

La Commission Scientifique de l'AIPDBS présente son travail annuel suite à la conférence donnée lors du RDV des automnales 2023 :

LA FIBROMYALGIE

ou syndrome fibromyalgique

Pascale DASSONNEVILLE

Emilie BRANEYRE-CARVALLO

Martine CORNUEJOLS

Jonathan ETTLINGER

Définition

Le mot “fibromyalgie” tire son origine étymologique de “fibro” qui fait référence aux tissus fibreux, “myo” qui fait allusion aux muscles et “algie” qui signifie la douleur. Le syndrome fibromyalgique se caractérise par des douleurs diffuses, musculaires, chroniques, variables dans le temps et en localisation, une hypersensibilité au toucher, de la fatigue écrasante et est souvent accompagnée de difficultés de sommeil, d’un état dépressif fataliste, et de potentiels symptômes digestifs.

C’est un syndrome douloureux, chronique, qui a toujours existé et qui a changé de nom selon les époques (myite, fibrosite, rhumatisme psychogène, syndrome polyalgique idiopathique diffus (SPID), fibromyalgie (Hench, 1976).

Il a été vraiment reconnu comme maladie en 1987 par l’Association Médicale Américaine et en 1992 par l’OMS, et non comme un phénomène douloureux purement psychosomatique au sens de « imaginaire ». Il n’est cependant toujours pas reconnu comme maladie en tant que telle ou Affection Longue Durée en France.

Longtemps considéré comme psychosomatique, L’Académie Nationale de Médecine en parlait en 2007 de la façon suivante : « *La fibromyalgie correspond à une entité clinique, fonctionnelle, un syndrome qui doit être évoqué sans polémique sur sa nature* ».

Et elle préconisait la recommandation suivante :

« Les patients dont l’approche est souvent complexe et la prise en charge difficile ne doivent pas être rejetés, mais au contraire prise en charge de façon individualisée, le plus souvent pluridisciplinaire ».

Cette pathologie touche 2 à 4% de la population mondiale et 2 millions de patients en France, 14 Millions en Europe, de toutes classes sociales, mais majoritairement des femmes (80-90% des cas identifiés), majoritairement entre 40 et 50 ans, sans origine génétique précise, bien que le risque d’être affecté de cette maladie est accru si un membre de la famille est atteint.

- **La physiopathologie de la Fibromyalgie**

Vu l’étendue des symptômes, beaucoup d’hypothèses sont possibles et nous les avons explorées. Peut-on trouver une cause au niveau musculaire, neurologique (nerf ou neurones), auto immune, au niveau de l’énergie même de la cellule, ou même au niveau du microbiote intestinal ? Ou est-elle purement fonctionnelle, sans origine biologique identifiée ?

- **Au niveau psychologique**, il a été montré que la fibromyalgie s’accompagne souvent de (liste non exhaustive) :
 - Fatigue
 - Dépression
 - Profonde insatisfaction
 - Sentiment d’être incompris
 - Filtre noir sur la réalité
 - Sentiment d’impuissance (la puissance étant assimilée au muscle en décodage) dans l’action et le pouvoir faire (tiraillement entre ce que la personne désire réellement et ce qu’elle porte en elle, ce qu’elle croit être obligée de faire)

- Mémoires généalogiques lourdes (camps de travail, guerre)
- Trauma vécu (harcèlement, asservissement, violences, infidélités, enfantement « douloureux », deuil non fait, ...)
- Souvent très dévalorisées, les personnes se laissent faire, tout en n'en pensant pas moins, ou en position soumise de victime (que ce soit consciemment ou inconsciemment), se sentant non respectées ... (très forte souffrance mentale)

On appelle cela syndrome et pas maladie car il n'existe aucun signe de lésion tissulaire biologique, ni marqueur biologique clairement identifié pour le diagnostic. Ceci implique cette errance médicale qui peut durer plusieurs années.

Cette errance s'explique aussi parce que la fibromyalgie présente des similitudes avec d'autres pathologies comme le Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), le Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), la Polyarthrite Rhumatoïde, la Spondylarthrite Ankylosante. On estime qu'il y a une errance de 5 à 10 ans en moyenne pour qu'un diagnostic soit vraiment posé.

Le diagnostic est posé après élimination progressive des autres maladies rhumatismales, ou Syndrome de l'Intestin Irritable (SII), ou Syndrome de Fatigue Chronique (SFC), ou encore la Polyarthrite Rhumatoïde, la Spondylarthrite Ankylosante; ce qu'on appelle un diagnostic différentiel.

Pourtant, il y a une vraie importance à poser un diagnostic rapide à cette pathologie car sinon les muscles se déconditionnent, le psychisme se fige dans une certaine fatalité de "handicap" ou de dysfonctionnement du corps.

- **LES DOULEURS:**

- **Localisées**, identifiées par des points douloureux
- **Chroniques** (+ de 3 mois), ces manifestations sont l'objet d'épisodes plus ou moins intenses
- **Variables** dans le temps et dans leur localisation
- Avec une constellation de **troubles associés** : fatigue, problèmes digestifs etc ...

- **DIAGNOSTIC :**

- **Diagnostic différentiel**
- **Diagnostic clinique** donc par questionnaire et auscultation (présence de douleur à la palpation)
 - **Critères diagnostiques ACR (2010) avec 2 scores**
 - WPI (Widespread Pain Index) : score de douleurs diffuses
 - SS (Score de Sévérité des Symptômes)
 - **Questionnaires de dépistage : FIQ, FIRST, ...**
 - FIQ mesure l'impact sur la vie quotidienne (invalidité)
 - FIRST oriente quant à lui vers le diagnostic de fibromyalgie

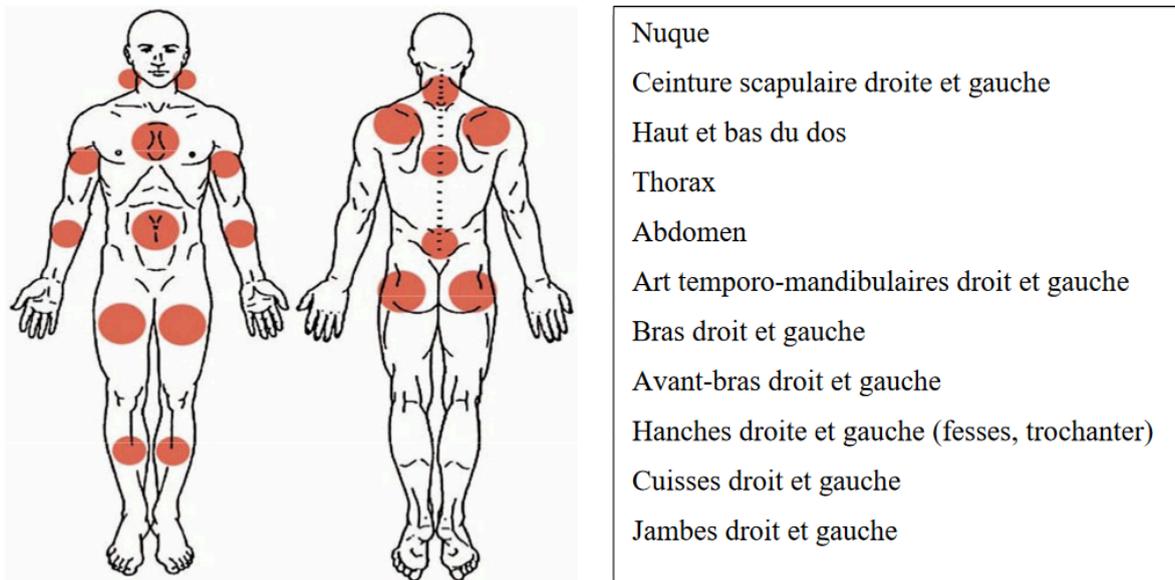
Questionnaire FiRST

	Oui	Non
Mes douleurs sont localisées partout dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'une fatigue générale permanente		
Mes douleurs sont comme des brûlures, des décharges électriques ou des crampes		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres sensations anormales comme des fourmillements, des picotements ou des sensations d'engourdissement, dans tout mon corps		
Mes douleurs s'accompagnent d'autres problèmes de santé comme des problèmes digestifs, des problèmes urinaires, des maux de tête, ou des impatiences dans les jambes		
Mes douleurs ont un retentissement important dans ma vie : en particulier, sur mon sommeil, ma capacité à me concentrer avec une impression de fonctionner au ralenti		

Constatation :

- Zones douloureuses(WPI)**: il faut comptabiliser le nombre de zones douloureuses présentes durant la semaine avant la consultation. Le score est de 0 à 19.

Les zones douloureuses sont configurées dans la **figure** et énumérées dans le **tableau**.



Un patient satisfait aux critères de diagnostic de la fibromyalgie lorsqu'il remplit les 3 conditions suivantes :

- Présence de symptômes douloureux depuis au moins 3 mois
- Index de douleur généralisée (Widespread Pain Index) ET échelle de sévérité des symptômes (SSS) :
 - $WPI \geq 7$ ET $SSS \geq 5$ OU $3 \leq WPI \leq 6$ ET $SSS = 9$
- Élimination de toutes autres causes de douleurs chroniques

QUELLE SERAIT L'ORIGINE DE CE SYNDROME ? HYPOTHÈSES

1) Serait-ce un syndrome héréditaire ?

Le risque d'avoir le syndrome fibromyalgique est plus important lorsque l'un des parents en est atteint (agrégation familiale) mais il n'est pas héréditaire (2018). Les parents du premier degré, les frères et sœurs, les enfants et les parents d'une personne en souffrant présenteraient un risque multiplié par 8 de le développer. On peut peut-être se poser la question sur le rôle de l'épigénétique ?

2) Serait-il de type auto-immun? ou à composante immunitaire ?

Il y a la présence d'un taux plus élevé d'immunoglobulines (anticorps) neutrophiles, non spécifiques, ce qui induit une élévation des cytokines inflammatoires et sur-stimulent les neurones sensibles à la douleur (nociceptifs).

Expérience :

Souris + cellules immunitaires fibromyalgiques = des souris en bonne santé sont devenues hypersensibles à la douleur.

En temps normal, ces cellules immunitaires ne se retrouvent dans les tissus nerveux qu'en cas de traumatisme ou de maladie sous-jacente. Or, un grand nombre d'entre elles ont été observées infiltrant massivement les ganglions sensoriels des souris.

« De plus en plus de preuves démontrent une interaction bidirectionnelle complexe entre les cellules immunitaires et les neurones sensoriels » G.DEBROAS (2018)

Selon certaines sources, il pourrait y avoir un lien entre le vaccin de l'hépatite B et le déclenchement du syndrome fibromyalgique.

Une interrogation actuelle chez certains médecins chercheurs est de savoir si ce syndrome est assimilable à un Covid long.

Le syndrome fibromyalgique est très fréquemment associé avec une pathologie auto-immune (maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde, Hashimoto, ...) on pourrait donc penser qu'il est d'origine immunitaire.

Il est maintenant temps de s'attarder sur l'un des principaux symptômes, très problématique et invalidant : LA DOULEUR.

LA DOULEUR¹

Nous allons donc vous faire un rappel rapide des voies de la douleur, son fonctionnement et son rapport avec la fibromyalgie.

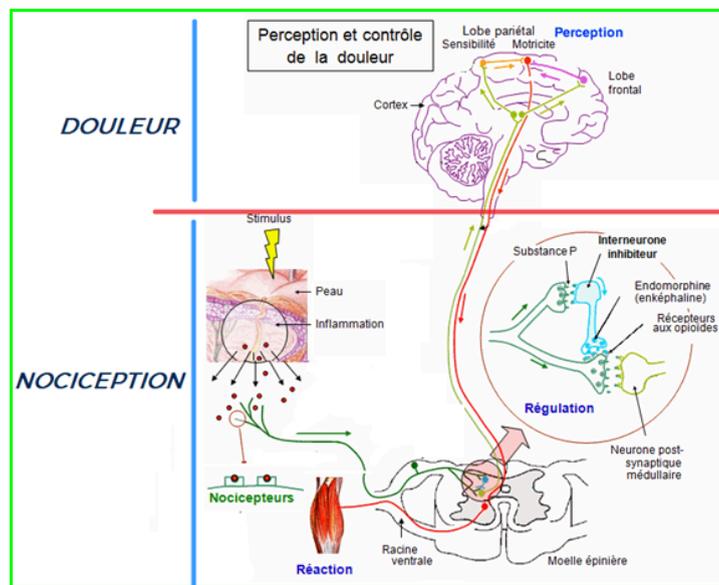
A) Définition de la douleur et distinction avec Nociception :

IASP² définit la douleur comme “une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou décrite en ces termes”.

La douleur nous apprend à éviter les situations dangereuses.

C'est avant tout un signal d'alarme qui met en jeu des réflexes de protection nous permettant de nous soustraire aux stimuli nocifs et /ou de soulager les parties de notre corps soumises à de trop fortes tensions.

La nociception est un processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. Les lésions de l'organisme provoquent des stimulations sur des récepteurs sensoriels appelés nocicepteurs. Ces stimulations nocives provoquent une sensation consciente particulière : la douleur. Pour qu'il y ait douleur, l'information sensorielle doit arriver au thalamus qui filtre et interprète cette information.



¹ À voir avec la recherche de la commission scientifique sur la douleur.

² International Association for the Study of Pain, regroupant tous les médecins et chercheurs spécialistes de la douleur.

Il ne faut donc pas confondre douleur et nociception.

Les nocicepteurs peuvent être très activés sans qu'il y ait douleur. (*Expl : bras arraché par un requin de la surfeuse qui n'a pas mal avant d'avoir regagné la plage.*)

Inversement, une douleur peut être très intense sans activation majeure des nocicepteurs. (*Expl : clou dans la chaussure, on pense qu'on s'est fait très mal alors qu'en réalité c'est la chaussure qui a pris et il n'y a aucune lésion tissulaire justifiant la douleur.*)

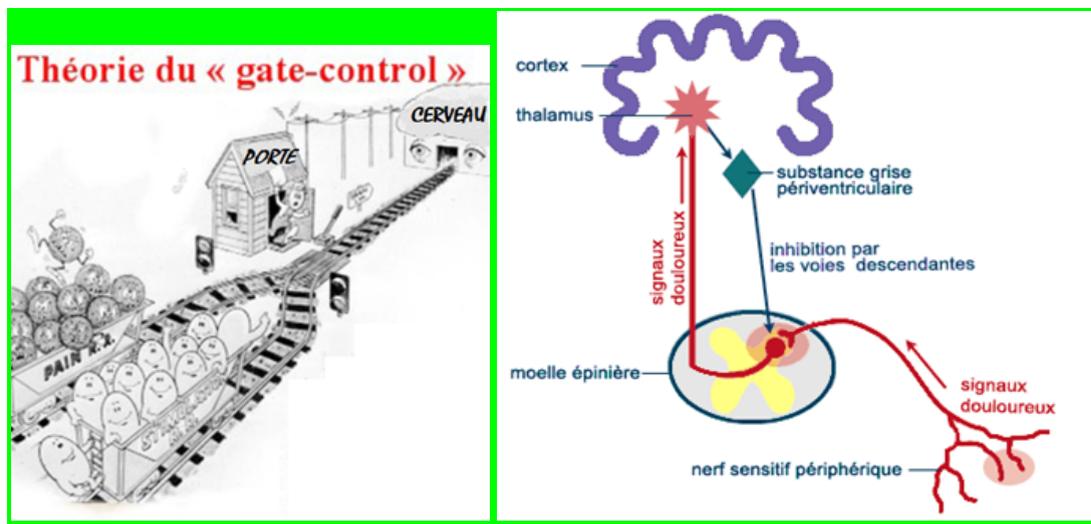
Ainsi, une forte émotion, un état de stress aigu ou même simplement une intense concentration peuvent supprimer une sensation douloureuse, temporairement, le temps du stress. En effet, qui d'entre nous s'est coupé sans s'en rendre compte, concentré par l'exécution d'une tâche prenante ?

Certaines émotions, un environnement social « hostile », une focalisation, une hypervigilance peuvent déclencher et/ou augmenter ou supprimer la sensation de douleur.

B) Les filtres modulateurs de la douleur³

- **Théorie du « gate-control »**

Ronald Melzack et Patrick Wall, ont mis en évidence le théorique du « gate-control » qui est un filtre modulateur de très grande importance sur le chemin de la douleur, et régule son entrée.



³ (voir dossier douleur)

● Voie descendante de la douleur

Le CIDN (Contrôle Inhibiteur Diffus de la Nociception) part des noyaux cellulaires spécifiques du tronc cérébral, jusqu'à la corne postérieure de la moelle.

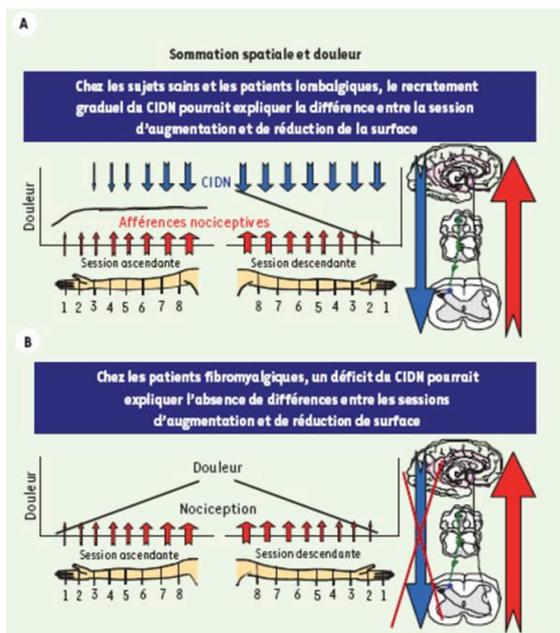
Le niveau de la douleur est fonction de la réaction de chacun, de l'attention qu'on lui porte et donc de la manière de vivre sa douleur.

RECHERCHES :

Il semble que certaines douleurs chroniques, plus fréquentes chez la femme que chez l'homme, seraient associées à une perturbation des mécanismes inhibiteurs (ou mécanismes de freinage) de la douleur plutôt qu'à un excès de nociception. C'était d'ailleurs l'hypothèse émise par notre équipe concernant la fibromyalgie. Elle est d'ailleurs beaucoup plus fréquente chez la femme que chez l'homme (1H/9F) et les symptômes sont plus importants pendant la période périmenstruelle.

Expérience :

Afin de vérifier l'hypothèse d'un déficit des systèmes inhibiteurs de la douleur, le test utilisé a été le test de sommation spatiale, soit l'immersion séquentielle d'une surface de plus en plus grande (session ascendante) ou de plus en plus petite (session descendante) du bras dans l'eau froide (12°C). Nous savons qu'au cours de la session ascendante, nous recrutons graduellement les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs (CIDN), tandis qu'ils sont recrutés à leur maximum au début de l'immersion lors de la session descendante. *Grâce à l'utilisation du test de sommation spatiale, il a été observé une différence entre les patients fibromyalgiques et les autres : un déficit des mécanismes inhibiteurs descendants chez les patients fibromyalgiques, mais pas chez les patients qui souffrent de douleurs plus localisées comme la lombalgie chronique. Ces mécanismes seraient d'ailleurs opioïdiques étant donné que chez des sujets sains, il est possible de mimer cette déficience par l'injection de naloxone, un antagoniste non spécifique des opioïdes.*



Résultats :

Dans cette représentation schématique des résultats, l'augmentation graduelle de la surface stimulée (session ascendante) recrute à la fois des afférences nociceptives et inhibitrices descendantes (CIDN) chez les sujets sains et lombalgiques (**A**), mais pas chez les patients fibromyalgiques (**B**). Ces données laissent supposer un déficit des mécanismes inhibiteurs descendants, spécifique de certains types de douleurs chroniques, dont la fibromyalgie.

C) Les différents types de douleur

● Les douleurs par excès de nociception

Ce sont les douleurs qui surviennent lorsque l'intensité des informations transmises par les fibres de la douleur est suffisamment importante pour parvenir au cerveau. **Ces douleurs sont les plus courantes : elles correspondent aux traumatismes (chocs, coupures, brûlures, entorses, fractures, etc.) ou sont associées aux phénomènes inflammatoires (abcès dentaire, appendicite, conjonctivite, etc.).**

La douleur remplit alors pleinement sa fonction d'alarme.

● Les douleurs neurogènes⁴

Les douleurs neurogènes (ou **douleurs neuropathiques**) sont des douleurs en rapport avec un mauvais fonctionnement du système nerveux. Elles peuvent survenir à la suite d'une lésion du système nerveux périphérique (les nerfs) ou du système nerveux central (moelle épinière, cerveau) Ces douleurs neurogènes sont assez particulières et **se traduisent le plus souvent par des fourmillements, des sensations de brûlure, de gonflement, d'écrasement, de picotements ou de décharges électriques.** Elles peuvent être brutales, fulgurantes, épisodiques ou bien continues. Elles peuvent survenir en l'absence de toute stimulation ou, plus souvent, lors de stimulations habituellement non douloureuses : effleurement, courant d'air, contact avec un tissu, etc. Elles sont **aggravées par le froid ou les émotions.** Elles sont souvent difficiles à supporter et ont **rapidement un impact négatif sur le psychisme.**

L'origine des lésions nerveuses est très variée. Il peut s'agir d'un **traumatisme** (blessure, amputation), d'un **apport d'oxygène insuffisant** (accident vasculaire cérébral, compression prolongée d'un nerf), d'une **infection (par le virus du zona)**, d'une maladie métabolique (**diabète**), d'une intoxication (alcoolisme) ou même de l'effet de certains médicaments (notamment ceux utilisés dans le traitement du sida).

Ces douleurs sont **souvent difficiles à soulager.** Elles évoluent et persistent malgré la guérison de la lésion nerveuse. C'est le cas du zona : le virus n'est présent qu'au début de l'infection, mais les nerfs qui ont été atteints sont le siège de douleurs neurogènes qui peuvent durer plusieurs mois voir des années

● Les douleurs nociplastiques, douleurs qui concernent la fibromyalgie

Plus de 4,2 millions de Français souffrent de douleurs invisibles aux examens. IRM, scanner, radio, rien n'apparaît et pourtant ce ne sont pas des malades imaginaires dit au journal le Parisien le professeur Serge Perrot, président de la SFETD et rhumatologue à l'hôpital Cochin à Paris, qui

⁴ Quand le nerf est sectionné, il repousse 1mm /jour après 45 jours de cicatrisation.

explique qu'une nouvelle catégorie de douleurs vient d'être reconnue par l'association internationale d'étude spécialisée sur le sujet (IASP) :

Depuis 2016, et l'actualisation de sa classification des douleurs, l'IASP reconnaît un troisième type de douleurs [1] : les **douleurs nociplastiques**.

Cette entité définit les douleurs liées à une altération de la nociception, sans stimulation des fibres sensibles périphériques, ni maladie ou lésion évidente du système nerveux central ou périphérique. « *Il s'agit d'une atteinte plus fonctionnelle, qui découlerait d'une **réponse exagérée aux stimuli douloureux** au niveau de la corne postérieure de la moelle et au niveau cérébral avec une altération des contrôles inhibiteurs de la douleur, autrement nommée **sensibilisation centrale*** » précise le Pr Pascale Vergne-Salle, médecin rhumatologue qui exerce au sein du Centre de la douleur chronique au CHU de Limoges.

LA SENSIBILISATION CENTRALE : définition

Après la conceptualisation du phénomène « de la barrière », ce fameux « portillon » (ou théorie du “gate control”) situé dans la corne postérieure de la moelle épinière qui intègre les influences facilitatrices ou modératrices sur la transmission de l'influx nociceptif (la future douleur) vers le système nerveux central, un nouveau progrès tout à fait essentiel a été fait une vingtaine d'années plus tard avec le concept de « **sensibilisation centrale** ». ¹ **Cette dernière correspond à une hypersensibilité des circuits de la douleur** dans le système nerveux central, dont la réponse est disproportionnée par rapport au niveau des stimulations nociceptives périphériques. ² **Cette alarme déréglée, devenue trop sensible, est notamment attribuée à des traces, des empreintes laissées par le passage de la douleur dans les circuits nociceptifs. Des facteurs génétiques, des antécédents de douleurs prolongées, une histoire personnelle traumatique et le stress font partie de ces prédispositions reconnues.** Pour le dire autrement, la plasticité neuronale impliquée dans la sensibilisation centrale permet d'expliquer la persistance de la douleur et ceci de manière dissociée des stimulations périphériques.

Le **syndrome de sensibilité centrale (SCC)** ou **syndrome de sensibilisation centrale** ou **syndrome douloureux central** est une affection neurologique causée par une lésion ou un dysfonctionnement du système nerveux central (SNC), cerveau et moelle épinière, qui entraîne une sensibilisation du système douloureux.

“Centrale” fait référence au système nerveux central, à savoir cerveau et moelle épinière et «sensibilité» implique une réaction physique exagérée. **Le corps et le cerveau deviennent hyper-sensibles à tout influx, qu'il soit visuel, auditif, olfactif, sensitif (froid, chaleur, chatouillements, démangeaisons...) et incluant parfois certains aliments ou produits chimiques.**

La douleur du SSC provient de deux types de douleur anormale : l'**hyperalgésie** et l'**allodynie**^[3]. L'hyperalgésie aggrave une douleur normale préexistante, comme lors de traumatismes ou d'actes chirurgicaux, rendant toute douleur chronique particulièrement pénible.

L'allodynie rend douloureuse une sensation banale, tel le toucher.

Dans le cas de **la sensibilisation centrale**, ce changement survient donc dans le système nerveux central, **typiquement aux synapses entre les nocicepteurs et les neurones de la corne ventrale de la moelle épinière**. À la suite d'une lésion sévère et persistante, l'efficacité de ces connexions synaptiques peut en effet être augmentée suite aux **décharges répétées et à fréquence élevée** dans les nocicepteurs affectés.

Dans la zone affectée, des mécanorécepteurs sensibles à des stimuli tactiles légers vont alors se mettre à activer des neurones de la moelle épinière qui ne répondent normalement qu'à des stimuli nociceptifs. Le gain du système se trouvant ainsi augmenté, le simple frôlement d'un vêtement sur la peau peut produire une sensation douloureuse. Ce phénomène appelé **allodynie** n'est pas la seule conséquence possible d'une sensibilisation centrale. La plus grande sensibilité que l'on ressent autour d'une blessure, dans une zone de tissus pourtant intacts, est aussi due à une sensibilisation centrale et peut mener à l'établissement de **douleurs chroniques**.

Cette augmentation du gain du système est attribuable à des phénomènes de **plasticité** impliquant le **récepteur NMDA du glutamate (récepteur au N-méthyl-D-aspartate)**. Ce sont les seuls récepteurs au glutamate à être spécifiquement activés. Cet acide aminé est en effet **l'un des neurotransmetteurs principaux relâchés par les nocicepteurs avec la substance P**. *C'est donc la fixation d'un grand nombre de molécules de glutamate sur les récepteurs NMDA, modulée par la présence de substance P, qui va induire les modifications biochimiques rendant ces connexions centrales plus facilement excitables.*

Il se crée alors une espèce de "mémoire de la douleur" (ou "wind up", en anglais) qui peut être temporaire ou plus permanente selon que les modifications moléculaires sous-jacentes sont de simples phosphorylations ou des changements plus profonds au niveau de l'expression des gènes. **Ces modifications rendent aussi moins efficaces les contrôles descendants utilisant les opiacés pour réduire la douleur.**

Les autres mécanismes proposés de CSS comprennent : neuro-inflammation, dysfonctionnement du système nerveux autonome, dont l'axe HPA qui est le système de réponse au stress.

Cet article du Parisien d'Elsa Mari donne les définitions des principales douleurs nociplastiques :

Algie vasculaire de la face – Elle se caractérise par une douleur localisée autour de l'œil, irradiant tout un côté du visage et parfois même jusqu'à l'épaule. Les douleurs sont comparées à des brûlures. Affection rare (prévalence autour de 0,5 %) et mal connue, elle touche plutôt des hommes jeunes. Le retard de diagnostic moyen est de dix à quinze ans.

Glossodynie (syndrome de la bouche brûlante) – La douleur de la glossodynie se situe surtout sur la pointe ou les bords de la langue et touche essentiellement les femmes ménopausées. Il n'existe aucun test diagnostique spécifique du syndrome de la bouche brûlante. Celui-ci concernerait 1 % de la population.

Le syndrome de l'intestin irritable – Il s'agit d'un trouble digestif qui se caractérise par des malaises ou des sensations douloureuses au ventre. Ces malaises sont associés à la modification de la vitesse de passage des aliments dans le côlon. Ce syndrome toucherait de 10 % à 20 % de la population des pays occidentaux, surtout des femmes.

La fibromyalgie - C'est un syndrome caractérisé par des douleurs diffuses dans tout le corps, associées à une grande fatigue et à des troubles du sommeil. Les médecins ne parvenant pas à détecter de lésion ni d'inflammation permettant d'expliquer ces symptômes invalidants, la fibromyalgie reste mal comprise. On estime qu'environ 2 % de la population en est atteinte

Algodystrophie – Elle est appelée aussi syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et est caractérisée par une douleur continue d'une région du corps à l'extrémité d'un membre. La douleur ne correspond pas à un territoire neurologique circonscrit, c'est pourquoi elle intrigue les médecins. Elle s'associe à d'autres manifestations telles des œdèmes, une sudation excessive...

Il a aussi été montré que la douleur n'est pas uniquement « neuronale » : les cellules gliales du système nerveux central et certaines cellules immunitaires sont aussi impliquées dans l'apparition des douleurs, en particulier dans celle des douleurs neuropathiques. Si certaines fonctions gliales sont altérées, ces cellules sécrètent des substances (gliotransmetteurs) qui stimulent les neurones sensoriels et exacerbent la douleur.



3) Nerf vague: le grand ordonnateur de toutes ces modifications ?

Le nerf vague peut être comparé à un « Big Brother », à l'écoute de nos fonctionnements et ressentis intérieurs. Il intervient dans la gestion du stress. C'est le nerf le plus long de notre corps. Il débute de la base du cerveau et parcourt le corps jusqu'au côlon.

Outre ses fonctions végétatives, il a des **propriétés anti-inflammatoires et analgésiques.**

Le mot latin « *vagus* » signifie « vagabond », et cette arborescence sinueuse est surnommée notre « cerveau intérieur inconscient ». Le nerf vague aide le cerveau à ressentir la pression, la douleur, la température et l'inflammation à l'intérieur du corps, et il peut réguler certains de ces

états intérieurs.

La dysautonomie fait partie du syndrome fibromyalgie. De quoi s'agit-il ? Cela correspond à un trouble du passage de l'excitation nerveuse au niveau du nerf vague.

Le nerf vague appartient au système nerveux autonome parasympathique qui régule les fonctions végétatives et peut également moduler l'inflammation. L'activation du nerf vague réduit l'inflammation systémique en atténuant la réponse splénique et périphérique au stress inflammatoire. La voie cholinergique anti-inflammatoire (VCA).

Par ailleurs, en plus de ses propriétés anti-inflammatoires, le nerf vague possède également des caractéristiques analgésiques par le biais des afférences cérébrales reliées aux sièges centraux de la douleur. C'est pour ces raisons que la stimulation du nerf vague (SNV), utilisée depuis plusieurs

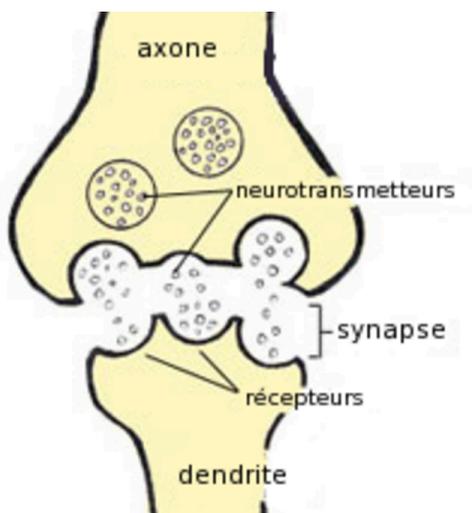
années pour traiter l'épilepsie réfractaire, est devenue la nouvelle approche thérapeutique dans plusieurs affections inflammatoires ou douloureuses comme les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ou les maladies musculo-squelettiques. La stimulation du nerf vague (SNV) est en cours d'évaluation dans plusieurs maladies musculo-squelettiques. Des études ont montré que la stimulation du nerf vague pourrait réduire la douleur dans la fibromyalgie, ce qui interroge sur le fait que la fibromyalgie pourrait résulter d'un déficit de régulation du nerf vague.

Le dérèglement de l'activité électrique du nerf vague est **le résultat d'une hyperactivité au niveau du bulbe cérébral, en cas de stress ou d'émotions fortes par exemple**. "Le nerf vague peut être comparé à un fil électrique. En cas de surtension, elle a lieu au niveau du compteur, ici donc au niveau du cerveau.

4) La fibromyalgie aurait-elle une origine neuronale ?

Fonctionnement de la synapse

Les neurones communiquent entre eux par le biais de jonctions appelées **synapses**. Au niveau d'une synapse, un neurone envoie un message à un neurone cible (une autre cellule).



On distingue habituellement deux types de synapses :

- la synapse chimique, très majoritaire, qui utilise des neurotransmetteurs pour transmettre l'information ;
- la synapse électrique où le signal est transmis électriquement par l'intermédiaire d'une jonction communicante (en anglais gap-junction).

L'arrivée d'un message nerveux dans le neurone pré-synaptique entraîne la migration de vésicules synaptiques. Celles-ci fusionnent avec la membrane pré-synaptique et y libèrent leur contenu. **Les neurotransmetteurs** sont délivrés ainsi, par **exocytose, dans la fente synaptique**.

La très grande majorité des synapses excitatrices communiquent en libérant dans la fente synaptique le glutamate, un neurotransmetteur stocké dans les vésicules pré-synaptiques. Ceci conduit à l'activation des récepteurs ionotropiques du glutamate de type AMPA, localisés dans la densité post-synaptique (région spécialisée de la membrane post-synaptique, située face aux sites de libération du glutamate, où sont concentrés les récepteurs).

Quel est le rôle du glutamate dans la synapse?

Le glutamate comme neurotransmetteur a un rôle primordial dans la fibromyalgie. En effet, la douleur est liée à la quantité de celui-ci. Plus elle est élevée, plus la douleur l'est également.

Quand le glutamate est libéré d'un neurone, il se diffuse dans l'espace entre les cellules et se lie aux récepteurs du premier neurone qu'il rencontre, ce qui excite ce neurone et le rend plus actif.

Certaines régions du cerveau (où le glutamate agit) étaient particulièrement actives chez les personnes souffrant du syndrome fibromyalgique. (Expl. l'insula)

Le glutamate pourrait potentiellement donc être utilisé comme biomarqueur indiquant la sévérité de la maladie.

- **La synchronisation explosive ou la douleur exacerbée**

Sur un plan clinique, **les patients atteints de fibromyalgie ont des réseaux cérébraux capables de réagir plus rapidement même à des changements mineurs.**

Cette hypersensibilité anormale est appelée « **synchronisation explosive** » (ES)

Le système nerveux central exacerberait donc les signaux nerveux traversant le cerveau et la moelle épinière, sensibilisant ainsi un individu à la douleur, de façon bien plus élevée que la normale.

Des réseaux cérébraux hyper-réactifs pourraient causer l'hypersensibilité de la fibromyalgie.

Les personnes atteintes de fibromyalgie présentent des altérations cérébrales qui entraînent une hyperalgésie et des douleurs chroniques. Une hyperexcitabilité ou hyperactivité du système nociceptif (perception de la douleur) a été proposée comme mécanisme potentiel.

Selon des recherches : « *Des réponses hypersensibles aux stimuli externes, telles qu'elles se manifestent chez les personnes atteintes de fibromyalgie, ont été largement observées dans divers systèmes physiques et biologiques tels que les défaillances en cascade d'un réseau électrique, les transitions brusques d'états dans des circuits électroniques et des systèmes chimio-mécaniques, les crises épileptiques dans le cerveau et la détection sensible de la cochlée* ». Ce phénomène était, jusqu'à récemment, étudié en physique plutôt qu'en médecine.

« Ces systèmes ont tous une caractéristique commune : une petite perturbation entraîne une propagation explosive et globale dans le système. Une propriété des réseaux, connue sous le nom de "synchronisation explosive", a été étudiée comme mécanisme sous-jacent à ce phénomène. »

Pour que ce phénomène se produise, un réseau doit présenter certaines conditions qui ne sont pas présentes dans le cerveau normal au repos.

Dans le modèle de la fibromyalgie, des réseaux hypersensibles et instables, prêts à réagir rapidement et globalement à des stimulations mineures, étaient observés. Fait important, il existait une forte corrélation entre le degré de synchronisation explosive et l'intensité de la douleur chronique rapportée par les participantes.

« Contrairement au processus normal dans lequel différents centres du cerveau sont reliés (connectés) graduellement après un stimulus, les personnes souffrant de douleur chronique ont des conditions qui les prédisposent à ce que les centres cérébraux soient reliés brusquement et de façon explosive ».

5) La fibromyalgie pourrait-elle avoir une origine gliale ?

La glie représente 50% à 90% des cellules du système nerveux central. Ce sont des cellules spécialisées dont la fonction est d'entourer, de soutenir et d'isoler les cellules nerveuses (neurones) du système nerveux central (SNC), y compris le cerveau et la moelle épinière.

Les principaux types de cellules gliales sont :

- Les oligodendrocytes -> synthèse gaine de myéline
- Les astrocytes -> fournissent les nutriments et homéostasie
- La microglie -> défense, immunité, nettoyeur
- Les épendymocytes -> barrière entre liquide céphalo-rachidien et tissu cérébral

Rôle des Astrocytes : fournir les nutriments

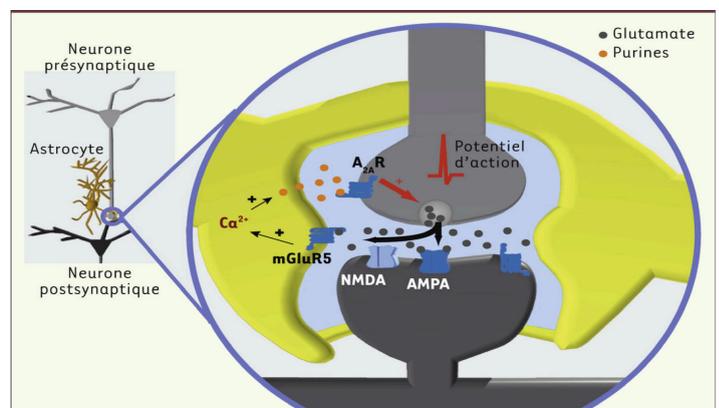
Depuis plusieurs années, on sait tout de même que ces cellules particulières ont un rôle fondamental pour le fonctionnement du cerveau et des neurones. Ainsi, grâce à un type particulier de cellules gliales que l'on appelle « astrocytes » (à cause de leur forme en étoile), les neurones sont bien nourris! Et un neurone ça consomme, entre autres, beaucoup de glucose pour fonctionner correctement. Les astrocytes apportent justement tout cela aux neurones grâce à leur connexion étroite avec les vaisseaux sanguins qui sillonnent notre cerveau et qui lui apportent les nutriments.

L'astrocyte, un partenaire clé des neurones

Au cours de la transmission synaptique de base, l'astrocyte détecte les molécules de glutamate libérées dans la fente synaptique via des récepteurs métabotropiques du glutamate de type 5. L'activation de ces récepteurs conduit à une augmentation de calcium dans le compartiment astrocytaire. En retour, l'astrocyte libère des purines via un mécanisme mettant en jeu les protéines de type SNARE (*soluble N-ethylmaleimide-sensitive factor attachment protein receptor*), sensibles à la toxine tétanique. Une fois libérées dans la fente synaptique, les purines activent des récepteurs à l'adénosine de type A_{2A} ($A_{2A}R$) présents sur la surface de l'élément neuronal présynaptique. L'activation de ces récepteurs conduit alors à une facilitation de la transmission synaptique de base au niveau de cette synapse.

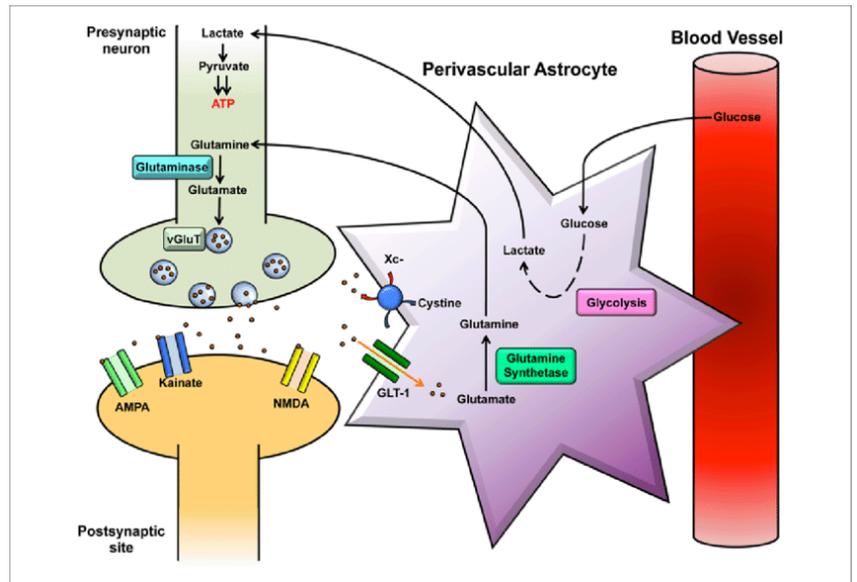
Les astrocytes facilitent la transmission synaptique de base.

Représentation schématique résumant l'implication des astrocytes au cours de la transmission synaptique de base. AMPA et NMDA représentent les récepteurs glutamatergiques de type AMPA et NMDA. mGluR5, récepteur métabotrope du glutamate de type 5 ; $A_{2A}R$, récepteur à l'adénosine de type A_{2A}



Le concept de la synapse tripartite

Il a longtemps été considéré que la transmission synaptique était uniquement une histoire de neurone. Cependant, en 1999, la synapse s'est complexifiée avec l'émergence du concept de la synapse tripartite qui considère les astrocytes comme des éléments fonctionnels des synapses. Au cours de ces vingt dernières années, de nombreux travaux réalisés dans plusieurs régions du cerveau ont révélé que les astrocytes étaient

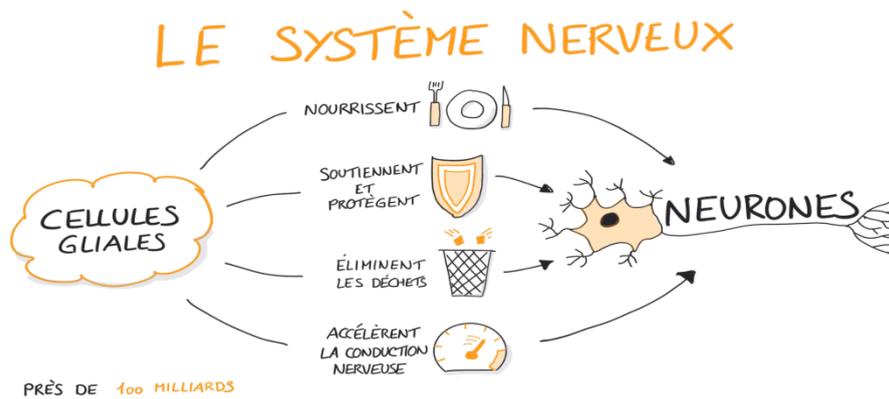


capables de détecter les transmetteurs libérés dans la fente synaptique, et d'y répondre.

Les astrocytes appartiennent au groupe des cellules gliales qui, contrairement aux neurones, n'émettent pas de potentiel d'action. Parmi leurs nombreux rôles, les astrocytes régulent l'efficacité du transfert d'information en libérant par exemple des transmetteurs, appelés gliotransmetteurs (comme le glutamate, la D-sérine ou encore les purines). Pour ce faire, au cours d'une activité synaptique intense qui recrute un réseau de neurones, les astrocytes détectent les neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique via des récepteurs exprimés à leur surface. L'activation de ces récepteurs provoque une augmentation de calcium dans les astrocytes. En retour, ces cellules gliales libèrent des gliotransmetteurs qui se lieront à des récepteurs soit neuronaux présynaptiques, soit neuronaux postsynaptiques, afin de réguler l'efficacité du transfert d'information.

Cette forme de communication détermine aussi le tonus synaptique des neurones et façonne les mécanismes de plasticité synaptique qui sous-tendent diverses formes d'apprentissage.

Astrocytes et microglie seraient donc des acteurs-clés dans les douleurs pathologiques. Ces cellules gliales sont présentes dans le cerveau mais également au niveau de l'intestin où se trouvent aussi des neurones avec lesquelles elle interagit, d'où la dénomination de « 2^{ème} cerveau ». Les cellules gliales ne sont pas des seconds rôles par rapport aux neurones, ce sont de vraies stars qui ont des rôles principaux.



Impliquée dans la défense immunitaire du système nerveux central, **la microglie est davantage activée et de manière généralisée dans le cerveau des patients atteints de fibromyalgie**. Cette maladie, mal comprise, est liée à un **état inflammatoire persistant dans le cerveau**, les chercheurs suggèrent une nouvelle piste thérapeutique, qui passerait par une modulation des cellules gliales.

FIBROMYALGIE : Identification d'une inflammation généralisée dans le cerveau

La barrière hémato-encéphalique est plus perméable que ce que l'on pensait et certaines protéines du corps (notamment les cytokines pro-inflammatoires) peuvent arriver jusqu'au cerveau et affecter son fonctionnement.

Des équipes de recherche identifient, avec une étude d'imagerie (TEP) une inflammation généralisée dans le cerveau (neuro-inflammation) des patients atteints de fibromyalgie.

Les patients atteints de fibromyalgie présentent une activation gliale plus importante que les témoins.

Ce type d'activation est observé dans le gyrus cingulaire, une zone impliquée dans le traitement des émotions et semble correspondre au syndrome de fatigue chronique – selon les niveaux de fatigue signalés par les patients.

Les microglies semblent les principaux responsables de l'augmentation de la neuro- inflammation chez les patients atteints de fibromyalgie.

L'activation des cellules gliales libère des médiateurs inflammatoires qui sensibilisent les voies de la douleur et contribuent à des symptômes tels que la fatigue, concluent les chercheurs.

Cette inflammation du système immunitaire se manifeste par le grossissement des astrocytes.

6) Une modification du microbiote intestinal à l'origine de la fibromyalgie ?

Dans le cadre de nos recherches, bon nombre de pistes nous ont orientées vers la voie digestive et en particulier le microbiote intestinal.

En effet, un dérèglement de celui-ci entraînerait bon nombre de maladies et de syndrômes connus et moins connus.

Qu'est ce que le microbiote et comment ça se passe quand tout va bien, en symbiose ?

Pour faire simple, le microbiote intestinal regroupe environ **50 000 milliards de microorganismes** vivant principalement dans les intestins, en symbiose avec l'organisme, c'est-à-dire en association bénéfique à chacun. Il s'agit **essentiellement de bactéries, mais aussi de levures, de champignons et de virus**. Au total, ce microbiote abrite environ un millier d'espèces différentes, pour un **poids total d'environ 1 à 2 kg**.

La composition du microbiote intestinal est **unique à chaque individu et évolue tout au long de la vie**.

Il est très important pour la santé puisqu'il contribue au fonctionnement de notre organisme, et en particulier de l'intestin.

Les liens entre notre organisme et le microbiote sont donc très étroits.

Tout d'abord, lorsqu'il fonctionne normalement, le microbiote intestinal **joue un rôle fondamental dans la digestion**. Il dégrade des aliments complexes que notre organisme est incapable de digérer seul : les fibres végétales, comme la pectine ou certains amidons, contenues dans les fruits, légumes et céréales. Diverses espèces bactériennes interviennent à tour de rôle, et les transforment en molécules qui nous sont indispensables. De ce fait, si l'alimentation n'est pas suffisamment riche et variée en fibres, le microbiote en pâtit, et perd de sa richesse.

Autre rôle majeur : **nous protéger contre les pathogènes**, tout d'abord en « occupant la place » ce qui les empêche de nous coloniser, mais aussi et surtout en dialoguant avec le système immunitaire. En effet, le bébé naît avec un système immunitaire immature au niveau de l'intestin. En s'installant progressivement, le microbiote va permettre au système immunitaire d'apprendre à faire la différence entre les microorganismes « amis » et les pathogènes.

D'autres recherches suggèrent (et c'est là que ça devient intéressant) que le microbiote intestinal joue un rôle dans bien des fonctions de notre organisme comme la croissance, la satiété, **la lutte contre la douleur, la sensibilité au stress ou encore le contrôle des réactions inflammatoires...** -> **D'où le fait qu'on en parle aujourd'hui dans ce séminaire sur la fibromyalgie.**

Axe "intestin/cerveau" et rapport avec la sérotonine

La sérotonine est une molécule jouant **aussi bien le rôle de neurotransmetteur que celui d'hormone et qui intervient dans le contrôle de l'humeur**. Elle est réputée pour contrôler les messages liés au bien-être, à la satisfaction, à la satiété, à l'anxiété et à la peur dans l'ensemble du système nerveux.

Dans des situations de stress, d'anxiété ou de dépression, les concentrations de sérotonine sont altérées. C'est d'ailleurs à ce niveau que la plupart des antidépresseurs agissent afin de rétablir les niveaux normaux.

Selon l'INSERM, ce neurotransmetteur (messager chimique du système nerveux) est **produit à partir du tryptophane** et a des effets partout dans le corps. Il intervient dans différents processus biologiques et dans de nombreuses pathologies.

Une étude menée sur une population de souris a démontré que les souris stressées, et donc au microbiote déséquilibré, présentent moins de tryptophane dans le sang : cet acide aminé est essentiel à la synthèse de sérotonine.

Il faut savoir que **90 % de la sérotonine est fabriquée dans l'intestin par le microbiote intestinal (grâce à la synthèse du tryptophane par le microbiote)**. D'où le fait que le microbiote joue un rôle essentiel dans la régulation de la sérotonine.

Des données montrent que **ces micro-organismes peuvent interagir avec le cerveau via le nerf vague, dans ce qui est appelé l'axe intestin-cerveau**.

Cet axe intestin-cerveau permet une meilleure compréhension du lien entre la composition du microbiote et certaines maladies, dont la dépression et l'anxiété, qui font partie des symptômes de la fibromyalgie.

En effet, la sérotonine contribue aux mouvements gastro-intestinaux, qui servent à faire avancer la nourriture. S'il y a un déséquilibre de la sérotonine dans le ventre, il y en a aussi dans le cerveau.

Il y a des neurones dans le système gastro-intestinal qui forment un lien avec le cerveau par l'entremise du système nerveux.

Les bactéries gastro-intestinales produisent aussi d'autres neurotransmetteurs, des hormones et de petites molécules appelées acides gras à chaîne courte [AGCC] qui ont un effet anti-inflammatoire.

On peut donc facilement imaginer qu'un déséquilibre du microbiote entraînerait des pathologies inflammatoires chroniques ainsi que des symptômes tels que l'anxiété ou la dépression.

L'axe "intestin/cerveau", ou le nerf vague, a été défini comme un lien entre l'inflammation gastro-intestinale et les troubles du cerveau. Il y a notamment une étude qui a déterminé 60 % à 85 % comme la proportion des patients en gastroentérologie qui ont des troubles psychiatriques. Donc l'un entraîne souvent l'autre.

On observe ainsi le schéma qui va crescendo au fur et à mesure que le temps passe et que la dysbiose s'installe : dysbiose -> SCI/SII -> fatigue chronique -> état inflammatoire global -> troubles psy voire la fibromyalgie.

Pour information, sachez que le nombre de nerfs présents dans votre intestin dépasse le nombre de ceux dans votre moelle épinière.

Lien entre dysbiose du microbiote et fibromyalgie : plusieurs pistes pour le diagnostic

Lors de nos recherches sur le lien entre dysbiose et fibromyalgie, est ressorti une étude principale, canadienne, parue dans la revue britannique PAIN en 2020.

En effet, des chercheurs canadiens ont constaté que la fibromyalgie était intimement liée au microbiote intestinal, ce serait même l'origine de la maladie.

Selon celle-ci, **le microbiote intestinal des malades serait différent de celui des autres.**

L'auteur principal de l'étude en question, Yoram Shir (Centre universitaire de santé McGill au Canada) travaille depuis une douzaine d'années sur les liens entre le microbiote, les microbes gastro-intestinaux, et la fibromyalgie.

Ils ont observé que l'altération des acides biliaires observée chez les patientes souffrant de fibromyalgie est suffisamment distincte pour servir de **signature biologique efficace à détecter la présence du syndrome.**

En effet, grâce à l'apprentissage automatique et statistique, ils ont pu identifier quelles **bactéries intestinales** varient en abondance et quels **acides biliaires humains** sont des **facteurs importants de la fibromyalgie.**

Ces méthodes ont permis d'obtenir une signature biologique fiable de la fibromyalgie.

Ils ont découvert que la fibromyalgie et ses symptômes contribuent plus que n'importe quels autres facteurs aux variations qu'ils observent dans le microbiote des malades.

Ils ont démontré que **la sévérité des symptômes des patients est directement corrélée à une présence augmentée ou une absence prononcée de certaines bactéries.** Quelque chose qui n'avait jamais été rapporté auparavant.

En effet, les chercheurs ont observé la même population et diversité de bactéries dans le microbiote intestinal de tous les participants, simplement leurs niveaux différaient selon qu'ils étaient malades ou pas.

Les scientifiques ignorent encore si les changements dans les bactéries intestinales sont induits par la maladie ou au contraire la provoquent. Toutefois, établir la composition du microbiote intestinal est une étape importante dans la compréhension et le diagnostic de la maladie.

Ici, L'IA apporte donc sa pierre à l'édifice pour le diagnostic de cette maladie puisqu'elle a **correctement diagnostiqué la fibromyalgie dans 87% des cas, ce qui n'est pas négligeable.**

Il s'agit donc d'une avancée importante étant donné qu'aujourd'hui il n'existe aucun examen biologique pour identifier la maladie et que le diagnostic.

Une grande première, qui pourrait réduire l'errance diagnostique souvent rencontrée face à la fibromyalgie, et qui pourrait même ouvrir la voie à un traitement curatif.

Il nous dit notamment qu'il s'agit de la première preuve, du moins chez l'homme, que le microbiote pourrait avoir un effet sur la douleur diffuse. Il est primordial d'arriver à comprendre le mécanisme biologique de la fibromyalgie, car cela démontre qu'il s'agit d'une maladie réelle, et cela permettra la conception d'un traitement efficace pour soulager les femmes et les hommes qui en souffrent.

Un test sanguin pour le diagnostic de la fibromyalgie est en développement.

Hypothèse avec lien avec candida albicans et SCI/SII.

On sait que beaucoup d'études montrent un lien entre le microbiote et le syndrome du côlon irritable (SCI).

On sait aussi que beaucoup de patients avec la fibromyalgie ont aussi le SCI.

Il a également été démontré que le degré de douleur avec la fibromyalgie change beaucoup avec la météo, et que les bactéries du microbiote aussi.

Et l'importance du microbiote dans le système hormonal et dans la transmission des signaux nerveux est de plus en plus évidente.

Une première étude du Dr Shir en 2019 a montré que la fibromyalgie est liée à des changements du microbiote et, cette fois en 2020, il a (comme je vous l'ai dit précédemment) trouvé une signature potentielle de la fibromyalgie dans le microbiote.

Dans l'intestin, il y a des acides biliaires secondaires qui ont des fonctions neuromodulatrices, de transmission nerveuse. **Ce sont ces acides biliaires secondaires qui pourraient être une signature diagnostique pour la fibromyalgie.**

Les acides biliaires jouent un rôle dans le SCI mais il semble qu'il y a aussi un rôle distinct des acides biliaires dans la douleur du SCI.

Lorsque le microbiote intestinal est perturbé dans sa composition et/ou son fonctionnement, on parle de dysbiose. Elle peut être ponctuelle et de courte durée lorsqu'elle est due à un traitement antibiotique par exemple. Le retour à l'équilibre est en général assez rapide.

Par contre, quand ça dure, que ça devient donc chronique, c'est là que ça devient problématique. Les recherches ont montré qu'**une dysbiose chronique peut être associée à une pathologie**. C'est le cas par exemple lors des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, comme la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique. Le microbiote des patients renferme moins de bactéries ayant une action anti-inflammatoire, ce qui pourrait amplifier ces pathologies.

Comme le révèlent la plupart des études consultées, **60% des personnes souffrant de fibromyalgie souffrent de colopathie associée** (tendance diarrhéique ou constipation).

Les chercheurs savent depuis longtemps qu'il existe un lien entre le syndrome de l'intestin irritable (SII) et la fibromyalgie. Dans certaines études, il a été constaté que **jusqu'à un tiers des patients souffrant de fibromyalgie avaient également reçu un diagnostic de SII**.

Les résultats d'une étude menée en Irlande ont conclu que **70 % des patients atteints de fibromyalgie souffraient aussi du SII et que 65 % des patients souffrant du SII avaient également la fibromyalgie**. Pour conclure, ces résultats indiquent que la fibromyalgie et le SII coexistent souvent.

Le syndrome du côlon irritable (SCI) est caractérisé par des crampes abdominales, des ballonnements et une irrégularité intestinale. Ses causes sont variées, mais on note toutefois un lien important avec l'anxiété et la dépression.

La sérotonine joue là-aussi un rôle essentiel. Elle influence notamment le péristaltisme intestinal : de bas niveaux de sérotonine sont présents chez les personnes souffrant de constipation. A l'inverse, on retrouve de hauts niveaux de cette même molécule chez celles atteintes de diarrhées.

Comme les cannabinoïdes ont une action sur la sérotonine, on remarque une corrélation avec le système endocannabinoïde pour le SCI/SII. Soigner la carence en endocannabinoïdes pourrait donc aider les personnes souffrant de ce trouble.

Le système endocannabinoïde et son rapport avec la fibromyalgie

Le système endocannabinoïde (SCE) **contribue à réguler diverses fonctions chez l'homme, par exemple le sommeil, l'humeur, la mémoire, l'appétit, la reproduction et la sensation de douleur (d'où notre intérêt ici puisque les symptômes de la fibromyalgie sont notamment la perception de douleurs très intenses, la dépression et d'autres fonctions régulées par ce système).**

Pour faire simple, le système endocannabinoïde (SCE) de l'organisme est un **système moléculaire vital pour le maintien de l'homéostasie.**

Les trois éléments clés du système endocannabinoïde humain sont les suivants :

- Les **récepteurs cannabinoïdes** présents à la surface des cellules.
- Les **endocannabinoïdes**, petites molécules qui activent les récepteurs cannabinoïdes.
- Les **enzymes métaboliques** qui dégradent les endocannabinoïdes après leur utilisation.

Les récepteurs cannabinoïdes sont situés à la surface des cellules et "écoutent" les conditions extérieures à la cellule. Ils transmettent des informations sur les changements de conditions à l'intérieur de la cellule, déclenchant ainsi la réponse cellulaire appropriée.

Le système endocannabinoïde est relativement simple mais également compliqué car **il est présent dans quasiment la totalité des cellules et des tissus.**

C'est comme un système de serrures et de clés où les cannabinoïdes agissent comme des clés et les récepteurs cannabinoïdes agissent comme une serrure.

Notre système endocannabinoïde agit comme un mécanisme d'équilibrage et régule l'équilibre, lorsqu'il détecte un problème dans l'organisme. De même, il active les cannabinoïdes comme des outils, et notre corps produit des endocannabinoïdes lorsque nous en avons besoin pour l'homéostasie.

Il est très représenté dans le cerveau, notamment au niveau des neurones et d'autres types de cellules telles que les astrocytes et les microglies. Par ailleurs, on le retrouve dans de nombreux tissus périphériques (le système cardiovasculaire, gastro-intestinal et immunitaire par exemple).

C'est dans les neurones postsynaptiques que sont produits à la demande, les endocannabinoïdes et ce sont des molécules à base de graisses.

(Comme on sait que les femmes ont un pourcentage de cellules graisseuses supérieur à celui des hommes, cela pourrait expliquer pourquoi les femmes sont plus touchées par la fibromyalgie que les hommes).

Le rôle du système endocannabinoïde est de rétablir l'équilibre initial (homéostasie), ce qui veut dire que tout ce qui a changé dans le statut d'une cellule ou d'un tissu.

Ce mécanisme d'adaptation fonctionne de manière efficace parce que le système n'est activé qu'au niveau des cellules affectées par une perturbation pathologique (par exemple une infection) et seulement lorsque la perturbation est effective. Par contre, quand la situation pathologique devient chronique, le système endocannabinoïde peut être non seulement altéré de façon permanente mais aussi au niveau des cellules voisines. Du coup, dans ces conditions on peut bien imaginer qu'il n'exerce pas nécessairement une action protectrice mais qu'il peut contribuer à la progression de la pathologie en question.

Ce système de communication est important parce qu'il est impliqué dans tous les aspects physiologiques de la biologie des mammifères !

Au niveau du cerveau, en tant que régulateur de la libération de neurotransmetteurs, dans le système immunitaire comme un régulateur des réponses inflammatoires, mais également au sein du système reproducteur, du système gastro-intestinal... et récemment on lui a également découvert un rôle important sur les muscles et le squelette (ostéogénèse).

Les métabolites produits par certaines bactéries n'affectent pas seulement l'intestin mais peuvent aussi transiter par la circulation sanguine, atteindre la barrière hémato-encéphalique, celle qui filtre le passage de substances sanguines vers le cerveau, et in fine influencer l'activité neuronale.

L'exemple typique qui peut être cité est celui des médiateurs qui sont fabriqués en utilisant du tryptophane (dont on a parlé avant avec la sérotonine) ou d'autres métabolites dérivés du tryptophane produits directement par certaines bactéries. Nous savons donc déjà que des composés qui dérivent de la sérotonine sont diminués durant une dysbiose, et il a été suggéré que ces molécules seraient capables d'agir en tant que antidépresseurs endogènes, cela pourrait expliquer pourquoi des traitements antibiotiques prolongés seraient capables de provoquer des dépressions. Il est maintenant clair qu'en donnant un traitement antibiotique prolongé on peut produire des effets au niveau du système nerveux central.

Dans le cadre des symptômes de la fibromyalgie on comprend donc qu'un dérèglement du système endocannabinoïde entraînerait donc ces symptômes comme la dépression, la fatigue, le SCI/SII les douleurs chroniques et bien d'autres dans une intensité plus ou moins importante selon depuis combien de temps la dysbiose est installée.

Le manque d'endocannabinoïdes peut notamment se traduire par des migraines.

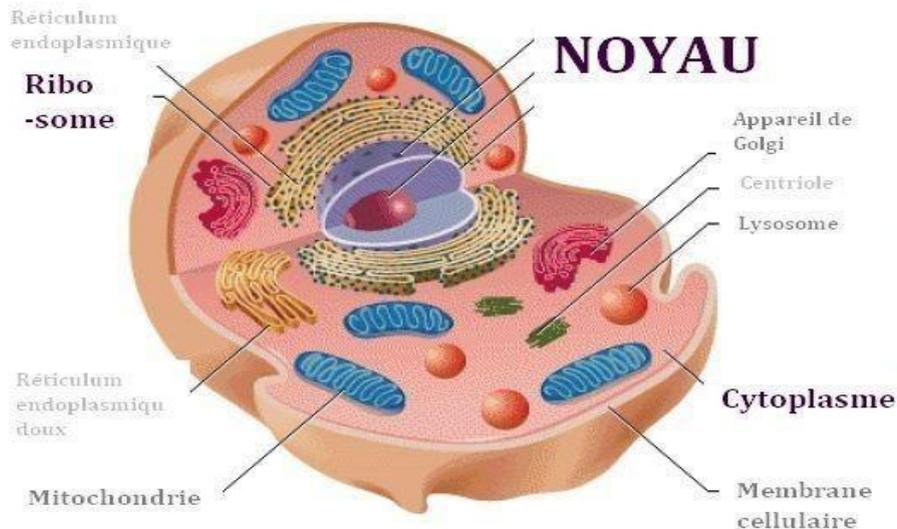
Ici aussi, cette pathologie pourrait être liée au manque de cannabinoïdes, ainsi qu'au déficit en sérotonine. Impliqués dans la transmission et le contrôle de la douleur, ceux-ci semblent jouer un rôle important dans la fibromyalgie.

Le système endocannabinoïde régule les seuils nocicepteurs (responsables de la détection et transmission de la douleur) et les cannabinoïdes influent sur les mécanismes à l'origine de la douleur.

7) La Fibromyalgie pourrait-elle résulter d'une altération de la centrale énergétique de la cellule : la MITOCHONDRIE ?

Un petit rappel sur les mitochondries et leurs rôles dans les cellules :

La mitochondrie est l'organite générant l'énergie cellulaire (ATP) permettant le métabolisme cellulaire et plus largement de tous les systèmes physiologiques du corps. Elles sont situées dans la **zone la plus active de la cellule**. On en trouve en quantité élevée dans les cellules à forte demande énergétique comme les cellules musculaires et dans les synapses



Elle fonctionne soit en aérobie (avec l'oxygène), soit en anaérobie (si peu d'oxygène) pour synthétiser des molécules d'ATP qui sont le stock de carburant énergétique des cellules.

En temps normal : en présence d'oxygène suffisant, **aérobie** : il y a respiration cellulaire, le cycle métabolique de Krebs permet de générer beaucoup d'ATP donc beaucoup d'énergie.

Quand il y a un stress : **le métabolisme passe en anaérobie** : les cellules musculaires sont capables de dégrader le glucose sans consommer d' O_2 . Il n'y a plus respiration cellulaire mais fermentation lactique et glycolyse. Ça donne de l'énergie plus rapidement aux cellules, par exemple musculaires, mais c'est moins efficace (faible production d'énergie) et cela crée des déchets comme l'acide lactique qui peut induire des crampes musculaires. On a donc des douleurs, faiblesses et raideurs musculaires, fatigue intense lors de ce processus en anaérobie.

De plus, la paroi des capillaires (les petits vaisseaux qui fournissent le sang et l'oxygène aux muscles), chez patients fibromyalgiques est plus épaisse, ce qui limite les échanges d'oxygène et de tous les métabolites nécessaires, ce qui peut être à l'origine des douleurs et fatigues.

En anaérobie, le métabolisme va être ralenti et moins efficace en contraction, mais également en relaxation musculaire qui nécessite également de l'énergie. La fatigue augmente la demande en ATP nécessaire à cet équilibre contraction-relaxation.

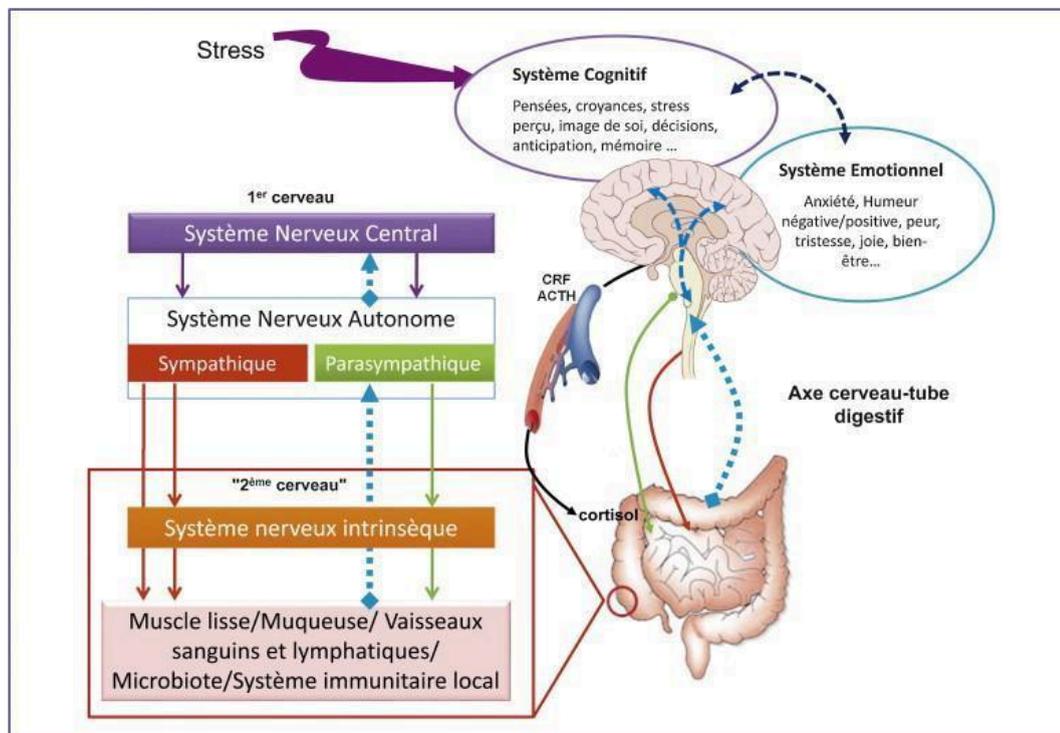
Dans une cellule, les « réserves » en ATP sont très faibles, or l'ATP est consommé en permanence : il faut donc qu'il soit reconstitué aussi vite qu'il est utilisé. Les cellules dépendent de l'énergie pour accomplir différentes fonctions biologiques : le renouvellement de leurs molécules, leur croissance, l'activité cellulaire, etc. Même au repos, en relaxation, le corps consomme de l'ATP.

Le métabolisme de la mitochondrie et de la production d'énergie cellulaire ne se fait vraiment efficacement que quand le métabolisme se fait en aérobie. Par exemple, lors de l'effort, quand la respiration est augmentée au détriment des autres processus, afin d'apporter l'oxygène au cerveau, aux organes essentiels et aux muscles.

POUR RÉSUMER :

Les recherches sont encore en cours pour trouver l'origine, la cause de la fibromyalgie, maladie aux symptômes si multiples. Si on essaie de synthétiser cet exposé, la fibromyalgie semble s'expliquer par un ensemble de modifications de processus ou des dysfonctionnements en interaction impliquant la réponse immunitaire, le système nerveux central et les synapses tripartites avec la synchronisation explosive, les récepteurs nociceptifs de la douleur exacerbés, les synapses neuro-musculaires avec une utilisation du glycogène et un apport d'énergie (ATP mitochondrial) diminués.

La régulation des métabolismes par les cellules gliales, le nerf vague, mais également le microbiote intestinal, comme nous venons de le voir, serait à l'origine de la fibromyalgie mais des études tentent de trouver l'origine : est-ce le nerf vague qui serait le grand régulateur du système nerveux jusqu'à l'intestin ? Ou est-ce le microbiote intestinal qui agit et stimule, sous l'agent d'un pathogène (bactérie), le nerf vague et le système nerveux pour induire tous ces symptômes ? Les réponses sont multiples et nous avons tenté de synthétiser ici toutes les hypothèses à ce jour en étude.



LES HYPOTHÈSES DE DÉCODAGE DE LA FIBROMYALGIE

La fibromyalgie et la langue des oiseaux

Selon Gérard Athias, *fibre/homme/mi/a/elle/gît* =

- Celle qui a la fibre homme à demi (pas assez dans son masculin), gît (comme une morte vivante)

Suite aux témoignages :

Nous avons demandé à des personnes atteintes du syndrome fibromyalgique de témoigner sur leur vécu émotionnel avant les premières douleurs, dont voici les résultats:

Nous retrouvons soit une structure de soumission, ou écrasé(e), victime, ou encore de dévalorisation, ou d'impuissance d'agir ...

Très souvent une **dépression** (diagnostiquée) ou des symptômes dépressifs avant le diagnostic du syndrome fibromyalgique (*Pour les thérapeutes : "pat hormonal" + perte de territoire -pour les droitiers-, et pour les gauchères "je n'existe pas dans le territoire" + "je ne suis pas choisie"*).

Une **séparation** : vécue comme injuste, brutale, violente, ou vécue comme un arrachement environ 2/3 ans avant le diagnostic (souvent en relation verticale, transgénérationnelle).

Douleur nociplastique : le message nociceptif est accéléré pour arriver plus vite au cerveau et donc aggraver la douleur, que ça arrive plus tôt pour dire "stop", afin de ne pas revivre l'état de victime, ou de soumission, puisqu'en incapacité physique de le faire. Le corps déciderait ainsi de dire "stop" de manière physique pour forcer la personne qui ne sait pas le dire et fixer ses limites.

Quelle est l'utilité d'accélérer cette transmission ? C'est pour s'arrêter plus tôt, pour ne pas revivre le contact imposé.

- **Hypersensibilité de la douleur** : donne une limite physique à la soumission ? (*Pour les thérapeutes : structure de gonades - pour plaire, être aimé, en référence externe*)

Comme expliqué précédemment, les patients souffrent de :

- **Hyperalgésie**: hypothèse en décodage "Je ne veux absolument pas/ Je ne supporte pas d'être à nouveau en contact avec ce contact imposé".
- **Contact imposé avec le contact imposé** : je suis en contact avec la mémoire du contact imposé.
- **Allodynie** : l'hypothèse est "tout contact est agressif, je ne supporte aucun contact, la caresse est vécue comme une agression". Hypersensibilité.

Quelles sont Les différentes structures de personnalité observées :

- **Structure de résistance** : je résiste à la douleur, sinon je cède et si je cède, je suis en danger.
- **Structure mentale** car le corps est douloureux, alors la sécurité est de rester sans le mental.
- **Structure de "victime"**, la personne n'est pas vraiment aux commandes de sa vie et ne décide pas vraiment ce qu'elle veut, mais est plutôt soumise aux circonstances extérieures. Souvent dans l'incapacité, ou a des grosses difficultés dans son quotidien pour dire "non" ou "stop", pour poser ses limites, poser et faire respecter son cadre.

BIBLIOGRAPHIE

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1169833021002076>

<https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04260906>

J.-P. Changeux Golden anniversary of the nicotinic receptor, Neuron, (2020)

H.R. Berthoud *et al.* Characterization of vagal innervation to the rat celiac, suprarenal and mesenteric ganglia J Auton Nerv Syst (1993)

A.H. Milby *et al.* Vagus nerve stimulation for epilepsy and depression Neurotherapeutics (2008)

E. Frangos *et al.* Non-invasive access to the vagus nerve central projections via electrical stimulation of the external ear: fMRI evidence in humans Brain Stimul (2015)

https://www.medecinesciences.org/en/articles/medsci/full_html/2006/11/medsci20062212p1011/medsci20062212p1011.html#R6

<http://www.sfetd-douleur.org/>

<http://www.leparisien.fr/societe/sante/journee-de-lutte-contre-la-douleur-non-les-maladies-imaginaires-ca-n-existe-pas-15-10-2018-7918989.php>

<https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/>

https://www.medecinesciences.org/articles/medsci/full_html/2012/08/medsci2012286-7p582/medsci2012286-7p582.html#R7

<http://fr.wikipedia.org/wiki/Astrocyte>

https://www.youtube.com/results?search_query=chloe+allard+fibromyalgie