

# **Apport de la Neuro-Imagerie Fonctionnelle Cérébrale (NIFC) à la compréhension de la Fibromyalgie (FMS)**

**Dr Jean-François MARC**

Rhumatologue

18 Novembre 2006

## **Introduction :**

**-Le FMS est défini depuis 1990 par des critères de l'American College of Rheumatology (ACR) comme un état douloureux** musculosquelettique spontané diffus bilatéral évoluant depuis plus de 3 mois associé à la présence de minimum 11 points tendinomusculaires d'examen sur 18 sites répertoriés .

**-Cette définition a permis des études épidémiologiques** qui ont validé rétrospectivement ces critères de classification . Le FMS est retrouvé dans 2 % de la population des USA (2) et d'après une étude récente estimée à 4,34 % en France avec une prédominance féminine de 80 %.

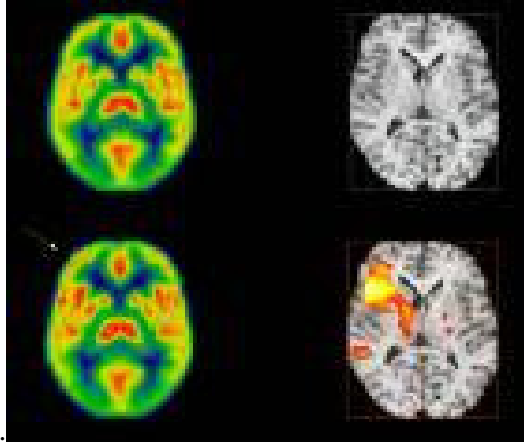
**-Bien que reconnu comme entité syndromique par la WHO (OMS) depuis 1992** dans sa 10<sup>ème</sup> révision de la classification internationale des maladies (CIM ) au chapitre des maladies rhumatismales non articulaires de cause inconnue sous le code alphanumérique M79-0 , le FMS fait l'objet de controverses quant à son existence même .

**-La critique fibrosceptique a stimulé la vingtaine d'équipes qui travaillent depuis un peu plus de 10 ans sur la cartographie anatomique et fonctionnelle de la douleur.**

**-Les progrès considérables de la NIFC ont permis de prouver la réalité de la douleur des patients FMS et de proposer une nouvelle compréhension** de ce syndrome sous l'angle des neurosciences .

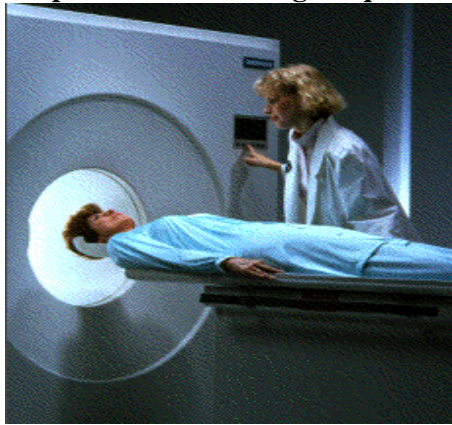
## **Les Moyens Techniques de la NIFC**

La NIFC regroupe les moyens permettant d'obtenir des images de l'activité cérébrale (fonction ) couplés à des examens de cartographie anatomique du cerveau (Tomodensitométrie ou IRM structurale à protons )



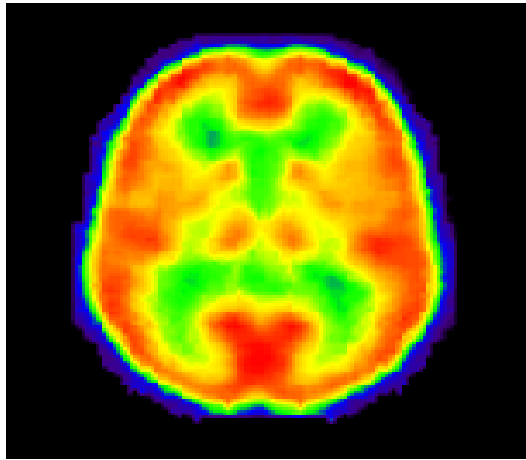
A l'heure actuelle, il existe 3 outils principaux : **IRM f, TEP, TESP**

■ **IRM f : Imagerie par Résonance Magnétique Nucléaire fonctionnelle :**

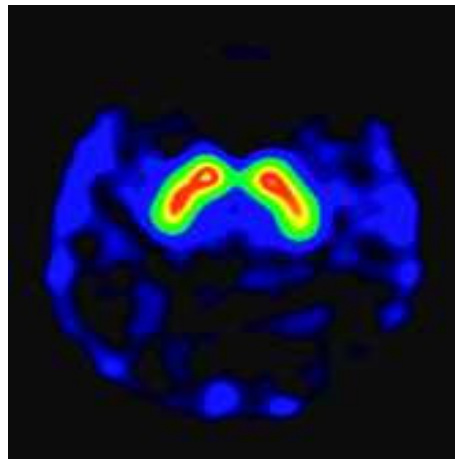


- \* traceur: taux d'O<sub>2</sub> sérique régional,
- \* mesure indirecte par **anticipation métabolique** du **DSCr** (débit sanguin cérébral régional) : **effet BOLD** (blood level oxygen dépendent ).
- \* très bonne résolution spatiale et temporelle
- \* pas de mesure quantitative précise du DSCr. Pas de mesure du débit de ligne de base.

■ **PET-Scan: Tomographie par émissions de positons (TEP) :**



■ **SPECT:** Tomographie par émission simple de photons (TESP) :



- \* 2 techniques d'imageries fonctionnelles utilisant un traceur radioactif par voie intraveineuse ou par inhalation mesurant directement le **DSCr**
- \* la **PET est plus précise que la SPECT** et pour la PET il est possible d'étudier le **métabolisme du glucose dans les neurones**. Il existe un plus grand choix de traceurs pour la PET (11 C dynorphine pour les récepteurs endogènes opioïdes p ex )
- \* Images co-enregistrées avec les images d'IRM anatomique du cerveau.
- \* Possibilité de **DSCr de ligne de base (repos)**.

## La douleur chronique

La douleur chronique comporte 2 composantes:

- Somato-sensorielle
- Affectivo-émotionnelle

La théorie initiale d'un **traitement parallèle** de la gestion des 2 composantes de la douleur chronique par des régions distinctes du cerveau a vécu ...on parle maintenant de **matrice neuronale**

**La matrice neuronale de la douleur** regroupe un ensemble de régions du cerveau impliquées dans le traitement de la douleur provoquée. La NIFC a identifié :

- Aires corticales somatosensitives contralatérales primaires et secondaires :S1 S2
- Cortex cingulaire antérieur :CCA
- Insula antérieure: IA
- Thalamus :Th

## **Anomalies dans le syndrome de fibromyalgie ( FMS)**

Les premières études en SPECT ont retrouvé :

- Une diminution au repos des DSCr dans le thalamus et le noyau caudé

Les études suivantes en IRM f ont démontré :

- Une augmentation des DSCr et un recrutement spatial plus étendu des régions du traitement de la douleur à la pression lors de stimuli répétés par rapport aux témoins en RMI f .

Ces Aires recrutées pour la gestion de la douleur nociceptive dans le FMS sont celles de la matrice neuronale de la douleur provoquée (thermique ,mécanique,électrique ) .On constate une activation anormale :

- des régions (contralatérales aux stimuli) primaires et secondaires du cortex somatosensoriel (S1 et S2) du lobe pariétal
- du cortex cingulaire antérieur (ACC)
- de l'insula antérieure (IA)
- et du thalamus (Th)

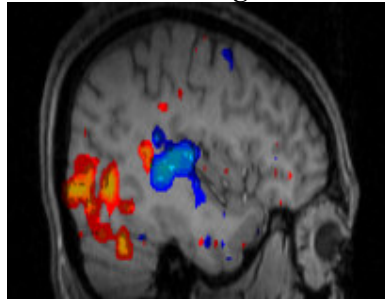
Un réseau a été identifié mais les fonctions de chaque région restent mal déterminées en raison des limites temporelles et surtout spatiales de l'IRM f

- S1 S2 ont un rôle certain dans la discrimination algique (**versant sensoriel**) : localisation, intensité, type de la douleur
- CCA: aire associée au caractère affectif de la douleur par son appartenance au système limbique (**versant affectif**)
- IA: intègre les signaux nociceptifs dans les **émotions et la mémoire** (identification de la menace potentielle par la douleur perçue)
- IA et CCA : sont impliquées dans la **bascule attentionnelle - réponse motrice** (comportement d'alerte –action : « geste ou parole »)
- Th : véritable « gare de **triage neurosensoriel** » et porte d'entrée du cortex supérieur : thalamus latéral vers le cortex pariétal somatosensitif ,thalamus médial vers le cortex préfrontal.

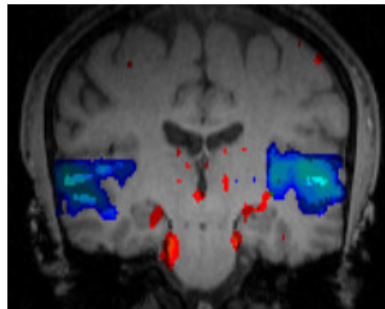
L'activation de certaines de ces structures pendant **l'anticipation et l'évocation mentale volontaire de la douleur** suggère qu'elles sont impliquées dans la représentation de la douleur, **même en absence de stimulation nociceptive.**

Le champ des découvertes reste très vaste avec démonstration récente en électrophysiologie cérébrale couplée à L'IRM du rôle essentiel de l'**attention** à un stimulus répété pour la perception même de celui-ci .

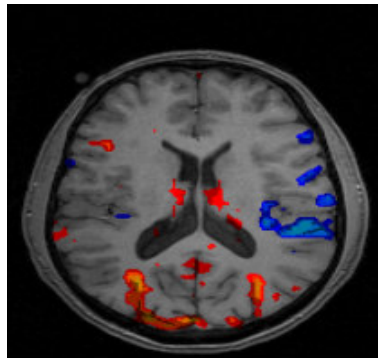
**IRM f : vues sagittales**



**IRM f : vues coronales**

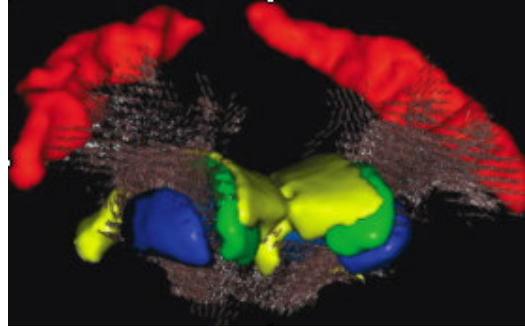


**IRM f : vues axiales**



**Dans l'avenir l'IRM 3D anatomique et fonctionnelle en champ magnétique intense** (Neurospin<sup>o</sup>) permettra d'analyser le fonctionnement cérébral **à l'échelon de l'unité fonctionnelle de groupes de neurones** et de mieux cartographier les zones fonctionnelles .

**L'IRM de diffusion** utilisant les mouvements browniens de l'eau permettra de mieux identifier les connexions intracérébrales ...



L'avenir est à la connaissance intime du fonctionnement cérébral.

### Syndrome dépressif (SD)

- La dépression ou le pessimisme peuvent augmenter l'activité neuronale du **CCA** et de l'**IA (versant affectif et émotionnel de la douleur)** et altérer la perception douloureuse mais n'ont **pas d'effet sur le versant somatosensoriel S1 S2**.
- Les études d'imagerie cérébrale ont aussi démontré que les patients atteints de dépressions sévères ont une **diminution du volume des deux hippocampes et du cortex préfrontal**. Cette atrophie pourrait être due à une perte neuronale induite par les épisodes récurrents de dépression. Il semblerait même que le degré d'atrophie de l'hippocampe soit proportionnel à la somme des durées des épisodes de dépression (véritable « **cicatrice anatomique** » de chaque épisode dépressif),
- les dépressions qui sont traitées rapidement n'entraînent pas cette diminution du volume de l'hippocampe et du cortex préfrontal.
- Bien que la dépression amène une diminution globale de l'activité cérébrale, certaines régions sont particulièrement touchées par cette baisse d'activité, c'est le **cortex préfrontal gauche** qui montre le plus de signe de faiblesse. Le cortex préfrontal gauche pourrait chez la personne normale contribuer à inhiber les **émotions négatives générées par des structures limbiques comme les amygdales** qui montrent une activité anormalement élevée chez les patients en dépression. Une activité qui diminue d'ailleurs chez les personnes qui répondent positivement à un traitement aux antidépresseurs. Et lorsque cette hyperactivité de l'amygdale demeure élevée malgré les traitements, elle est alors associée à des fortes possibilités de rechute dans la dépression
- Les deux moitiés du cortex préfrontal semblent aussi avoir des fonctions spécialisées, le cortex préfrontal gauche étant impliqué dans l'établissement de sentiments positifs, et le droit dans celui de sentiment négatifs.

## FMS et SD

- Il n'existe pas de différence des activations neuronales lors d'expériences de douleurs provoquées dans les sous groupes FMS avec syndrome dépressif et FMS sans SD.
- la dépression n'influence pas la douleur à la pression ressentie par les personnes souffrant de fibromyalgie.

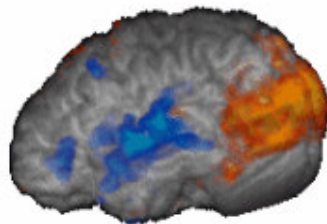
## Conclusion

La NIFC a permis d'apporter les **preuves objectives de l'hyperalgésie à la pression** et de la réalité de la douleur diffuse chronique des patientes fibromyalgiques. La **douleur ressentie à la pression est indépendante d'un état de dépression**.

Les anomalies cérébrales (intégration de la douleur) n'objectivent qu'un des mécanismes des dérèglements nociceptifs constatés dans la Fibromyalgie à côté des anomalies des voies ascendantes facilitatrices (transmission) du système spino-(réticulo)-thalamique et des anomalies des voies descendantes inhibitrices (modulation): hypothalamus, substance grise périacqueducule, raphé magnus, cordon postérieur médullaire dorsal, neuromédiateurs: 5-HTP, NA et opioïdes endogènes.

Le FMS apparaît donc comme l'expression somatique d'un désordre des voies de la douleur nociceptive déclenché par un stress physique ou psychologique sur un terrain prédisposé génétique ou acquis.

Cependant la neuro-imagerie fonctionnelle cérébrale ne présente pas de sensibilité et de spécificité suffisante pour envisager une utilisation diagnostique individuelle



## Bibliographie

- (1) **American College of Rheumatology**. Criteria for the Classification of Fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990 33: 160–172  
Official definition for FMS syndrome. Subsequently expanded in 1992 by the Copenhagen Declaration: Consensus Document on Fibromyalgia (**Copenhagen Declaration 1992**).

- (2) **Wolfe F., Ross K. et al.** The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum.* **1995** ; 38 : 19-28
- (2) **Branco J.C., Saraiva F. et al.** Fibromyalgia Syndrom : A european epidemiological survey. Abstract Sat. 0452 **Eular 2005**
- (3) **P.Cathebras** . La fibromyalgie doit-elle passer le siècle ? (Fibromyalgia , can it last the century ) *Rev.Med.Interne (Paris )* , **2000** ,21 :377-9
- (4) **G.E.Erlich** . Pain is real,fibromyalgia isn't ? *J.Rheumatol.* , **2003**, 30:1666-7
- (5) **N.M.Hadler** .Fibromyalgia and the medicalization of misery . *J.Rheumatol* ,**2003**, 30: 1668-70
- (6) **D.L.Goldenberg** .Fibromyalgia: to diagnose or not .Is that still the question ? *J.Rheumatol* ,**2004**,, 31:633-5
- (7) **D.A.Gordon** .Fibromyalgia: real or imagined ? *J.Rheumatol* ,**2004**, 31: 173
- (8) **R.Peyron, L.García-Larrea , B.Laurent** . Functional imaging of brain responses to pain. A review . *Neurophysiol Clin* ,**2000** : 30: 263-288.
- (9) **B. Laurent, R. Peyron**. Intégration corticale de la douleur :apports de l'imagerie . Dossier, La lettre de l'institut Upsa de la douleur , Juin **2002** N° 17
- (10) **Mountz JM, Bradley LA, Modell JG, Alexander RW, Triana-Alexander M, Aaron LA et al.** Fibromyalgia in women. Abnormalities of regional cerebral blood flow in the thalamus and the caudate nucleus are associated with low pain threshold levels. *Arthritis & Rheumatism* **1995**; 38(7):926-938.
- (11) **Gracely RH, Petzke F, Wolf JM, Clauw DJ.** Functional magnetic resonance imaging evidence of augmented pain processing in fibromyalgia. *Arthritis and Rheumatism* **2002**; 46(5):1333-1343.
- (12) **Gracely RH, Geisser ME, Giesecke T, Grant MA, Petzke F, Williams DA et al.** Pain catastrophizing and neural responses to pain among persons with fibromyalgia. *Brain* **2004**; 127(Pt 4):835-843.
- (13) **Cook D et coll.** Functional Imaging of Pain in patients with primary Fibromyalgia,*J.Rheumatol* **2004**,31(2):364-78
- (14) **Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA.** Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *Journal of Neurophysiology* **1994**; 71(2):802-807.
- (15) **Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ.** Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *Journal of Neurophysiology* **1998**; 80(3):1533-1546.
- (16) **Coghill RC, Sang CN, Maisog JM, Iadarola MJ.** Pain intensity processing within the human brain: A bilateral, distributed mechanism. *Journal of Neurophysiology* **1999**; 82(4):1934-1943.
- (17) **Bornhovd K, Quante M, Glauche V, Bromm B, Weiller C, Buchel C.** Painful stimuli evoke different stimulus-response functions in the amygdala, prefrontal, insula and somatosensory cortex: a single-trial fMRI study. *Brain* **2002**; 125(Pt 6):1326-1336.
- (18) **C.A.Porro , P.Baraldi , G.Pagnoni ,M.Serafini , P.Facchin , M.Maieron,P.Nichelli** . Does anticipation of pain affect cortical nociceptive systems? *J.Neurosci.* , **2002** 22,3206-3214.
- (19) **S. Dehaene, M. Kergsberg, J. P. Changeux.** A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. {Proceedings of the National Academy of Sciences USA}, 95:14529-14534, **1998**.
- (20) **S. Dehaene, C.Sergent, J.P.Changeux.** A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. {Proceedings of the National Academy of Sciences USA}, 100:8520-8525, **2003**



- (21) **T.Frool,E.M.Meisenzahl,T.Zetzche.** Hippocampal and amygdalo changes in patients with major depressive disorder and healthy control during a 1-year follow up. *Journal Clinical Psychiatry*,**2004**,65:492-499
- (22) **K.Vakili ,S.S. Pillay ,B. Lafer ,M. Fava , P.E.Renshaw , C.M.Bonello-Cintron ,D.A.Yurgelun-Todd .** Hippocampal volume in primary unipolar major depression: a magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry*,**2000**,47:1087–1090.
- (23) **Giesecke T, Clauw DJ, Grant MAB, Williams DA, Gracely RH.** The effect of depression and depressive symptomatology on functional MRI (fMRI) of pain processing in patients with fibromyalgia (FM). *Arthritis and Rheumatism* **2003**; 48(9):S236.
- (24) **Giesecke T, Clauw DJ, Ambrose KR, Lyden AK, Williams DA, Gracely RH.** Does depression influence mechanical hyperalgesia/allodynia in patients with fibromyalgia (FM)? *Arthritis and Rheumatism* **2003**; 48(9):S86.
- (25) **Tracey I., Ploghaus A., Gati J., Clare S., Smith S., Menon R., , Matthews M.** Imaging Attentional Modulation of Pain in the Periaqueductal Gray in Humans. *The Journal of Neuroscience*, **2002**,22 (7) :2748–2752
- (26) **Petrovic P., Kalso E., Petersson K.M., Ingvar M.** Placebo and Opioid Analgesia – Imaging a Shared Neuronal Network. *Science express report* **2002**. 2/10.1126.
- (27) **T.D.Wager,J.K.Rilling,E.E.Smith,A.Sokolok,K.L.Casey,R.J.Davidson, S.M.Kosslyn,R.M.Rose,J.D.Cohen. .** Placebo:induced changes in MRI in the anticipation and experience of pain.*Science*,**2004**,vol 303
- (28) **S.Bantick , R. Wise , A.Plohaus ,S.Clare,I.Tracey .** Imagine how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* **2002**, 125, 310-319
- (29) **P.Rainville et al. L’expérience douloureuse et sa modulation cognitive : apport de l’imagerie cérébrale fonctionnelle. Quatrième Conférence Internationale de l’Institut UPSA de la Douleur. Montpellier, 19 novembre 2004**

