

PROJET D'ÉRUDITION

La Duloxétine pour le soulagement des lombalgies chroniques ?

Par Maude Létourneau

CUMF Notre-Dame

Supervision par Dr Castonguay

3 Juin 2022

CONFLITS D'INTÉRÊTS

- ❖ Aucun conflit d'intérêt

MISE EN CONTEXTE ET LIGNES DIRECTRICES

- ❖ Lombalgie chronique : douleur située entre 12^e côte et le pli fessier, > 12 semaines
- ❖ Prévalence :
 - Lombalgie : 80 % des adultes dans leur vie
 - Lombalgie chronique : 5 à 10%
 - Première cause d'incapacité chez les adultes < 45 ans
- ❖ Conséquences : fonctionnement, impacts psychologiques, fardeau économique
- ❖ Présente dans le quotidien d'un médecin de famille

Traitements non-pharmacologiques

- ❖ Soutien infirmier
- ❖ Soutien psychologique
- ❖ Physiothérapie/réadaptation
- ❖ Activité physique

Traitements pharmacologiques

- ❖ Analgésiques non-opioïdes (acétaminophène/AINS)
- ❖ Relaxants musculaires
- ❖ Tramadol, Tapendatol
- ❖ Analgésiques opioïdes

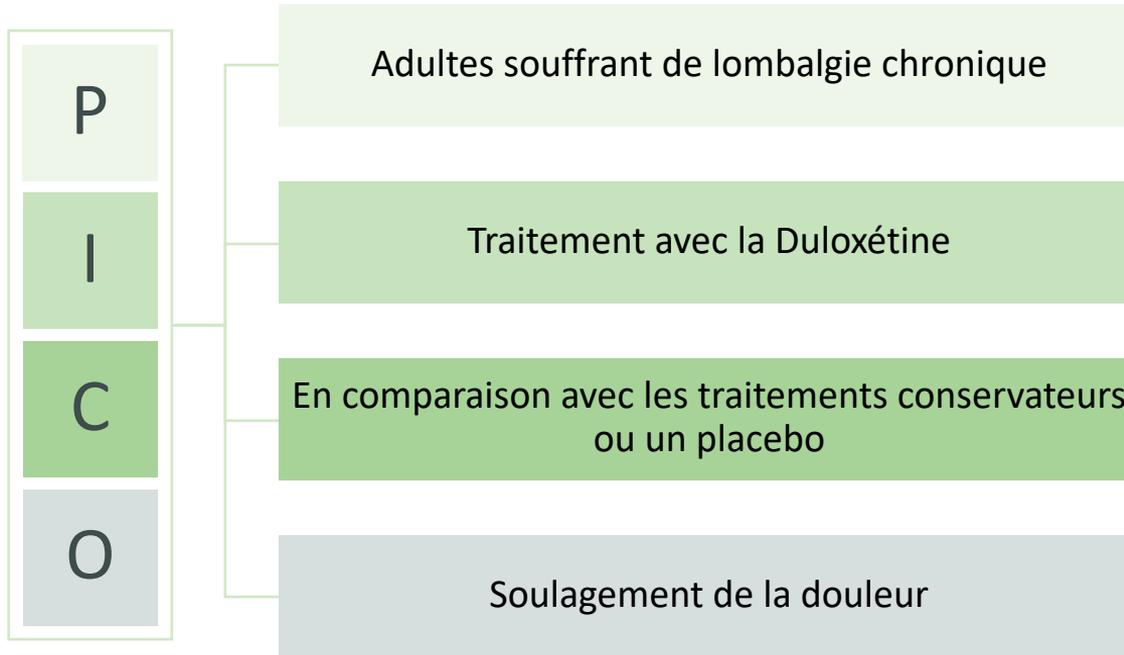
Approches invasives

- ❖ Interventions anesthésiques: blocs épiduraux/facettaires
- ❖ Neuromodulation et pompe implantable
- ❖ Interventions chirurgicales

LA DULOXÉTINE

- ❖ Antidépresseur : Inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine et de la norépinéphrine (ISRSN)
 - ❖ Potentialise l'activité inhibitrice des voies descendantes de la douleur
 - ❖ Effet analgésique indépendant de l'effet antidépresseur
 - ❖ Doses : 30 à 120 mg PO die selon tolérance (dose cible 60 mg)
- ❖ Approuvée par la **FDA Américaine** (2012) pour le traitement des douleurs chroniques musculo-squelettiques, incluant la lombalgie chronique
 - ❖ Indication officielle de **Santé Canada** pour le traitement des douleurs chroniques musculo-squelettiques (adultes), fibromyalgie, neuropathie diabétique, trouble d'anxiété généralisée et dépression

QUESTION PICO



La Duloxétine est-elle une molécule efficace pour le soulagement de la douleur chez les adultes souffrant de lombalgie chronique en comparaison avec les traitements conservateurs ou un placebo ?

MÉTHODOLOGIE

Recherche PubMed (2007-2022) :

"**Back Pain**"[MeSH] AND
"**Low Back Pain**"[MeSH] AND
"**Duloxetine Hydrochloride**"[MeSH]

29 articles

Restriction à
ECR et Méta-analyse

12 articles

Critères de sélection :

- Issues principales : soulagement de la douleur / sécurité de la Duloxétine
- Inclure lombalgies
- Comparaison Duloxétine – tx conservateurs ou un placebo
- Adultes
- Français ou anglais

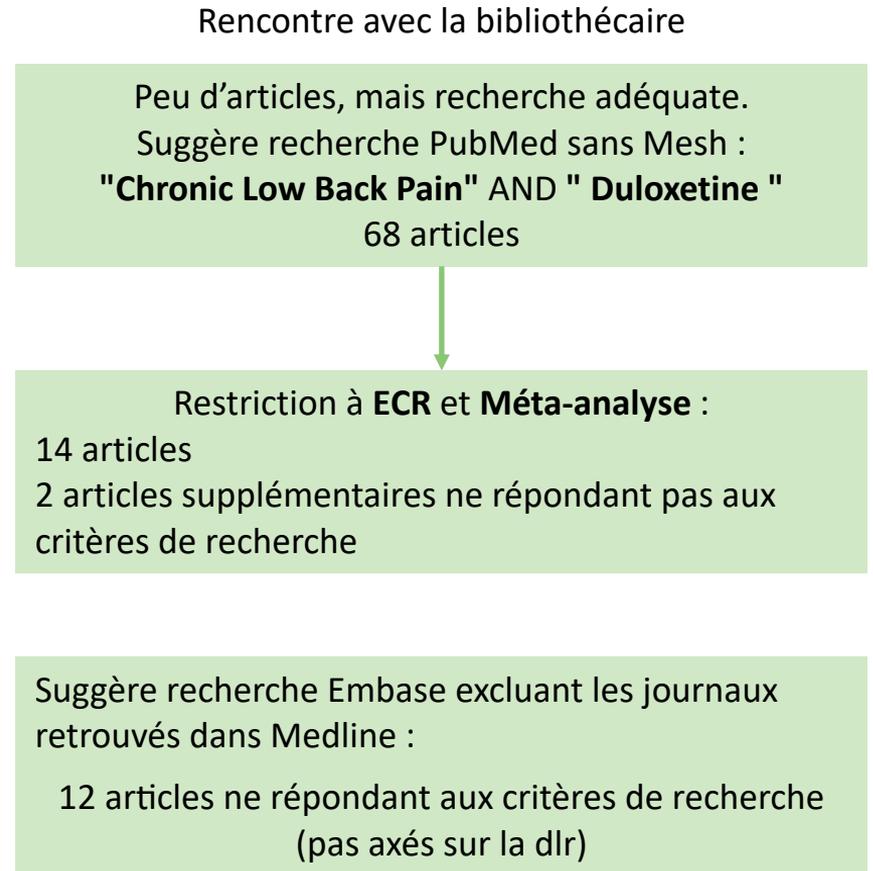
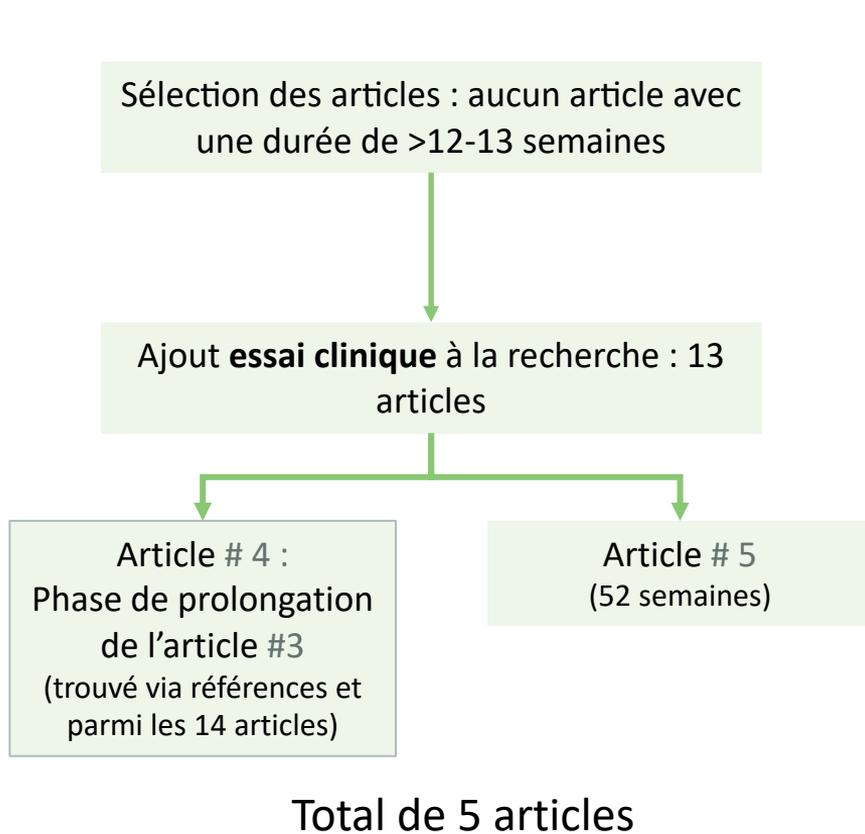
Élimination avec lecture du titre : 2
Lecture résumés : 10
Lecture articles complets : 7

Méta-analyse
(#1)
(lombalgie et
arthrose)

Choix de 2 articles (# 2-3) :

- Lombalgie
- Titration dose minimum de 20 mg (#2)
- Article avec phase de prolongation (#3)

MÉTHODOLOGIE (suite)



PRINCIPAUX OUTILS UTILISÉS

❖ Brief pain Inventory-Severity (BPI-S) / Brief pain Inventory-Interference (BPI-I)

- Instruments validés
- Auto-évaluation de la dlr ;
échelle de 0 à 10

BPI Pain Items	BPI-S	BPI Interference Items	BPI-I
Worst pain in last 24 hours		General activity	
Least pain in last 24 hours		Mood	
Pain on average		Walking ability	
Pain right now		Normal work (including housework)	
		Relations with other people	
		Sleep	
		Enjoyment of life	

❖ Patient's Global Impressions of Improvement (PGI-I)

❖ Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S)

❖ 24-item Roland-Morris Disability Questionnaire (RMDQ-24)

- Fonctionnement
- AVQ

ARTICLE #1 - WENG ET AL. (2020)

Osteoarthritis and Cartilage 28 (2020) 721–734

Osteoarthritis and Cartilage



Review

Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis or chronic low back pain: a Systematic review and meta-analysis



C. Weng ^a, J. Xu ^a, Q. Wang, W. Lu, Z. Liu ^{*}

Department of Rheumatology and Immunology, The Second Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, China

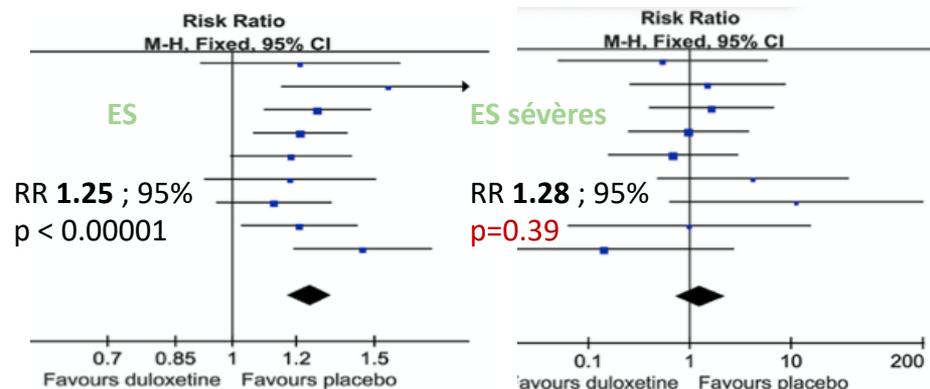
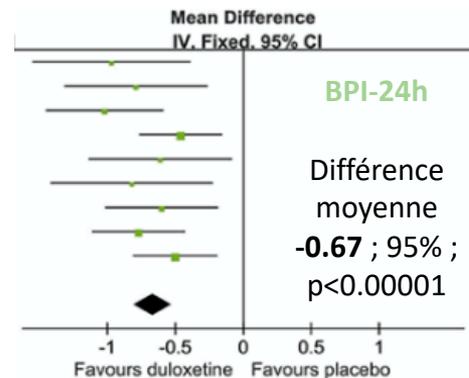
Méta-analyse

ARTICLE #1 - WENG ET AL. (2020)

DEVIS DE L'ÉTUDE	<p>Méta-analyse : 9 ECR</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Axés sur l'efficacité et la sécurité de la Duloxétine pour le traitement de l'arthrose et de la lombalgie chronique▪ Stratégie de recherche : PubMed, Embase, Web of Science, Cochrane Central Register of Controlled Trials, ClinicalTrials.gov
POPULATION	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes souffrant d'arthrose (5) ou de lombalgie chronique (4) sans radiculopathie ou sténose spinale
ÉCHANTILLON	<ul style="list-style-type: none">▪ N= 3209
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none">▪ Duloxétine 60 mg ou 120 mg die vs placebo
ISSUE PRIMAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ Soulagement de la dlr: <i>Brief Pain Inventory (BPI) 24-h average pain rating</i>

ARTICLE #1 - WENG ET AL. (2020)

RÉSULTATS	<ul style="list-style-type: none">▪ ↓ de 30% = amélioration modérée (BPI-24h ou dlr hebdomadaire moyenne)<ul style="list-style-type: none">• RR 1.35 ; 95% ; $p < 0.00001$▪ ↓ de 50% = amélioration substantielle<ul style="list-style-type: none">• RR 1.49 ; 95% ; $p < 0.00001$
CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none">▪ Effet modeste à modéré sur soulagement dlr, fonctionnement, régulation humeur, qualité de vie▪ Plus d'ES et abandon pour ES
LIMITES	<ul style="list-style-type: none">▪ Lombalgie chronique et arthrose▪ 9 courtes études▪ Doses de Duloxétine non uniformes
FORCES	<ul style="list-style-type: none">▪ Pas de biais de publication▪ Faible hétérogénéité entre les résultats



ARTICLE #2 - SKLJAREVSKI ET AL. (2009)

European Journal of Neurology 2009, **16**: 1041–1048

doi:10.1111/j.1468-1331.2009.02648.x

A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain

V. Skljarevski^a, M. Ossanna^a, H. Liu-Seifert^a, Q. Zhang^a, A. Chappell^a, S. Iyengar^a, M. Detke^a
and M. Backonja^b

^a*Lilly Research Laboratories, Indianapolis, IN, USA; and* ^b*University of Wisconsin Medical School, Madison, WI, USA*

**Article
dans la
méta-analyse**

ARTICLE #2 - SKLJAREVSKI ET AL. (2009)

DEVIS DE L'ÉTUDE	<ul style="list-style-type: none">▪ Essai contrôlé randomisé à double aveugle, multicentrique
POPULATION	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes avec lombalgie chronique non-radiculaire▪ Dlr hebdomadaire moyenne de base ≥ 4
ÉCHANTILLON	<ul style="list-style-type: none">▪ N = 404
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none">▪ 13 semaines▪ Duloxétine 20 mg ou 60 mg ou 120 mg die vs placebo
ISSUE PRIMAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ Soulagement de la dlr : Comparaison Duloxétine 60 mg vs placebo => dlr hebdomadaire moyenne (journal électronique de 0 à 10)

ARTICLE #2 - SKLJAREVSKI ET AL. (2009)

RÉSULTATS	<ul style="list-style-type: none">Amélioration significative de la dlr hebdomadaire moyenne avec Duloxétine 60 mg et 120 mg sem #3 à #11 vs placebo ($p < 0.05$)<ul style="list-style-type: none">Perte significativité sem. # 12-13Abandon pour ES 24.1% (120 mg) vs 8.5% (placebo) ($p < 0.05$)
CONCLUSION	<ul style="list-style-type: none">Effet pas maintenu à long-termeEfficacité de 120 mg pas significativement différente de 60-20 mgPlus d'ES à haute dose

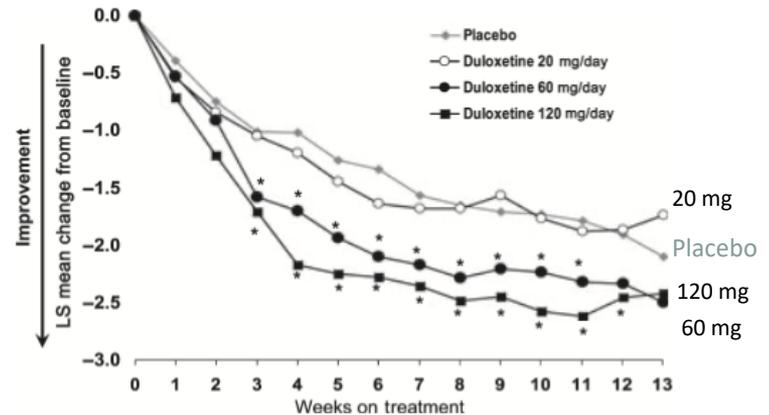


Figure 1 Improvement in average weekly pain over the 13-week treatment. $*P < 0.05$.

LIMITES	<ul style="list-style-type: none">Doses fixes (3 groupes en parallèle)66 % ont complété l'étude
FORCES	<ul style="list-style-type: none">Stratification selon utilisation AINS/Acétaminophène

ARTICLE #3 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

SPINE Volume 35, Number 13, pp E578–E585
©2010, Lippincott Williams & Wilkins

■ Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients With Chronic Low Back Pain

Vladimir Skljarevski, MD,* Durisala Desaiyah, PhD,* Hong Liu-Seifert, PhD,* Qi Zhang, PhD,*
Amy S. Chappell, MD,* Michael J. Detke, MD, PhD,†‡§ Smriti Iyengar, PhD,*
Joseph H. Atkinson, MD,¶ and Miroslav Backonja, MD||

**Article
dans la
méta-analyse**

ARTICLE #3 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

DEVIS DE L'ÉTUDE	<ul style="list-style-type: none">▪ Essai contrôlé randomisé à double aveugle, multicentrique
POPULATION	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes non-déprimés souffrant de lombalgie chronique sans neuropathie▪ Dlr hebdomadaire moyenne de base ≥ 4
ÉCHANTILLON	<ul style="list-style-type: none">▪ N=236
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none">▪ 13 semaines▪ Duloxétine 60 mg die x 7 semaines => possibilité d'augmenter la dose à 120 mg si moins de 30% de réduction de la dlr
ISSUE PRIMAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ Soulagement de la dlr: <i>Brief Pain Inventory (BPI) 24-hour average pain rating</i>

ARTICLE #3 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

RÉSULTATS

BPI average pain (méthode des moindres carrés)
(dose de 60 mg et 120 mg) :

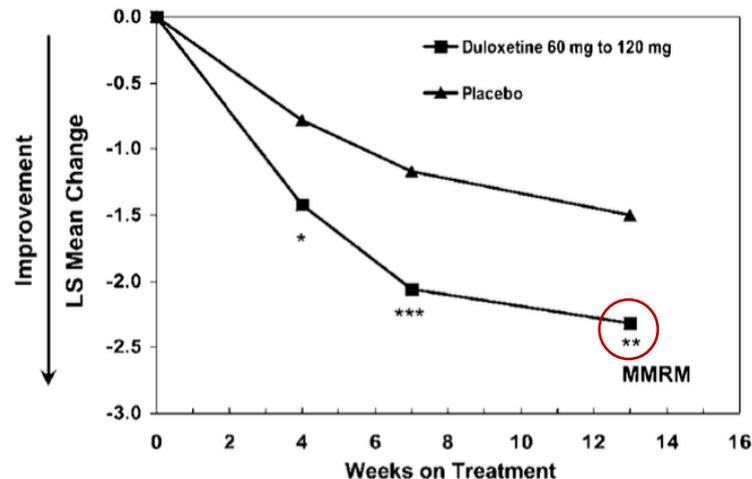
- -2.32 (Duloxétine) vs -1.50 (placebo)
($p=0.004$)

Abandon pour ES :

- 13.9% (Duloxétine) vs 5.8% (placebo)
($p = 0.047$)

CONCLUSION

- Supérieure au placebo pour un soulagement de la dlr jusqu'à 13 semaines
- Effet direct de l'analgésie
- Plus d'ES



LIMITES

- Aucune analyse pour 60 mg vs 120 mg
- Taux d'abandon élevé

FORCES

- Dose flexible => augmentation de la dose si soulagement non-optimal après 7 semaines
- 5 pays

ARTICLE #4 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

Pain Medicine 2010; 11: 648–657
Wiley Periodicals, Inc.

Maintenance of Effect of Duloxetine in Patients with Chronic Low Back Pain: A 41-week Uncontrolled, Dose-blinded Study

**Vladimir Skljarevski, MD,* Shuyu Zhang, MS,*
Amy S. Chappell, MD,*† Daniel J. Walker, PhD,*
Isabelle Murray, MSc,* and Miroslav Backonja, MD‡**

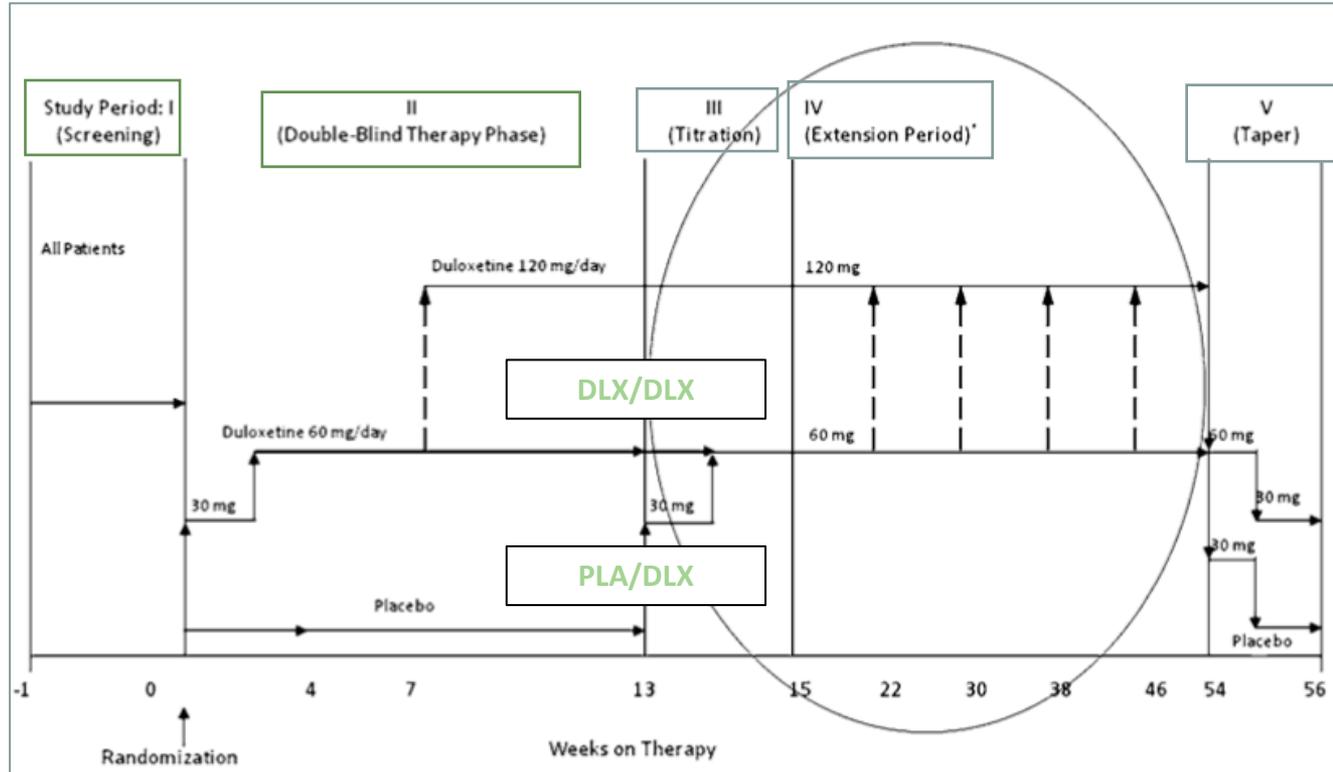
Duloxetine was well tolerated with no new safety findings reported.

**Phase de
prolongation
de l'étude #3**

ARTICLE #4 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

DEVIS DE L'ÉTUDE	<ul style="list-style-type: none">▪ Essai clinique (phase de prolongation) ; non-contrôlée, dose-aveugle
POPULATION	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes non-déprimés souffrant de lombalgie chronique sans neuropathie▪ Dlr hebdomadaire moyenne de base ≥ 4▪ Réduction $\geq 30\%$ <i>BPI average pain</i> à la fin de la phase placebo-intervention
ÉCHANTILLON	<ul style="list-style-type: none">▪ N=181
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none">▪ 41 semaines▪ (Voir prochaine diapo)
ISSUE PRIMAIRE	<ul style="list-style-type: none">▪ Maintien de l'effet analgésique de la Duloxétine : <i>Brief Pain Inventory (BPI) 24-hour average pain rating</i>

ARTICLE #4 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)



ARTICLE #4 - SKLJAREVSKI ET AL. (2010)

RÉSULTATS

BPI average pain (méthode des moindres carrés)

- -0.97 ($p \leq 0.05$) sem.# 13 à 54 (DLX/DLX)

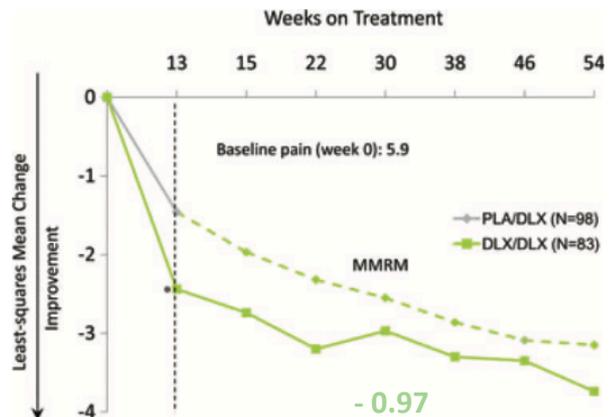
94.8% des répondants phase 1 répond encore en sem.# 41

Abandon pour ES :

- 6.0%(DLX-DLX) - 13.3% (PLA-DLX)
- Gain de poids moyen 1.4 kg (DLX/DLX)

CONCLUSION

- **Maintien** du soulagement de la dlr avec Duloxétine et **réduction supplémentaire** de la dlr
- Pas d'augmentation du risque d'ES à long terme



LIMITES

- Participants « répondants » seulement (intolérants non-inclus)
- Pas de groupe contrôle

FORCES

- Durée 41 semaines

ARTICLE #5 - KONO ET AL. (2019)

Pain Medicine, 20(8), 2019, 1479–1488

doi: 10.1093/pm/pnz027

Advance Access Publication Date: 11 March 2019

Original Research Article

OXFORD

SPINE SECTION

An Open-Label, 52-Week, Phase III Trial of Duloxetine in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain

Shin-ichi Konno, MD,* Levent Alev, MD,[†] Natsuko Oda, MS,[‡] Toshimitsu Ochiai, PhD,[‡] and Hiroyuki Enomoto, MD[§]

ARTICLE #5 - KONO ET AL. (2019)

DEVIS DE L'ÉTUDE	<ul style="list-style-type: none">▪ Étude clinique de phase III, multicentrique
POPULATION	<ul style="list-style-type: none">▪ Adultes japonais avec lombalgie chronique▪ Dlr hebdomadaire moyenne de base ≥ 4
ÉCHANTILLON	<ul style="list-style-type: none">▪ N = 151
INTERVENTION	<ul style="list-style-type: none">▪ 52 semaines▪ Duloxétine 60 mg die (20 mg x 1 sem -> 40 mg x 1 sem -> 60 mg x 48 sem)
ISSUES PRIMAIRES	<ol style="list-style-type: none">1. Sécurité : ES, SV, tests de laboratoire, ECG, échelle de suicide (<i>Columbia-Suicide Severity Rating Scale</i>), chutes2. Efficacité : <i>Brief Pain Inventory</i>, PGI-I, CGI-S, RDQ024, SF-36, EQ-5D

ARTICLE #5 - KONO ET AL. (2019)

RÉSULTATS

Sécurité (effets secondaires)

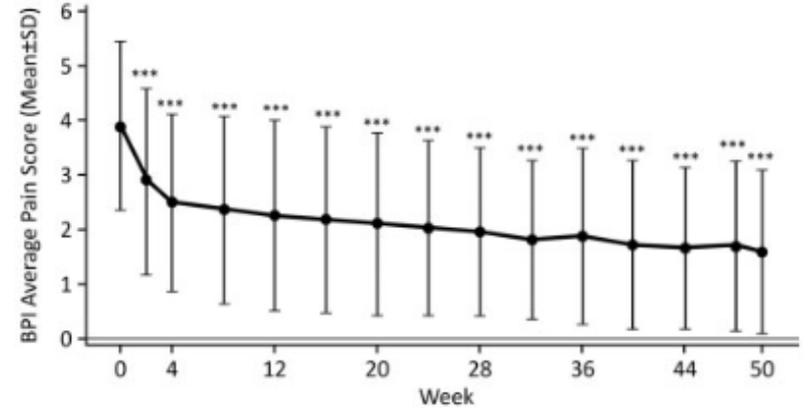
- Incidence de 86.1%
- AINS/Tylenol : 87% vs 82% (sans co-analgésie)
- Âge : 83.8% < 65 ans vs 91.3% ≥ 65 ans

Efficacité : BPI average pain

- Sem. #50 : -2.26 +/- 1.63; p < 0.0001

CONCLUSION

- Réduction significative de la dlr à long terme
- Pas de différence significative du taux d'incidence d'ES chez les personnes-âgées
- Usage concomitant d'AINS n'affecte pas la sécurité de la Duloxétine



LIMITES

- Participants intolérants Duloxétine = abandon avant
- Pas de groupe contrôle

FORCES

- Durée 52 semaines

DISCUSSION ET CONCLUSION

- ❖ Plupart des études (4/5) : efficacité modeste à modérée contre le soulagement de la dlr
- ❖ 1 étude avec absence de bénéfices à partir de 12 semaines de traitement
- ❖ Amélioration de la qualité de vie et du fonctionnement
- ❖ Aucun bénéfice de donner à haute dose (120 mg): davantage d'effets secondaires et n'augmente pas l'efficacité
- ❖ Effets secondaires présents, souvent non-négligeables
 - Nausées, constipation, insomnie, somnolence, bouche sèche
 - Risques / bénéfices? Populations à risque?
- ❖ Persistance des bénéfices à long terme sur le soulagement de la dlr, sans compromettre la sécurité du médicament, mais TRÈS PEU d'études au-delà de 13 semaines
 - Études plus longues sans groupe contrôle

DISCUSSION ET CONCLUSION

**Subvention par
les compagnies
pharmaceutiques**
(tous sauf la méta-analyse)

Taux d'abandon élevé

**Auteurs peu
diversifiés**

Peu d'études

- ❖ Pathologie rencontrée quotidiennement par les médecins de famille
- ❖ Molécule prometteuse, mais il ne faut pas sous-estimer les risques associés
- ❖ Davantage d'études sont nécessaires :
 - Sécurité à long terme de la Duloxétine ? Peu d'études
 - Comparaison avec molécules déjà sur le marché (ex : AINS)
 - Exclusion des patients avec comorbidités psychiatriques
 - Exclusion des patients avec radiculopathie

RÉFÉRENCES

- ❖ Konno, S-I., Alex, L., Oda, N., Ochiai, T., Enomoto, H. (2019). An open-Label, 52-Week, Phase III Trial of Duloxetine in Japanese Patients with Chronic Low Back Pain. *Pain Medicine* 20 (8), 1479-1488. doi : 10.1093/pm/pnz027
- ❖ Ministère de la Santé et des Services sociaux. (2015). Algorithme de prise en charge de la douleur lombaire. <https://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2014/14-947-01W.pdf>.
- ❖ RXVigilance. Duloxétine (Cymbalta)-Monographie. <https://rx.vigilance.ca/module/mono/fr/a04.htm#indications>
- ❖ Skljarevski, V., Desai, D., Liu-Seifert, H., Zhang, Q., Chappel, A.S., Detke, M.J., Iyengar, S., Atkinson, J.H. Backonja, M. (2010). Efficacy and Safety of Duloxetine in Patients with Chronic Low Back Pain. *SPINE* 35(13), E578-585. doi : 10.1097/BRS.0b013e3181d3cef6
- ❖ Skljarevski, V., Ossanna, M., Liu-Seifert, H., Zhang, Q., Chappel, A., Iyengar, S., Detke, M., Backonja, M. (2009). A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *European Journal of Neurology* 16, 1041-1048. doi : 10.1111/j.1468-1331.2009.02648.x
- ❖ *Skljarevski, V., Zhang, S., Cappel, A.S., Walker, D.J., Murray, I., Backonja, M. (2010). Maintenance of Effect of Duloxetine in Patients with CLBP : A 41-week Uncontrolled, Dose-blinded Study. Pain Medicine* 11(5), 648-657. doi : 10.1111/j.1526-4637.2010.00836
- ❖ The Brief Pain Inventory. <https://www.mdanderson.org/research/departments-labs-institutes/departments-divisions/symptom-research/symptom-assessment-tools/brief-pain-inventory.html>
- ❖ Weng, C., Xu, J., Wang, Q., Lu, W., Liu, Z. (2020). Efficacy and safety of duloxetine in OA or CLBP : a Systematic review and meta-analysis. *Osteoarthritis and Cartilage* 28, 721-734. doi : 10.1016/j.joca.2020.03.001