incriminés dans la douleur chronique
- Des facteurs génétiques et environnementaux jouent un rôle pathogénique dans la fibromyalgie
- L'atteinte des systèmes neuro-transmetteurs serait médiée par certains traits de personnalité

Les 10 recommandations de l'Eular

European League Against Rheumatism

Ann Rhum Dis 2008 ; 67 : 536-41

Niveau de preuve / Grade de recommandation

Recommandations de l'Eular 2008 - I

1- La compréhension globale de la fibromyalgie nécessite une évaluation de la douleur, de la fonction et du contexte psycho-social. La fibromyalgie devrait être reconnue comme un syndrome complexe et hétérogène comportant un processus de perception anormale de la douleur associé à d'autres symptômes (**IV/D**).

2 - La prise en charge thérapeutique optimale justifie une approche multi-disciplinaire associant des mesures non pharmacologiques et des traitements médicamenteux : ces modalités doivent prendre en compte l'intensité douloureuse, la fonction, les symptômes associés tels que la dépression, la fatigue, les troubles du sommeil (en concertation avec le patient) (**IV/D**).

3 - La balnéothérapie avec ou sans exercice est efficace dans la fibromyalgie (**IIa/B**).

4 - Les programmes d'exercices individualisés comportant des exercices en aérobie et des exercices de renforcement peuvent être bénéfiques chez certains patients porteurs de fibromyalgie (**IIb/C**).

5 - Les thérapies cognitivo-comportementales peuvent être bénéfiques chez certains patients porteurs de fibromyalgie (**IV/D**).

Recommandations de l'Eular 2008 - II

- 6 - D'autres modalités thérapeutiques telles que la relaxation, la rééducation, la physiothérapie et la psychothérapie de soutien peuvent être utiles et envisagées dans le traitement de la fibromyalgie selon des besoins de certains patients (**IIb/C**).
- 7- Le tramadol est conseillé pour la prise en charge de la douleur dans la fibromyalgie (**Ib/A**).
- 8 - D'autres antalgiques tels que le paracétamol ou certains opioïdes mineurs peuvent aussi être envisagés dans le traitement de la fibromyalgie. La corticothérapie et les opioïdes majeurs ne sont pas conseillés (**IV/D**).
- 9 - Les antidépresseurs tels que l'amitriptyline, la fluoxétine, la duloxétine, le milnacipran, le moclobémide et le pirlindole réduisent la douleur et améliorent la fonction et ainsi sont conseillés pour le traitement de la fibromyalgie (**Ib/A**).
- 10- La tropisetron, le pramipexole et la pregabaline diminuent la douleur et sont ainsi recommandés pour la prise en charge thérapeutique de la fibromyalgie (**Ib/A**).

COM, TPT, disponibilité d'office et fibromyalgie

OUI

Tenir compte :

- du degré d'impotence fonctionnelle
- de l'intensité douloureuse (EVA)
- des recommandations de l'Eular
- d'une prise en charge éventuelle en centre anti-douleur

CLM et fibromyalgie

A priori NON...

Sauf si présence d'une affection connue pour se révéler parfois par un syndrome fibromyalgique

- Dysimmunitaire
 - Spondylarthropathie (article 1/9)
 - Maladie de Crohn, RCH (article 1/10)
 - Lupus, syndrome de Gougerot-Sjogrén (article 1/11)
- Dismétabolique
 - Ostéomalacie (article 1/12)
- Infectieuse
 - Brucellose chronique, Lyme phase tertiaire (article 3)
- Génétique
 - Syndrome d'Elher Danlos (article 3)
 - Myopathies mitochondriales (article 3)
- Psychiatrique
 - Hystérie (article 2/2) manifestations de conversion
hystéromyalgie ?

CLM et fibromyalgie

- S'entourer d'avis multiples (rhumatologue, psychiatre, algologue, interniste) : peut être utile... mais souvent illusoire...

- S'assurer de l'absence de diagnostic différentiel relevant de CLMs spécifiques : sans doute nécessaire.

Dans ce cas, concernant les critères d'attribution, raisonner comme suit :

* c'est l'intensité du syndrome douloureux diffus qui tient lieu de **critère de gravité**

* c'est le caractère chronique de la douleur qui tient lieu de **critère de durée**

Imputabilité

- Si traumatisme physique ou psychique inaugural : l'imputabilité peut se discuter (exceptionnellement)
 - Raisonner au cas par cas par analogie avec un état de stress post-traumatique
 - En considérant que le syndrome douloureux fait partie des signes non spécifiques

IPP et état antérieur

- IPP : pas de solution évidente dans le barème 2001
 - Raisonner par analogie à des troubles somatoformes
 - 40 % maximum si manifestations de conversion, troubles hystériques
 - 30 % maximum si manifestations de stress post-traumatique
 - Si affection organique caractérisée sous-jacente, listée dans le barème, proposer un taux global tenant compte de l'IPP liée à l'affection sous-jacente et l'IPP liée au syndrome douloureux diffus
- Etat antérieur : compte tenu de la physiopathologie actuellement admise
 - Retenir un état antérieur si antécédents de syndrome douloureux inhabituellement prolongés et intenses
 - 15 % maximum pour allodynie et/ou hyperesthésie caractérisée

Fibromyalgie et aptitude aux fonctions postulées

- Fibromyalgie évolutive
 - Inaptitude temporaire
- Fibromyalgie résolutive
 - Aptitude avec état antérieur
 - IPP 15 % pour allodynie et/ou hyperesthésie
 - En l'absence d'affection causale sous-jacente caractérisée