

Compte rendu du 8 novembre 2007

## Etiologie et traitement de la fibromyalgie

Rapporté par **Michel Bodin** (Paris) d'après la communication :

**Physical Adversity and Poor Social Environment in Childhood Increase the Risk of Chronic Widespread Pain in Adulthood - Results from the 1958 British Birth Cohort Study**

Gareth T. Jones<sup>1</sup>, Chris Power<sup>2</sup>, Gary J. Macfarlane<sup>1</sup>.

<sup>1</sup>Aberdeen Pain Research Collaboration (Epidemiology Group), University of Aberdeen, United Kingdom; <sup>2</sup>Institute of Child Health, University College, London, United Kingdom

► Retrouvez l'abstract en ligne

71e congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007

Un mini symposium consacré à la FM s'est tenu ce jeudi, concernant son étiologie, et plusieurs communications consacrées au traitement. Les variations des taux de glutamate et de glutamine, en corrélation significative avec l'amélioration des symptômes de FM ont encore une fois été rapportés (Harris, 714), sans que l'on puisse en tirer des conclusions. En revanche, toujours à la recherche d'une étiologie pour cette affection, certains auteurs s'attachent à en traquer l'origine dans les facteurs environnementaux de l'enfance des patients. Ainsi, Jones et coll (711) ont analysé les données d'une étude de cohorte chez des enfants nés en Grande-Bretagne à partir de 1958. Des données ont été collectées à l'âge de 7 ans auprès de la mère, en recherchant s'il a existé des traumatismes physiques ou psychiques, une ou des hospitalisations, des éléments traumatisants, tels qu'une séparation de l'enfant et de ses parents, des troubles de santé ou des interventions chirurgicales. Un profil psychologique était établi à l'âge de 42 ans, puis, à 45 ans, étaient recherchés des signes de fibromyalgie rejoignant les critères de l'ACR. Une association entre une enfance malheureuse et la douleur de type FM à l'âge adulte faisait l'objet d'une analyse statistique ajustée en fonction de l'âge, du sexe et de la classe sociale.

Sur les 18 558 enfants inclus depuis 1958, 14 327 ont un dossier exploitable à l'âge de 7 ans. 7 400 (52%) ont présenté des douleurs à l'âge de 45 ans, parmi lesquels 909 (12,3%) présentaient des signes de FM. Il n'y a pas de corrélation entre la survenue d'une FM et les antécédents d'interventions chirurgicales, même itératives. Le risque est significativement accru si les enfants ont été victimes d'un accident de la voie publique, même après ajustement en fonction de la détresse psychologique à l'âge adulte. Les hospitalisations pour d'autres raisons sont également associées avec un risque accru de FM. Le risque est moindre si les enfants sont séparés de leur mère pour une durée supérieure à un mois. Enfin, la mise en institution majore significativement le risque d'apparition de FM, même après ajustement en fonction de la détresse psychologique à l'âge adulte.

Les résultats de cette étude sont d'autant plus intéressants qu'il s'agit de la première étude réalisée de manière prospective dans ce domaine. Les problèmes physiques, psychologiques et la pauvreté de l'environnement dans l'enfance sont associés avec un risque accru de FM, mais cette relation n'est pas expliquée par l'environnement psychologique à l'âge adulte. Il serait cependant utile d'en connaître le mécanisme si l'on souhaite agir de manière préventive et éviter l'installation de la maladie.

En termes de thérapeutique, les traitements par acupuncture en cas de FM paraissent efficaces. Un essai montre qu'ils induisent des modifications significatives des récepteurs mu aux opioïdes (Harris, 713). Toutefois, ces variations diffèrent en fonction de la technique utilisée (acupuncture classique vs sham-acupuncture), et ce bien qu'il n'y ait pas de différence significative entre les améliorations obtenues selon l'une ou l'autre technique sur les symptômes de FM. Des études plus approfondies devraient être entreprises.

En fait, deux traitements restent en lice et font l'objet de publications : la prégabaline (Duan *et coll*, 715) a été étudiée en monothérapie sur une durée de 14 semaines, en double aveugle contre placebo. 745 patients dont 95% de femmes d'âge moyen 50 ans, présentant une douleur de FM > à 40 sur une EVA ont été inclus dans cet essai, et ont reçu de manière randomisée 3 doses différentes du produit (300, 450 et 600 mg/j). Les auteurs estiment que la prégabaline est en permanence efficace, dès la prise du produit et quelque soit le dosage. On peut objecter que le délai de suivi est un peu court pour affirmer à moyen terme l'efficacité du produit

L'autre produit est le minalcipran (MLC), inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, employé initialement dans le traitement de la dépression, et donnant des résultats favorables sur les douleurs de FM, selon

Compte rendu du 8 novembre 2007

une étude pilote portant sur 125 sujets.

Un essai de plus grande envergure a été entrepris (Clauw *et coll*, 716) : 888 patients sur 50 sites ont été inclus, et randomisés pour recevoir soit la placebo, soit le MLC dosé à 100 mg, soit le MLC à 200 mg pour une durée de 6 mois. Les résultats mettent en évidence les résultats favorables du produit sur tous les signes de FM : douleur, fatigue, dépression, facteurs cognitifs, impression globale du patient. Il semble toutefois que le produit soit à l'origine de quelques effets indésirables : nausées, céphalées, constipation. Les effets indésirables sérieux ont été rapportés chez 20 patients, 3 avec la dose 100 mg, 11 avec la dose à 200 mg, mais aussi 6 sous placebo. Trois seulement semblent devoir être liés au traitement. Les sorties d'essai pour intolérance représentent 42% (43 avec la dose 100 mg, 46% avec la dose à 200 mg, mais aussi 35% dans le groupe placebo).

Cet essai a fait l'objet d'une étude complémentaire, publiée sous forme d'un poster de dernière minute, et concernant 1 196 patients (401 sous placebo, 399 sous MLC 100, et 396 sous MLC 200) pendant 15 semaines. Ce travail confirme l'efficacité des deux dosages de MLC sur tous les signes de FM, comparativement au placebo. Le taux d'arrêts de traitement est inférieur à celui de l'étude précédente (32%, dont 28% sous placebo, 34% sous MLC 100, 35% sous MLC 200), de même que le taux d'effets secondaires (5% dans chaque groupe sous minalcipran). Cette incidence des effets secondaires est très acceptable si l'on tient compte de la forte efficacité du produit sur les symptômes de la FM.

Date de publication : 08-11-2007

Compte rendu du 8 novembre 2007

## Etiologie de la fibromyalgie

Rapporté par **Michel Bodin** (Paris) d'après la communication :

### **Increased Frequency of the Minor Allele for beta-3 Adrenergic Receptors in Individuals with Fibromyalgia and Related Syndromes**

Daniel J. Clauw<sup>1</sup>, Inna Belfer<sup>2</sup>, Mitchell Max<sup>2</sup>, David A. Williams<sup>1</sup>, Richard H. Gracely<sup>1</sup>, Samuel A. McLean<sup>3</sup>, Richard E. Harris<sup>1</sup>, Andi Neely<sup>4</sup>, Eric Bair<sup>4</sup>, Luda Diatchenko<sup>4</sup>, William Maixner<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Rheumatology, University of Michigan, Ann Arbor, MI; <sup>2</sup>NIH, NIDCR, Bethesda, MD; <sup>3</sup>Emergency Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI; <sup>4</sup>Center for Sensory Disorders, UNC-Chapel Hill, Chapel Hill, NC

► Retrouvez l'abstract en ligne

71e congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007

L'étiologie de la fibromyalgie fait l'objet de constantes recherches, et une session de communication par affiches y a été entièrement consacrée. L'ensemble des auteurs tente de trouver un facteur commun, présent de manière significative et pouvant autoriser une meilleure connaissance de l'origine de la maladie. Ces recherches s'orientent dans toutes les directions.

Ainsi, en matière de génétique, Clauw *et coll.* (103) rapportent les résultats d'un essai mettant en évidence une forte association entre la fibromyalgie, le syndrome de fatigue chronique et le syndrome douloureux séquellaire de la guerre du Golfe, avec la présence d'un allèle des récepteurs adrénergiques bêta 3. Il s'agit d'une étude préliminaire portant sur 40 patients, comparés à un groupe contrôle de même taille, qui demande à être confirmé par des essais à une plus grande échelle. D'autres études de même type ont été pratiquées sans résultat significatif.

Plus intéressante semble la recherche d'une association entre la fibromyalgie et l'IRM. fonctionnelle du cerveau, qui pourrait être considérée comme un marqueur valable (Williams *et coll.*, 106). Sur une étude pilote concernant 18 patients, ces auteurs ont montré que l'augmentation ou la diminution de la douleur dans la fibromyalgie semblent associées avec les changements en parallèle de l'activation neuronale, au sein des régions du cerveau impliquées dans la perception des douleurs. La fiabilité de cet examen est confirmée par d'autres auteurs: les données de cet examen ne changent pas si la maladie n'évolue pas. Glass *et coll.* (110) ont pratiqué des recherches sur les variations de taux sériques de glutamine et de glutamate corrélativement avec les améliorations des capacités fonctionnelles des fibromyalgiques. Les premiers résultats inciteraient à poursuivre les recherches dans cette direction.

D'autres associations ont été rapportées par différents auteurs. Katz *et coll.* (111) ont pratiqué une enquête portant sur 486 femmes fibromyalgiques, et 101 femmes non fibromyalgiques. Il a constaté que les fibromyalgiques subissent davantage d'hystérectomies, et plus généralement d'autres interventions de la sphère génitale et abdominale que les non fibromyalgiques, sans qu'on puisse en tirer de conclusions. Glass *et coll.* (112) ont étudié l'effet de la privation de sommeil et de la suppression de l'exercice physique sur l'humeur, la douleur, la fatigue, les symptômes physiques et psychiques chez des patients en bonne santé : chez ces sujets, la modification des habitudes, et plus particulièrement la privation de sommeil sont particulièrement associées avec une douleur accrue, une fatigue plus intense, une tendance dépressive et de moins bonnes performances cognitives. Les mêmes auteurs ont constaté que la variation de rythme cardiaque constitue un facteur prédictif des modifications de douleur et de capacités intellectuelles, mais non des variations de l'humeur et de la fatigue.

Pour certains experts, d'autres relations sont manifestes, par exemple entre la fibromyalgie et la raideur cervicale par perte de la lordose (Katz *et coll.*, 118). Pour Holman (119), il existe une importante co-morbidité entre la fibromyalgie et une compression intermittente de la moelle cervicale, qui donne les mêmes symptômes : perte d'autonomie, fatigue, céphalées, perturbation du sommeil, douleur projetée, confirmée par une étude IRM portant sur 107 patients.

Metyas *et coll.* (124) s'interrogent sur le caractère inflammatoire de la fibromyalgie. Après une revue de dossier de 630 fibromyalgiques, rejoignant les critères de l'ACR, des signes biologiques d'inflammation ont été retrouvés dans près des deux tiers des cas. Après élimination des sujets plus âgés, susceptibles d'avoir une pseudo polyarthrite rhizomélisque associée, 276 dossiers ont été retenus : la vitesse de sédimentation est élevée chez 19% des patients, la CRP chez 35%, les anticorps antinucléaires sont positifs dans 30 % des cas, et le facteur rhumatoïde dans 23%. Il

# Les comptes rendus du 71<sup>ème</sup> Congrès du Collège Américain de Rhumatologie

## Compte rendu du 8 novembre 2007

existerait à l'évidence des sous-groupes de la fibromyalgie, impliquant probablement une remise en cause des critères de l'ACR, ainsi qu'une profonde modification des orientations thérapeutiques.

*The last but not the least* : un essai randomisé (Kroese, 127) a montré que le remplacement d'une partie des rhumatologues par des infirmières entraînées à la prise en charge des fibromyalgiques ne conduisait pas à une perte du diagnostic, mais bien au contraire était synonyme d'une économie de temps, d'une meilleure satisfaction des patients, et ce pour un coût nettement inférieur...

Date de publication : 08-11-2007

Site réalisé et édité par Santor Edition © 2007 - tous droits réservés

Compte rendu du 9 novembre 2007

**Fibromyalgie: Perspectives**

Rapporté par Michel Bodin (Paris) d'après la communication :

**Affect Balance and Catastrophizing in Patients with Fibromyalgia (FM)**

Afton L. Hassett<sup>1</sup>, Laura E. Simonelli<sup>1</sup>, Diane C. Radvanski<sup>1</sup>, Shantal V. Savage<sup>1</sup>, Leonard H. Sigal<sup>2</sup>. <sup>1</sup>UMDNJ-Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ; <sup>2</sup>Bristol-Myers Squibb Company, Princeton, NJ

► Retrouvez l'abstract en ligne

**The Language of Pain among FMS Patients: McGill Pain Questionnaire Descriptors over Five Years.**

Susan Reisine, Judith Fifield, Stephen Walsh, Deborah Dauser, Micha Abeles. U Connecticut, Farmington, CT

► Retrouvez l'abstract en ligne

**Educational Needs and Concerns of People with Fibromyalgia**

Alison Hammond. University of Salford, Salford, United Kingdom

► Retrouvez l'abstract en ligne

**Correlating Pain Medication Use and Pain Severity Measures in Fibromyalgia**

Joan C. Rogers<sup>1</sup>, Margo B. Holm<sup>1</sup>, Terence W. Starz<sup>2</sup>. <sup>1</sup>University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA; <sup>2</sup>University of Pittsburgh Medical Center, Pittsburgh, PA

► Retrouvez l'abstract en ligne

**Effectiveness of Physical Exercise on Decrease of Pain in Patients with Fibromyalgia**

Andrea H. Kayo<sup>1</sup>, Carla Munhoz Sanches<sup>2</sup>, Rafael Montenegro-Rodrigues<sup>2</sup>, Maria Stella Peccin<sup>3</sup>, Virginia Fernandes Moça Trevisani<sup>2</sup>. <sup>1</sup>Federal University of Sao Paulo and University of Santo Amaro - UNISA, São Paulo, Brazil; <sup>2</sup>University of Santo Amaro - UNISA, São Paulo, Brazil; <sup>3</sup>Federal University of Sao Paulo - UNIFESP, São Paulo, Brazil

► Retrouvez l'abstract en ligne

**Employment Status and Changes in Pain Levels Measured by the McGill Pain Questionnaire (MPQ) among Women with Fibromyalgia (FMS) over Five Years**

Susan Reisine, Judith Fifield, Stephen Walsh, Deborah Dauser. U Connecticut, Farmington, CT

► Retrouvez l'abstract en ligne

71<sup>e</sup> congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007

Cette session était consacrée aux circonstances environnementales de la maladie fibromyalgique. Plusieurs aspects ont fait l'objet d'études qui sont rapportées ici.

Les malades porteurs de FM souffrent de troubles affectifs connus ; la dépression est souvent retrouvée, mais aussi un déséquilibre entre les facteurs positifs et négatifs de l'humeur, et il semble intéressant de déterminer les corrélations existant entre ce déséquilibre, le handicap fonctionnel et la tendance au catastrophisme. A partir de la population d'une étude initialement consacrée à la maladie de Lyme, les auteurs (Hassett et coll., 1327) ont extrait 240 patients porteurs d'une fibromyalgie (sans maladie de Lyme associée) qu'ils ont comparé à 92 sujets-contrôle. Dans l'étude initiale, ces patients avaient fait l'objet d'un examen physique et répondu à des questionnaires permettant de déterminer l'existence de ce type de facteurs positifs et négatifs. L'étude a été complétée par l'établissement de scores de cotation pour l'équilibre des facteurs + et -, pour le catastrophisme, et pour l'impact de la FM sur les activités courantes.

L'analyse statistique des résultats montre qu'il existe de fortes corrélations entre la FM et le handicap fonctionnel ; elle est également associée à un haut niveau de catastrophisme, une accentuation des facteurs négatifs et une chute des facteurs positifs, avec davantage de troubles de l'équilibre affectif comparativement du groupe contrôle. La FM se caractérise par l'association de constantes "dépressives", (avec un haut niveau de facteurs - et un niveau pauvre de facteurs +), et de constantes "réactives", (avec un haut niveau de facteurs - et un haut niveau de facteurs +), d'un catastrophisme majoré et d'une diminution des capacités fonctionnelles.

A l'évidence, les patients chez lesquels est formellement établi le diagnostic de FM ont un besoin impératif d'aide,

Compte rendu du 9 novembre 2007

tant pour la diminution de la douleur que pour l'amélioration du vécu psychologique. Dans cette optique, les programmes d'éducation des patients prennent une place prépondérante. L'auteur, A. Hammond (1329), à partir de questionnaires spécifiques adressés à 250 personnes fibromyalgiques, a tenté d'établir l'impact du recours à des programmes d'éducation sur le vécu de la FM.

A partir des 145 réponses reçues (58%), l'auteur a pu établir que la préoccupation principale des porteurs de FM concerne la prise en charge de leurs symptômes et l'impact de la FM sur leur qualité de vie quotidienne. Si les programmes d'éducation s'attachent à mieux contrôler la fatigue, la douleur, l'humeur, ainsi que l'adéquation des exercices physiques aux capacités des malades, ceux-ci sont plus en mesure d'assurer par eux-mêmes une meilleure adaptation à leur handicap physique et mental.

On pourrait penser que la prise de traitement pour le contrôle de la douleur liée à la FM est fortement corrélée avec la sévérité de la douleur ressentie. Les auteurs (Rogers et coll., 1330) ont tenté de le vérifier auprès de 95 femmes incluses dans un essai contrôlé, effectué sur une durée de 7 jours. Les traitements effectivement pris ont été répertoriés de manière précise, et les scores de FM (FIQ Assessment of Fibromyalgia, Activity Pain scale (AFA-Pain), FibroFatigue Scale- Aches et Pain scale (FFS-A/P), Healthy Daily Routine Pain scale (HDR-Pain), Multidimensional Pain Inventory - Pain Impact scale (MPI-Pain), et Manual Tender Point Survey (MTPS)).

Contrairement aux attentes, la corrélation entre la douleur ressentie et les traitements pris est médiocre, et la thérapie mise en œuvre pour contrer la douleur n'est pas en rapport avec les résultats des scores. A l'évidence, un grand nombre de patients ont l'habitude de prendre des traitements même lorsque la douleur est relativement modeste. Il n'y a, actuellement, aucune explication satisfaisante à ce phénomène : il existe sans doute, en dehors de la douleur, nombre d'autres facteurs qu'il serait tout à fait utile de déterminer. Sans doute la distorsion existant entre la douleur subjective ressentie, et la douleur objective mesurable constitue-t-elle un début d'explication...

La valeur de l'exercice physique pour l'amélioration de la FM a été depuis longtemps affirmée. Une nouvelle étude le confirme : Hayo et Coll. (1331) ont comparé l'efficacité d'exercices musculaires contre résistance et d'un programme de marche, de manière randomisée contrôlée vs groupe contrôle, chez 79 femmes fibromyalgiques ACR+, de 35 à 55 ans. (Groupe 1, marche : n=26 ; groupe 2 exercices, n=27 ; groupe 3, contrôle, n=26). Le programme s'étend sur 16 semaines, avec contrôle à l'inclusion, à 8 semaines, et à 16 semaines. Après traitement statistique des variables contrôlées, l'amélioration est significativement plus importante dans les groupes marche et exercices, comparativement au groupe contrôle. L'analyse plus fine des résultats met en évidence le fait que les exercices musculaires contre résistance sont meilleurs encore que la marche pour l'amélioration de la douleur..

Dernier des facteurs favorisant une meilleure acceptation de la maladie fibromyalgique, l'emploi. Reisine et coll. (1332) ont utilisé le questionnaire de Mc Gill pour évaluer sur 5 ans l'évolution de l'impact de l'emploi ou de l'absence d'emploi sur l'amélioration de la maladie. Par ailleurs, des données étaient collectées sur le statut de l'emploi, l'âge, le sexe, l'éducation, l'entourage familial et l'ancienneté de la maladie.

L'étude a inclus 287 femmes d'âge moyen 47 ans (14 ans en moyenne d'éducation ; race blanche 90% ; 50% ont un emploi ; mariées : 63% ; revenus annuels moyens : \$ 40 à 49999). Le Mc Gill Pain Questionnaire permet d'affecter à chaque mot déterminant de la douleur le caractère affectif, évaluatif ou sensoriel. Les FM bénéficiant d'un emploi voient diminuer significativement la composante affective de leur douleur. L'emploi exerce un effet protecteur vis-à-vis de la douleur. En revanche, il n'y a pas d'effet de l'emploi sur la composante sensorielle de la douleur : comme dans les autres études sur ce sujet, la douleur ne disparaît pas chez les malades souffrant de FM. Toutefois, durant la période d'observation, les scores globaux d'évaluation de la douleur ont tendance à diminuer, l'appréciation des phénomènes douloureux étant soumise à de nombreux facteurs multidimensionnels susceptibles de la modifier.

La fibromyalgie nous occupera encore samedi : demain, c'est l'analyse de 23 communications supplémentaires sur ce sujet qui nous attend..

Date de publication : 09-11-2007

Compte rendu du 9 novembre 2007

**La recherche des points sensibles dans la fibromyalgie doit être rigoureusement effectuée....**

Rapporté par **Michel Bodin** (Paris) d'après la communication :

**Manual tender Point Survey : A Demonstration of a Standardized Approach to assessing Tender Points**

Pr D.Z Crawford, Philadelphia

71e congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007

Le diagnostic de la fibromyalgie ne saurait être établi si l'on ne procède pas à la recherche des " tender points " indispensables à l'établissement du diagnostic.

La présente session était consacrée à un exposé succinct de l'orateur suivi d'une démonstration en direct permettant une mise en application immédiate des principes de recherche exposés. A chaque participant était remis une brochure et un CD, afin de mémoriser les règles de base.

La localisation des sites de recherche n'a pas évolué par rapport aux critères définis par l'ACR. :

**En position assise**

1. milieu du front
2. insertions des muscles sous occipitaux G
3. insertions des muscles sous occipitaux D
4. milieu de l'extrémité supérieur du trapèze G
5. milieu de l'extrémité supérieur du trapèze D
6. bord interne de l'épine de l'omoplate G
7. bord interne de l'épine de l'omoplate D
8. quadrant fessier supéro-externe D
9. quadrant fessier supéro-externe G
10. partie antérieure de l'espace intertransversaire de C5-C7 D
11. partie antérieure de l'espace intertransversaire de C5-C7 G
12. espace chondro-costal antérieur 2ème côte D
13. espace chondro-costal antérieur 2ème côte G
14. espace pré-épicondylien D
15. espace pré-épicondylien G
16. jonction 2/3 1/3 avant bras face antérieure D
17. pression ongle du pouce G

**En décubitus latéral G**

18. grand trochanter D
19. grand trochanter G

**En décubitus dorsal**

20. bord proximal du ligament adipeux en regard de l'interligne D
21. bord proximal du ligament adipeux en regard de l'interligne G

Plus importants semblent les impératifs de la recherche : sur chaque point doit être appliquée, avec la face palmaire du pouce du côté dominant, une pression de 4 kgs pendant 4 secondes (l'auteur conseille de s'entraîner à concrétiser cette pression en appuyant vers le bas sur l'épaule d'une personne juchée sur un pèse personne) ; l'appui doit être appliqué progressivement, à raison d'1 kg par seconde et ne doit être pratiqué qu'une seule fois.

Avant l'examen, le praticien explique au patient la méthode, lui demande de signaler par oui ou non si le point est douloureux, et de déterminer immédiatement le niveau de sa douleur selon une échelle verbale en dix points (0 : pas de douleur, 10 : pire douleur imaginable). Si le patient a des difficultés à fixer un chiffre, il doit donner une approximation la plus réaliste possible). L'examen doit se faire pour chaque point dans l'ordre numérique. Le calcul des scores est réalisé en fin d'examen: nombre de points douloureux et intensité de la douleur.

Date de publication : 09-11-2007

Compte rendu du 10 novembre 2007

## Fibromyalgie, étiologie et traitement

Rapporté par **Michel Bodin** (Paris) d'après la communication :

### **Efficacy and Safety of Pregabalin as Long-Term Treatment of Pain Associated with Fibromyalgia: A 1-Year, Open-Label Study**

Hana Florian<sup>1</sup>, James P. Young, Jr<sup>1</sup>, George Haig<sup>1</sup>, Jeannette Barrett<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, MI; <sup>2</sup>Pfizer Global Pharmaceuticals, New York, NY

► Retrouvez l'abstract en ligne

### **Pregabalin Monotherapy for Management of Fibromyalgia: Analysis of Two Double-blind, Randomized, Placebo-Controlled Trials**

Rachel Duan<sup>1</sup>, Hana Florian<sup>1</sup>, James P. Young<sup>1</sup>, Susan Martin<sup>1</sup>, George Haig<sup>1</sup>, Jeannette Barrett<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Pfizer Global Research and Development, Ann Arbor, MI; <sup>2</sup>Pfizer Global Pharmaceuticals, New York, NY

► Retrouvez l'abstract en ligne

### **Composite Responder Endpoints for Fibromyalgia Trials - Experience with Milnacipran**

R. Michael Gendreau<sup>1</sup>, David A. Williams<sup>2</sup>, Robert H. Palmer<sup>3</sup>, Philip Mease<sup>4</sup>, Daniel J. Clauw<sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Cypress Bioscience, Inc., San Diego, CA; <sup>2</sup>University of Michigan, Ann Arbor, MI; <sup>3</sup>Forest Research Institute, Jersey City, NJ; <sup>4</sup>Seattle Rheumatology Associates, Seattle, WA

► Retrouvez l'abstract en ligne

### **Duloxetine 60-120 mg Versus Placebo in the Treatment of Fibromyalgia Syndrome**

Amy Chappell<sup>1</sup>, Laurence Bradley<sup>2</sup>, Curtis Wiltse<sup>1</sup>, Deborah N. D'Souza<sup>1</sup>, Michael Spaeth<sup>3</sup>.

<sup>1</sup>Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN; <sup>2</sup>University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL; <sup>3</sup>Practice for Internal Medicine/Rheumatology, Graefelfing, Germany

► Retrouvez l'abstract en ligne

71<sup>e</sup> congrès de l'ACR, Boston, 06-11 novembre 2007

Pour cette dernière session de communications par affiches et concernant la FM, les thèmes retenus sont variés. Certains ont déjà été traités dans nos rapports antérieurs : par exemple, il existe 2 communications supplémentaires concernant la prégabaline, l'une se déroule sur un an (Florian et coll., 1523) avec des dosages variables entre 150 et 600 mg par jour. Les résultats sont peu différents de ceux déjà évoqués, avec une amélioration de la douleur de fibromyalgie, quel que soit le dosage utilisé, et avec un taux d'effets secondaires tout à fait compatibles avec l'emploi de ce traitement. L'autre poster reprend les données de l'étude publiée lors d'une communication orale le 8 novembre (étude en double aveugle de 3 dosages différents de prégabaline, 300, 450, et 600 mg par jour, Duan, 1524).

En ce qui concerne le milnacipran, l'étude de Gendreau et coll. (1525), impliquant 888 patients, a été reprise, afin de tester la valeur de certains critères d'évaluation de type composite, reliant plusieurs paramètres tels que le pourcentage de malades ressentant au moins 30% d'amélioration de leur douleur, associé au pourcentage de malades se déclarant « améliorés », « plutôt améliorés », et « très améliorés » sur une échelle à 7 points. Théoriquement, ce type de critères composites a tendance à affaiblir la puissance de l'étude et à diminuer sa significativité, mais témoigne de manière plus exacte de l'amélioration clinique et de l'efficacité du traitement. En prenant en compte ces paramètres, le produit actif paraît moins performant face au placebo ; toutefois, il suffit ici de changer le score utilisé pour les mesures du handicap lié à la maladie (SF36 au lieu de FIQ) pour retrouver une différence significative entre placebo et milnacipran. Une autre étude de phase 3, multicentrique, randomisée, en double aveugle a été entreprise afin de tester l'efficacité et la sécurité d'emploi à long terme du milnacipran. Une première étude pilote de 6 mois a permis de sélectionner les malades répondeurs, et de les inclure dans un essai à plus longue échéance. 449 patients ont ainsi été inclus, dont 67 ont fini la période d'essai. La première cause d'arrêt de traitement est due à un pourcentage d'effets secondaires d'environ 22% pour les patients traités par 100 mg, et 24 pour les patients traités par 200 mg. Les effets secondaires bénins intéressent 5% des patients environ. Au bout d'un an, le produit reste totalement efficace sur les différentes manifestations de la fibromyalgie, avec une tolérance satisfaisante.

La duloxétine fait partie des médicaments testés dans la fibromyalgie. L'étude de Chappell et coll. (1543) est une



Compte rendu du 10 novembre 2007

phase 3 randomisée, en double aveugle versus placebo, en groupes parallèles concernant 162 patients sous duloxétine 60-120 mg et 168 sous placebo. Les critères principaux d'évaluation étaient le BPI (*Brief Pain Inventory*) et le PGI (*Patient's Global Impressions of Improvement*). Les critères secondaires comprenaient une batterie d'autres tests mesurant l'impact de la maladie, la fatigue, l'impression globale de sévérité, deux échelles de handicaps différentes, le SF 36 et l'Euroquoil. Il n'y a pas été constaté de différence significative entre la forme active et la forme placebo, si l'on considère les critères primaires d'évaluation. En revanche, sur les 2/3 des critères secondaires, la duloxétine apparaît comme significativement supérieure au placebo en matière d'efficacité, susceptible d'agir de manière positive sur l'impact psychologique, sur la fatigue, et sur l'impression générale de sévérité. Les effets indésirables sont plus nombreux dans le groupe actif que dans le groupe placebo (26% versus 9,5%). L'indication du produit dans le traitement des troubles de la fibromyalgie doit donc être basée sur des études complémentaires qu'il faudra réaliser. Sous ce traitement, prescrit pendant une durée d'un an, d'autres auteurs (Chen et coll., 1528) constatent une modification du métabolisme du glucose au niveau cérébral, paraissant corrélée avec une amélioration des signes de la maladie.

La fibromyalgie reste une maladie complexe avec de nombreuses manifestations différentes d'un sujet à l'autre. Cette grande variabilité explique sans doute les fréquentes distorsions existant entre les résultats des tests destinés à préciser le retentissement psychomoteur de la maladie, et le vécu de la douleur et du handicap par les malades. L'étude de Hsu et coll. (1527) a inclus 31 patients souffrant de fibromyalgie, d'âge moyen 43 ans, dont 71% étaient des femmes. Pendant cinq jours, ces patients ont été soumis à des mesures en continu de l'activité physique, par l'intermédiaire d'un système d'accéléromètre fixé au poignet. Parallèlement, on demandait aux patients de se soumettre à un auto-questionnaire afin d'évaluer leur handicap fonctionnel, en utilisant une échelle d'activité physique tirée du questionnaire SF 36. Ont été mesurés en outre la fatigue, le catastrophisme, la dépression, l'anxiété, et la douleur par l'intermédiaire du *Mc Gill Pain Questionnaire*. De nombreuses distorsions entre l'autoévaluation de l'état physique, l'activité mesurée par l'accéléromètre et les tests ont pu être mises en évidence : par exemple, le SF 36 n'a pas de corrélation avec les mesures objectives de l'activité. Si l'on se base sur celles-ci, les niveaux de fatigue et de catastrophisme ressentis sont très nettement supérieurs à ce qu'on pourrait en attendre, en corrélation avec une fonction globalement perçue comme beaucoup plus restreinte.

Deux études de Katz et coll. (1520, 1521) méritent d'être signalées. La première s'intéresse aux patients fibromyalgiques qui décident de rechercher des informations complémentaires concernant cette maladie, et de participer activement au travail de groupes de malades susceptibles de s'apporter mutuellement une aide, soit par des réunions locales, soit par des contacts via Internet. Après étude comparative de 509 patients de ce genre, et de 1 831 malades fibromyalgiques « normaux » signalés par leur médecin, il apparaît que chez ceux qui s'impliquent beaucoup dans des recherches complémentaires concernant la maladie, ou qui tentent de s'intégrer à des groupes de patients, la gravité des symptômes s'accroît : symptômes plus fréquents, plus sévères, dépression majorée, nombre supérieur d'atteintes psychiatriques. L'autre étude concerne le caractère héréditaire de la fibromyalgie : comparant des jumeaux monozygotes et dizygotes, issu d'un registre de jumeaux du Minnesota, les auteurs n'ont pas trouvé de différence majeure entre les deux familles de paires de jumeaux, même s'il existe apparemment une tendance légère, chez les jumeaux monozygotes, à présenter des mêmes niveaux de fatigue.

Une autre étude du même auteur s'intéresse à ce qui se passe dans l'enfance des patients chez lesquels surviendra une FM. (Katz, 1531) En interrogeant deux groupes de femmes, 473 FM et 75 non FM, il s'avère que les FM ont vécu dans leur enfance un taux significativement plus élevé de symptômes variés, comparativement au groupe contrôle : troubles de croissance, maladies inhabituelles, infections chroniques, troubles gastriques, maux de tête, troubles du sommeil. Ces troubles survenus dans l'enfance pourraient être considérés comme des facteurs de risques de survenue de la FM, justifiant la mise en œuvre d'études prospectives plus poussées. Jones et Coll., à l'inverse, s'intéressent aux sujets qui déclarent ne jamais souffrir de douleurs musculo squelettiques. 6250 personnes ont été suivies pendant 1 an, puis 4 ans. En dehors des phénomènes douloureux, ils étaient interrogés sur la qualité de leur sommeil, leur troubles psychologiques éventuels, leur comportement face à une maladie intercurrent. A la fin de cette enquête, 1/6 personne sur 6 environ affirme ne présenter aucune douleur musculo squelettique. Il semble qu'il s'agisse de sujets ayant un comportement face à la morbidité et un profil psychologique particulier. Un bon sommeil, une attitude psychologique positive face aux événements de la vie courante, et une capacité à réagir en cas de survenue d'une affection constituent des facteurs favorisant le maintien d'un état fonctionnel satisfaisant. La poursuite d'études dans cette voie serait susceptible de donner des résultats intéressants.

Dernière étude intéressante : Natarajan et coll, 1539, ont cherché à savoir s'il était possible de feindre les symptômes de la FM, à la recherche par exemple de compensations financières. Trois groupes de 17 patients chacun ont été examinés : groupe 1 : malades FM demandant auprès de leur assurance une compensation financière pour handicap ; groupe 2 : malades FM ne demandant aucune compensation financière ; groupe 3 : groupe contrôle de sujets sains. A ceux-ci, on a fourni toutes les informations possible concernant la fibromyalgie, puis on leur a demandé de feindre l'affection, d'abord sans caractère de revendication, puis en s'impliquant dans une recherche simulée de compensation financière. Tous les sujets ont été examinés (tender points) et soumis à la même batterie de tests psychologiques et d'échelles de dépression. Après analyse statistique, les symptômes tels que les difficultés à dormir et la dépression apparaissent comme très fortement corrélés à la demande d'indemnisation. Les sujets sains sont en mesure de feindre la fatigue et la douleur, mais, lorsque les tests sont pratiqués, ils ne peuvent simuler le défaut de sommeil réparateur et la dépression. D'où l'importance de rechercher plus particulièrement ces éléments avant de satisfaire à toute demande de compensation financière.

Complexe, déroutante en raison de ses multiples aspects, hautement pénible, difficile à traiter, la FM continue de susciter nombre de questions : quelle étiologie ? quelle population ? quels facteurs de risque de survenue ? quel traitements à mettre en œuvre ? Autant d'inconnues qui continueront encore longtemps d'être évoquées dans les

*Recherches complémentaires*