

Dr MAINDET-DOMINICI Caroline (PH Centre de la douleur CHU Grenoble)

Dr GUINOT Michel (PH Rhumatologie CHU Grenoble)

Dr BERNARD Anne-Catherine (Assistante en MPR vasculaire, CHU de Grenoble)

Facteurs prédictifs de la réponse clinique à un programme de réentraînement à dominante aérobie chez les patients fibromyalgiques.

Congrès SARADOL

Clermont-Ferrand

20/05/2016



La Fibromyalgie

Epidémiologie: syndrome fréquent

(Fitzcharles, M. A; 2012)

Pathologie chronique

```
graph TD; A[Pathologie chronique] --> B[Douleurs]; A --> C[Asthénie/Troubles du sommeil]; A --> D[Symptômes fonctionnels];
```

Douleurs

Asthénie/Troubles du sommeil

Symptômes fonctionnels

Sévérité: Score de FIQ + EVA

(Fibromyalgia Impact Questionnaire)

(Burckhardt CS, Clark SR, Bennett RM;1991; Carville, S.F; 2008)

Hypothèses Physiopathologiques

Perturbations neurologiques:

-Voies la nociception

*(Mease P, 2005; McLoughlin MJ, 2011;
Ceko, Bushnell et al. 2013)*

-Système nerveux autonome

(Kulshreshtha P)

Perturbations métaboliques et musculaires

(Mease P, 2005; Rossini, M; 2007)

Les traitements

Thérapeutiques médicamenteuses:

Antalgiques (*Goldenberg, D. L; 2007; Carville, S. F; 2008*)
Palier 1 et 2 (Paracétamol, Tramadol)

Antidépresseurs (*Carville, S. F; 2008*)
Tricycliques (amitriptyline) et non Tricycliques

Anticonvulsivants (*Goldenberg, D. L; 2007*)
Gabapentine, pregabaline

Les thérapeutiques non médicamenteuses

Douleur et Asthénie



Retentissement
fonctionnel
important

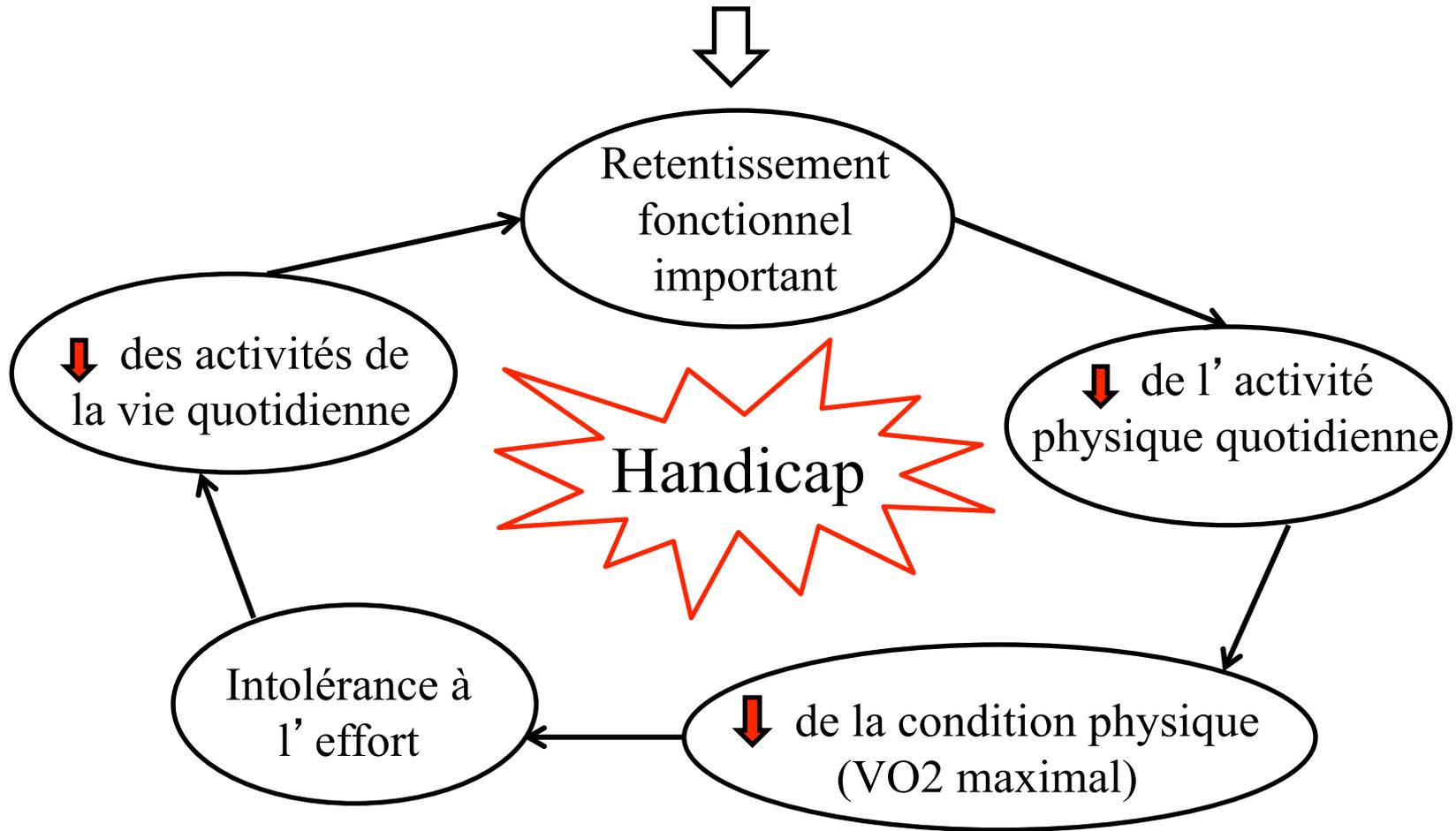
↓ des activités de
la vie quotidienne

↓ de l'activité
physique quotidienne

Handicap

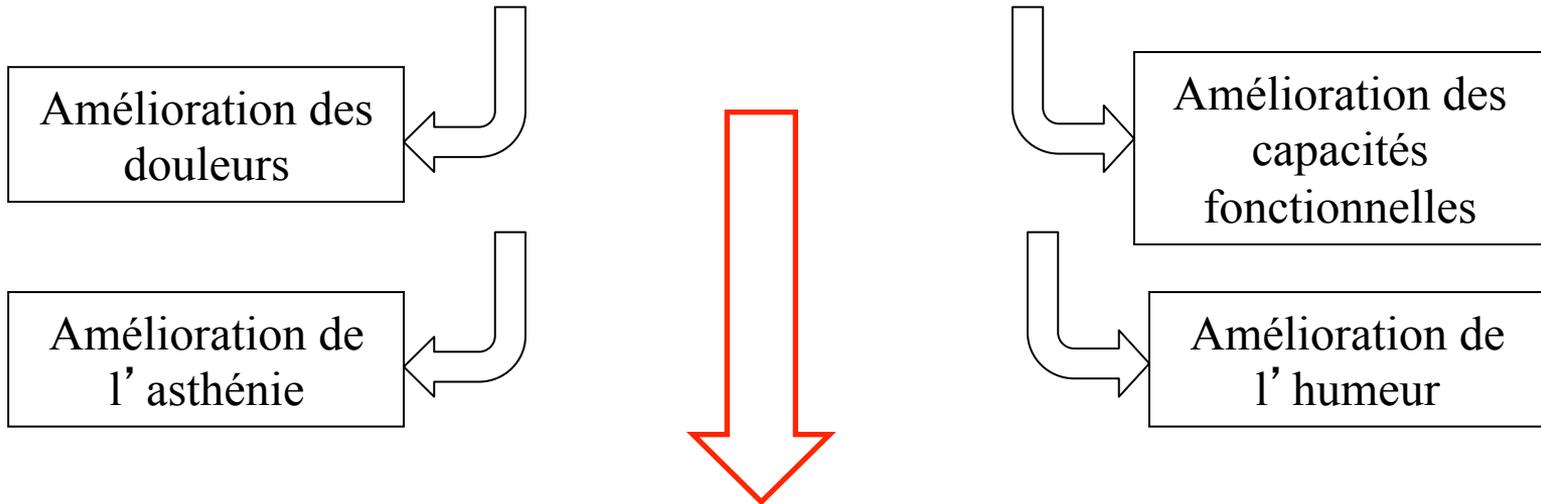
Intolérance à
l'effort

↓ de la condition physique
(VO₂ maximal)



Fibromyalgie et Activité Physique

Recommandation de grade IA dans la fibromyalgie
(Ablin, Fitzcharles et al. 2013)



Lutte contre l'intolérance à l'effort

(Valim, Oliveira et al. 2002; Willem J. Kop 2005; Segura-Jiménez, Álvarez-Gallardo et al. 2015)

Rationnel de notre étude

Nombreuses études cliniques concernant l'activité physique et la Fibromyalgie:

➤ réentraînement aérobie

(Valim, Oliveira et al. 2003; Busch, Schachter et al. 2003)

➤ renforcement musculaire

(Larsson, Palstam et al. 2015)

Réponse hétérogène selon les études:

L'amélioration ressentie par le patient est difficilement prévisible.

(Busch, Schachter et al. 2008)

Problématique:

Existe-t-il des facteurs prédictifs de la réponse clinique à un programme de réentraînement à dominante aérobie ?

Protocole monocentrique

-CHU de Grenoble

-Hôpital de jour de Rééducation Rhumatologique

Critères d'inclusion:

Patients adressés par des spécialistes de la douleur

Diagnostic de Fibromyalgie (ACR 1990)

Mauvaise tolérance à l'effort (mesure du VO₂ max)

Traitement stable depuis 3 mois

Domicile < 30 minutes du CHU

Etre en âge de travailler

Rationnel du Réentraînement

- *American College of Sports and Medicine (Garber, C. E; 2011)*
 - ⇒ Fréquence d' au moins 3 fois par semaine.
 - ⇒ Intensité légère (filiale aérobie)
 - ⇒ Au moins 20 minutes, en continu ou par blocs de 10 minutes
 - ⇒ Utilisant et impliquant la plupart des groupes musculaires lors d' une activité rythmique.
 - ⇒ Sur une période totale d' au moins 6 semaines.

Programme

36 demi-journées

⇒ 3 séances par semaine, 12 semaines

- Ergocycle
 - ⇒ au seuil aérobie (premier seuil lactique)
 - ⇒ travail intermittent initial
 - ⇒ objectif: 45 min de travail continu
- Balnéothérapie
- Relaxation

Echelle de PGIC-Fibromyalgie

- Impression globale du patient concernant l' évolution de son état général.

"Depuis l' initiation du réentrainement à l' effort, ma fibromyalgie est:
(cocher(X) une seule case)"

- | | | |
|---|---|----------------|
| <input type="checkbox"/> 1 Enormément améliorée | } | Répondeurs |
| <input type="checkbox"/> 2 Beaucoup améliorée | | |
| <input type="checkbox"/> 3 Un peu améliorée | } | Non Répondeurs |
| <input type="checkbox"/> 4 Inchangée | | |
| <input type="checkbox"/> 5 Un peu aggravée | | |
| <input type="checkbox"/> 6 Beaucoup aggravée | | |
| <input type="checkbox"/> 7 Enormément aggravée | | |

663 patients Fibromyalgiques adressés dans l'unité Sport et Pathologies par des médecins spécialistes de la douleur chronique

VO2 maximal / score de FIQ

RCP (douleur, sport, rhumatologues, kiné, sommeil)

478 non éligibles

185 patients inclus en réentraînement au CHU

31 arrêts de réentraînement

PGIC en fin de réentraînement (N=154)

Répondeurs (N=65)

Non Répondeurs (N=89)

exclusion de 29 dossiers
6 Répondeurs
23 Non Répondeurs

156 patients inclus dans le modèle de régression logistique

Résultats

Caractéristiques des patients Fibromyalgiques pris en charge en réentraînement

	total (N=156) mean (SD)	women (N=141) mean (SD)	men (N=15) mean (SD)
Age (années)	47,3(10,1)	47,1(9,7)	48,3(13,5)
Poids(kg)	71,21(15,1)	69,8(14,8)	84,6(11,3)
BMI (kg/m ²)	26,44(5,2)	26,5(5,4)	26,3(3,4)
VO2 max ml.kg-1.min-1	20,4(5,4)	19,8(4,9)	26,5(7,0)
VO2 max L/min	1,43(0,43)	1,35(0,32)	2,21(0,53)
FIQ	66,4(14,8)	66,5(15,1)	64,9(12,1)
EVA douleur sur 24h (/100)	56,98(20,59)	57,3(20,9)	53,7(18,7)
EVA douleur sur 1 semaine (/100)	62,9(19,16)	63,4(19,2)	58,1(19,1)
Ancienneté de symptômes (années)	7,6(7,0)	7,7(7,2)	6,6(5,0)
Nombre de patients en arrêt de travail, N(%)	103(66)	93(66)	10(67)
Durée de l'arrêt de travail (années)	2,4(3,3)	2,6(3,4)	0,7(0,9)

Résultats

Médicaments consommés en pré-réentraînement

	Total (N=156) mean (SD)
Antalgiques de palier 1 et 2, N(%)	110 (70,5)
Antidépresseurs Non Tricycliques	70 (45)
Antidépresseurs Tricycliques	22 (14)
Anticonvulsivants, N(%)	15 (9,6)
Carnitine	62 (40)
Benzodiazepine	49 (31,5)
AINS	16 (10)
Morphiniques, N(%)	14 (9)
Ketamine	5 (3,2)
Corticoides	4 (2,5)

Résultats

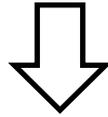
Caractéristiques des patients Répondeurs versus Non Répondeurs en pré-réentraînement variables quantitatives.

	R=59	NR=97	P.value
	moyenne(DS)	moyenne(DS)	
Age(years)	49,2(10,0)	46,0(10,0)	0,06
Poids (kg)	72,2(14,8)	70,6(15,3)	0,52
IMC (kg.m ⁻²)	27,0(4,8)	26,1(5,4)	0,32
FIQ (/100)	63,5(14,6)	68,11(14,8)	0,06
EVA douleur 24h (mm)	51,6(20,1)	60,2(20,31)	0,01 *
EVA douleur 7 jours (mm)	58,4(20,9)	65,7(17,6)	0,02 *
HAD Depression	10,1(4,4)	10,9(3,9)	0,28
HAD Anxiété	11,6(4,7)	12,4(4,2)	0,28

Caractéristiques des patients Répondeurs versus Non Répondeurs en pré-réentraînement (variables qualitatives).

	Répondeurs N=59	Non Répondeurs N=97	p.value
Arrêt de travail N(%)			
Oui	32 (54)	70 (72)	p<0,001
Non	27 (46)	27 (28)	
AINS N(%)			
Oui	10 (17)	6(6,1)	p<0,05
Non	49 (83)	91 (93,9)	
Acetyl-L-Carnitine N(%)			
Oui	30 (51)	32 (33)	p<0,05
Non	29 (49)	65 (64)	
Antidépresseurs Tricycliques N(%)			
Oui	12 (20)	10 (10,3)	p<0,1
Non	47 (80)	87 (89,7)	
Antalgiques de palier 1 et 2 (N(%)			
Oui	47 (80)	63 (65)	p<0,1
Non	12 (20)	34 (35)	

Régression logistique incluant les variables différenciant
les Répondeurs et les Non Répondeurs en pré-
réentraînement



Paramètres	P.value
AINS	0.009
EVA des dernières 24h	0.013
Antalgiques palier 1 et 2	0.020
Acetyl-L-Carnitine	0.021
Age	0.025
Emploi	0.047

Rappel des principaux résultats

6 variables pré-réentraînement **significativement associées** à une meilleure réponse clinique au protocole de réhabilitation:

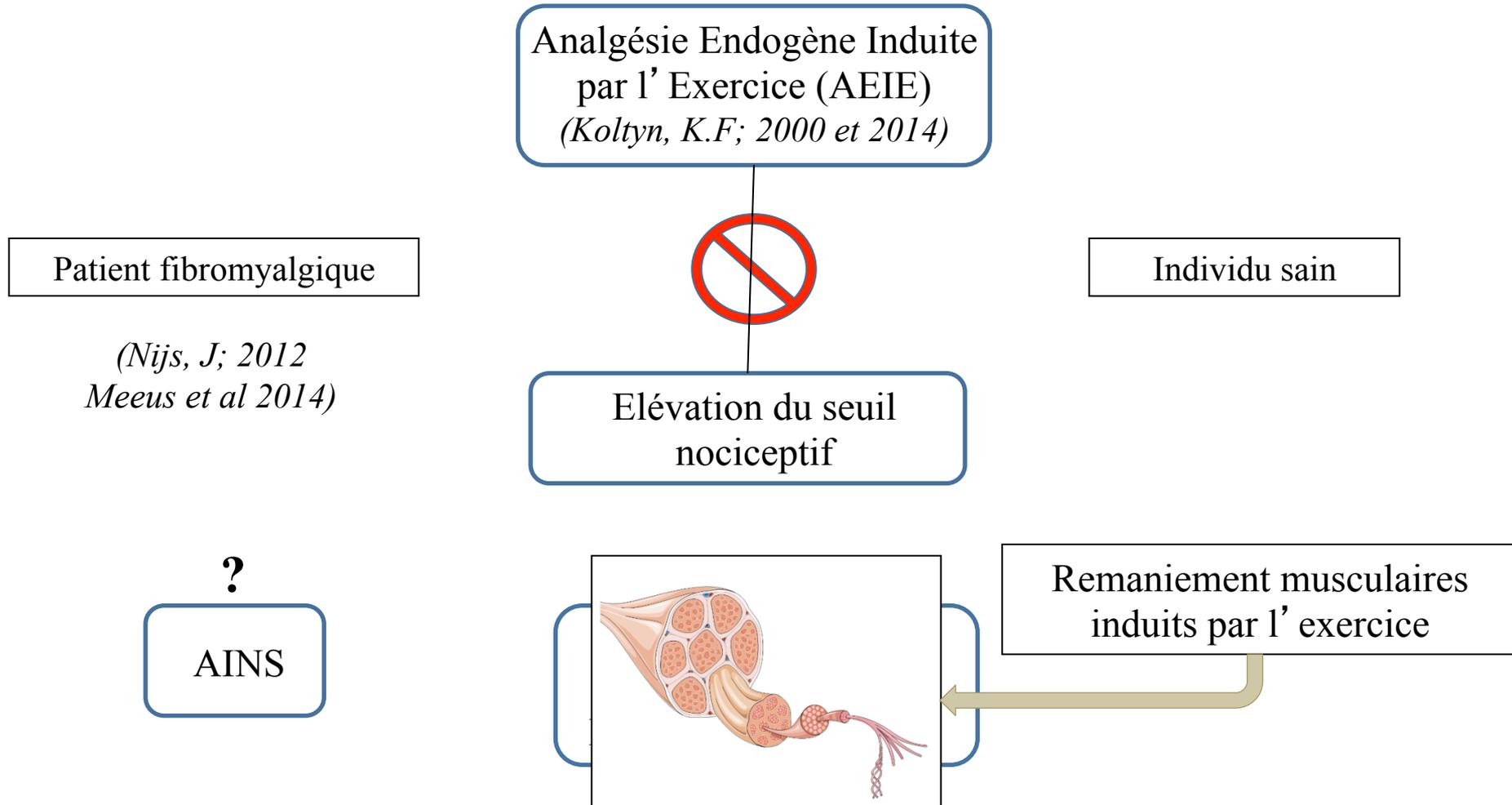
- la prise **d' Anti-Inflammatoires Non Stéroïdiens** (facteur médicamenteux)
- la prise **d' antalgique de palier I ou II** (facteur médicamenteux)
- la prise d' **Acétyl-L-Carnitine** (facteur médicamenteux)
- une moindre cotation de la **douleur des dernières 24h**
- la **conservation d' une activité professionnelle** (facteur socio-économique)
- un **âge** plus élevé (facteur clinique)

Douleur: facteur majeur de réponse

- Meilleure réponse chez les patients consommant des antalgiques (recommandés ou non).
- Meilleure réponse chez les patients moins douloureux $p=0,02$ (sans différence significative du score de FIQ entre les R et les NR)
- A prendre en compte dans la gestion des patients les plus douloureux.

Discussion: AINS

Meilleure réponse chez les patients consommant des AINS ($p=0,009$)

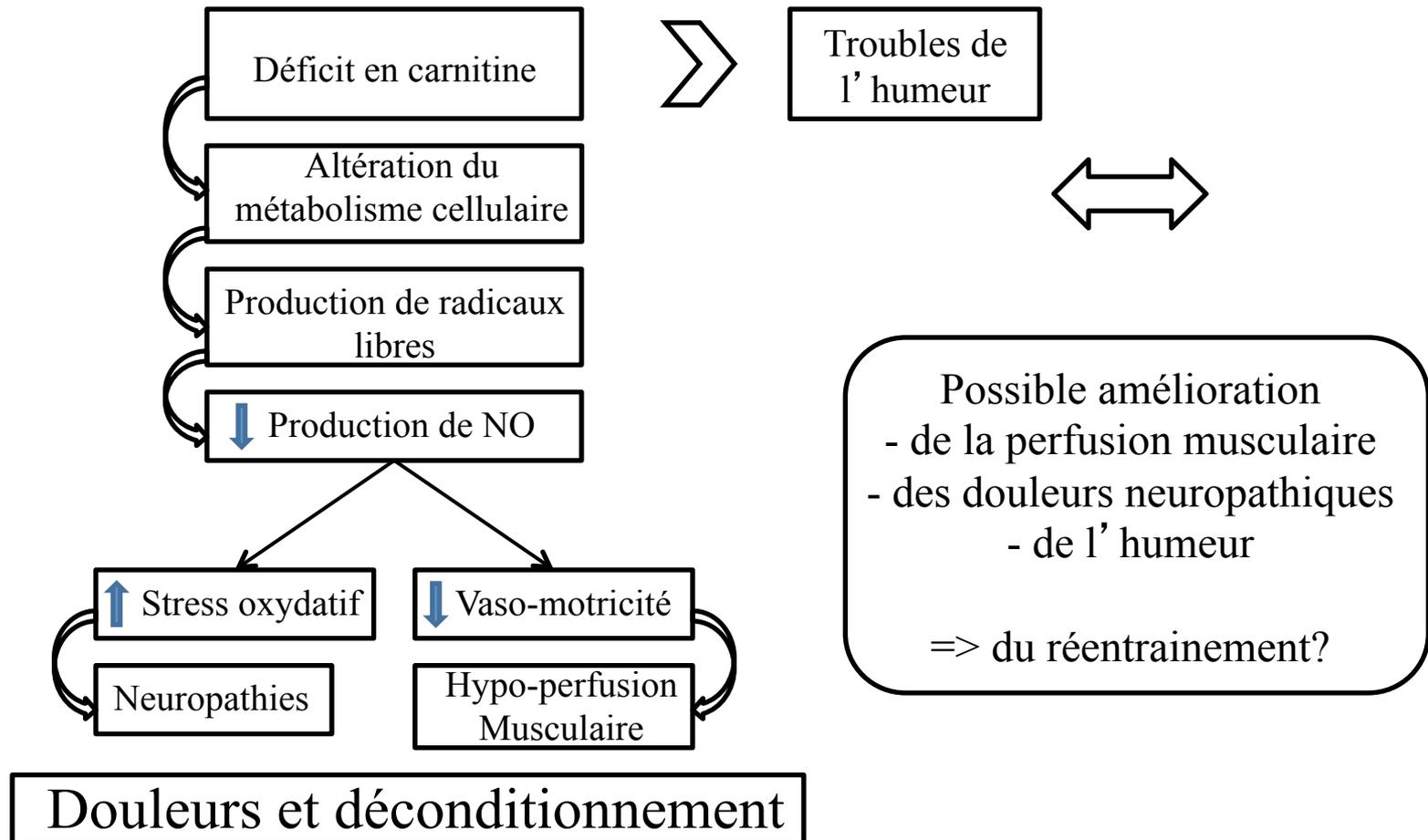


Discussion: Acétyl-L-carnitine

Meilleure réponse chez les patients sous Acétyl-L-carnitine (p=0,01)

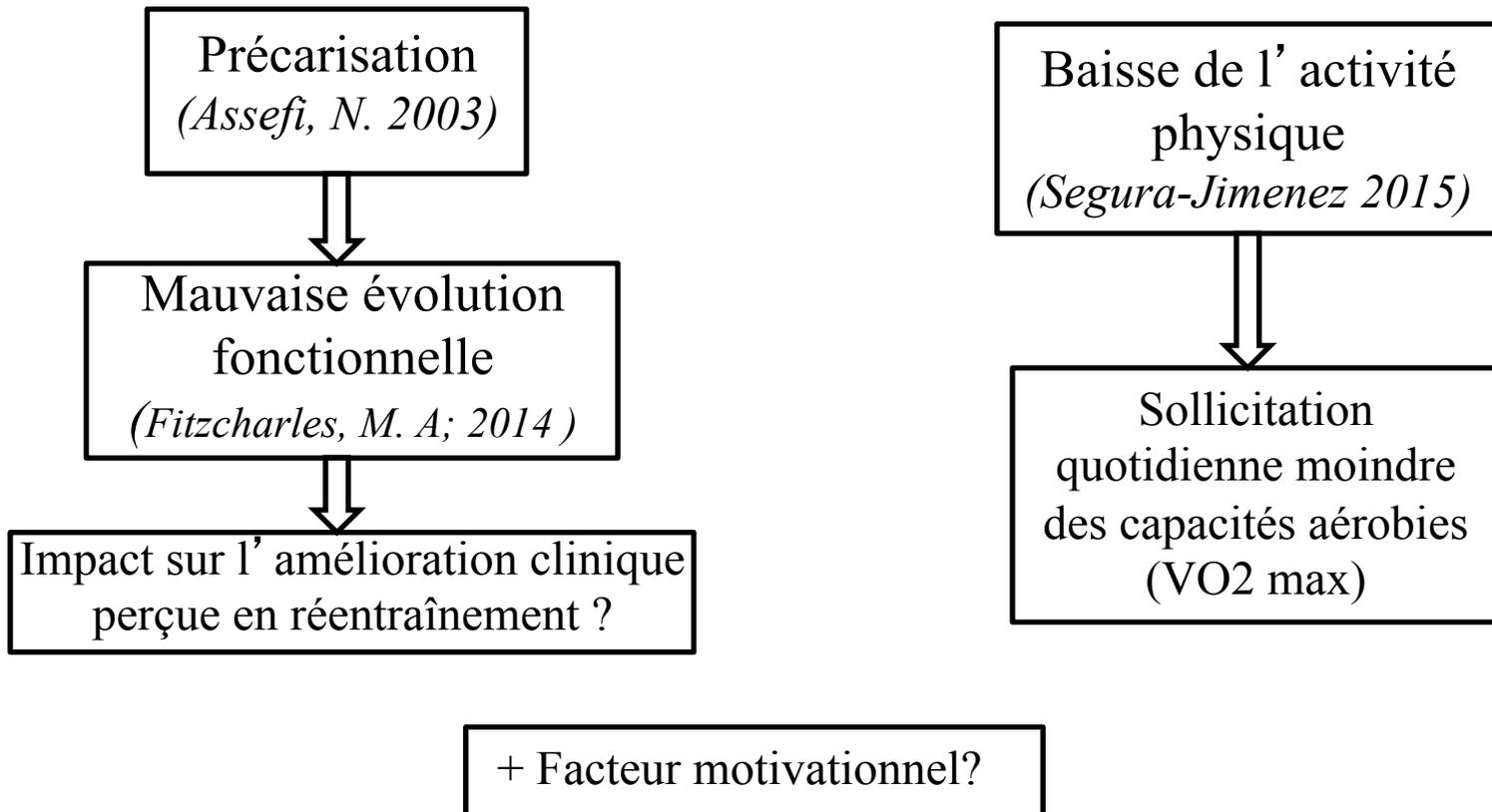
Hypothèse physiopathologique

(Leombruni, Miniotti et al, 2015; Rossini M, 2007; Acetyl-L-carnitine. Monograph; 2010, Valim V, 2002)



Discussion: arrêt de travail

Associé à une Non Réponse au Réentraînement malgré une sévérité similaire des symptômes



Discussion: l'âge

Les patients les plus âgés sont meilleurs Répondeurs ($p=0,02$)

Pas de différence significative de durée d'évolution de la maladie ($p=0,8$)

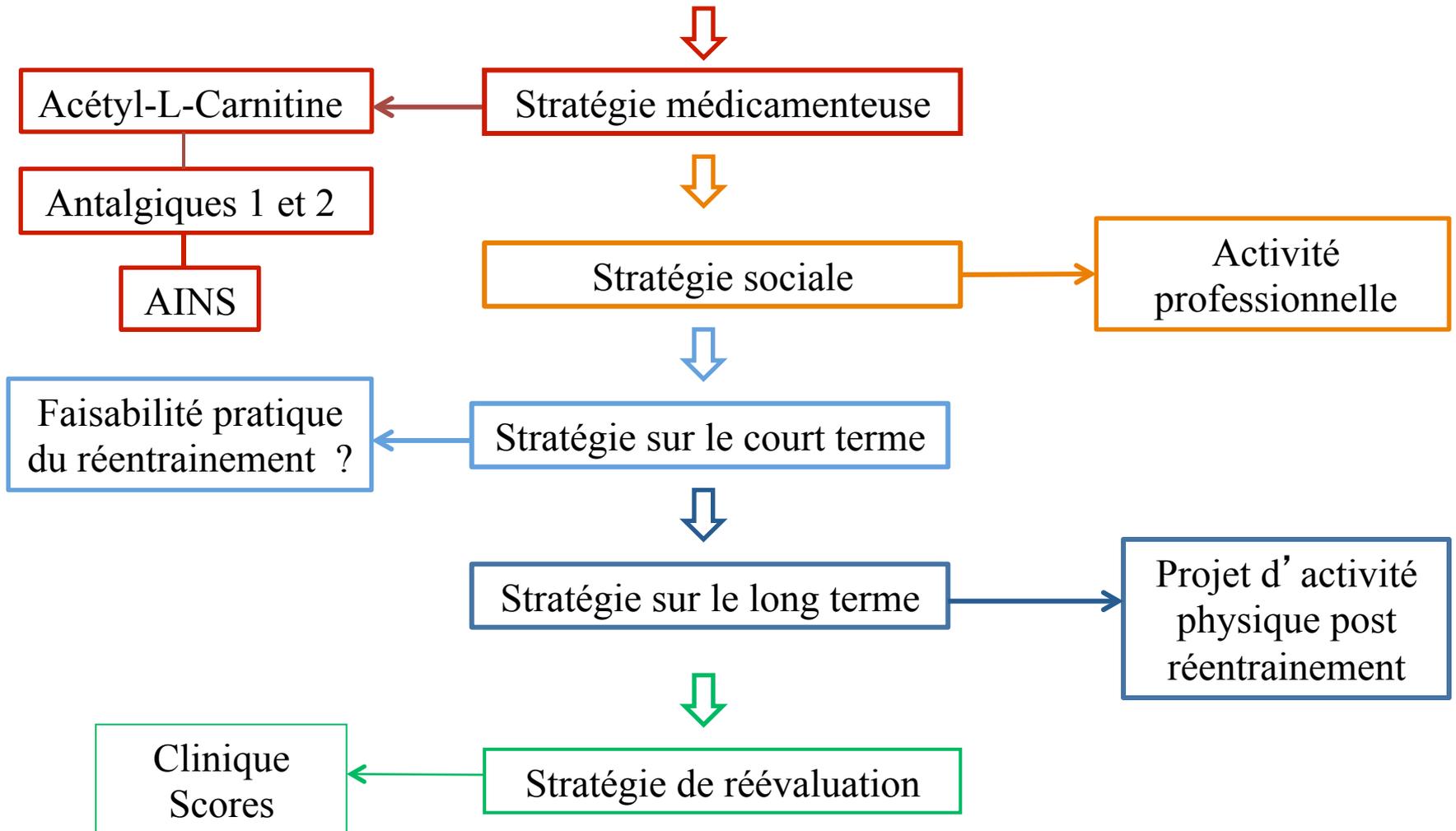


Entrée plus tardive dans la maladie chez les Répondeurs

La pertinence et la significativité clinique de 3 ans de différence d'âge est discutable.

Comment encadrer l'Activité Physique chez un patient fibromyalgique?

Estimation de la condition physique et de la gêne fonctionnelle (FIQ)



Conclusion et enjeux



A VOS MARQUES...
PRETS?
PRESCRIVEZ!

**MERCI DE VOTRE
ATTENTION**

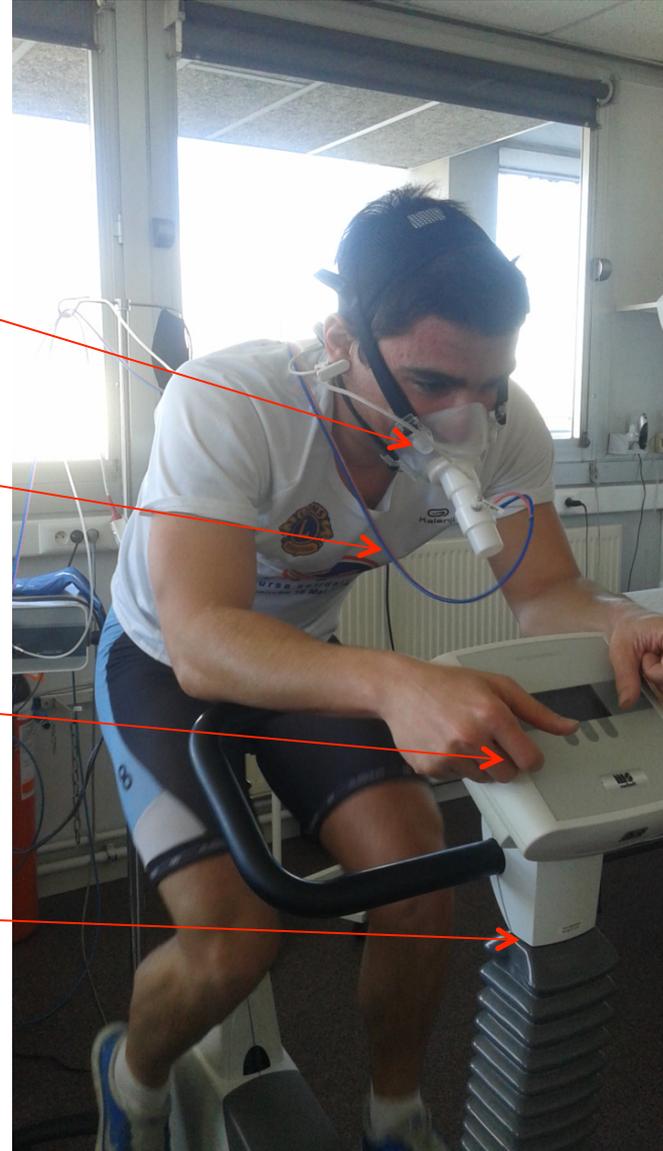
Epreuve d'effort cardio-respiratoire et métabolique incrémentale maximale

Recueil des échanges gazeux

Analyse de l'ECG d'effort
(tracé visualisé en temps réel sur
ordinateur)

Mesure de la lactatémie capillaire
à chaque palier

Ergocycle
(vélo d'appartement)



Travail Aérobie

3. **entraînement aérobie** sur vélo avec surveillance de la fréquence cardiaque :
l'intensité est calculée en fonction du test à l'effort initial réalisé dans le service de médecine du sport afin de rester proche du seuil aérobie.

Ce sont des séances de 45 min selon les modalités suivantes :

- o 2 semaines à 3 séquences de 10 min avec 5 min de repos actif
- o 2 semaines à 3 séquences de 11 min avec 4 min de repos actif
- o 2 semaines à 3 séquences de 12 min avec 3 min de repos actif
- o 2 semaines à 3 séquences de 13 min avec 2 min de repos actif
- o 2 semaines à 3 séquences de 14 min avec 1 min de repos actif
- o 2 semaines à 45 min de travail continu

Pour Mme (M) _____, l'effort devra se situer au premier seuil

lactique soit à _____ W, soit _____ puls/mn.

Il est également possible de faire un entraînement avec un créneau moins monotone, par ex 4mn/1mn :

4 mn en endurance fondamentale au premier seuil lactique (cf ci-dessus) et 1 mn au deuxième seuil lactique,

soit à _____ W, soit _____ puls/mn.

Premier seuil lactique

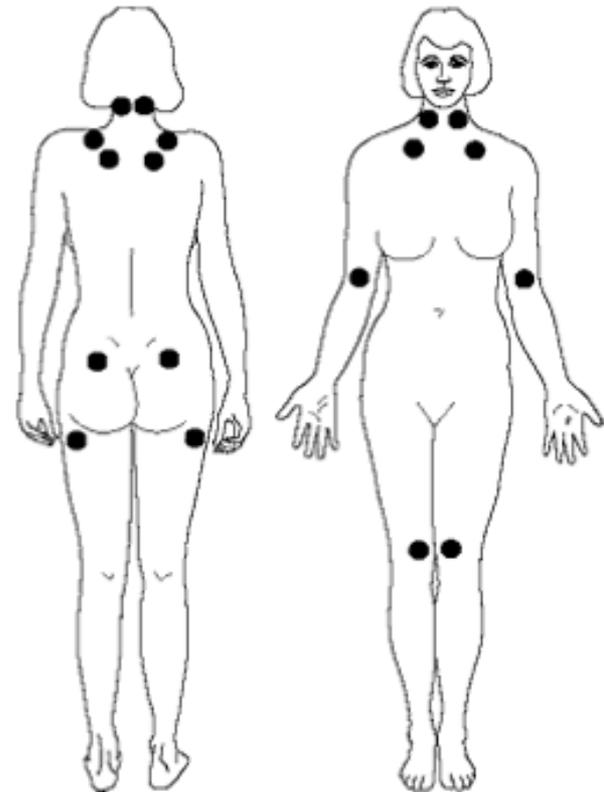
- **Plus grand volume d' O₂ consommé sans production excessive de lactate**
 - ⇔ limiter une accumulation de lactate et une limitation périphérique
 - ⇔ corrélé à une Fréquence Cardiaque au seuil (monitoring)
 - ⇔ Intensité pouvant être maintenue longtemps sur le plan métabolique.
- **Améliorer la filière aérobie**
- **Objectif de l' entraînement:**
obtenir une amélioration de la condition physique dans le registre des activités de la vie quotidienne// bonne tolérance de l' effort.

Critères ACR de 1990

Tableau de **douleur diffuse** depuis plus de **3 mois**

- douleur du côté **gauche** du corps
- douleur du côté **droit** du corps
- douleur au **dessus** de la taille
- douleur en **dessous** de la taille
- de plus, une douleur squelettique **axiale** (colonne cervicale ou paroi antérieure de la colonne dorsale ou lombalgie) doit être présente.

+



Treatment of fibromyalgia syndrome: recommendations of recent evidence-based interdisciplinary guidelines with special emphasis on complementary and alternative therapies..Ablin, J., M. A. Fitzcharles; 2013

Comparison of major positive treatment recommendations of the three guidelines.

	Canada		Germany		Israel	
	Level of evidence	Strength of recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation	Level of evidence	Strength of recommendation
Aerobic exercise	Ia	A	Ia	A	Ia	A
Amitriptyline	Ia	A	Ia	B	Ia	A
Anticonvulsants (gabapentin, pregabalin)	Ia	A	Ia	C	Ia	A
Balneotherapy	No comment		Ia	B	Ia	C
Cognitive-behavioral therapy	Ia	A	Ia	A*	Ia	A
Multicomponent therapy	Ia	A	Ia	A	Ia	A
SNRI (duloxetine, milnacipran)	Ia	A	Ia	B/C**	Ia	A
SSRI	Ia	A	Ia	C	Neither positive nor negative recommendation	
Tramadol	IIa	C	No comment***		IIa	B

*If combined with exercise; **B in case of a comorbid depressive or generalized anxiety disorder; C in case without depressive or generalized anxiety disorder;

***In case of only one RCT with positive results, no recommendation was given.

SNRI: serotonin noradrenaline reuptake inhibitors; SSRI: serotonin reuptake inhibitors; TCA: tricyclic antidepressant.

A: strong recommendation: the intervention should be offered to most of the patients.

B: recommendation: the intervention may be offered to the majority of patients. the intervention may not be offered to a substantial minority of the patients.

C: open recommendation: the intervention can be offered to a minority patients.

EULAR recommendations for the management of fibromyalgia

Recommendation	Level of evidence	Strength
General		
Full understanding of fibromyalgia requires comprehensive assessment of pain, function and psychosocial context. Fibromyalgia should be recognised as a complex and heterogeneous condition where there is abnormal pain processing and other secondary features	IV	D
Optimal treatment requires a multidisciplinary approach with a combination of non-pharmacological and pharmacological treatment modalities tailored according to pain intensity, function, associated features such as depression, fatigue and sleep disturbance in discussion with the patient	IV	D
Non-pharmacological management		
Heated pool treatment with or without exercise is effective in fibromyalgia	Ila	B
Individually tailored exercise programmes, including aerobic exercise and strength training can be beneficial to some patients with fibromyalgia	IIb	C
Cognitive behavioural therapy may be of benefit to some patients with fibromyalgia	IV	D
Other therapies such as relaxation, rehabilitation, physiotherapy and psychological support may be used depending on the needs of the individual patient	IIb	C
Pharmacological management		
Tramadol is recommended for the management of pain in fibromyalgia	Ib	A
Simple analgesics such as paracetamol and other weak opioids can also be considered in the treatment of fibromyalgia. Corticosteroids and strong opioids are not recommended	IV	D
Antidepressants: amitriptyline, fluoxetine, duloxetine, milnacipran, moclobemide and pirlindole, reduce pain and often improve function, therefore they are recommended for the treatment of fibromyalgia	Ib	A
Tropisetron, pramipexole and pregabalin reduce pain and are recommended for the treatment of fibromyalgia	Ib	A

Score de FIQ

ORIGINAL FIBROMYALGIA IMPACT QUESTIONNAIRE (FIQ)

Last name: _____ First name: _____ Age : _____ Today's date : _____
 Duration of FM symptoms (years) : _____ Years since diagnosis of FM : _____

Question 1
Directions: For questions "a" through "k", please check the number that best describes how you did overall for the past week. If you don't normally do something that is asked, place an 'X' in the 'Not Applicable' box.

Were you able to:	Always	Most	Occasionally	Never	Not Applicable
a. Do shopping?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
b. Do laundry with a washer and dryer?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
c. Prepare meals?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
d. Wash dishes / cooking utensils by hand?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
e. Vacuum a rug?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
f. Make beds?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
g. Walk several blocks?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
h. Visit friends or relatives?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
i. Do yard work?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
j. Drive a car?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
k. Climb stairs?	<input type="checkbox"/> _0	<input type="checkbox"/> _1	<input type="checkbox"/> _2	<input type="checkbox"/> _3	<input type="checkbox"/> _4
Sub-total scores (for internal use only)	<input type="checkbox"/>				
Total score (for internal use only)	<input type="checkbox"/>				

2. Of the 7 days in the past week, how many days did you feel good?
_0 _1 _2 _3 _4 _5 _6 _7 **Score**

3. How many days last week did you miss work, including housework, because of fibromyalgia?
_0 _1 _2 _3 _4 _5 _6 _7 **Score**

(Continued)

(Continuation)

Directions: For the remaining items, mark the point on the line that best indicates how you felt overall for the past week.

4. When you worked how much did pain or other symptoms of your fibromyalgia interfere with your ability to do your work, including housework?
 No problem with work | _____ | Great difficulty with work
Score

5. How bad has your pain been?
 No pain | _____ | Very severe pain
Score

6. How tired have you been?
 No tiredness | _____ | Very tired
Score

7. How have you felt when you get up in the morning?
 Awoke well rested | _____ | Awoke very tired
Score

8. How bad has your stiffness been?
 No stiffness | _____ | Very stiff
Score

9. How nervous or anxious have you felt?
 Not anxious | _____ | Very anxious
Score

10. How depressed or blue have you felt?
 Not depressed | _____ | Very depressed
Score

Sub-total
FIQ TOTAL

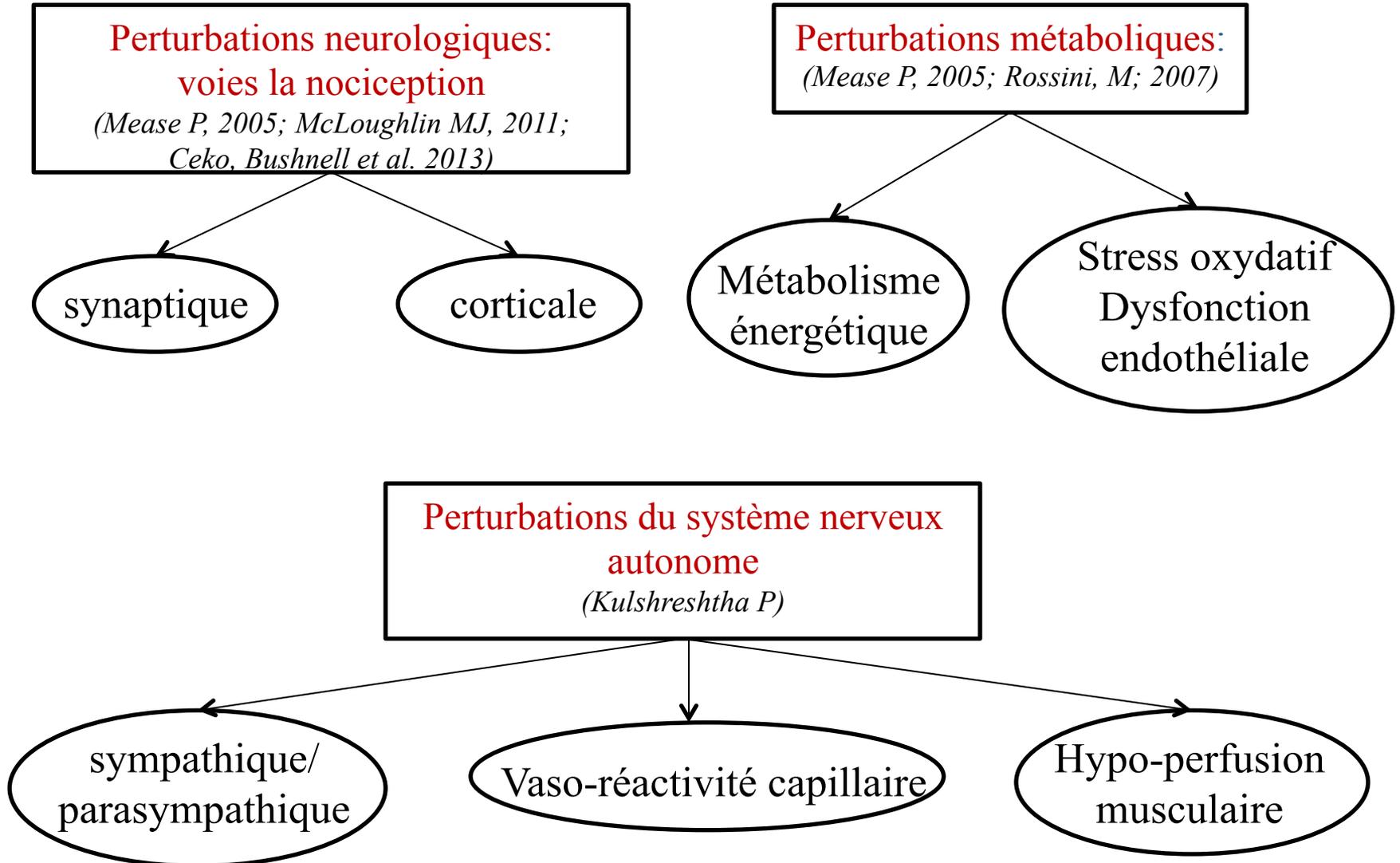
Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review ;Kevin C. Fleming, 2015

Laboratory Studies	Complete blood cell count	Fatigue
	Aspartame aminotransferase and alanine aminotransferase	Fatigue
	Bilirubin	Pruritus
	Hemoglobin A _{1c} and fasting glucose	Fatigue, burning mouth
	Vitamin B ₁ , B ₂ , B ₆ , B ₁₂	Paresthesias, burning mouth
	Vitamin C, ascorbic acid	Burning mouth
	Vitamin D	Pain
	Folate	Burning mouth
	Ferritin	Burning mouth, pruritus
	Thyroid-stimulating hormone	Fatigue, burning mouth
	Testosterone (men)	Fatigue
	Morning cortisol	Fatigue
	Sedimentation rate, C-reactive protein	Arthralgias, myalgias
	Complement, total and C4	Pruritus
	Antinuclear antibody	Burning mouth
	Sjögren syndrome antigen A and B	Burning mouth
	Immunoglobulins A, M, G	Burning mouth, possible immunodysfunction
	Tissue transglutaminase antibodies	Food intolerance, irritable bowel, diarrhea
	Protein electrophoresis	Paresthesias, pruritus
	Heavy metals	Paresthesias
	Metanephrines, serum	Indeterminate spells

Central Sensitization Syndrome and the Initial Evaluation of a Patient with Fibromyalgia: A Review ;Kevin C. Fleming, 2015

Tests	Echocardiogram	Exertional fatigue
	Electromyogram	Paresthesias
	Holter monitor	Palpitations, non-specific dizziness, lightheadedness
	Overnight oximetry	Fatigue
	Spirometry with bronchodilator	Dyspnea
	Tilt table test	Postural orthostatic tachycardia syndrome, chronic fatigue, lightheadedness

Hypothèses Physiopathologiques



PGIC



Répondeurs = 65

1 Enormément améliorée

2 Beaucoup améliorée

3 Un peu améliorée

4 Inchangée

5 Un peu aggravée

6 Beaucoup aggravée

7 Enormément aggravée



109



11

Non Répondeurs=120