

Le milnacipran dans la fibromyalgie

numéro 114 • février 2008

Sommaire

- ✓ **Le milnacipran est un antidépresseur en cours d'évaluation dans la prise en charge de la fibromyalgie (un syndrome de douleur chronique).**
- ✓ **Les premières données laissent penser que le milnacipran serait bénéfique chez certains patients atteints de fibromyalgie, mais son utilisation pourrait être limitée par ses effets indésirables.**
- ✓ **Les résultats complets des essais de phase III n'ont pas encore été publiés. Davantage d'études sont nécessaires pour évaluer l'innocuité et l'efficacité du milnacipran, déterminer la posologie optimale, confirmer la durée des effets positifs et préciser le rôle de ce médicament par rapport à d'autres traitements contre la fibromyalgie et en association avec ceux-ci.**

Contexte

On estime qu'environ 2 % à 3 % d'adultes au Canada souffrent de fibromyalgie, un syndrome de douleur musculo-squelettique^{1,2}. La fibromyalgie apparaît le plus souvent chez la femme âgée de 20 à 50 ans¹. Elle entraîne une importante incapacité liée au travail chez 10 % à 30 % des personnes touchées³ et nuit à la qualité de vie d'une manière similaire à la polyarthrite rhumatoïde⁴. Le diagnostic de la fibromyalgie est difficile de porter et les solutions de traitement sont limitées³. Les antidépresseurs, en particulier les tricycliques, en dehors de leur utilisation contre la dépression et l'anxiété, servent également à la prise en charge de la douleur chronique^{5,6}. On examine le pouvoir analgésique des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la norepinephrine (ISRSN) dans le soulagement de la douleur chronique car elle pourrait être une autre solution de traitement de la fibromyalgie^{5,6}.

Technologie

Le milnacipran est un antidépresseur ISRSN qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la norepinephrine⁷. Les essais in vitro donnent à penser que le milnacipran a plus

ou moins un effet égal sur la sérotonine et la norepinephrine^{5,6}. On l'ignore le mécanisme précis de son action contre la douleur, mais des études sur animal laissent penser qu'il est attribuable à l'effet du milnacipran sur la sérotonine et la norepinephrine dans le cerveau, la colonne vertébrale et les sites périphériques⁵.

Stade de la réglementation

Cypress Bioscience Inc. et Forest Laboratories Inc. partagent les droits de commercialisation du milnacipran en Amérique du Nord, mais ce médicament n'est pas homologué au Canada ou aux États-Unis. Ces entreprises ont fait une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour le milnacipran dans la prise en charge de la fibromyalgie en fin 2007⁸. En Europe et Asie, le milnacipran est homologué pour le traitement de la dépression et il est commercialisé sous les marques Ixel, Dalcipran, Midalcipran et Toledomin⁹.

Groupe cible

La fibromyalgie est une maladie chronique sans cause définie. Les symptômes varient sensiblement au fil du temps mais sont rarement absents³. Selon l'American College of Rheumatology (ACR), la fibromyalgie est une maladie de douleur chronique impliquant des douleurs généralisées avec au moins 11 points sensibles à la pression sur 18. Elle s'accompagne de fatigue, de troubles du sommeil, de céphalées, de syndrome du côlon irritable, de troubles de l'humeur et d'autres symptômes^{10,11}. Elle touche environ 900 000 personnes au Canada et se manifeste habituellement au début ou au milieu de l'âge adulte, mais peut se présenter durant l'enfance^{1,3}.

Pratique actuelle

L'objectif du traitement contre la fibromyalgie est de réduire la douleur et améliorer la fonction physique et émotionnelle^{1,3,12}. Pour une prise en charge optimale, on conseille une combinaison d'analgésiques, d'éducation sur la fibromyalgie, d'exercice, d'évaluation et de traitement des troubles de l'humeur et du sommeil^{3,12,13}.

Les médicaments de première intention démontrés efficaces par des études cliniques ou en pratique dans le soulagement

de la douleur et de la fatigue et dans l'amélioration du sommeil et du bien être général comprennent les antidépresseurs tricycliques à faible dose (par ex. l'amitriptyline) ou la cyclobenzaprine^{3,12,13}. D'autres possibilités incluent les ISRSN, les antidépresseurs (par ex. la venlafaxine), les inhibiteurs sélectifs de la recaptation de la sérotonine (ISRS) antidépresseurs (par ex. la fluoxétine) et les anticonvulsivants (par ex. la gabapentine et la prégabaline)³. L'acétaminophène et le tramadol peuvent être des analgésiques efficaces³, mais un grand nombre des autres traitements actuellement utilisés ne parviennent pas à réduire de manière constante la douleur fibromyalgique^{3,13}.

Données probantes

On a repéré deux essais cliniques publiés sur le milnacipran dans la fibromyalgie ainsi que des résultats préliminaires d'études de phase III (ayant parus dans des présentations de conférence)^{9,14,19}. Les deux essais publiés étaient faibles au niveau de la méthodologie et il n'y a eu aucune étude à ce jour comparant le milnacipran aux traitements existants contre la douleur et d'autres symptômes de la fibromyalgie^{9,14,15}. Ces études de courte durée ont été minées par des taux de retrait supérieurs à 25 % chez les groupes sous le milnacipran et sous placebo^{13,14,16,20}. Les résultats définitifs d'études de phase III ne sont pas encore disponibles, mais les premiers rapports laissent penser que les taux de retrait des patients sous le milnacipran restent élevés^{16,17,19}.

Une étude de phase II multicentrique de 12 semaines aux États-Unis a évalué l'innocuité et l'efficacité analgésique du milnacipran dans la fibromyalgie^{14,15}. Cette étude randomisée en double aveugle contre placebo a examiné 125 patients sans conditions médicales ou psychiatriques concurrentes. Les patients ont été randomisés selon un ratio de 2:3:3 afin de recevoir soit le placebo ou le milnacipran une fois ou deux fois par jour (traitement initial de 25 mg par jour ou de 12,5 mg deux fois par jour, avec une escalade des doses à la dose maximale tolérée ou à 200 mg par jour sur quatre semaines). Cette étude s'avère difficile à interpréter en raison des problèmes importants liés à sa conception et à la transparence de la communication. Le principal critère d'évaluation de la douleur était la variation du score moyen de la douleur journalière collectée par agenda électronique lors des deux dernières semaines en comparaison aux résultats de départ à deux semaines. Une analyse statistique de ce résultat n'a pas été donnée. Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la variation par rapport au départ dans trois échelles de la douleur différentes et dans cinq échelles d'évaluation de la maladie spécifiques. Seul un petit nombre de ces résultats a été communiqué dans l'étude publiée. Les résultats des scores de la douleur

rapportés ont souligné des grandes variations et un manque de signification statistique. Les auteurs ont indiqué que les résultats des critères d'évaluation secondaires n'ont pas été analysés chez le groupe sous le milnacipran une fois par jour car ils ont trouvé que le traitement par le milnacipran deux fois par jour était un analgésique plus efficace et mieux toléré. Des 35 patients (28 %) ayant quitté l'étude, 18 (y compris un patient dans le groupe placebo) ont abandonné en raison d'effets indésirables et 17 à cause d'autres raisons. L'amélioration rapportée dans l'impression clinique globale de la variation était de 73 % (p=0,013) avec le milnacipran deux fois par jour et de 77 % (p=0,008) avec le milnacipran une fois par jour, contre 38 % chez les 90 patients sous placebo ayant terminé l'étude^{14,15}.

Un essai ouvert non contrôlé de 12 semaines au Japon a étudié 20 patients (17 femmes et trois hommes) atteints de fibromyalgie (selon les critères de l'ACR) et de dépression concurrente⁹. L'administration du milnacipran a débuté à 15 mg deux fois par jour puis a augmenté, selon le choix du médecin, jusqu'à 100 mg par jour. La dose finale moyenne par jour était de 59,7 mg. On a évalué la douleur, la condition globale et la dépression au départ et à 12 semaines. Deux des 20 patients ont retiré de l'étude en raison de nausées. À la fin de la période de suivi, cinq des 20 patients avaient connu une réduction de la douleur de plus de 50 % et trois des 20 patients ont vu une amélioration de plus de 50 % dans leur condition globale. Ces deux résultats ont été évalués selon les échelles visuelles analogiques globales.

Les résultats primaires sur la douleur et les symptômes généraux de la fibromyalgie d'une étude de phase III de trois mois concernant 1 196 patients ont été publiés par Forest Laboratories Inc. et Cypress Bioscience Inc. en 2007^{16,17}. Les groupes de patients ont reçu 100 mg ou 200 mg de milnacipran par jour (l'échéance des doses n'a pas été indiquée) ou le placebo. Les taux de retrait étaient de 34 %, 35 % et 28 % respectivement. Les résultats spécifiques des 713 patients ayant terminé l'étude n'ont pas été fournis. Cependant, les rapports préliminaires indiquent qu'un nombre beaucoup plus important de patients a connu une amélioration d'au moins 30 % de la douleur, de l'impression globale de la maladie et de la fonction physique avec le milnacipran (25 % des patients sous 100 mg de milnacipran par jour, p=0,011, et 26 % des patients sous 200 mg par jour, p=0,015) contre 13 % des patients sous placebo^{16,17}. Environ 35 % des patients se sont retirés de l'étude précocement en raison d'effets indésirables ou d'échec du traitement.

Les présentations de conférence ont résumé les résultats d'un autre essai sur 888 patients atteint de fibromyalgie ayant reçu le milnacipran (100 mg ou 200 mg par jour) ou le placebo pour un maximum d'un an^{16,17,19}. Le taux de retrait des patients était de 42 % dans les premiers six mois de l'étude¹⁷. Les patients terminant la première étape de l'étude

(à six mois) étaient admissibles à une nouvelle étude de randomisation ultérieure. De ces 449 patients, 33 % ont abandonné avant la fin de la première année¹⁹. Un résumé récent d'une conférence concernant cette étude de six mois a rapporté des améliorations statistiquement significatives dans les taux de réponses de la douleur composée chez les patients sous 100 mg de milnacipran par jour (50 %) et 200 mg par jour (52 %) contre placebo (33 %)¹⁷. Les résultats complets de l'étude ne sont encore disponibles.

Effets indésirables

Selon les essais cliniques publiés^{9,14,15}, les principaux effets indésirables du milnacipran impliquent les systèmes gastrointestinal et cardiovasculaire^{9,14,15}. Les effets gastrointestinaux comprennent la nausée et la douleur abdominale tandis que les effets cardiovasculaires incluent le rythme cardiaque accéléré, la tension artérielle plus élevée, le vertige postural et les palpitations. Dix-sept des 18 patients de l'étude de phase II ayant abandonné en raison d'effets indésirables se trouvaient dans les groupes sous milnacipran¹⁴. Les résultats d'une étude de phase III plus étendue ont rapporté la constipation, les bouffées de chaleur, la sudation, le vomissement, les palpitations, le rythme cardiaque accéléré et la tension artérielle plus élevée, xérostomie et les migraines chez plus de deux fois de patients sous milnacipran que le placebo¹⁶. Chez les patients sous milnacipran (100 mg/jour) en raison d'une dépression, les effets indésirables rapportés étaient la nausée (11 % des patients), xérostomie (8 %), la constipation (8 %) et l'insomnie (6 %)⁶. L'incidence des effets indésirables et les taux de retrait élevés dans les premières études sur la fibromyalgie laissent penser que la tolérance du milnacipran pourrait être liée à la dose et qu'elle risque de limiter son utilisation.

Les antidépresseurs sont associés à un risque potentiel de réactions de sevrage (par ex, l'anxiété, la nausée) et de syndrome de la sérotonine⁵. Le syndrome de la sérotonine est une maladie rare caractérisée par une altération de l'état mental, les anomalies musculaires et l'hyperactivité autonome dont la gravité peut varier de bénigne à létale. Aucun cas de syndrome de la sérotonine n'a été rapporté lors des essais sur milnacipran à ce jour.

Administration et coût

L'administration du milnacipran se fait par voie orale, deux fois par jour^{5,7,21}. La posologie recommandée est de 50 mg deux fois par jour avec un dosage réduit chez les patients souffrant de fonction rénale affaiblie²¹. Les dosages utilisés lors des études sur la fibromyalgie ont atteint 200 mg par jour. Le prix du milnacipran au Canada n'est pas encore disponible.

Activités dans le domaine

En juin 2007, la prégabaline (Lyrica^{MD}) a reçu l'autorisation de la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis pour la prise en charge de la fibromyalgie²². La prégabaline est homologuée au Canada en tant qu'anticonvulsivant et pour le traitement de la douleur neuropathique. Veuillez noter que 32 % des patients souffrant de fibromyalgie ayant répondu au départ à la prégabaline n'ont pas pu maintenir cette réponse avec le traitement continu²². La duloxetine (Cymbalta[®]), un inhibiteur sélectif de la recaptation de la sérotonine et de la norepinephrine, a été récemment présentée à la FDA pour l'indication supplémentaire de la fibromyalgie²³. La duloxetine n'est pas disponible actuellement au Canada. Des essais cliniques évaluant d'autres médicaments contre la fibromyalgie sont également en cours¹³.

Taux d'utilisation

Si le milnacipran était homologué au Canada pour la fibromyalgie, il pourrait être une solution pour certains patients n'ayant pas pu soulager leurs symptômes avec d'autres médicaments. Les traitements actuels contre la fibromyalgie ne se sont pas révélés particulièrement efficaces dans la réduction de la douleur ou de l'incapacité, ni dans l'assurance de l'adhésion au traitement^{11,13}, d'où un grand intérêt possible dans cette nouvelle solution de traitement.

Questions d'implémentation

Le diagnostic et le traitement de la fibromyalgie sont problématiques³. La plupart des patients prennent en charge leur maladie avec une combinaison de médicaments, d'activité physique et d'autres traitements. La rentabilité d'autres solutions de traitement n'a pas été établie²⁴. La fibromyalgie entraîne une incapacité importante chez les patients lors de leurs années productives. Le milnacipran pourrait être une solution de rechange pour le soulagement des symptômes fibromyalgiques chez certains patients. Néanmoins, des études comparatives de plus longue durée sont nécessaires. Les études existantes sur le milnacipran ont uniquement inclut un nombre réduit d'hommes et de plus amples données probantes sur l'efficacité chez ce groupe de patients sont également requises. Selon les résultats cliniques limités à ce jour, on l'ignore si le milnacipran serait avantageux par rapport à aux traitements actuels en termes d'efficacité ou d'effets indésirables. L'innocuité et l'efficacité du milnacipran en tant que traitement d'appoint aux traitements actuels et chez les patients présentant des conditions comorbides sont également incertaines.

Références

1. Murphy KA, et al. Fibromyalgie. Dans : *Descriptions des états de santé au Canada*. Ottawa: Statistique Canada; 2006. Accessible au : http://www.statcan.ca/francais/research/82-619-MIF/2006003/fibromyalgia_f.htm
2. McNally JD, et al. *Maladies chroniques au Canada* 2006;27(1):9-16. Accessible au : <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/edcic-mcc/pdf/edcic271f.pdf>
3. Goldenberg DL. Treatment of fibromyalgia in adults. Dans : *UpToDate*. Version 15.2. [base de données électronique]. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
4. Birtane M, et al. *Clin Rheumatol* 2007;26(5):679-84.
5. Leo RJ, et al. *Curr Opin Investig Drugs* 2006;7(7):637-42.
6. Stahl SM, et al. *CNS Spectr* 2005;10(9):732-47.
7. Puozzo C, et al. *Int Clin Psychopharmacol* 2002;17 Suppl 1:S25-S35.
8. *Forest and Cypress announce submission of new drug application for milnacipran for the treatment of fibromyalgia syndrome* [communiqué de presse]. San Diego: Cypress Bioscience; 2007 Dec 31. Accessible au : <http://www.cypressbio.com/news/releases/20071231.pdf>
9. Nagaoka S, et al. *Int J Psychiatry Clin Pract* 2004;8(1):47-51.
10. Mease PJ, et al. *J Rheumatol* 2005;32(11):2270-7.
11. Clauw DJ. *J Clin Rheumatol* 2007;13(2):102-9.
12. Rooks DS. *Curr Opin Rheumatol* 2007;19(2):111-7.
13. Goldenberg DL. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21(3):499-511.
14. Gendreau RM, et al. *J Rheumatol* 2005;32(10):1975-85.
15. Vitton O, et al. *Hum Psychopharmacol* 2004;19(Suppl 1):S27-S35.
16. *Milnacipran demonstrated significant improvement in pain and the core symptoms of fibromyalgia syndrome, data show* [communiqué de presse]. New York: Cypress Bioscience; 2007 Nov 8. Accessible au : <http://www.cypressbio.com/news/releases/20071108.pdf>
17. Clauw DJ, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S306. Abstract no 716.
18. Clauw DJ, et al. Presentation at Annual Scientific Meeting of the American College of Rheumatology and the Association of Rheumatology Health Professionals; 2007 Nov 6; Boston (MA). Poster 517 (L1).
19. Goldberg D, et al. *Arthritis Rheum* 2007;56(Suppl 9):S603. Abstract no 1526.
20. *Forest Laboratories, Inc. and Cypress Bioscience, Inc. Announce Positive Results of Phase III Study for Milnacipran as a Treatment for Fibromyalgia Syndrome* [communiqué de presse]. San Diego: Cypress Bioscience; 2007 May 22. Accessible au : <http://ir.cypressbio.com/phoenix.zhtml?c=81458&p=ir-ol-newsArticle&ID=1005672>
21. Milnacipran: International drug information. Dans : *UpToDate*. Version 15.2.[communiqué de presse]. Waltham (MA): UpToDate; 2007.
22. Pregabalin (Lyrica) for fibromyalgia. *Med Lett Drugs Ther* 2007;49(1270):77-8.
23. *New Data Suggest Cymbalta® Reduced Pain in Fibromyalgia Patients With and Without Depression* [communiqué de presse]. Indianapolis: Eli Lilly; 2007 Aug 21. Accessible au : <http://newsroom.lilly.com/ReleaseDetail.cfm?ReleaseID=260556>
24. Robinson RL, et al. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7(8):1027-39.

Citer comme suit : Dempsey J. *Le milnacipran dans la fibromyalgie* [Notes sur les technologies de la santé en émergence, numéro 114]. Ottawa : Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé; 2008.

Nos remerciements à Sarah Normandin, spécialiste de l'information, pour ce bulletin.

L'ACMTS assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce bulletin. Les opinions exprimées dans ce bulletin sont celles de l'ACMTS et ne représentent pas forcément celles de ses examinateurs.

L'ACMTS remercie les examinateurs externes qui ont eu l'obligeance de commenter les versions précédentes de ce bulletin. Examinateurs : **Warren R.Neilson, PhD**, Université de Western, **Kevin Rod, MD, CCFP, DAAPM**, Université de Ryerson.

La production de ce rapport a été rendue possible par l'apport financier de Santé Canada et des gouvernements d'Alberta, de la Colombie-Britannique, du Manitoba, du Nouveau-Brunswick, de la Terre-Neuve-et-Labrador, des Territoires du Nord-Ouest, de la Nouvelle-Écosse, du Nunavut, de l'Ontario, de la Saskatchewan et du Yukon. L'Agence canadienne des médicaments et des technologies de la santé assume l'entière responsabilité de la forme finale et du contenu de ce rapport. Les opinions exprimées dans ce rapport ne représentent pas forcément celles du Santé Canada ou de gouvernements provinciaux ou territoriaux.

ISSN 1488-6332 (en ligne)
ISSN 1486-2972 (imprimée)
CONVENTION DE LA POSTE-PUBLICATIONS NO 40026386
RETOURNER TOUTE CORRESPONDANCE NE POUVANT
ÊTRE LIVRÉE AU CANADA À
AGENCE CANADIENNE DES MÉDICAMENTS ET
DES TECHNOLOGIES DE LA SANTÉ
600-865 AVENUE CARLING