

L'éditeur de la revue LE MÉDECIN DU QUÉBEC a autorisé l'AFIM à reproduire cet article dans son intégralité.

La fibromyalgie aider le système nerveux à « lever le pied »

Pierre Arsenault et Robert Thiffault



Vous voulez prescrire un médicament pour soulager le patient fibromyalgique ? Lisez ce qui suit !

La fibromyalgie est un état clinique caractérisé par de la douleur, des troubles du sommeil et de la fatigue¹. Son diagnostic repose sur de simples critères cliniques étant donné l'absence de marqueurs biologiques^{1,2}. Les recherches révèlent que la source du problème réside dans un état d'hyperexcitabilité du système nerveux central^{1,2}. Cette constatation explique en partie la sensibilité accrue des patients aux stimulus tactiles, olfac-

tifs, auditifs, etc. Par analogie, on dit parfois de la fibromyalgie qu'elle ressemble à une voiture dont l'accélérateur est « au plancher ». L'un des moyens de maîtriser la douleur est donc d'aider le système nerveux à se tranquilliser, à « lever le pied ». Certains médicaments permettent de soulager la douleur et d'améliorer la qualité de vie des patients atteints en exerçant cette action. D'autres molécules, dont nous traiterons dans le prochain numéro, agissent en stimulant ou en imitant les mécanismes d'inhibition endogènes de la douleur.

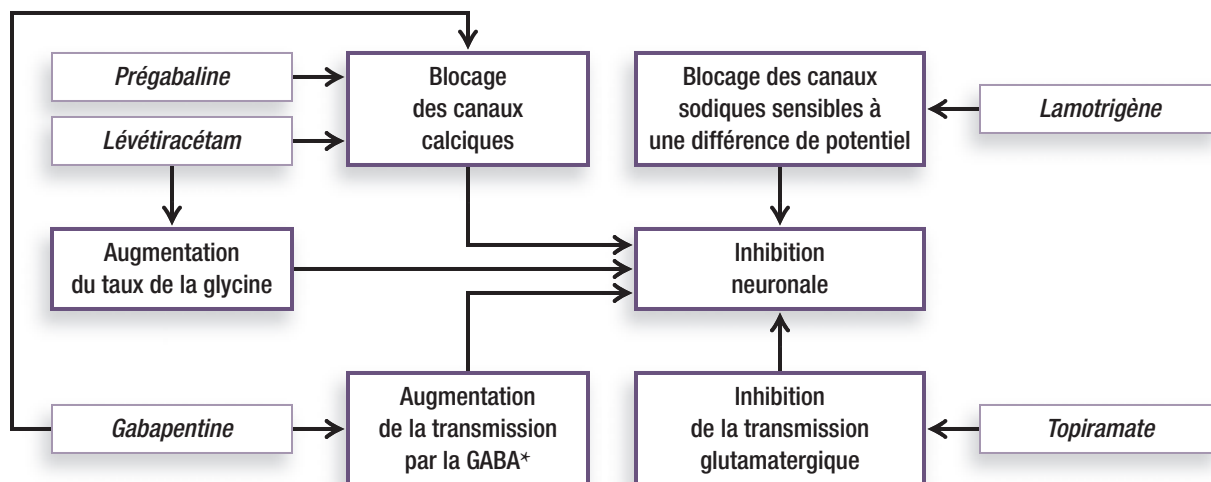


Quelques outils pour vous aider à prescrire

Le Dr Pierre Arsenault, omnipraticien, est professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Il exerce en clinique et à l'urgence du CSSS du Val-Saint-François. M. Robert Thiffault est pharmacien au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke.

Certains des médicaments qui permettent de stabiliser directement les neurones appartiennent aux familles des anticonvulsifs (*figure*), des antidépresseurs tricycliques et tétracycliques et des benzodiazépines. Il est recommandé de recourir d'abord aux médicaments

Mécanismes d'action des anticonvulsifs



* Acide gamma-aminobutyrique

Tableau I**Anticonvulsivants utilisés dans le traitement de la fibromyalgie**

Médicament	Posologie ⊗ Initiale ⊗ Habituelle ⊗ Maximale	Effets indésirables les plus fréquents	Précautions
Prégabaline	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 25 mg au coucher ⊗ 75 mg, 2 f.p.j. ⊗ 300 mg, 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Étourdissements ⊗ Somnolence ⊗ Gain pondéral ⊗ Œdème périphérique ⊗ Infections 	En cas : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV ⊗ d'insuffisance rénale ⊗ de prise concomitante de thiazolidinediones
Gabapentine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 100 mg au coucher ⊗ 300 mg, 3 f.p.j. + 600 mg au coucher ⊗ 3600 mg par jour, à raison de 3 f.p.j ou 4 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Somnolence ⊗ Vertiges ⊗ Vision trouble ⊗ Crampes musculaires ⊗ Œdème périphérique ⊗ Tremblements ⊗ Fatigue et faiblesse 	En cas : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ d'insuffisance cardiaque de classe III ou IV ⊗ d'insuffisance rénale
Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 25 mg au coucher ⊗ 50 mg – 100 mg, 2 f.p.j. ⊗ 200 mg, 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Paresthésies distales des membres ⊗ Vertiges et étourdissements ⊗ Somnolence ⊗ Asthénie ⊗ Anorexie ⊗ Troubles neuropsychiques divers (anxiété, etc.) ⊗ Flou visuel (réversible) ⊗ Acidose métabolique 	Augmentation du risque en cas : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ d'acidose métabolique à trou non anionique ⊗ de lithiase urinaire En cas : <ul style="list-style-type: none"> ⊗ d'insuffisance rénale ou hépatique
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 25 mg ⊗ 50 mg – 100 mg ⊗ 100 mg, 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Somnolence ⊗ Étourdissements ⊗ Vertiges ⊗ Ataxie ⊗ Asthénie ⊗ Céphalées ⊗ Flou visuel (réversible) ⊗ Diplopie ⊗ Éruptions cutanées 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Dose initiale de 25 mg à augmenter très lentement ⊗ En cas d'insuffisance rénale ⊗ Cas de syndrome de Stevens-Johnson signalés (vigilance requise)
Lévétiracétam	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ 250 mg au coucher ⊗ 500 mg, 2 f.p.j. ⊗ 1500 mg, 2 f.p.j. 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Somnolence ⊗ Asthénie ⊗ Vomissements ⊗ Céphalées ⊗ Symptômes urinaires ⊗ Ataxie ⊗ Faiblesse ⊗ Étourdissements ⊗ Infections ⊗ Anomalie de la pensée ⊗ Amnésie ⊗ Anxiété 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ En cas d'insuffisance rénale ⊗ Risque de diminution du nombre des diverses lignées cellulaires sanguines (vérifier la formule sanguine)

indiqués dans le traitement de la fibromyalgie. La prégabaline est la seule molécule approuvée par Santé Canada qui agit en stabilisant les neurones nocicepteurs. Il n'y a pas d'avantages reconnus à recourir à la gabapentine en cas d'échec de la prégabaline. Par contre,

certain patients obtiennent une réponse clinique avec le topiramate. Quant aux autres anticonvulsivants (*tableau I*), ils peuvent aussi être tentés en cas d'échec des précédents. Les études en appuyant l'utilisation sont toutefois peu nombreuses. Il est permis d'asso-

Tableau II**Antidépresseurs tricycliques et tétracycliques utilisés dans le traitement de la fibromyalgie**

Médicament	Posologie		Effets indésirables les plus fréquents	Précautions
	Initiale	Habituelle		
Amitriptyline	10 mg au coucher	25 mg – 50 mg au coucher	Somnolence Sécheresse des muqueuses Étourdissements Hypotension orthostatique	À éviter en cas : de glaucome de prostatisme d'arythmie
Désipramine	10 mg au coucher	25 mg – 50 mg	Somnolence Sécheresse des muqueuses Constipation Étourdissements Hypotension orthostatique	À éviter en cas : de glaucome de prostatisme d'arythmie
Mirtazapine	15 mg au coucher	15 mg – 30 mg au coucher	Somnolence Augmentation de l'appétit Gain pondéral Sécheresse de la bouche Constipation Asthénie Étourdissements	En cas d'insuffisance rénale ou hépatique Prudence en présence d'arythmie
Trazodone	25 mg au coucher	50 mg – 100 mg par jour, à raison de 2 f.p.j.	Somnolence Étourdissements Sécheresse de la bouche Céphalées Flou visuel Nausées ou vomissements Fatigue Constipation	À éviter en cas : de glaucome de prostatisme d'arythmie

cier deux anticonvulsivants, pourvu que leur mécanisme d'action soit différent. Les doses de chacun sont alors généralement revues à la baisse pour limiter les effets indésirables.

Pour les antidépresseurs, l'amitriptyline reste une option intéressante et a fait l'objet de plusieurs études positives à ce jour. La désipramine, la trazodone et la mirtazapine sont également des options potentielles (tableau II). Enfin, le recours aux benzodiazépines n'est pas recommandé.

**Les pièges à éviter**

- Ne jamais entreprendre un traitement aux doses thérapeutiques recommandées par le fabricant. L'expérience montre que les patients atteints de fibromyalgie sont souvent sensibles à l'effet des médicaments. Il faut plutôt commencer par la plus petite dose possible, puis l'augmenter lentement, généralement toutes les semaines.

- Au début d'un traitement, éviter de donner la même dose le matin (et parfois aussi l'après-midi) et le soir lorsqu'il y a deux ou trois prises par jour. Il est préférable d'avoir une approche à posologie « asymétrique » et de prescrire une dose plus élevée le soir.
- Éviter un arrêt précoce du traitement, à moins d'une réaction allergique évidente. Il faut aviser le patient des effets indésirables potentiels au cours des premières semaines et de la forte probabilité d'une atténuation de ces effets par la suite. Le médecin joue ici un rôle crucial, son intervention permettant d'éviter l'arrêt prématuré du traitement.

**Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?**

Les patients fibromyalgiques présentent une grande variété de symptômes en plus de leur douleur³, à tel point que certains auteurs croient qu'il pourrait y avoir des sous-groupes de patients⁴. Par ailleurs, de nombreux symptômes fluctuent dans le temps³. Avant de



Ce que vous devez retenir...

- La prégabaline est le seul médicament approuvé par Santé Canada qui agit en stabilisant les neurones nocicepteurs.
- Il est permis d'associer deux anticonvulsivants, pourvu que leur mécanisme d'action soit différent.
- L'expérience montre que les patients atteints de fibromyalgie sont souvent sensibles à l'effet des médicaments. Il faut donc commencer par les plus petites doses possible.
- Il est préférable d'avoir une approche à posologie « asymétrique » et de prescrire une dose plus élevée le soir.

conclure qu'un médicament provoque une réaction, il est bon de vérifier si les symptômes ont déjà été ressentis antérieurement. Certaines réactions sont néanmoins possibles (*tableaux I et II*).



Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Il existe peu de possibilité d'interactions médicamenteuses avec les anticonvulsivants les plus courants. La prégabaline, tout comme la gabapentine, est peu ou pas métabolisée dans le foie. Des interactions sont par contre possibles avec le topiramate et les antidépresseurs tricycliques du fait qu'elles utilisent respectivement des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 du cytochrome P450. La mirtazapine sollicite quant à elle chacune de ces deux voies métaboliques.



Et le prix ?

Tous les médicaments mentionnés dans ce texte sont couverts par la RAMQ.

LE MOIS PROCHAIN, nous discuterons des produits qui optimisent le système de freinage endogène de la douleur. 📖

Bibliographie

1. Arsenault P, Marchand S. Synthèse des mécanismes dans un syndrome douloureux complexe : la fibromyalgie. *Douleur et Analgésie* 2007 ; 20 (4) : 200-12.
2. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia: a review. *Joint Bone Spine* 2008 ; 75 (3) : 273-9.
3. Cassisi G, Sarzi-Puttini P, Alciati A. Symptoms and signs in fibromyalgia syndrome. *Reumatismo* 2008 ; 60 (Suppl. 1) : 15-24.
4. Wilson HD, Starz TW, Robinson JP et coll. Heterogeneity within the fibromyalgia population: theoretical implications of variable tender point severity ratings. *J Rheumatol* 2009 ; 36 (12) : 2795-801.

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.

L'éditeur de la revue LE MÉDECIN DU QUÉBEC a autorisé l'AFIM à reproduire cet article dans son intégralité.

La fibromyalgie – II aider le système nerveux à « appliquer les freins »

Pierre Arsenault et Robert Thiffault



**Vous voulez prescrire un médicament pour soulager la fibromyalgie ?
Lisez ce qui suit !**

Si le système nerveux des personnes atteintes de fibromyalgie est dans un état d'hyperexcitabilité, comme nous l'avons évoqué dans un précédent numéro¹, c'est en partie en raison du mauvais fonctionnement des systèmes endogènes de régulation de la douleur (les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs)^{2,3}. Ces systèmes sont normalement de puissants « freins » au sein du système nerveux central et mettent en jeu plusieurs neurotransmetteurs et neuropeptides, dont les plus connus sont la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine, les endocannabinoïdes et les endorphines³. Les médicaments qui augmentent les concentrations de l'une ou l'autre de ces molécules peuvent aider le système nerveux à « appliquer les freins » et à soulager la douleur⁴. Nous verrons les plus importantes de ces molécules.



Quelques outils pour vous aider à prescrire

Il est préférable que l'action de « freinage » soit exercée par le seul médicament ayant reçu une indication de la part de Santé Canada : la duloxétine. En cas d'échec, il est ensuite possible de faire l'essai de la venlafaxine, du citalopram ou de la fluoxétine, chacun de ces agents ayant fait l'objet d'au moins une étude clinique. Il est parfois utile d'ajouter du bupropion à petites doses à un ISRS pour rechercher

l'activité noradrénergique⁴ ainsi qu'à la mirtazapine, qui a aussi une double activité. À noter que les effets analgésiques de ces médicaments sont censés être indépendants de leurs effets antidépresseurs.

Le recours aux cannabinoïdes gagne en popularité depuis l'étude de Skrabek et coll. (2008) qui confirme un effet positif de la nabilone chez les patients fibromyalgiques⁵. Les opioïdes, bien qu'ils ne soient pas contre-indiqués, devraient être envisagés en cas d'échecs répétitifs d'autres traitements ou en situation de douleur extrême. Cette prudence permet de limiter les phénomènes de tolérance et d'hyperalgésie provoqués par les opioïdes⁶. Pour plus d'informations au sujet des opioïdes, consultez la chronique Info-comprimée de janvier 2006⁷.

Les antidépresseurs tricycliques (déjà abordés dans la chronique du mois de mars) ont aussi un rôle inhibiteur et font partie des options intéressantes. La cyclobenzaprine, dont la forme moléculaire ressemble à celle de l'amitriptyline, n'a pas d'effets inhibiteurs connus, mais contribue à la relaxation musculaire et limite donc la stimulation nociceptive périphérique.

Enfin, certains auteurs ont signalé les bienfaits du pramipexole (un agent dopaminergique) et des antagonistes de certains récepteurs dopaminergiques (olanzapine, quétiapine). Le niveau de preuve n'est toutefois pas encore suffisant pour en faire une recommandation. En cas d'insomnie importante, l'olanzapine et la quétiapine pourront parfois être ajoutées, tout en prenant soin de ne pas créer de « polypharmacie ». L'ordre d'introduction des médicaments vus jusqu'à maintenant dans le présent article et le précédent n'est pas clairement établi. Toutefois, la contribution affective de la douleur peut le modifier. En présence de dépression associée, le clinicien envisagera d'abord la duloxétine (ou un autre ISRS jumelé ou non au bupropion). En l'absence d'éléments dépressifs, le choix de la prégabaline en premier lieu s'avère judicieux. Dans certains

Le Dr Pierre Arsenault, omnipraticien, est professeur associé à la Faculté de médecine de l'Université de Sherbrooke. Il exerce en clinique et à l'urgence du CSSS du Val-Saint-François. M. Robert Thiffault, pharmacien, pratique au Centre hospitalier de l'Université de Sherbrooke.

Tableau 1**Effets indésirables des principaux médicaments « freineurs »**

Médicaments	Posologie (initiale – maximale)	Effets indésirables	
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS)			
Fluoxétine	10 mg – 40 mg (1 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Anxiété et nervosité ⊗ Diminution de l'appétit ⊗ Diarrhée ⊗ Fatigue ou faiblesse ⊗ Céphalées 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nausées ⊗ Somnolence ⊗ Hyperhidrose ⊗ Tremblements ⊗ Trouble du sommeil
Citalopram	10 mg – 40 mg (1 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fatigue ⊗ Somnolence ⊗ Sécheresse de la bouche ⊗ Hyperhidrose ⊗ Tremblements 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Céphalées ⊗ Vertiges ⊗ Troubles du sommeil ⊗ Nausées et vomissements ⊗ Diarrhée
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la noradrénaline (ISRN)			
Duloxétine	30 mg – 120 mg (1 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nausées ⊗ Sécheresse de la bouche ⊗ Constipation ⊗ Diminution de l'appétit 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Fatigue ⊗ Somnolence ⊗ Sudation
Venlafaxine	37,5 mg – 300 mg (1 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Céphalées ⊗ Nausées ⊗ Étourdissements ⊗ Insomnie 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Sécheresse de la bouche ⊗ Baisse de la libido ⊗ Hyperhidrose
Autres antidépresseurs			
Bupropion	100 mg – 300 mg (1 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Sécheresse de la bouche ⊗ Nausées et vomissements ⊗ Douleur abdominale 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Constipation ⊗ Insomnie ⊗ Céphalées
Cannabinoïdes			
Nabilone	0,25 mg – 5 mg (de 1 f.p.j. au coucher à 2 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Maladresse ⊗ Céphalées ⊗ Sécheresse de la bouche 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Somnolence ⊗ Étourdissements
Agonistes des récepteurs dopaminergiques			
Pramipexole	0,25 mg – 5 mg (de 1 f.p.j. au coucher à 2 f.p.j.)	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Nausées ⊗ Hallucinations ⊗ Étourdissements ⊗ Somnolence 	<ul style="list-style-type: none"> ⊗ Céphalées ⊗ Confusion ⊗ Faiblesse ⊗ Constipation

cas, il devient nécessaire d'intervenir sur les deux versants du processus douloureux en limitant l'excitation et en stimulant le freinage (*figure*).

**Les pièges à éviter**

Il faut toutefois éviter de maintenir une dose initiale trop élevée d'un médicament. L'hypersensibilité des personnes fibromyalgiques comporte souvent

un aspect chimique. Il faut donc commencer par de faibles doses et augmenter très lentement. Pour certains médicaments, la dose initiale est généralement inférieure à celle que recommande le fabricant.

Avant d'affirmer qu'un médicament n'est pas toléré, il est suggéré de faire plus d'un essai thérapeutique. Plusieurs facteurs physiques et émotionnels peuvent influencer sur l'expérience clinique.

Il faut éviter de conserver des médicaments qui

Figure

Rôles des médicaments dans le traitement de la fibromyalgie

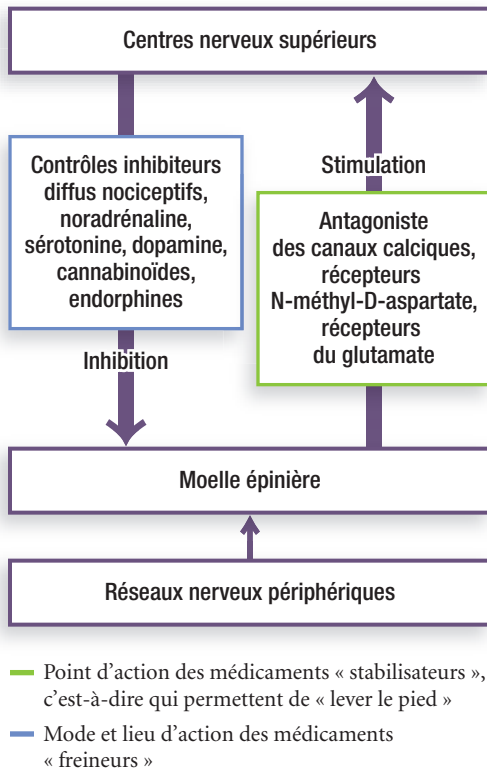


Tableau II

Symptômes et signes cliniques du syndrome sérotoninergique⁸

Forme bénigne	Forme grave
☉ Nausées	☉ Agitation importante
☉ Agitation	☉ Confusion
☉ Comportement agressif	☉ Hypomanie
☉ Paresthésies	☉ Tremblements
	☉ Myoclonies
	☉ Hypertonie diffuse
	☉ Mydriase (parfois aréactive)
	☉ Sueurs profuses
	☉ Hyperthermie
	☉ Frissons
	☉ Hypertension artérielle
	☉ Tachycardie
	☉ Tachypnée



Et le prix ?

La plupart des médicaments mentionnés dans le présent article sont couverts par la RAMQ, à l'exception de la duloxétine. À la posologie recommandée (60 mg/j), leur coût mensuel est d'environ 120 \$.

n'ont donné aucun résultat significatif et qui contribueraient à la polypharmacie.

! ? Je fais une réaction : est-ce que ce sont mes pilules ?

Les effets indésirables de la plupart des antidépresseurs sont bien connus (tableau I). Pour la duloxétine, la réaction la plus fréquente est la nausée. On indique au patient de prendre ce médicament en mangeant, idéalement au souper et à la plus petite dose possible.

✕ Y a-t-il une interaction avec mes autres médicaments ?

Il faut être prudent quand on prescrit un ISRS ou un ISRN avec certains autres médicaments (tramadol, antidépresseurs tricycliques et tétracycliques, etc.) pour éviter le syndrome sérotoninergique (tableau II).

Certains effets de ces mêmes médicaments sont parfois provoqués par des anticonvulsivants (voir chronique du mois de mars) et peuvent s'additionner malencontreusement.

Bibliographie

1. Arsenault P, Thiffault R. Fibromyalgie : aider le système nerveux à « lever le pied ». *Le Médecin du Québec* 2010 ; 45 (3) : 61-4.
2. Julien A, Arsenault P, Marchand S. Widespread pain is related to a deficit in pain inhibition. *Pain* 2005 ; 114 (1-2) : 295-302.
3. Arsenault P, Marchand S. Synthèse des mécanismes impliqués dans un syndrome douloureux complexe : la fibromyalgie. *Douleur et analgésie* 2007 ; 20 (4) : 200-12.
4. Arsenault P, Potvin S. Interventions pharmacologiques chez le patient fibromyalgique : par où commencer ? *Douleur et analgésie* 2007 ; 2 (4) : 227-33.
5. Skrabek RQ, Galimova L, Ethans K et coll. Treatment of pain in fibromyalgia. *J Pain* 2008 ; 9 (2) : 164-73.
6. DuPen A, Shen D, Ersek M. Mechanism of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. *Pain Manag Nurs* 2007 ; 8 (3) : 113-21.
7. Demers H, Lapierre M. Les opiacés, comment s'y retrouver ? *Le Médecin du Québec* 2006 ; 41 (1) : 73-5.
8. Paracelse. Syndrome sérotoninergique. Mise à jour : 1996. Site Internet : www.esculape.com/fmc/serotoninesurdosage.html (Date de consultation : le 1^{er} février 2010).

Avant de prescrire un médicament, consultez les renseignements thérapeutiques publiés par les fabricants pour connaître la posologie, les mises en garde, les contre-indications et les critères de sélection des patients.