

Que penser de la thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment Therapy*, ACT) numérique autoguidée dans la prise en charge de la fibromyalgie ?

Référence

Gendreau RM, McCracken LM, Williams DA, et al. Self-guided digital behavioural therapy versus active control for fibromyalgia (PROSPER-FM): a phase 3, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2024;404:364-74. DOI: 10.1016/s0140-6736(24)00909-7

Analyse de

Pauline Stas, klinisch psycholoog, wetenschappelijk medewerker
Vlaams Expertisecentrum
Suïcidepreventie
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

La thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment Therapy*, ACT) numérique autoguidée, par comparaison avec la psychoéducation numérique et l'enregistrement des symptômes, est-elle efficace et sans danger pour soulager les symptômes de la fibromyalgie après 12 semaines de traitement chez les patients ayant entre 22 et 75 ans ?

Contexte

La fibromyalgie est une maladie douloureuse chronique souvent associée à des problèmes de sommeil, de fatigue, d'anxiété, de dépression et de troubles de la concentration et de la mémoire (on parle aussi de « brouillard cérébral » ou « *fibro-fog* ») (1). À l'échelle mondiale, la fibromyalgie touche environ 2,7% de la population (1). Différents guides de pratique, ainsi que d'autres sources de médecine factuelle, insistent sur l'importance d'une approche individuelle pour le traitement de la fibromyalgie. Ils recommandent, comme premier choix, un traitement non médicamenteux, complété si nécessaire par la prescription de médicaments (2,3). Dans Minerva, nous avons déjà discuté de plusieurs traitements médicamenteux de la fibromyalgie. Par exemple, deux synthèses méthodiques Cochrane distinctes ont montré que la prégabaline et la duloxétine étaient efficaces dans le traitement de la douleur en cas de fibromyalgie, par comparaison avec un placebo (4-7). À l'exception de l'amitriptyline à court terme, les antidépresseurs se sont révélés moins efficaces dans le traitement de la douleur, mais on peut les envisager pour traiter les symptômes dépressifs (8-11). Minerva a également abordé les traitements non médicamenteux de la fibromyalgie. Une étude randomisée contrôlée (RCT) a montré que la thérapie cognitivo-comportementale (TCC) par téléphone, l'entraînement physique ou la combinaison des deux, en plus de la prise en charge habituelle, avaient un effet bénéfique pour l'amélioration subjective de l'état de santé, mais pas pour d'autres critères tels que le nombre d'années de vie ajustées en fonction de la qualité (QALY) (12,13). La thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment Therapy*, ACT) est une forme plus récente de TCC qui met l'accent sur l'acceptation, la pleine conscience et l'apprentissage de la gestion des symptômes au lieu des efforts destinés à les modifier. Cette acceptation a souvent comme conséquence secondaire le soulagement des symptômes. De précédentes RCTs montraient déjà que l'ACT pouvait être efficace en cas de fibromyalgie (14-16). Mais compte tenu des avancées technologiques actuelles, il est également intéressant de voir si l'ACT numérique autoguidée pourrait aussi être efficace dans la prise en charge de la fibromyalgie (17).

Résumé

Population étudiée

- les participants ont été recrutés par le biais d'un site web spécifique à l'étude, de médias sociaux et de recommandations des organisations de patients et au moyen des dossiers électroniques des patients dans 25 centres d'étude aux États-Unis

- critères d'inclusion : adultes âgés de 22 à 75 ans chez qui une fibromyalgie a été diagnostiquée selon les critères de classification de l'American College of Rheumatology, ACR 2016*
- critères d'exclusion : personnes souffrant d'autres douleurs qui interfèrent avec l'estimation des changements dans les symptômes de la fibromyalgie ; affections médicales ou psychiatriques qui empêchent une participation sûre ou qui interfèrent avec l'observance ou avec la mesure des résultats
- les participants potentiels ont dû, après la sélection, effectuer une période de pré-inclusion d'une durée de 6 à 35 jours au cours de laquelle ils ont ouvert l'application au moins 4 jours et enregistré au moins 2 mesures ; le score devait être de 4 à 9 sur une échelle de douleur à 11 points et de 35 à 80 au questionnaire révisé de l'impact de la fibromyalgie (**Revised Fibromyalgia Impact Questionnaire, FIQ-R**)
- finalement, inclusion de 275 personnes dont l'âge médian était de 49,0 ans (interquartile (IQR) : 41,0-57,0 ans), 257 (93%) étant des femmes, la majorité (83%) étant des Blancs ; le médicament concomitant le plus souvent utilisé était la duloxétine (14-21%) et, dans une moindre mesure, la gabapentine (10-13%) ; les traitements non médicamenteux le plus souvent utilisés étaient le massage (7%), le yoga (5%), la kinésithérapie (4%) et l'acupuncture (1-4%).

* Critères de classification ACR 2016 :

1. Douleurs généralisées définies par la présence de douleurs dans au moins quatre des cinq régions du corps
2. Les symptômes sont présents à ce niveau pendant au moins trois mois
3. Score ≥ 7 sur 19 à l'index de douleur diffuse (*widespread pain index*, WPI), et score ≥ 5 sur 12 à l'échelle de sévérité des symptômes (*symptom severity scale*, SSS), ou bien WPI de 4 à 6 et SSS ≥ 9
4. Un diagnostic de fibromyalgie peut coïncider avec d'autres diagnostics présents et n'exclut pas la présence d'autres affections cliniques.

(Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. 2016 revisions to the 2010–11 fibromyalgia diagnostic criteria. *Semin Arthritis Rheum* 2016; 46: 319–29)

Protocole de l'étude

Étude randomisée contrôlée multicentrique (de phase III) à deux bras parallèles :

- groupe intervention (n = 140) : application smartphone « Stanza » pour l'ACT numérique dans la fibromyalgie ; l'application Stanza a été développée en collaboration avec des psychologues et des personnes atteintes de fibromyalgie ; elle comporte 8 chapitres avec 42 séances au cours desquelles les participants apprennent des compétences ACT, telles que l'acceptation, la pleine conscience, la défusion*, les valeurs, la flexibilité psychologique... ; ensuite l'application contient une psychoéducation et des exercices quotidiens ; une séance d'environ 15 à 20 minutes est proposée chaque jour
- groupe contrôle (actif) (n = 135) : l'application pour smartphone avec psychoéducation et enregistrement quotidien des symptômes
- les participants des deux groupes ont été invités à utiliser l'application 5 à 7 jours par semaine pendant 12 semaines
- les deux groupes ont été autorisés à poursuivre d'autres traitements médicamenteux et non médicamenteux (soins habituels), mais seulement s'il n'y avait pas de changement en termes de dose et de fréquence au cours du mois précédant la fin de l'étude.

* Considérer les pensées comme étant des pensées et rien de plus (elles ne sont pas la réalité) ; cela permet aux personnes de se distancer des pensées, de ne pas s'identifier à leurs pensées et même de les considérer comme des défis.

Mesure des résultats

- principal critère de jugement (mesuré à 12 semaines) : sentiment subjectif d'au moins une amélioration minimale sur l'échelle d'impression globale de changement selon le patient (**Patient Global Impression of Change, PGIC**) à 7 points
- critères de jugement secondaires (mesurés une fois par semaine) :
 - limitation fonctionnelle en raison de la fibromyalgie (FIQ-R)

- intensité de la douleur (0-10)
- interférence de la douleur (0-10)
- interférence avec le sommeil (0-10)
- fatigue
- troubles du sommeil
- inflexibilité psychologique
- **questionnaire sur les actions engagées**
- symptômes dépressifs
- facilité d'utilisation de l'application
- effets indésirables et changements de médicaments/thérapie
- analyses en intention de traiter.

Résultats

- résultats des critères de jugement primaires :
 - les participants qui ont mentionné une amélioration minimale étaient plus nombreux, et ce de manière statistiquement significative, dans le groupe intervention que dans le groupe témoin (99 contre 30 (soit 71% contre 22%), ce qui représente une différence de 48,4% ; $p < 0,0001$) ; une différence statistiquement significative en faveur du groupe intervention a également été observée concernant la proportion de participants mentionnant une amélioration importante (différence de 21% ; $p < 0,0001$)
 - le pourcentage de participants signalant une détérioration de la situation était statistiquement plus élevé dans le groupe témoin que dans le groupe intervention (24% contre 5% ; $p < 0,0001$)
- résultats des critères de jugement secondaires :
 - des différences statistiquement significatives pour tous les résultats secondaires en faveur du groupe intervention (*voir tableau*)
 - amélioration statistiquement significative dans le groupe intervention par rapport au groupe témoin en ce qui concerne le FIQ-R, l'intensité de la douleur et l'interférence de la douleur dès la semaine 3, la différence entre les deux groupes s'accroissant par la suite.
 - aucun effet indésirable lié aux interventions dans aucun des groupes
 - pas de différence quant à l'assistance aux séances (observance).

Tableau. Différence quant aux critères de jugement secondaires entre le groupe intervention et le groupe témoin.

Critère de jugement	Différence (IC à 95%)	Ampleur de l'effet	Valeur de p
FIQ-R			
Total	-8,0 (de -10,98 à -5,10)	0,65	< 0,0001
Domaine : fonctionnement	-5,5 (de -8,64 à -2,29)	0,40	0<0008
Domaine : impact global	-2,5 (de -3,48 à -1,52)	0,59	< 0,0001
Domaine : symptômes	-7,4 (de -10,15 à -4,65)	0,62	< 0,0001
Amélioration d'au moins 20% (cliniquement pertinente)	22,6% (de 11,3 à 33,8)		< 0,0001
Intensité de la douleur	-0,7 (de -1,09 à -0,28)	0,40	0,0010
Interférence de la douleur	-0,7 (de -1,18 à -0,30)	0,39	0,0011
Interférence avec le sommeil	-0,5 (de -0,96 à 0,00)	0,24	0,0488
Fatigue	-3,2 (de -4,69 à -1,73)	0,51	< 0,0001
Troubles du sommeil	-2,0 (de -3,35 à -0,66)	0,35	0,0036
Inflexibilité psychologique	-4,7 (de -6,71 à -2,70)	0,54	< 0,0001
Questionnaire sur les actions engagées	1,9 (de 0,80 à 3,02)	0,40	0,0008
Symptômes dépressifs	-3,5 (de -4,97 à -2,03)	0,55	< 0,0001

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'ACT numérique s'est avérée efficace et sans danger, par rapport à l'enregistrement des symptômes, pour le traitement de la fibromyalgie chez des patients adultes.

Financement de l'étude

Swing Therapeutics.

Conflits d'intérêt des auteurs

Plusieurs auteurs ont des liens financiers avec Swing Therapeutics.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette étude contrôlée randomisée a été bien conçue. Les critères d'inclusion et d'exclusion ont été clairement décrits. La randomisation a été effectuée de manière rigoureuse. En raison de la nature de l'intervention, il n'était pas possible que le type d'application soit en insu des participants. Les hypothèses associées aux interventions étaient néanmoins en insu des participants. On leur a donc dit par exemple que la randomisation leur attribuerait une thérapie parmi deux potentiellement efficaces contre la fibromyalgie. Cela permettait d'atténuer le biais de performance et le biais de conformité sociale. Les auteurs ont effectué un calcul a priori de la puissance. Un échantillon de 180 participants était nécessaire pour détecter une différence de 0,49 (ampleur de l'effet) au FIQ-R (déficience fonctionnelle due à la fibromyalgie) avec une puissance de 90%. Pour le changement subjectif à l'échelle PGIC, ils ont calculé qu'il fallait 90 participants lors d'une analyse intermédiaire pour pouvoir, avec une puissance de 92%, détecter une différence de 40% (60% pour le groupe intervention contre 20% pour le groupe témoin). Au total, 275 participants ont finalement été randomisés, ce qui a permis d'obtenir une puissance suffisante pour mettre en évidence des différences à la fois au FIQ-R et au PGIC. Il faut toutefois noter que la taille de l'échantillon a été calculée principalement sur la base du FIQ-R et non du PGIC. C'est pourtant ce dernier qui est finalement proposé comme critère de jugement principal. L'explication se trouve dans le protocole original. Les auteurs pensaient initialement à deux critères de jugement principaux : le sentiment subjectif de changement au PGIC et la déficience fonctionnelle au FIQ-R. Une adaptation a été effectuée après discussion avec la FDA.

Les chercheurs du promoteur ont participé au protocole de l'étude, à la collecte et à l'analyse des données, à l'interprétation des résultats et à la révision du manuscrit. Swing Therapeutics (le promoteur) est une entité commerciale qui développe des thérapies numériques scientifiquement étayées. Comme Swing Therapeutics a avantage à ce que l'application soit scientifiquement étayée et qu'elle puisse donc être vendue, son implication exhale un parfum de conflits d'intérêt. L'article en parle d'ailleurs sans détour.

Évaluation des résultats

Les résultats montrent des effets statistiquement significatifs de l'intervention ACT numérique, par rapport au groupe témoin, sur les mesures des résultats primaires et secondaires. En outre, les auteurs déterminent à l'avance qu'une réduction d'au moins 20% de la déficience fonctionnelle due à la fibromyalgie (FIQ-R) est cliniquement pertinente. Ainsi, à côté des différences statistiquement significatives, on constate qu'il y a également une différence de 22,6% entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de personnes ayant connu une amélioration d'au moins 20%. Comme indiqué ci-dessus, la déficience fonctionnelle due à la fibromyalgie n'a finalement pas été retenue comme critère de jugement principal. En ce qui concerne le critère de jugement principal finalement choisi, à savoir l'amélioration subjective, les auteurs font état d'une différence de 21% entre les deux groupes en ce qui concerne le nombre de patients ayant connu une amélioration importante sur l'échelle subjective à 7 points. Combiner une amélioration subjective et une limitation fonctionnelle (comme envisagé dans le protocole original) aurait pourtant été cliniquement pertinent car des symptômes plus objectifs ou des limitations fonctionnelles se combinent à l'expérience subjective du participant. Les deux ont en effet leur importance lorsqu'on envisage un traitement. Les résultats cadrent avec ceux d'une précédente étude randomisée contrôlée portant sur le traitement par la thérapie d'acceptation et d'engagement en groupe. La thérapie d'acceptation et d'engagement s'est avérée plus efficace que le contrôle « liste d'attente » et le traitement pharmacologique à court terme (après le traitement et après 3 mois) et à long terme (après 6 mois) pour réduire les limitations fonctionnelles, la dramatisation de la douleur, l'anxiété, la dépression et la douleur subjective et pour améliorer l'acceptation de la douleur et la qualité de vie (16). Dans cette étude, le FIQ-R a d'ailleurs été choisi comme critère de jugement principal. Concernant l'extrapolation, un élément positif est le fait que les participants ont été autorisés à poursuivre d'autres traitements pendant l'étude, à condition que la dose et la fréquence ne soient pas modifiées au cours

de l'étude. Cela rend l'étude plus conforme à la réalité car les personnes peuvent combiner d'autres traitements avec l'application. Il faut toutefois tenir compte de quelques éléments qui compliquent l'extrapolation. Premièrement, malgré la randomisation, nous constatons un nombre significativement plus élevé de symptômes cognitifs (souvent décrits comme un « brouillard cérébral » (« *fibro-fog* »), comprenant des problèmes de concentration, de mémoire et de léthargie mentale) dans le groupe témoin. Cela peut avoir conduit à une surestimation des résultats. En effet, les personnes souffrant de troubles cognitifs peuvent avoir plus de difficultés à s'engager dans une thérapie ACT numérique autoguidée. Or l'ACT comprend aussi des aspects tels que l'entraînement à l'attention et des exercices cognitifs. Les participants du groupe intervention avaient moins de problèmes cognitifs, et par conséquent ils ont probablement pu effectuer les exercices ACT plus facilement que ce ne sera le cas dans la pratique. Nous ne pouvons donc pas estimer dans quelle mesure l'application sera réalisable et efficace pour les personnes ayant des difficultés cognitives plus importantes. Deuxièmement, les chercheurs ont sélectionné un groupe de participants qui ont effectivement appliqué la thérapie pendant la période entre la sélection et le début de l'étude. Les participants devaient ouvrir l'application au moins quatre jours et effectuer au moins deux enregistrements. Si ce seuil de participation n'est pas atteint, obtiendra-t-on les mêmes résultats ? Ce n'est pas sûr. Troisièmement, les participants à cette étude ne sont suivis que pendant 12 semaines. Des études avec un suivi plus long sont nécessaires pour connaître l'efficacité de cette application à plus long terme.

Que disent les guides de pratique clinique ?

Le guide de pratique clinique du groupe de travail pour le développement des guides de pratique clinique destinés à la première ligne (*Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn*, WOREL) (18) sur la douleur chronique souligne combien il est important de détecter la douleur chronique précocement et d'établir un plan de soins individualisé à partir des besoins du patient. Pour ce faire, il est recommandé d'adopter une approche multidisciplinaire. En ce qui concerne les traitements non médicamenteux, il est recommandé d'envisager une TCC (GRADE 2C). Rien de spécifique n'est dit à propos de l'ACT ou de l'auto-assistance numérique. Les guides de pratique européens de la Ligue européenne contre le rhumatisme (*European League Against Rheumatism*, EULAR) concernant le traitement de la fibromyalgie (3) font état de preuves insuffisantes pour la TCC et les traitements à plusieurs composantes. Rien n'est dit non plus sur l'auto-assistance et l'ACT.

Conclusion de Minerva

Cette étude randomisée contrôlée montre que la thérapie d'acceptation et d'engagement (*Acceptance and Commitment Therapy*, ACT) numérique autoguidée chez l'adulte atteint de fibromyalgie a des effets positifs sur le sentiment subjectif d'amélioration, le fonctionnement, la douleur, la fatigue, les symptômes dépressifs et les compétences en ACT, telles que la flexibilité psychologique. Cependant, cette étude a sélectionné une population qui appliquait effectivement la thérapie, de sorte qu'on ne sait pas clairement dans quelle mesure les résultats sont réalisables dans la pratique. Des études avec une inclusion plus large et un suivi plus long sont certainement nécessaires pour estimer l'impact réel de l'intervention.

Références : voir site web.