

La duloxétine pour réduire la douleur liée à une fibromyalgie ?

- **Question clinique** Quelles sont l'efficacité et la sécurité de la duloxétine pour le traitement des symptômes de fibromyalgie que des patients présentent ou non un trouble dépressif majeur ?
- **Contexte** La fibromyalgie ou syndrome polyalgique idiopathique diffus, est une entité clinique affectant environ 1% de la population européenne¹ et dont le mécanisme physiopathologique est encore mal connu. De nombreux médicaments ont été proposés pour traiter ses symptômes, surtout la douleur, ainsi que des traitements non médicamenteux. Les recommandations pour le traitement sont fort variables, principalement en raison du niveau de preuve exigé.

Analyse
P. Chevalier

Référence

Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136:432-44.

Population étudiée

- 520 patients (sur 1010 recrutés) âgés d'au moins 18 ans (âge moyen 51 ans) présentant les **critères de fibromyalgie de l'ACR** et un score ≥ 4 au **Brief Pain Inventory (BPI)** dans les dernières 24 h ; 94,8% de femmes
- exclusion : e.a. trouble psychiatrique autre qu'un trouble dépressif majeur, douleur non liée à une fibromyalgie, syndrome douloureux régional, interventions chirurgicales multiples, arthrite rhumatoïde ou inflammatoire, affection auto-immune
- évaluation de la présence d'un trouble psychiatrique par le Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)
- **stratification** selon la présence ou non d'un trouble dépressif.

Protocole d'étude

- étude randomisée, contrôlée versus placebo, en double aveugle, multicentrique (E.-U. et Puerto Rico)
- intervention : traitement initial pour 3 mois (n_1) puis pour 3 mois supplémentaires (n_2) : duloxétine 20 mg/j augmentée à 60 mg/j à 3 mois ($n_1=79$, $n_2=49$), duloxétine dose titrée jusque 60 mg/j ($n_1=150$, $n_2=97$), duloxétine dose titrée jusque 120 mg/j ($n_1=147$, $n_2=95$), placebo ($n_1=144$, $n_2=84$) ; une extension d'étude durant 28 semaines a été réalisée
- arrêt initial des analgésiques et co-analgésiques sauf paracétamol jusqu'à 2 g/j ; certains somnifères autorisés
- cette publication-ci concerne les résultats à 3 et 6 mois.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires : score de douleur moyen au BPI et score au **Patient Global Impressions of Improvement (PGI-I)** à 3 mois ; réponse définie comme au moins 50% de réduction au score moyen de la douleur

- critères secondaires : critères primaires à 6 mois, fatigue, humeur, seuil de sensibilité aux différents points déterminés, qualité de vie par rapport à la santé, incapacité fonctionnelle, nombreux autres scores
- sécurité évaluée pour : effets indésirables, modification pour les signes vitaux, biologiques et ECG
- analyse en intention de traiter.

Résultats

- sorties d'étude : de 36 à 42% (différences non significatives entre groupes dans les premiers 3 mois) et 14,5% dans les 3 mois suivants
- critères primaires: voir tableau
- en fonction d'un trouble dépressif majeur : pour la duloxétine 120 mg/j résultats significatifs à 3 mois pour les 2 critères uniquement en cas d'absence de dépression ; résultats significatifs à 6 mois pour les 2 critères si dépression
- critères secondaires : efficacité supérieure significativement ou non selon l'échelle utilisée
- effets indésirables : pas de différence cliniquement significative, plus d'arrêts de traitement pour effets indésirables dans le groupe duloxétine.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la duloxétine à une dose de 60 mg/j et 120 mg/j semble efficace et sûre chez des patients souffrant de fibromyalgie.

Financement : Eli Lilly and Company, Boehringer Ingelheim GmbH.

Conflits d'intérêt : données accessibles online uniquement pour les abonnés ; 5 des auteurs sont employés et actionnaires de la firme qui sponsorise ; les autres déclarent avoir reçu des honoraires de nombreuses firmes.

Nom de marque
duloxétine: Cymbalta®

Tableau. Résultats pour le critère primaire (BPI et PGI-I) pour les différents groupes de traitement, à 3 mois et à 6 mois.

Valeurs p pour les différences versus placebo :
* $\leq 0,05$; ** $\leq 0,01$; *** $\leq 0,001$

Groupe	BPI à 3 mois	PGI-I à 3 mois	BPI à 6 mois	PGI-I à 6 mois
Duloxétine 20 mg/j puis 60 mg après 3 mois n=79 (49 phase 2)	- 1,92	2,85 **	-2,22 *	2,79 **
Duloxétine 60 mg/j n=150 (97 phase 2)	-1,99 *	3,04 *	-1,98 *	3,08
Duloxétine 120 mg/j n=147 (95 phase 2)	- 2,31 ***	2,89 **	-2,56 **	2,93 *
Placebo	- 1,39	3,39	-1,43	3,37

1. Syndrome polyalgique idiopathique diffuse, alias fibromyalgie. Une affection mal cernée et des traitements décevants. *Rev Prescr* 2008;28:763-8.
2. Duloxétine. A éviter aussi dans la fibromyalgie. *Rev Prescr* 2008;28:730.
3. Carville SF, Arendt-Nielsen S, Bliddal H, et al; EULAR. EULAR evidence-based recommendations for the management of fibromyalgia syndrome. *Ann Rheum Dis* 2008;67:536-41.
4. Staud R. Review: some evidence supports pharmacological and non-pharmacological treatments of fibromyalgia syndrome. *Evid Based Med* 2008;13:148.

5. De Cort P. La fluoxétine est-elle efficace en cas de fibromyalgie ? *MinervaF* 2004;3(3):41-3.
6. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *Arthritis Rheum* 2004;50:2974-84.

Considérations sur la méthodologie

Le diagnostic de fibromyalgie est un diagnostic d'exclusion, sans anomalie biologique ou radiologique décelable. Les critères de l'ACR ont été proposés pour harmoniser la recherche clinique sur ce syndrome mais ne permettent pas d'exclure une autre cause aux symptômes présents. Comme pour les autres études avec la duloxétine, le comparateur utilisé est un placebo ; le choix d'un comparateur jugé actif (antidépresseur tricyclique) aurait été beaucoup plus utile pour les praticiens. Il faut souligner la proportion importante de sorties d'étude ; au total de 57 à 50% des sujets restent sous traitement durant les 6 mois, ce qui pose problème dans l'interprétation des résultats. Les auteurs ont estimé que pour les données manquantes, ils prenaient en compte une absence de changement pour ces patients. La durée d'étude est trop limitée pour cette entité clinique symptomatique au long cours. Le nombre de tests proposés comme critères secondaires est très vaste ; en multipliant ce nombre, la chance de trouver des résultats positifs pour un ou plusieurs de ceux-ci augmente. L'absence de différence entre les groupes pour les effets indésirables (sévères) est, comme souvent, peut-être uniquement liée au manque de puissance des études pour dépister des effets indésirables (sévères).

Mise en perspective des résultats

Seule la moitié des patients recrutés sont inclus, avec une sélection limitée aux patients sans comorbidité psychiatrique ou médicale non stabilisée et sans douleur d'autre origine que la fibromyalgie. L'inclusion de patients dépressifs, pour l'évaluation d'un traitement avec action également antidépressive, ne permet pas d'établir la part de l'effet antalgique propre ou antidépresseur spécifique du traitement. L'analyse stratifiée selon la présence ou non d'une dépression donne également des résultats non concordants suivant les échéances des évaluations. Il n'est donc pas possible d'en tirer des conclusions pour des groupes de patients qui pourraient davantage, a priori, bénéficier du traitement. La condition imposée d'un arrêt des traitements antalgiques (sauf le paracétamol) pour participer à l'étude a peut-être écarté les patients qui se sentaient trop mal pour s'imposer cet arrêt. La population ne correspond donc probablement pas à la population globale des patients fibromyalgiques. Pour le critère primaire, la différence observée pour la duloxétine 120mg/j est inférieure à 1 point (au score PGI-I) ; dans leur protocole, les auteurs avaient estimé qu'une différence de -1,2 était à prendre en considération. La différence pour la proportion de patients ayant une réponse ($\geq 50\%$ d'amélioration version valeur initiale) n'est qu'un des critères secondaires. Cette différence entre les groupes duloxétine et le groupe placebo

(23,7% de réponse à 3 mois et 21,6% à 6 mois pour le placebo) faiblit après 6 mois versus résultats à 3 mois : des observations à plus long terme sont indispensables. Les arrêts de traitement sont plus fréquents sous duloxétine que sous placebo (13,2%), la fréquence atteignant 27,2% dans le groupe duloxétine 120mg/j. Dans cette étude, peu d'effets indésirables sont observés. Il faut cependant rappeler que plusieurs ont été signalés : neuropsychiques, digestifs, urinaires, augmentation de la pression artérielle, atteinte hépatique².

Autres études avec des antidépresseurs

L'absence d'un chapitre dans Clinical Evidence concernant la fibromyalgie, malgré sa fréquence, et le fait que 5 synthèses méthodiques répertoriées pour la Cochrane Collaboration sur 7 en restent actuellement au stade du protocole d'étude, illustrent bien les difficultés de trouver des preuves robustes pour les traitements de la fibromyalgie. En lisant les « Evidence-Based recommendations » de l'EULAR, le praticien se sent soudain réconforté : une liste fournie de traitements médicamenteux ou non est qualifiée de présentant quelques preuves³. La méthodologie d'élaboration de ces recommandations ne résiste cependant pas à une analyse critique⁴ qui renvoie plutôt aux méta-analyses et RCTs de bonne qualité. Qu'apportent ces études pour les antidépresseurs ? Les méta-analyses concernent les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline, clomipramine) ; elles incluent des études de courte durée (moins de 8 semaines) et montrent un bénéfice clinique qui reste difficile à quantifier¹. Pour les autres antidépresseurs, il n'y a, globalement, pas d'effet probant montré¹. Nous avons déjà conclu, dans Minerva, en analysant un article évaluant la fluoxétine, que les ISRS ne sont pas indiqués pour le traitement de la fibromyalgie étant donné qu'ils n'influencent pas les symptômes essentiels de la fibromyalgie (nombre de points douloureux et score de la douleur)⁵. Deux précédentes études évaluant l'efficacité de la duloxétine administrée durant 12 semaines en cas de fibromyalgie montraient soit une absence de différence sur le critère douleur⁶, soit une efficacité dans une population uniquement féminine⁷.

Autres traitements

Nous ne détaillerons pas ici les autres thérapeutiques médicamenteuses possibles pour traiter les symptômes de la fibromyalgie. Minerva a précédemment souligné l'intérêt possible d'un programme d'exercices individualisé⁸. Une synthèse méthodique⁹ conclut à une efficacité prouvée pour des exercices aérobiques, et, dans une moindre mesure, d'exercices de force musculaire. Une autre, plus ancienne¹⁰, conclut à la faiblesse de preuves d'une réhabilitation multidisciplinaire.

Conclusion de Minerva

Cette étude montre une efficacité statistiquement significative de la duloxétine dans le soulagement de la douleur de l'entité clinique fibromyalgie. La pertinence clinique de cet effet favorable versus placebo n'est pas certaine et semble diminuer avec la durée du traitement (évaluation limitée à 6 mois).

7. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119:515.
8. De Cort P. La pratique du fitness pour le traitement de la fibromyalgie. *MinervaF* 2003;2(6):100-1.

9. Busch AJ, Barber KA, Overend TJ, et al. Exercise for treating fibromyalgia syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; Issue 4.
10. Karjalainen K, Malmivaara A, van Tulder M, et al. Multidisciplinary rehabilitation for fibromyalgia and musculoskeletal pain in working age adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1999, Issue 3.