



Programme national de recherche PNR 53
«Santé musculosquelettique –
douleurs chroniques»

La fibromyalgie entre influences génétiques et répercussions psychologiques¹

Jules Desmeules, Christine Cedraschi, Valérie Piguet, Pierre Dayer

Hôpitaux Universitaires de Genève

Introduction

La fibromyalgie est un syndrome musculosquelettique chronique dont l'étiologie demeure mal connue. Elle n'est pas associée à des signes pathologiques au niveau radiologique et/ou biologique et les patients ne présentent en général aucun signe clinique visible. La symptomatologie est dominée par des douleurs diffuses et la présence marquée de points sensibles (fig. 1 ). La fibromyalgie concerne le plus souvent les femmes entre 30 et 60 ans.

Ce syndrome pourrait s'apparenter aux dysfonctions observées dans certaines douleurs neuropathiques. Ainsi, le tableau clinique douloureux de la fibromyalgie (signes d'hyperalgésie et d'allo-

dynie) pourrait s'expliquer en partie par une dysfonction et une facilitation de la transmission douloureuse. Les raisons peuvent en être des altérations des contrôles inhibiteurs ou un abaissement du seuil de la douleur dans le système nerveux central. Ces phénomènes soulignent la participation du système nerveux à la chronicisation des douleurs chez certains patients fibromyalgiques et suggèrent la présence d'une sensibilisation centrale sous-jacente [1].

Par ailleurs, la possibilité d'une susceptibilité individuelle fait l'objet d'un nombre croissant de travaux portant sur certaines modifications des neurotransmetteurs (sérotonine) ou de l'activité d'enzymes (catéchol-O-méthyl-transférase [COMT] ou cytochrome CYP2D6) impliqués dans la douleur. Ainsi, la COMT, par exemple, est sujette à un polymorphisme d'origine génétique fréquent (Val158Met) qui code pour la substitution de la valine (Val) par la méthionine (Met) et qui est associé à une diminution de son activité, ce qui pourrait influencer sur la douleur et les émotions [2, 3]. En effet, la COMT régule la quantité de dopamine et pourrait interagir avec le système opioïde en modulant indirectement l'expression des récepteurs et par-là, la réactivité à un stress douloureux (fig. 2 .

Les dimensions psychosociales constituent aussi une facette significative de la fibromyalgie. La prévalence de la dépression est plus importante chez les patients souffrant de fibromyalgie que dans la population générale, mais elle reste comparable à celle qu'on observe dans d'autres contextes de douleurs chroniques [4]. La fibromyalgie s'inscrit donc dans le cadre des syndromes douloureux chroniques complexes où la recherche d'un modèle de causalité unique est de plus en plus souvent remplacée par une réflexion sur l'interaction entre les facteurs biologiques, psychologiques et sociaux qui prédisposeraient, précipiteraient ou perpétueraient la symptomatologie douloureuse (fig. 2) [5].

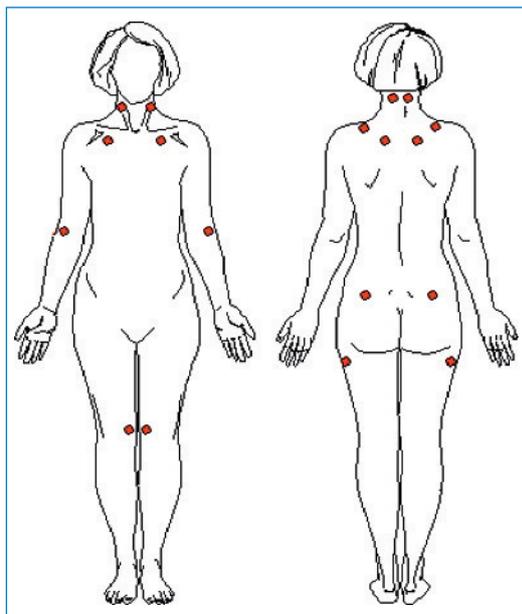


Figure 1
Fibromyalgie: critères de classification de l'American College of Rheumatology (selon [6]).

Douleurs généralisées depuis au moins 3 mois
Douleur à la palpation de 11 au moins des 18 sites de points sensibles («tender points»)

Symptômes fréquemment associés:
troubles du sommeil, fatigue, anxiété, dépression, côlon irritable

¹ La fibromyalgie entre influences génétiques et répercussions psychologiques.

Numéro du projet: 405340-104645/1.

Objectif

Cette étude a pour but d'approfondir la connaissance des mécanismes à l'origine de la fibromyalgie en envisageant trois sources de données: une recherche des polymorphismes des enzymes en particulier ceux de la COMT, une évaluation neurophysiologique et l'investigation d'aspects psychologiques.

Méthode

Une collaboration entre l'association genevoise de patients souffrant de fibromyalgie, le Centre d'évaluation et de traitement de la douleur et le Service de rhumatologie des Hôpitaux Universitaires de Genève a permis de recruter 198 patients pour cette étude. Ces patients répondaient aux critères de classification de l'American College of Rheumatology (fig. 1). Les critères d'exclusion comprenaient la présence de maladies requérant une prise en charge spécifique.

L'évaluation quantitative sensorielle (QST) s'est attachée à rechercher la présence d'une sensibilisation du système nerveux central au moyen de tests objectifs validés. Le QST nécessitait l'interruption progressive et complète de la prise d'analgésiques (AINS, opioïdes) et de co-analgésiques (antidépresseurs, antiépileptiques) qui ont une action sur la transmission de l'influx douloureux au sein du système nerveux central. Le recours à des analgésiques du type paracétamol était autorisé jusqu'à 24h avant l'examen neurophysiologique.

Les aspects psychologiques ont été évalués par le biais de questionnaires validés explorant l'humeur, la qualité de vie ainsi que l'activité physique des sujets et les répercussions de la fibromyalgie. La présence d'un polymorphisme de la COMT (Val158Met) a été recherchée au moyen de tests génétiques. Ces différents aspects ont été investigués aussi bien chez les patients souffrant de fibromyalgie que chez des sujets contrôles, non douloureux, appariés pour l'âge et le sexe.

Résultats

Les données de la neurophysiologie confortent l'hypothèse selon laquelle la plus grande sensibilité à la douleur chez les personnes souffrant de fibromyalgie pourrait être liée à un problème de transmission au sein du système nerveux central. Cette sensibilisation centrale s'avère être présente chez plus de la moitié des patients. Les résultats de l'investigation des aspects psychologiques et fonctionnels soulignent l'importance du retentissement de la fibromyalgie sur la qualité de vie, mais aussi sur l'humeur, en termes d'anxiété, de dépression et de catastrophisme. La fréquence du polymorphisme de la COMT (Val158Met) est semblable chez les patients avec fibromyalgie et dans le groupe contrôle. Cependant, les patients porteurs de ce polymorphisme montrent systématiquement une sévérité plus marquée des aspects psychologiques et fonctionnels.

Ces résultats posent la question d'un rôle possible des facteurs génétiques dans la vulnérabilité psychologique fréquemment relevée chez les patients fibromyalgiques. La présence d'un polymorphisme favoriserait l'expression de ce trouble. Néanmoins, bien que nos observations suggèrent qu'une variation d'activité de la COMT dans le système monoaminergique puisse influencer l'expression de variables psychologiques et fonctionnelles, les mécanismes qui sous-tendent la fibromyalgie sont certainement plus complexes qu'une simple substitution d'un acide aminé dans un gène donné.

Conclusion pratique

Une meilleure connaissance de la vulnérabilité constitutionnelle et psychologique, en termes de facteurs prédisposants, précipitants ou perpétuants, permettrait de mieux identifier des patients qui pourraient bénéficier de médicaments antalgiques et de stratégies thérapeutiques plus spécifiques à la fibromyalgie. Ainsi, l'association possible de la sévérité des aspects psychologiques et fonctionnels de la maladie avec la présence de caractéristiques génétiques rattachées à une enzyme, la COMT, ouvre des perspectives de réflexions physiopathologiques et thérapeutiques intéressantes.

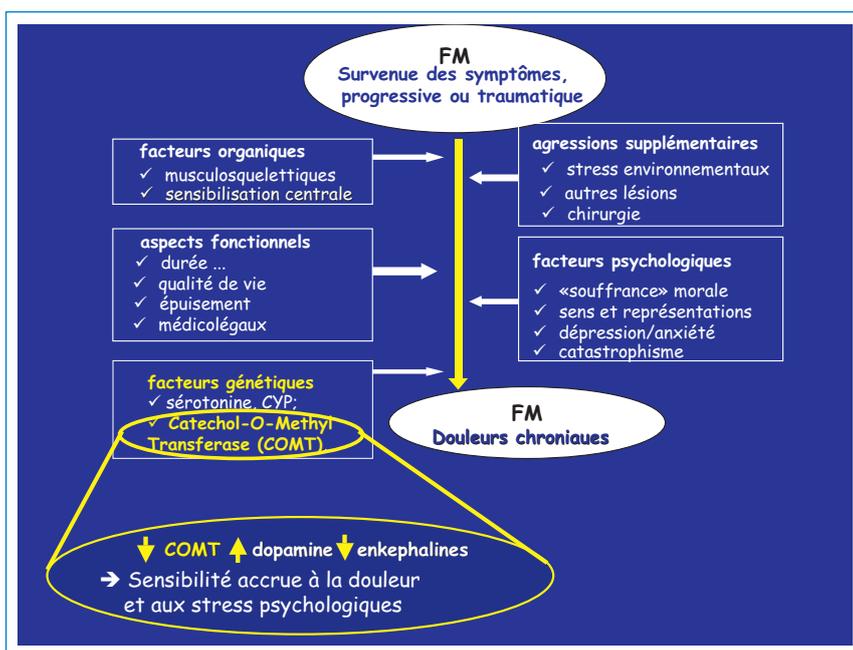


Figure 2
Facteurs de chronicisation précipitant ou perpétuant les symptômes de la fibromyalgie et rôle de la COMT.

Perspectives

Le syndrome fibromyalgique reste une entité clinique très hétérogène. Aucun schéma explicatif ne permet d'en éclairer complètement la physiopathologie. La piste purement ostéo-articulaire peut être écartée. Les investigations se concentrent sur une dysfonction de la transmission douloureuse (sensibilisation centrale). Nos résultats d'analyse combinée des aspects neurophysiologiques et psychologiques n'indiquent pas d'association systématique entre sensibilisation centrale et signes de la lignée anxiodépressive, ce qui souligne que dépression et hypersensibilité ne sont pas obligatoirement liées.

Références

- 1 Desmeules J, Cedraschi C, Rapiti E, et al. Central sensitization and clinical pain severity in fibromyalgia patients Arthritis and Rheumatism. 2003;48:1420–9.
- 2 Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. Hum Mol Genet. 2005;14:135–43.
- 3 Smolka MN, Schumann G, Wrase J, et al. Catechol-O-Methyltransferase val158met Genotype Affects Processing of Emotional Stimuli in the Amygdala and Prefrontal Cortex. J Neurosci. 2005;25:836–42.

Message principal

Dans la prise en charge de la fibromyalgie, l'identification de sous-groupes constitue un défi diagnostique et thérapeutique. Bien que des études contrôlées fassent état de différents traitements ayant fait la preuve de leur utilité, aucun traitement isolé n'a montré plus que des bénéfices limités, qu'il s'agisse de médicaments ou d'exercices, renvoyant sans doute à l'absence d'un facteur causal unique qui puisse être traité et légitimant une prise en charge thérapeutique individualisée de ce syndrome douloureux chronique.

Correspondance:
Prof. Jules Desmeules
Service de Pharmacologie
et Toxicologie Cliniques
Centre Multidisciplinaire
de la Douleur
Rue Gabrielle Perret-Gentil 2
CH-1211 Genève 14
jules.desmeules@hcuge.ch

- 4 Thieme K, Turk DC, Flor H. Comorbid depression and anxiety in fibromyalgia syndrome: relationship to somatic and psychosocial variables. Psychosom Med. 2004;66:837–44.
- 5 Cedraschi C, Desmeules J, Luthy C, Allaz AF. Aspects psychologiques de la fibromyalgie. Rev Rhum. 2003;70:331–6.
- 6 Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. Arthritis Rheum. 1990;33:160–72.