



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023 N°176

Efficacité de la prégabaline et de la gabapentine dans les douleurs liées à la fibromyalgie : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés. Evaluation selon la méthode REB

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 14 septembre 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

DUQUENNE Léo
Né le 19/03/1993 à Hanoï (99)

Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON



UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ANNÉE 2023 N°176

Efficacité de la prégabaline et de la gabapentine dans les douleurs liées à la fibromyalgie : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés. Evaluation selon la méthode REB

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le 14 septembre 2023
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par

DUQUENNE Léo
Né le 19/03/1993 à Hanoï (99)

Sous la direction du Professeur Rémy BOUSSAGEON

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTE

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE

Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT



Faculté de médecine Lyon-Est Liste des enseignants 2022/2023

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale.
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d'adulte – Addictologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUCERF	CHRISTIAN	Chirurgie viscérale et digestive
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LACHAUX	ALAIN	Pédiatrie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie
REVEL	DIDIER	Radiologie et imagerie médicale
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie
BERTRAND	YVES	Pédiatrie
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
COTTIN	VINCENT	Pneumologie - Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophthalmologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie

EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.
JULLIEN	DENIS	Dermatologie - Vénérologie
KODJIKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie générale
MERTENS	PATRICK	Anatomie
MORELON	EMMANUEL	Néphrologie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie ; addictologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation
JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie

KROLAK-SALMON	PIERRE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
LEJEUNE	HERVE	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation – Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
ROY	PASCAL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers
Seconde classe

BACCHETTA	JUSTINE	Pédiatrie
BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
CUCHERAT	MICHEL	Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire

LEMOINE	SANDRINE	Physiologie
LESCA	GAETAN	Génétique
LOPEZ	JONATHAN	Biochimie et biologie moléculaire
LUKASZEWICZ-NOGRETTE	ANNE-CLAIRE	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MEWTON	NATHAN	Cardiologie
MEYRONET	DAVID	Anatomie et cytologie pathologiques
MILLON	ANTOINE	Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire
MOHKAM	KAYVAN	Chirurgie viscérale et digestive
MONNEUSE	OLIVIER	Chirurgie viscérale et digestive
NATAF	SERGE	Histologie - Embryologie - Cytogénétique
PIOCHE	MATHIEU	Gastroentérologie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
SAINTIGNY	PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
THIBAUT	HELENE	Cardiologie
VENET	FABIENNE	Immunologie
VOLPE-HAEGELEN	CLAIRE	Neurochirurgie

Professeur des universités

Classe exceptionnelle 1

PERRU	OLIVIER	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
-------	---------	---

Professeur des universités – Médecine Générale

Classe exceptionnelle 1

LETRILLIART	LAURENT
-------------	---------

Professeurs associés de Médecine Générale

FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN	ARAM	Chirurgie orthopédique
CHVETZOFF	GISELE	Médecine palliative
LOMBARD-BOHAS	CATHERINE	Cancérologie

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers

Hors Classe

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie

PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER	PIERRE	Cytologie et histologie
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Cytologie et histologie
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
KOENIG	ALICE	Immunologie
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne - Gériatrie - Addictologie
LILLOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pédiatrie
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VILLANI	AXEL	Dermatologie - Vénérologie

Maitres de conférences

Hors classe

GOFFETTE	JEROME	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
VIGNERON	ARNAUD	Biochimie, biologie

Maitres de conférences

Classe normale

DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maitres de conférences de Médecine Générale

CHANELIERE	MARC
LAMORT-BOUCHE	MARION

Maitres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maitres de conférences associés Autres disciplines

TOURNEBISE	HUBERT	Médecine physique et de réadaptation
------------	--------	--------------------------------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé
DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie - Radiothérapie
ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
LERMUSIAUX	PATRICK	Chirurgie vasculaire
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques

RUDIGOZ	RENE-CHARLES	Gynécologie - Obstétrique
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

Le Serment d'Hippocrate

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans discrimination.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance.

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort.

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

Remerciements

Au Président du Jury,

Monsieur le Professeur LEGA Jean-Christophe,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Je vous remercie pour votre disponibilité et veuillez recevoir l'expression de mon profond respect et ma sincère reconnaissance.

Aux membres du Jury,

A Monsieur le Professeur BOUSSAGEON Rémy,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre implication, votre patience et votre disponibilité. Vous m'avez initié à la recherche, veuillez trouver dans ce travail le témoignage de ma toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur FARGE Thierry,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Je vous remercie pour votre disponibilité, veuillez recevoir l'expression de toute ma reconnaissance.

A Madame le Dr MAZEN Marie-Agnès,

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury. Merci pour l'intérêt que vous avez porté à mon travail, qui est le témoignage de toute ma reconnaissance.

A mes Maîtres de stage ambulatoire de médecine générale,

De Charlieu à Tain l'Hermitage, je vous remercie pour votre pédagogie et de m'avoir initié à la médecine rurale. Cela m'a fait progresser en tant qu'humain et soignant.

Aux Médecins du service des Urgences adultes de Villefranche-sur-Saône,

Merci de m'avoir accueilli dans votre équipe, cela me permet de progresser et de travailler en équipe dans une ambiance conviviale. Merci pour votre bienveillance.

A ma famille,

Je remercie mes parents de m'avoir permis de poursuivre cette carrière médicale, et de votre soutien inconditionnel. Je me suis inspiré de vos parcours, et je ne le regrette pas.

Merci Jade pour ta patience, ta franchise et j'espère que nous passerons d'autres moments privilégiés dans le futur.

A mes grands-parents, merci pour votre bienveillance.

A Pierre-Olivier, Sylvaine, Max et Maléna, merci pour votre chaleureux accueil Lyonnais. Max, ton tour approche, je serai présent.

A mes co-internes,

A Nicolas, Eric, merci pour ces stages de qualité dans la Drôme. La pédiatrie et l'entretien des piscines n'ont plus de secrets. Je me souviendrai de ces journées de recherches, avec Loïc en chef cuisinier.

A Mika, Greg, Antoine, Alexandra, Victoria, et les autres porteurs de Cortez de Romans. Merci pour votre bonne humeur.

Aux voisins Stéphanois Sarah, Pierre-Antoine, Elise, Matthieu et les autres, merci pour ce semestre à la Villa. Nous avons affronté le COVID ensemble, j'en garde un excellent souvenir.

A l'équipe de gériatrie d'HEH, Paul, Clara, Baudouin, Bérénice, nous avons fait preuve de solidarité. Merci pour ce semestre sportif.

A mes amis,

Aux 6 du Fond, merci pour votre soutien indéfectible. Manon, binôme royal, rendez-vous en Martinique ou à Jenlain City. Louise, notre amitié durera encore 60 ans. Romane, merci d'être notre guide tunisienne. Camille, mon guide du Nord. Lucie, merci pour ta sérénité.

Adrien, merci pour ces années de Conservatoire et de permanence bien rentabilisée. Voyageur des temps modernes, on se retrouvera en Mongolie.

A Camille, Gautier, Pierre-Louis, Joseph, Apolline, Florian, l'Illustration restera légendaire.

Pierre-Luc, l'Italien. Merci pour tes choix musicaux, et la découverte de Dunkerque.

Amin, le Secondaire fut glorieux. A bientôt au Tennis.

Antoine, la P1 a été presque facile grâce à toi. Nous nous verrons au Lac.

Les Zgougou : Jad, Charles-Hugo, Benoit et les autres, il y aura un Petit Paris bis prochainement.

Liste des abréviations

ACR : American College of Rheumatology

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CB : Charles Bonnenfant

CG : Chloé Giaumé

CJ : Critère de Jugement

ECR : Essai Clinique Randomisé

ELL : Éric Lacaze-Labarrere

EVA : Échelle Visuelle Analogique

GRADE: Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

IC : Intervalle de Confiance

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

ITT : Intention de Traiter

LD : Léo Duquenne

MeSH: Medical Subject Headings

NJ: Nicolas Josserand

NRS : Numerical Rating Scale

REB : Reconstruire l'Evidence Base

RR : Risque Relatif

Table des Matières

I.	<u>Introduction</u>	3
	A. Rationnel	3
	B. Objectif	4
II.	<u>Matériel et méthode</u>	4
	A. Protocole et enregistrement	4
	B. Critères d'éligibilité	4
	C. Sources d'informations et méthodes de recherche	5
	D. Risque de biais	6
	E. Multiplicité des tests statistiques	6
	F. Quantification et synthèse des résultats	6
	G. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve	7
III.	<u>Résultats</u>	7
	A. Sélection des études	7
	B. Caractéristiques des études sélectionnées	7
	C. Résultats des études et risque de biais	8
	D. Evaluation selon la méthode REB	10
	E. Evaluation selon GRADE	11
IV.	<u>Discussion</u>	11
	A. Interprétation générale des résultats et limitations de la revue	11
	B. Confrontation à la littérature	12
	C. Implications pratiques et pour la recherche	12
V.	<u>Bibliographie</u>	18
VI.	<u>Annexes</u>	21

I. Introduction

A. Rationnel

La douleur chronique est une douleur persistante ou qui se reproduit pendant plus de 3 mois, dont les conséquences sont multiples, tant physiques, psychologiques, sociales que professionnelles.(1) Parmi les étiologies de douleur chronique existe la fibromyalgie, reconnue par l'Organisation Mondiale de la Santé depuis 1990 en tant que syndrome rhumatismal, et plus récemment comme entité entière.

Le diagnostic est confirmé grâce aux critères de l'*American College of Rheumatology* (ACR)(2). Ce syndrome associe des douleurs chroniques d'intensité modérées à intenses avec une sensibilité à la pression, une asthénie, et parfois des troubles du sommeil et cognitifs.

En France, l'INSERM estime à 1.6% la prévalence de la pathologie fibromyalgie, avec une prédominance féminine et un pic d'incidence situé vers 50 ans, soit plus d'un million de patients. La prise en charge douloureuse chez ces patients est un enjeu de santé publique important, afin d'améliorer leur qualité de vie.(3)

En 2015, l'*European League Against Rheumatism* préconise l'éducation thérapeutique associée à de l'exercice physique personnalisé à visée antalgique. Chez des patients insuffisamment soulagés, des traitements antidépresseurs comme la duloxétine, ou des anticonvulsivants comme la gabapentine ou prégabaline peuvent être proposés.(4)

La prégabaline et la gabapentine sont des anticonvulsivants, classés en alpha2-ligands. Ces molécules renforcent l'action inhibitrice du GABA et réduisent l'excitabilité au niveau de la membrane neuronale.(5)(6) Elles ont néanmoins des effets indésirables fréquents parmi lesquels prédominent des troubles neuropsychiques, cardiovasculaires, digestifs et parfois cutanés.(7)

En 2016, une méta-analyse étudiant l'efficacité antalgique de la prégabaline dans la fibromyalgie a été réalisée et comportait 8 essais contrôlés randomisés comparant la prégabaline à un placebo. Les résultats obtenus étaient en faveur de la prégabaline avec une amélioration importante de la douleur > 50% chez 24% des patients, en dépit d'effets indésirables en accord avec les précédentes études réalisées.(8)

Dans ce contexte, nous nous sommes intéressés à l'efficacité de ces deux molécules afin d'établir s'il existe un réel intérêt médical à leur prescription dans cette indication.

B. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité de la prégabaline ou de la gabapentine dans les douleurs liées à la fibromyalgie chez l'adulte par une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Cette étude s'inscrit dans le projet REB : Reconstruire l'Evidence Based.(9)

II. Matériel et méthode

A. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré en septembre 2022 sur la plateforme PROSPERO sous le numéro suivant CRD42022359517 dont le titre est : « Clinical efficacy of Pregabalin and Gabapentin in pain : a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials » et disponible à l'adresse suivante :

<https://www.crd.york.ac.uk/prospero/#recordDetails>

Il a été réalisé un amendement au protocole durant l'étude visant à retirer les « douleurs chroniques non neuropathiques » de la recherche, devant la disparité des étiologies étudiées sans physiopathologie commune.

Nous avons suivi les recommandations PRISMA 2020 pour la rédaction.(10)(11)

Un second amendement au protocole a été réalisé, faisant réaliser une nouvelle analyse comparative afin d'évaluer l'impact de la levée de l'insu.(12)(13)(14)

B. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité des études cibles pour cette revue systématique de la littérature ont été les suivants :

- Essais cliniques randomisés
- Population de patients adultes atteints de fibromyalgie
- Évaluant l'efficacité de la prégabaline ou de la gabapentine sur les douleurs liées à la fibromyalgie contrôlée contre placebo

- Rédaction en anglais ou en français

Il n'y a pas eu de restriction concernant l'année de publication de l'étude, la posologie ou la durée de traitement. En revanche, les autres neuropathies douloureuses étaient exclues.

C. Sources d'informations et méthodes de recherche

La recherche des études éligibles a été réalisée dans les principales bases de données bibliographiques médicales par 5 cinq chercheurs (LD, NJ, ELL, CB, CG) par une double lecture, réalisée de façon indépendante avec une relecture commune :

- MEDLINE (PubMed)
- Embase
- CENTRAL (Cochrane Central Register of Controlled Trials)
- ClinicalTrials.gov

Les études absentes des bases de données choisies, mais disponibles dans les méta-analyses issues de la recherche systématique, et satisfaisant les critères d'éligibilité ont été incluses.

La recherche bibliographique s'est déroulée de septembre 2022 jusqu'au 19 octobre 2022.

Les mots-clefs MeSH employés pour la recherche bibliographique étaient « Pregabalin* OR Gabapentin* AND Pain » ainsi que les épo- et hyponymes en lien. Le filtre « randomized controlled trial » a également été utilisé pour le MEDLINE.

Le résultat issu de la recherche bibliographique a été téléchargé grâce au logiciel ZOTERO®, à partir duquel les doublons ont pu être retirés après identification.

Les cinq chercheurs ont passé en revue l'ensemble des titres et résumés des études disponibles. Ensuite, les textes intégraux ont été récupérés puis analysés par le même binôme de chercheurs, afin de les examiner pour inclusion. En cas de désaccord, un troisième intervenant était alors sollicité.

Pour chaque étude, les données suivantes ont été récupérés par trois chercheurs (LD, NJ et ELL) en binôme :

Titre, auteur, année et journal de parution / Nombre de patients randomisés, critères d'inclusion et exclusion, traitements autorisés / Posologie d'étude de la molécule et caractéristique de l'intervention, période d'étude et durée de suivi / Résultats sur les critères de jugement d'intérêt / Sources de financement, déclaration d'intérêt et protocoles.

D. Risque de biais

Le risque de biais global des études incluses a été évalué avec l'outil méthodologique *Risk of Bias 2* (RoB2)(15). L'évaluation a été réalisée de façon indépendante par deux chercheurs du trinôme LD, NJ, ELL. En cas de désaccord, le troisième chercheur était sollicité afin d'obtenir un consensus. Cinq domaines de biais ont été analysés, avec une caractérisation du risque par domaine (Low, Some concerns, High).

Lors de la première analyse, l'insu était considéré à risque lorsque les effets secondaires dépassaient 25% dans le groupe étudié et/ou étaient 2 fois plus fréquent entre les groupes. La seconde analyse n'a pas tenu compte la levée de l'insu.(16)(17)(18)

E. Multiplicité des tests statistiques

Concernant les études ayant plusieurs critères de jugement, il a été recherché l'existence d'une méthode de contrôle du risque lié à la multiplicité des tests statistiques (méthode de Bonferroni-Holm, test hiérarchisés « closed test procedure », etc.).(19)

En cas d'ajustement, si le critère était pré-spécifié dans le protocole ou la méthode de l'essai, les résultats étaient considérés « confirmatoires » et dans le cas contraire « exploratoires » devant un risque élevé de faux positif par inflation du risque α .

F. Quantification et synthèse des résultats

Le critère de jugement évalué était l'amélioration de la douleur.

L'analyse quantitative des données par méta-analyse a été faite pour ce critère continu.

Une synthèse quantitative des études incluses a été réalisée, rendue possible à l'aide du logiciel Review Manager version 5.4 (RevMan®) selon le guide Cochrane lorsque les données étaient disponibles.(20)

Les résultats étaient présentés le plus souvent avec les valeurs de la moyenne (M) et de l'écart-type (SD) post-traitement par groupe.

Lorsque les résultats n'étaient pas exploitables (*par exemple, rendu sous forme graphique*), les revues préexistantes étaient interrogées afin d'obtenir des résultats compatibles pour l'analyse par méta-analyse.

Pour chaque étude incluse, les résultats ont été extraits et exprimés en différence de moyenne (MD) avec un intervalle de confiance fixé à 95% (IC95). La signification statistique a été fixée pour un risque

alpha à 5% ($\alpha = 0,05$). Lorsque cela était possible, nous avons utilisé préférentiellement les résultats des analyses en intention de traiter (ITT).

L'hétérogénéité des résultats des différentes études a été évaluée par l'indicateur I^2 .

L'hétérogénéité a été considérée importante lorsque supérieure à 50% mais également selon la direction du résultat global. L'hypothèse d'une hétérogénéité importante des études a été émise dès le départ et l'analyse statistique a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire. Il n'y a pas eu d'analyse en sous-groupe conformément au protocole.

G. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

Le niveau de preuve des résultats a été évalué selon deux méthodes : REB et GRADE (*Grading of Recommendations Assessment Development and Evaluation*).⁽²¹⁾

La méthode REB comprend quatre niveaux (Preuve solide / Preuve à confirmer / Signal / Absence de preuve) et tient compte du caractère confirmatoire ou exploratoire des critères de jugement (CJ), du risque de biais des ECR, de l'hétérogénéité des résultats ainsi que du risque de biais de publication.⁽⁹⁾⁽²²⁾

Un CJ est dit « confirmatoire » s'il est pré spécifié dans le protocole (ou la méthode) et protégé du risque α (erreur de type 1) c'est-à-dire après prise en compte de la multiplicité des tests statistiques. Le CJ est dit « exploratoire » dans le cas contraire et doit être confirmé dans un futur ECR.

III. Résultats

A. Sélection des études

Le diagramme de flux est présenté ci-dessous et résume la sélection des essais. (*Figure 1*)

Au total 9 articles ont été inclus dans l'analyse qualitative et 4 dans la méta-analyse.

Huit pour la prégabaline : *Arnold 2008 (23)*, *Crofford 2005 (24)*, *Crofford 2008 (25)*, *Mease 2008 (26)*, *Ohta 2012 (27)*, *Pauer 2011 (28)*, *Roth 2012 (29)*, *Zhang 2021 (30)*.

Un pour la gabapentine : *Arnold 2007 (31)*.

B. Caractéristiques des études sélectionnées

Les principales informations des études incluses sont regroupées et présentées dans les *Tableaux 2 et 3*. En annexe sont présentés les caractéristiques détaillées des études (*Annexes : Tableau 7*).

Les 9 études étaient des essais contrôlés contre placebo, randomisés avec au moins une période de double-aveugle. Un seul essai était en cross-over (*Roth 2012(29)*), les 8 autres étaient en groupes parallèles.

Ces études comprenaient 2880 patients pour la prégabaline et 75 pour la gabapentine, avec une période évaluée allant de 8 semaines à 24 semaines.

Le critère de jugement était principalement la douleur évaluée par la *Numerical Rating Scale (NRS)* recueillie dans un journal de bord (sauf pour les études de *Crofford 2008(25)* et *Roth 2012(29)*).

Toutes les études analysées notifient un support ou financement par le laboratoire pharmaceutique Pfizer.

C. Résultats des études et risque de biais :

Les résultats pour la prégabaline sont synthétisés dans le *Tableau 1*.

Le risque de biais global des études a été évalué par l'outil RoB2 (*Figures 2 et 3*) dont le détail est en annexes (*Annexes – Tableaux 8*).

i. Prégabaline :

Les résultats étaient fréquemment en faveur du bras actif avec une différence d'amélioration de la douleur en EVA allant de -0.23 à -1.00, bien que les valeurs *p* et intervalles de confiance n'étaient pas toujours significatifs.

Tableau 1 : Résultats des études sur la prégabaline pour la douleur :

Etudes - prégabaline		Douleur en fin d'essai en NRS :		Différence de traitement :	P, IC :
		Prégabaline	Placebo		
Arnold 2008	300mg	4,93	5,64	-0,71	p = 0,0009 IC [-1,13 ; -0,29]
	450mg	4,66		-0,98	p < 0,0001 IC [-1,40 ; -0,57]
	600mg	4,64		-1,00	p < 0,0001 IC [-1,41 ; -0,59]
Crofford 2005	150mg	5,74	5,88	- 0,14	p et IC non disponibles
	300mg	5,47		- 0 41	

	450mg	4,94		- 0,94	p < 0,001 IC non donné
Crofford 2008 <i>LTR*</i>		61%	32%		p < 0,0001 Pas d'IC
Mease 2008	300mg	5,26	5,70	- 0,43	p = 0.0449 pas d'IC
	450mg	5,23		- 0,47	p = 0.0449 pas d'IC
	600mg	5,04		- 0,66	p = 0.0070 pas d'IC
Ohta 2012		4,95±0,15	5,36±0,15	-0,41	p = 0,0238 IC [-0,81 ; -0,00]
Pauer 2011	300mg	5,59	5,92	-0,33	p = 0,1694 IC non donné
	450mg	5,36		-0,56	p = 0,0132 IC non donné
	600mg	5,69		-0,23	p = 0,2361 IC non donné
Roth 2012		4,98	5,50**	-0,52	p = 0,0084 IC [-0,90 ; -0,14]
Zhang 2021		-2,01 (0,15)	-1,28 (0,15)	-0,73 (0,19)	p = 0,0001 IC [-1,10 ; -0,36]

* *LTR* : Lost of Therapeutic Response

** Résultats approximatifs, issus des graphiques des études

Quatre essais sont à faible risque de biais global : *Crofford 2005(24)*, *Crofford 2008(25)*, *Ohta 2012(27)*, *Pauer 2011(28)*.

Trois essais sont à haut risque de biais global : *Arnold 2008(23)*, *Mease 2008(26)*, et *Zhang 2021(30)*. *Roth 2012(29)* présente un risque de biais intermédiaire.

Une première méta-analyse a été possible sur deux des quatre ECR à bas risque de biais global : *Ohta 2012* et *Pauer 2011*. Le résultat obtenu sur 1233 patients montre une différence moyenne significative en faveur de la prégabaline versus placebo avec – 0,38 en NRS avec un IC [- 0,51 ; - 0,26] et un p < 0,00001. L'hétérogénéité statistique est forte avec $I^2= 98\%$. (*Figure 4*)

La seconde analyse ne prenant pas en compte la levée d'insu fait intégrer trois études supplémentaires (23,26,30) selon REB. La méta-analyse réalisée alors sur quatre études comprend 2312 participants et le résultat montre également une différence en faveur de la prégabaline avec -0,61 en NRS et un IC [-0,80 ; 0,43] et un $p < 0,00001$. L'hétérogénéité statistique reste forte ($I^2=99\%$) (Annexes - Figure 5).

L'analyse selon GRADE, possible sur 4 des 8 ECR soit 2312 participants et retrouve une différence moyenne significative en faveur de la prégabaline versus placebo de -0,61 avec un IC à [-0,80 ; -0,43] et $p < 0,00001$. L'hétérogénéité statistique est importante avec $I^2 = 99\%$. (Annexes - Figure 5)

L'analyse des effets secondaires considérés sérieux (complication grave ou motivant une sortie des études) retrouve un *Risk Ratio* à 2.07 avec un IC à [1,70 ; 2,52] en défaveur de la prégabaline. (Annexes - Figure 6)

ii. Gabapentine :

Un essai a été retenu (Arnold 2007(31)) et retrouve un résultat en faveur de la gabapentine avec une douleur en fin d'étude de 3,2 pour la gabapentine contre 4,6 pour le placebo en NRS (soit une différence de traitement de -0,92 avec $p = 0,015$ et IC [-1,75 ; -0,71].)

L'essai est à bas risque de biais global.

Il n'a pas pu être réalisé de méta-analyse.

D. Evaluation selon la méthode REB :

Pour la prégabaline, parmi les quatre essais à bas risque de biais, les ECR de Crofford 2005, Ohta 2012 et Pauer 2011 sont confirmatoires.(24,27,28)

Crofford 2008(25) est considéré exploratoire car le CJP mesure le temps de perte de l'effet thérapeutique et le questionnaire de mesure de l'impact de la fibromyalgie (FIQ) ne permet pas l'analyse quantitative de la douleur.

Selon la méthode REB, il est conclu en une preuve solide de l'efficacité de la prégabaline comparée au placebo dans le cadre des douleurs liées à la fibromyalgie. (Annexes - Tableau 4)

La seconde analyse ne modifie pas la conclusion et le gain sur l'amélioration des douleurs n'est pas davantage pertinent en pratique clinique.(32)

Pour la gabapentine, l'essai d'Arnold 2007 (31) est à bas risque de biais global. En l'absence d'une méta-analyse réalisable, la méthode REB conclut en un « signal de preuve » de l'efficacité de la gabapentine contre placebo dans les douleurs liées à la fibromyalgie. (*Annexes -Tableau 5*)

E. Evaluation selon GRADE :

D'après la méthode d'évaluation GRADE, le niveau de preuve de l'efficacité apportée par la prégabaline sur la douleur liée à la fibromyalgie est de faible qualité. (*Annexes - Figure 7*)

Quatre ECR comportent au moins un domaine à risque de biais et la plupart évaluent l'évolution de la douleur. L'hétérogénéité statistique est forte à 99%.

Le nombre de participants est suffisant et l'intervalle de confiance adapté. Il n'est pas retenu de biais de publication. Par ailleurs, il n'est pas alloué de point supplémentaire.

Concernant la gabapentine, GRADE conclut à un niveau de preuve de l'efficacité sur la douleur liée à la fibromyalgie de qualité moyenne.

Il est analysé un ECR à faible risque de biais, faisant retenir une imprécision modérée devant l'effectif jugé insuffisant. Il n'est pas retenu de biais de publication ni ajouté de point supplémentaire.

(*Annexes - Figure 8*)

IV. Discussion

A. Interprétation générale des résultats et limitations de la revue :

Au total, 9 essais ont été analysés et 4 ont inclus pour méta-analyse, représentant 2312 participants pour la prégabaline, pour évaluer l'amélioration de la douleur liée à la fibromyalgie.

Un seul essai a été retenu pour la gabapentine ne permettant pas la réalisation d'une méta-analyse.

Pour la prégabaline, quatre ECR (24,25,27,28) étaient à faible risque de biais et trois d'entre eux confirmatoires sur le critère de jugement de l'amélioration des douleurs liées à la fibromyalgie.

La conclusion est celle d'une preuve solide de l'efficacité de la prégabaline dans cette indication selon REB, tandis que GRADE retrouve un niveau de preuve faible.

Pour la gabapentine, l'ECR d'Arnold étant à faible risque de biais global et confirmatoire sur le CJ étudié, la conclusion selon REB est celle d'un « signal de preuve » tandis que GRADE retrouve un niveau de preuve modéré.

Les limitations de cette revue comprennent des données inexploitable pour certaines études (par exemple faute de SD disponible) et une durée de suivi courte à moyenne des patients traités dans les essais analysés (en moyenne 13 semaines de suivi).

De plus les doses utilisées sont variables et l'augmentation de celles-ci parfois rapides contrairement aux recommandations de bonnes pratiques préconisées en France pouvant rendre l'application en pratique clinique complexe.

A noter que la fréquence des effets indésirables plus fréquents pour les α 2-ligands posait la question de la levée de l'insu.(33) Les résultats de la seconde analyse retrouvent un impact d'effet faible pour ce domaine de biais.

Enfin, contrairement au ROB1, l'analyse du risque de biais par l'outil ROB2 ne prend pas en compte un autre domaine potentiel de biais, à savoir le financement des études. Or toutes les études analysées dans cette revue sont sponsorisées par le laboratoire pharmaceutique Pfizer® qui a fait l'objet de procès pour avoir encouragé une prescription hors AMM en parallèle de la manipulation d'essais cliniques.(34)

B. Confrontation à la littérature :

Les résultats sont conformes à la dernière méta-analyse Cochrane traitant du sujet (8), bien que S. Derry ait évalué l'efficacité de la prégabaline de façon dichotomique (> 30% ou 50% d'amélioration de la douleur) tandis qu'il a été décidé ici d'évaluer la douleur selon une variable quantitative.

C. Implications pratiques et pour la recherche :

Les résultats de cette revue suggèrent un faible intérêt à prescrire ces molécules dans la prise en charge antalgique de la fibromyalgie en raison d'une preuve démontrée à l'effet limité.

La pertinence dans le soulagement de la douleur est discutable avec une amélioration inférieure ou égale à 1/10 selon l'échelle NRS.

Par ailleurs, les autres analyses réalisées retrouvent un sur-risque d'effets secondaires sérieux pour la prégabaline versus placebo, faisant sortir les patients des différentes études.

Les essais disponibles étant réalisés sur des durées courtes au regard d'une pathologie chronique il faudrait envisager des ECR de plus longue durée afin d'établir une meilleure preuve scientifique de l'efficacité de ces molécules dans les douleurs liées à la fibromyalgie.

Il serait pertinent de réaliser des essais comprenant un placebo actif qui auraient des effets indésirables similaires au bras actif pour se soustraire du risque de levée de l'insu, et ce d'autant que les effets indésirables typiques sont fréquents pour cette classe thérapeutique.(35)(36)

Compte tenu des recommandations actuelles en France qui préconisent l'utilisation en première intention de prises en charge non médicamenteuses dans les douleurs liées à la fibromyalgie, il pourrait être intéressant d'envisager un modèle d'essai évaluant l'efficacité des α 2-ligands versus thérapeutiques alternatives non médicamenteuses.

Figure 1 : Diagramme de flux

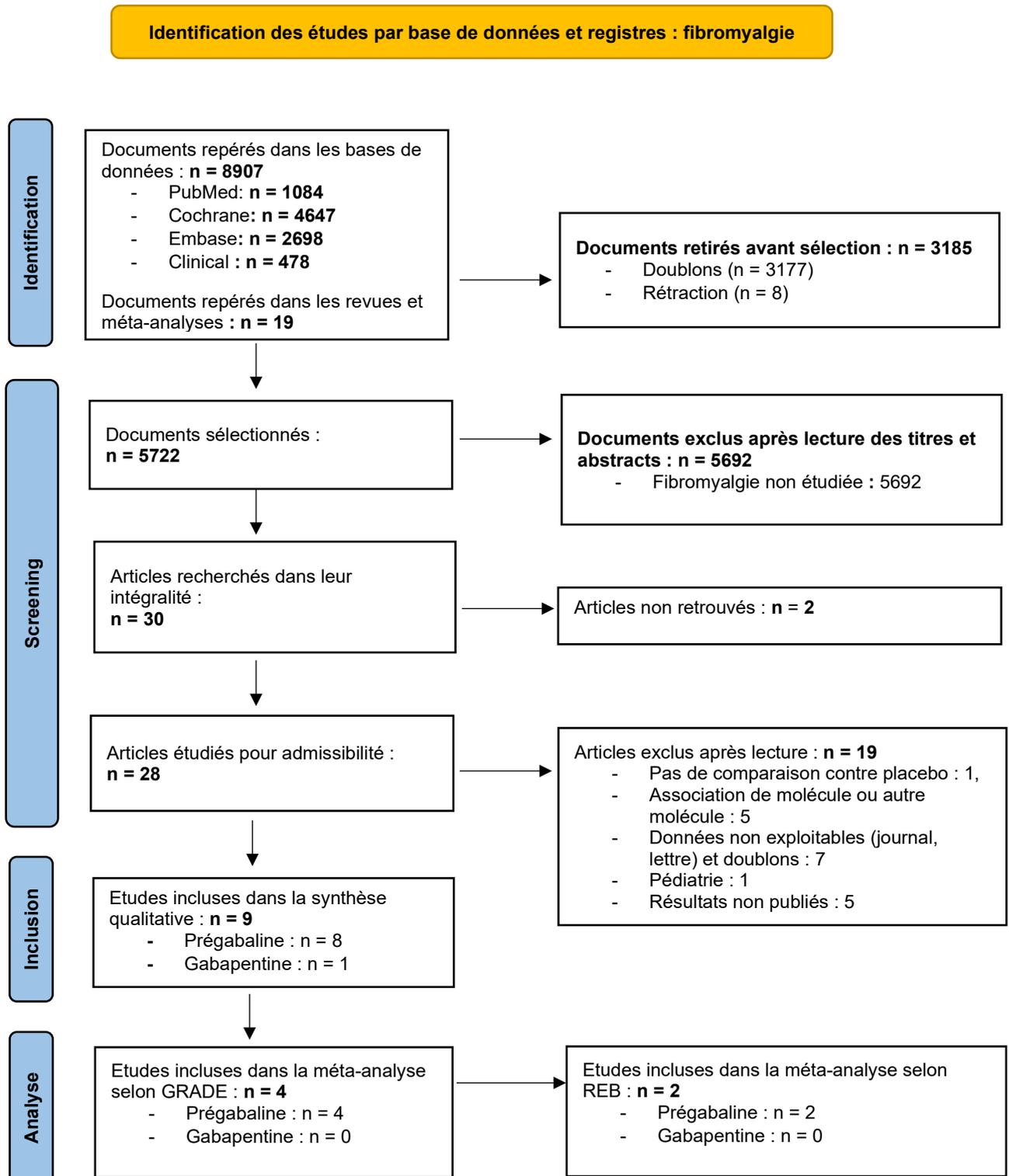


Tableau 2 : Caractéristiques des études incluses - Prégabaline

Premier auteur	Année	Pays	Revue	Design	Nombre participants	Posologie	CJ	Suivi
Arnold	2008	Etats-Unis	Journal of Pain	Parallèle	745	300 à 600mg/j	NRS	14 S
Crofford	2005	Etats-Unis	Arthritis and Rheumatism	Parallèle	529	150 à 450 mg/j	NRS	8 S
Crofford	2008	Etats-Unis	PAIN	Parallèle	566	300 à 600 mg/j	LOTR	26 S
Mease	2008	Etats-Unis	Journal of Rheumatology	Parallèle	748	300 à 600 mg/j	NRS	13 S
Ohta	2012	Japon	Arthritis Research and Therapy	Parallèle	501	300 à 450 mg/j	NRS	12 S
Pauer	2011	Europe, *	Journal of Rheumatology	Parallèle	736	300, 450, 600 mg/j	NRS	14 S
Roth	2012	Etats-Unis, Canada, Allemagne	Arthritis Care and Research	Crossover	206	300 à 450 mg/j	IVRS	2x 4 S
Zhang	2021	Chine	Journal of Pain Research	Parallèle	247	300 à 450 mg/j	NRS	14 S

* : Australie, Canada, Inde, Corée du Sud, Mexique, Venezuela

S: semaine

LOTR: Lost of Therapeutic Response

Tableau 3 : Caractéristiques des études incluses – Gabapentine :

Premier auteur	Année	Pays	Revue	Design	Nombre participants	Posologie	CJ	Suivi
Arnold	2007	Etats-Unis	Arthritis and Rheumatism	Parallèle	150	1200 à 2400 mg/j	BPI score	12 S

BPI : Brief Pain Inventory average pain severity score

Figure 2 : Résumé RoB2 des critères de jugement des études sur la prégabaline

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Arnold 2008	+	-	+	+	+	-
Crofford 2005	+	+	+	+	+	+
Crofford 2008	+	+	+	+	+	+
Mease 2008	+	-	+	-	+	-
Ohta 2012	+	+	+	+	+	+
Pauer 2011	+	+	+	+	+	+
Zhang 2021	+	+	+	-	+	-

	<u>D1</u>	<u>DS</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Roth 2012	+	+	!	+	+	+	!

Figure 3 : Résumé RoB2 des critères de jugement des études sur la gabapentine

	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>
Arnold 2007	+	+	+	+	+	+

Figure 4 : Méta-analyse sur le critère de la douleur selon REB pour la prégabaline :

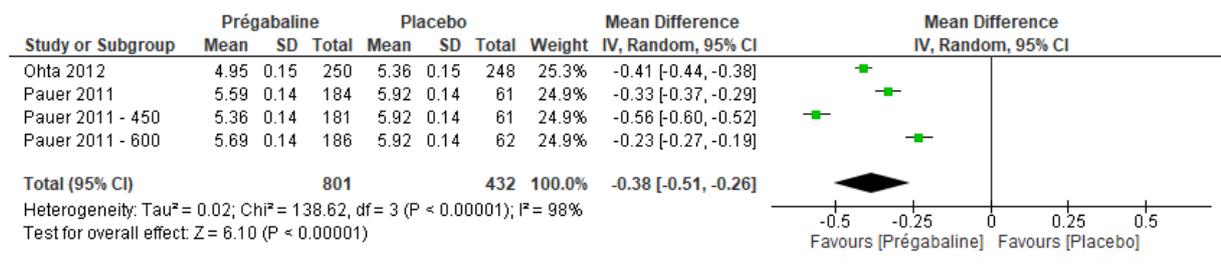
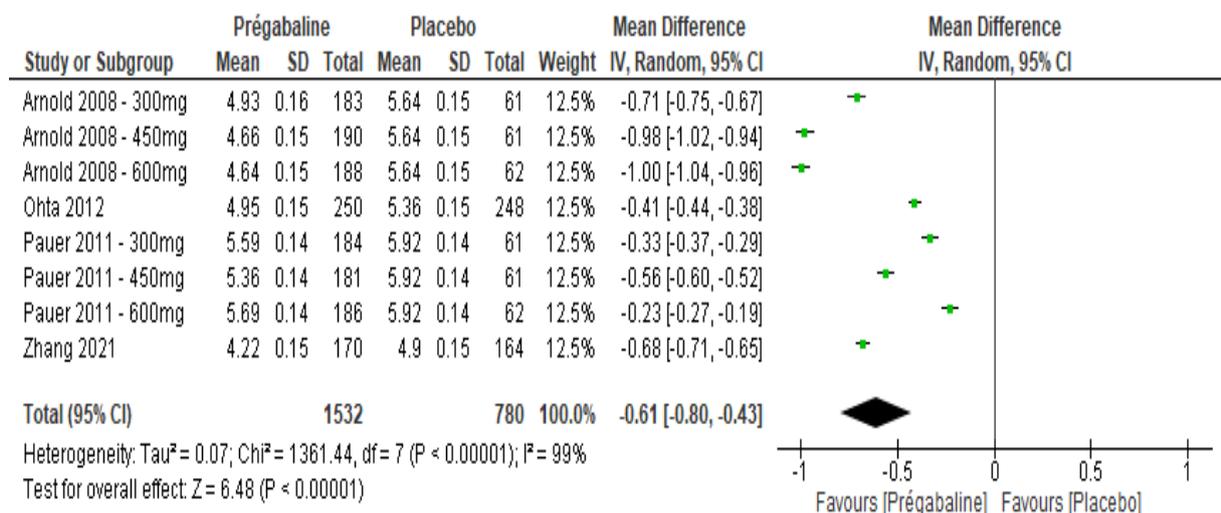
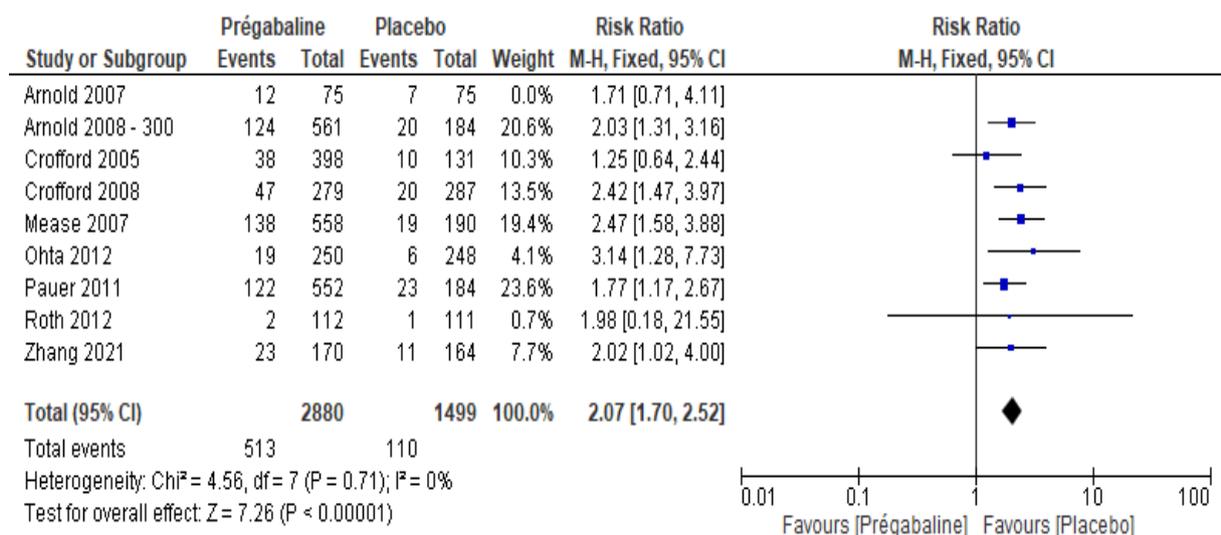


Figure 5 : Méta-analyse sur le critère de la douleur selon GRADE pour la prégabaline :



A noter : Les mêmes résultats sont retrouvés pour la méta-analyse selon REB pour la prégabaline sans levée de l'insu

Figure 6 : Synthèse des effets secondaires sérieux pour la prégabaline :



V. Bibliographie

1. Haute Autorité de Santé [Internet]. Un nouveau parcours de santé pour la personne présentant une douleur chronique. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3412606/fr/un-nouveau-parcours-de-sante-pour-la-personne-presentant-une-douleur-chronique
2. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
3. Inserm [Internet]. Fibromyalgie (2020) · Inserm, La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/expertise-collective/fibromyalgie/>
4. Macfarlane GJ, Kronisch C, Dean LE, Atzeni F, Häuser W, Fluß E, et al. EULAR revised recommendations for the management of fibromyalgia. *Ann Rheum Dis.* 1 févr 2017;76(2):318-28.
5. CT-15567_NEURONTIN_PIS_AVIS2_CT15567.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-15567_NEURONTIN_PIS_AVIS2_CT15567.pdf
6. Gabapentine [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/gabapentine>
7. Pregabaline [Internet]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/pregabaline>
8. Derry S, Cording M, Wiffen PJ, Law S, Phillips T, Moore RA. Pregabalin for pain in fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cité 20 août 2023];2019(9). Disponible sur: <https://www.readcube.com/articles/10.1002%2F14651858.cd011790.pub2>
9. Faculté de médecine Lyon Est [Internet]. Projet REB - Reconstruire l'Evidence Base. Disponible sur: <https://lyon-est.univ-lyon1.fr/formation/medecine/3eme-cycle/des-medecine-generale/college-universitaire-de-medecine-generale-cumg/projet-reb-reconstruire-levidence-base>
10. PRISMA [Internet]. Disponible sur: <http://www.prisma-statement.org/PRISMAStatement/Checklist>
11. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 29 mars 2021;n71.
12. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jørgensen L, Laursen DRT, et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ.* 21 janv 2020;368:l6802.
13. Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, Hilden J, Brorson S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int J Epidemiol.* août 2014;43(4):1272-83.
14. Savovic J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, et al. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *Am J Epidemiol.* 1 mai 2018;187(5):1113-22.

15. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 28 août 2019;366:l4898.
16. Moustgaard H, Clayton GL, Jones HE, Boutron I, Jørgensen L, Laursen DRT, et al. Impact of blinding on estimated treatment effects in randomised clinical trials: meta-epidemiological study. *BMJ*. 21 janv 2020;368:l6802.
17. Page MJ, Higgins JPT, Clayton G, Sterne JAC, Hróbjartsson A, Savović J. Empirical Evidence of Study Design Biases in Randomized Trials: Systematic Review of Meta-Epidemiological Studies. *PLoS One*. 2016;11(7):e0159267.
18. *lecturecritique.pdf* [Internet]. Disponible sur: <https://sfptfr.org/livreblancmethodo/source/lecturecritique.pdf>
19. Multiplicity Considerations in Clinical Trials | NEJM [Internet]. Disponible sur: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMra1709701?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed
20. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* [Internet]. Disponible sur: <https://training.cochrane.org/handbook>
21. *etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf* [Internet]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
22. Bousageon R, Blanchard C, Charuel E, Menini T, Pereira B, Naudet F, et al. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Therapies*. 1 juill 2023;78(4):353-65.
23. Arnold LM, Russell IJ, Diri EW, Duan WR, Young JP, Sharma U, et al. A 14-week, randomized, double-blinded, placebo-controlled monotherapy trial of pregabalin in patients with fibromyalgia. *J Pain*. sept 2008;9(9):792-805.
24. Crofford LJ, Rowbotham MC, Mease PJ, Russell IJ, Dworkin RH, Corbin AE, et al. Pregabalin for the treatment of Fibromyalgia syndrome: Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2005;52(4):1264-73.
25. Crofford LJ, Mease PJ, Simpson SL, Young JP, Martin SA, Haig GM, et al. Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): a 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin. *Pain*. juin 2008;136(3):419-31.
26. Mease P, Russell I, Arnold L, Florian H, Young J, Martin S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 2008;35(3):502-514.
27. Ohta H, Oka H, Usui C, Ohkura M, Suzuki M, Nishioka K. A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther*. 12 oct 2012;14(5):R217.
28. Pauer L, Winkelmann A, Arsenault P, Jespersen A, Whelan L, Atkinson G, et al. An international, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III trial of pregabalin monotherapy in treatment of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol*. déc 2011;38(12):2643-52.

29. Roth T, Lankford D, Bhadra P, Whalen E, Resnick E. Effect of pregabalin on sleep in patients with fibromyalgia and sleep maintenance disturbance: a randomized, placebo-controlled, 2-way crossover polysomnography study. *Arthritis Care Res.* 2012;64(4):597-606.
30. Zhang X, Xu H, Zhang Z, Li Y, Pauer L, Liao S, et al. Efficacy and safety of pregabalin for fibromyalgia in a population of Chinese subjects. *J Pain Res.* 2021;14((Zhang X.) Department of Rheumatology, Guangdong General Hospital, Guangdong, China):537-48.
31. Arnold LM, Goldenberg DL, Stanford SB, Lalonde JK, Sandhu HS, Keck Jr. PE, et al. Gabapentin in the treatment of fibromyalgia: A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Arthritis Rheum.* 2007;56(4):1336-44.
32. Farrar J, Young J, LaMoreaux L, Werth J, Poole M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain.* 2001;94(2):149-158.
33. Boussageon R, Gueyffier F, Moreau A, Gansel Y, Boussageon V. [Some reflexions about double blind]. *L'Encephale.* sept 2008;34(4):347-51.
34. Manipulation de données cliniques par les firmes pharmaceutiques : un mal répandu et chronique [Internet]. Disponible sur:
<https://www.prescrire.org/fr/3/31/47118/0/PositionDetails.aspx>
35. Jensen JS, Bielefeldt AØ, Hróbjartsson A. Active placebo control groups of pharmacological interventions were rarely used but merited serious consideration: a methodological overview. *J Clin Epidemiol.* juill 2017;87:35-46.
36. Laursen DR, Nejstgaard CH, Bjørkedal E, Frost AD, Hansen MR, Paludan-Müller AS, et al. Impact of active placebo controls on estimated drug effects in randomised trials: a systematic review of trials with both active placebo and standard placebo. *Cochrane Database Syst Rev.* 6 mars 2023;3(3):MR000055.

VI. Annexes

Tableau 4 : Evaluation REB de l'amélioration de la douleur pour la prégabaline :

Etape 1 : Nombre d'ECR concluants	Au moins 2 ECR concluants	Un seul ECR concluant					Pas d'ECR concluant			Aucun ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive	Positive			Négative		Positive		Négative	NA
Etape 3 : Hétérogénéité Biais de publication	N /N	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Résultat à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal à confirmer	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

Tableau 5 : Evaluation REB de l'amélioration de la douleur pour la gabapentine :

Etape 1 : Nombre d'ECR concluants	Au moins 2 ECR concluants	Un seul ECR concluant					Pas d'ECR concluant			Aucun ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive	Positive			Négative		Positive		Négative	NA
Etape 3 : Hétérogénéité Biais de publication	N /N	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Résultat à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal à confirmer	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

Figure 7 : Evaluation selon GRADE de la prégabaline sur la douleur liée à la fibromyalgie

GRADE	Evaluation		Notes
Résultats	Efficacité de la prégabaline dans les douleurs liées à la fibromyalgie		
Design	ECR	x	Toutes les études analysées sont des ECR
	Autre		
Risque de biais	Non		4 ECR sur 8 à risque de biais
	Sérieux	X	
	Très sérieux		
Inconsistance	Non		I ² = 99% ; l'hétérogénéité est très importante
	Sérieux	x	
Caractère indirect	No	x	La douleur est le critère le plus souvent recherché
	Sérieux		
	Très sérieux		
Imprécision	No	x	Nombre important de participants avec IC étroit
	Sérieux		
	Très sérieux		
Biais de publication	Non retrouvé	x	Résultats issus de larges études
	Suspecté		
Autre	Effet large		Pas de point bonus attribué
	Dose-réponse		
	Confondants positifs		
Niveau de preuve : Faible qualité			

Figure 8 : Evaluation selon GRADE de la gabapentine sur la douleur liée à la fibromyalgie

GRADE	Evaluation		Notes
Résultats	Efficacité de la prégabaline dans les douleurs liées à la fibromyalgie		
Design	ECR	X	Toutes les études analysées sont des ECR
	Autre		
Risque de biais	Non	X	1 ECR sans biais retrouvé
	Sérieux		
	Très sérieux		
Inconsistance	Non		I ² = 99% ; l'hétérogénéité est très importante
	Sérieux	X	
Caractère indirect	No	X	La douleur est le critère le plus souvent recherché
	Sérieux		
	Très sérieux		
Imprécision	No		Nombre important de participants avec IC étroit
	Sérieux	X	
	Très sérieux		
Biais de publication	Non retrouvé	x	Résultats issus de larges études
	Suspecté		
Autre	Effet large		Pas de point bonus attribué
	Dose-réponse		
	Confondants positifs		
Niveau de preuve : Qualité moyenne			

Tableau 6 : Caractéristiques des études évaluées et exclues lors de l'éligibilité

1/ Arnold 2014 DOI 10.1016/j.pain.2014.01.306	Pregabalin improves fibromyalgia symptoms in patients with fibromyalgia and comorbid depression receiving antidepressant medication: results from a randomized, 2-way crossover, double-blind, placebo-controlled study	Comparaison avec un antidépresseur
2/ Ohta DOI 10.1007/s10165-012-0803-x	An open-label long-term phase III extension trial to evaluate the safety and efficacy of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia	Open-label et pas de contrôle contre placebo
3/ Caumo 2018 NCT02639533	Brain Response to Single Dose of Pregabalin in Fibromyalgia	Pas de résultats disponibles
4/ Gilron 2011 ISRCTN20173707	Combination drug therapy for fibromyalgia pain	Pas de résultats disponibles
5/ Silverman 2018 DOI 10.1093/pm/pnx091	Effect of Baseline Characteristics on the Pain Response to Pregabalin in Fibromyalgia Patients with Comorbid Depression	Utilisation concomitante d'un antidépresseur
6/ Duygu DOI 10.1080/08990220.2021.1977265	Effectiveness of pregabalin treatment for trigger points in patients with comorbid myofascial pain syndrome and fibromyalgia syndrome: a randomized controlled trial	Pas de double aveugle et utilisation concomitante d'activité physique
7/ Arnold 2015 DOI 10.3899/jrheum.141196	Efficacy and Safety of Pregabalin in Patients with Fibromyalgia and Comorbid Depression Taking Concurrent Antidepressant Medication: A Randomized, Placebo-controlled Study	Utilisation concomitante d'antidépresseurs
8/ Emir 2010 DOI 10.1517/14656566.2010.509717	Treatment response to pregabalin in fibromyalgia pain: effect of patient baseline characteristics	Méta Analyse et absence de résultats après recherche

9/ Arnold 2003 NCT00057278	Gabapentin in Fibromyalgia Trial (GIFT)	Pas de résultats publiés
10/ EUCTR2006-000425-57-DE	A 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin twice daily in patients with fibromyalgia	Pas de résultats publiés
11/ Arnold 2014 DOI 10.1002/art.38216	Once daily controlled-release pregabalin in the treatment of patients with fibromyalgia: a phase III, double-blind, randomized withdrawal, placebo-controlled study	Utilisation d'une forme à libération prolongée
12/ Whalen 2012	Pregabalin Improves Pain Scores in Patients with Fibromyalgia Irrespective of Comorbid Osteoarthritis	Après demande au service PEB Faculté Lyon Est, pas de document complet
13/ Arnold 2016 DOI 10.1186/s12969-016-0106-4	Safety and efficacy of pregabalin in adolescents with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial and a 6-month open-label extension study	Pédiatrie
14/ NCT00696787	A Study Evaluating Desvenlafaxine Sustained Release (DVS SR) in Adult Female Outpatients With Fibromyalgia	Pas d'article retrouvé
15/ Bhadra 2010 DOI 10.1517/14656566.2010.525217.	Medical conditions in fibromyalgia patients and their relationship to pregabalin efficacy: pooled analysis of Phase III clinical trials	Douleur non étudiée
16/ NCT00645398	A Study of the Efficacy and Safety of Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia	Pas de résultats disponibles

Tableaux 7 : Résumé des essais inclus

Arnold 2008

Titre	A 14-week, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Monotherapy Trial of Pregabalin in Patients With Fibromyalgia
DOI	doi:10.1016/j.jpain.2008.03.013
Méthode	Essai randomisé en groupes parallèles de 14 semaines, multicentrique dans 84 centres aux Etats-Unis d'Octobre 2005 à juin 2006, en double aveugle, comparant l'efficacité de la prégabaline à différentes posologies (300, 450, 600 mg) versus placebo
Participants	<p>1195 patients screenés pour 745 randomisés</p> <p><u>Population étudiée</u> : Patients homme ou femme (non enceinte ou allaitante) de plus de 18 ans qui rencontrent les critères de fibromyalgie de l'ACR et avec une VAS > 4/10 à la visite 1 et 2, et phase de run-in de 7 jours à VAS > 4.</p> <p><u>Critères d'exclusion principaux</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladie inflammatoire chronique évidente, infections actives ou non traitées qui pourraient confondre la douleur de la fibromyalgie - Pathologie psychiatrique - Fonction rénale < 60 DFG - Antécédent de traitement par prégabaline, prise d'antidépresseurs, anticonvulsivants interdits, mais pas les non répondeurs à la gabapentine, acetaminophen et aspirine autorisés - Massage et chiropraxie
Intervention	3 phases : 1 semaine de screening pour obtention d'une baseline, suivie de 2 semaines de dose d'escalade avant randomisation puis 12 semaines de traitement en double aveugle avec une semaine de titration.
Outcome	<p><u>Critère de jugement principal</u> : End point mean pain scores (NRS 0 to 10)</p> <p><u>2 critères principaux additionnels</u> : Patient Global Impression of Change (PGIC) et Fibromyalgia Impact Questionnaire (FIQ)</p> <p><u>Critères secondaires</u> : MOS-Sleep Scale, Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS), Multidimensional Assessment Form (MAF), Short Form 36 Health Survey (SF-36), et la tolérance avec la mesure des effets secondaires</p>
Notes	Sponsorisé par Pfizer°

Résultats	<p>En faveur de la prégabaline, diminution de la douleur</p> <p>Figure 3</p> <p>Placebo : Mean pain score = 5.64 et Mean change -1.04 (SE = 0.15)</p> <p>Prégabaline 300 mg : Mean pain score = 4.93 et Mean change -1.75 (SE = 0.16)</p> <p>Prégabaline 450 mg : Mean pain score = 4.66 et Mean change - 2.03 (SE = 0.15)</p> <p>Prégabaline 600 mg : Mean pain score = 4.64 et Mean change - 2.05 (SE = 0.15)</p>
-----------	---

Crofford 2005

Titre	<p>Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia Syndrome</p> <p>Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial</p>
DOI	DOI 10.1002/art.20983
Méthode	Essai clinique randomisé multicentrique sur 40 sites aux États-Unis, en double aveugle, groupes parallèles, évaluant l'efficacité de la prégabaline (150, 300 et 450 mg/j) versus placebo pendant 8 semaines
Participants	<p>825 patients dans la base d'entrée, 530 randomisés et 529 en ITT divisés en 4 groupes</p> <p><u>Population étudiée</u> : Hommes et femmes de plus de 18 ans répondant aux critères de l'ACR pour la fibromyalgie, et ayant un score EVA supérieur à 4 durant la semaine avant la randomisation, et ayant un score supérieur à 4 au score Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ)</p> <p><u>Critères d'exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Maladies rhumatologiques inflammatoires ou maladies douloureuses pouvant confondre la fibromyalgie - Maladie instable somatique ou psychologique - DFG inférieur à 60 ml/min - Patients n'ayant pas répondu au dosage de 1200 mg de gabapentine dans le passé - Les handicaps litigieux vis-à-vis de la fibromyalgie
Intervention	<p>Administration de 3 posologies de prégabaline (150, 300 et 450 mg) en trois prises par jour, ou placebo</p> <p>4 groupes parallèles</p> <p>Pendant 8 semaines avec 5 visites (screening inclus) et visite supplémentaire si arrêt précoce</p>
Outcome	<u>Critère de jugement principal</u> : Mean pain score at end point

	<u>Critères secondaires</u> : SF-MPQ, Medical Outcome Study (MOS), Multidimensional Assessment of Fatigue (MAF), HADS, SF-36, PGIC, Clinical Global Impression of Change (CGIC)
Notes	Sponsorisé par Pfizer°
Résultats	End point mean pain score Least Square Mean (LSM) placebo = 5.88 LSM 150 mg = 5.74 LSM 300 mg = 5.47 LSM 450 mg = 4.94

Crofford 2008

Titre	Fibromyalgia relapse evaluation and efficacy for durability of meaningful relief (FREEDOM): A 6-month, double-blind, placebo-controlled trial with pregabalin
DOI	doi:10.1016/j.pain.2008.02.027
Méthode	Etude multicentrique sur 95 sites aux Etats Unis, essai clinique, double aveugle placebo contrôlé randomisé pour évaluer l'efficacité de la prégabaline en monothérapie sur la durée de la douleur dans la fibromyalgie
Participants	1777 patients screenés avec 1051 en Open Label (OL) Dont 663 qui complètent l'OL parmi ceux-là 566 randomisé en double aveugle 287 en placebo versus 279 en prégabaline (300 mg n= 63, 450 mg n= 73 et 600 mg n= 143) <u>Critères d'inclusion</u> : Patients de plus de 18 ans répondant aux critères ACR, > 40 mm VAS, au screening et à la baseline visite <u>Critères d'exclusion</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Pathologies confondantes (dépression sévère, pathologie psychiatrique sévère ou médicale sévère) - Avoir participé à un essai sur la prégabaline - DFG < 60, anomalie biologique, anomalie ECG, pensions - Médicaments : rétinotoxine, médicaments antalgiques et somnifères, myorelaxants, tricycliques, ISRS, antiépileptiques, stéroïdes, benzodiazépines, narcotiques, méxilélines, anti parkinsoniens, tramadol, dextromeorphanes, AINS, mélatonine, médicaments devaient avoir un wash-out de 7 jours, exemple

	fluoxétine 30 jours, pas de traces de piqûre depuis plus d'1 mois, pas d'injectables et autorisation 4 g de paracetamol
Intervention	4 phases Semaine 1 baseline pour inclusion et exclusion Puis 6 semaines Open Label (OL) pour dosage optimale de prégabaline Puis patient éligible inclus sur la phase double aveugle pour 26 semaines randomisées Puis follow up 1 semaine
Outcome	<u>Premier critère de jugement principal</u> : Loss of therapeutic response en jours définis > 30 mm sur VAS ou aggravation selon l'examineur nécessitant un traitement alternatif Analyses de sensibilité <u>Secondaires</u> : <ul style="list-style-type: none"> - PGIC - FIQ - MOS - MAF - SF-36
Notes	Sponsorisé par Pfizer°
Résultats	Lost of Therapeutic Response (LTR) At the end of the double blind Placebo n= 174 (61%) experienced LTR Prégabaline n= 90 (32%) experienced LTR

Mease 2008

Titre	A Randomized, double blind, placebo controlled, Phase III trial of prégabaline in the treatment of patients with fibromyalgia
DOI	Pas de DOI mais PMID: 18278830
Méthode	Essai clinique multicentrique (79 centres aux Etats-Unis), randomisé, en double aveugle, en groupes parallèle comparant la prégabaline (300, 450 et 600 mg/j réparti en 2 fois par jour) versus placebo chez les patients souffrants de fibromyalgie (EVA ≥ 4)
Participants	1328 patients screenés pour 748 randomisés : 558 dans le groupe PGB et 190 dans le groupe placebo Population ITT après randomisation : 748 patients Ayant complété l'étude : PGB : 355 et placebo : 130

	<p><u>Population étudiée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Critères d'inclusion : Patients > 18 ans, ayant une fibromyalgie - Douleurs ≥ 3 mois avec EVS (SF-MPQ) ≥ 40 mm - Arrêt des antidépresseurs, BZD, corticoïdes, antiépileptiques, depuis au moins 1 semaine <ul style="list-style-type: none"> ● Critères d'exclusion : - Participation antérieure à un essai concernant la prégabaline - Insuffisance rénale modérée (Cl < 60 mL/min) - Preuve d'une pathologie inflammatoire ou rhumatismale préexistante - Dépression sévère <p>A noter, possibilité d'utiliser :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspirine (prévention primaire) - Acétaminophène jusqu'à 4g/j
Intervention	<p>2 phases :</p> <p>1 semaine de screening pour obtention d'une baseline avant randomisation puis 12 semaines de traitement en double aveugle avec une semaine de titration.</p> <p>Posologie d'étude 300, 450 et 600 mg matin et soir</p>
Outcome	<p><u>Critère de jugement principal (objectif 1) :</u></p> <p>Efficacité de la PGB sur l'amélioration des douleurs (Mean pain score par NRS quotidienne)</p> <p>Moyenne de douleur par semaine.</p> <p><u>Si l'objectif 1 est atteint, second critère de jugement principal additionnel :</u></p> <p>PGIC et FIQ-total score</p> <p><u>Critères secondaires :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Qualité de sommeil sur une échelle de 0 à 10 - MOS-Sleep - SF-36 - Sheehan Disability Scale - F-HAQ - SF-MPQ - MAF
Notes	<p>Sponsorisé par Pfizer°, Cypher Bioscience°, Forest Laboratories Inc°, Jazz Pharmaceutical° et Fralex Therapeutics°</p>
Résultats	<p>Réalisation d'une moyenne des douleurs rapportées par semaine</p> <p>PGB 300 : -0.43 (p = 0.0449)</p>

	PGB 450 : -0.47 (p = 0.0449) PGB 600 : -0.66 (p = 0.0070)
--	--

Ohta 2012

Titre	A randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase III trial to evaluate the efficacy and safety of pregabalin in Japanese patients with fibromyalgia
DOI	10.1186/ar4056
Méthode	Étude randomisée de phase III multicentrique (44 sites) en double aveugle évaluant l'efficacité et la tolérance de la prégabaline versus placebo dans la population Japonaise
Participants	<p>501 patients randomisés, 208 et 207 patients ont complété l'étude respectivement pour le placebo et la prégabaline</p> <p><u>Population étudiée :</u></p> <p>Patients âgés de plus de 18 ans répondant aux critères de l'ACR et ayant une EVA supérieure ou égale à 4 à la visite numéro 2 et ayant rempli l'EVA sur 4 des 7 derniers jours antérieure à la visite numéro 2</p> <p><u>Population exclue :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patients ayant une réponse supérieure ou égale à 3 sur l'EVA lors de la phase de run-in placebo avant la visite numéro 2 - Patients ayant une dépression ou souffrant d'idées suicidaires - Antécédents ou néoplasie actuelle - Clairance de la créatinine inférieure à 60 ml/min - Pathologies pouvant confondre les douleurs de la fibromyalgie
Intervention	<p>44 centres Japonais, de mars 2009 à mai 2011</p> <p>Patients randomisés pour avoir soit le placebo soit la prégabaline en deux prises par jour</p> <p>Phase de run-in en simple aveugle placebo</p> <p>Puis 3 semaines de phase d'optimisation thérapeutique pour atteindre une zone de maintenance à 300 ou 450 mg de prégabaline</p> <p>Puis 12 semaines à dose fixe et enfin une semaine de réduction</p> <p>Ils pouvaient dans les deux groupes prendre des antalgiques de façon concomitante (acétaminophène et anti-inflammatoires non stéroïdiens)</p> <p>Interdiction des thérapies physiques (massage, chiropraxie) et de la psychothérapie</p>
Outcome	<p><u>Critère de jugement principal</u> : Mean pain score at final assessment</p> <p><u>Critères secondaires</u> : score PGIC, EVA, FIQ, HADS, Quality sleep score</p>

Notes	Sponsorisé par Pfizer° Japan
Résultats	Placebo mean score 5.36 (SD = 0.15) n= 248 Prégabaline mean score 4.95 (SD = 0.15) n= 250

Pauer 2011

Titre	An International, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase III Trial of Pregabalin Monotherapy in Treatment of Patients with Fibromyalgia
DOI	doi:10.3899/jrheum.110569
Methods	Etude internationale multicentrique dans 73 centres (Europe, Asie, Australie, Amérique du Nord et Latine) de 14 semaines, randomisée en double aveugle, utilisant la prégabaline en deux prises par jour versus placebo chez les patients atteint de fibromyalgie
Participants	986 patients sont entrés en phase de screening 735 sont randomisés et prennent la molécule ou placebo <u>Population étudiée :</u> Patients homme ou femme de plus de 18 ans répondant aux critères de l'ACR et avec une VAS supérieure à 40 mm du SF-MPQ dans les 7 jours précédant la randomisation <u>Population exclue :</u> Patients qui ont démontré une réponse élevée au placebo (> 30% de diminution de l'EVA après la semaine de run-in en comparaison avec le screening)
Intervention	Une semaine de run-in avec placebo, les sujets ayant une réponse supérieure à 30% sur la VAS étaient éliminés Puis 2 semaines de titration et 12 semaines à dose fixe 4 groupes parallèles : placebo, prégabaline 150, 450 et 600 mg Au total : 7 visites incluant le screening
Outcome	<u>Critère de jugement principal :</u> Endpoint Mean pain score Si le premier critère de jugement principal était positif, un autre additionnel était utilisé avec le PGIC <u>Critères de jugement secondaires :</u> MOS, Daily Sleep Diary, MAF, FIQ, SF-36, VAS, HADS
Notes	Sponsorisé par Pfizer°
Résultats	Mean Pain Score Placebo Mean = 5.92 / Mean Change = -0.73 / Standard Error = 0.14

	Prégabaline 300 mg Mean = 5.59 / Mean Change = -1.06 / Standard Error = 0.14 Prégabaline 450 mg Mean = 5.36 / Mean Change = -1.29 / Standard Error = 0.14 Prégabaline 600 mg Mean = 5.69 / Mean Change = -0.96 / Standard Error = 0.14
--	--

Roth 2012

Titre	Effect of Pregabalin on Sleep in Patients with Fibromyalgia and Sleep Maintenance Disturbance: A Randomized, Placebo-Controlled, 2-Way Crossover Polysomnography Study
DOI	DOI 10.1002/acr.21595
Méthode	Étude évaluant l'efficacité de la prégabaline sur les mesures du sommeil la qualité du sommeil, et la douleur chez les patients fibromyalgiques Essai clinique randomisé double aveugle contre placebo avec 2 périodes et cross over Multicentrique US et canada et Allemagne (19 sites) Période du 2 juin 2009 à juin 2010
Participants	157 patients screenés Pour 119 randomisés 59 dans le groupe prégabaline -> placebo et 60 placebo -> prégabaline <u>Critères d'inclusion</u> : patient > 18 ans ayant une fibromyalgie selon les critères ACR, et altération du sommeil (insomnie > 3 nuits /semaine pendant plus d'un mois, sans inversion du rythme nyctéméral, temps au lit entre 6.5 et 8.5h par nuit et moins de 3h de décalage entre chaque nuit), qualité du sommeil ressentie, temps de sommeil total moins de 6h, Wake after sleep onset > 60 min 3 nuits par semaine <u>Critères d'exclusion</u> : <ul style="list-style-type: none"> - Antécédents d'inversion du rythme nyctéméral, pathologie du sommeil dans les 5 dernières années, dont jambes sans repos, narcolepsie, SAOS, avance ou retard de phase - Pathologie confondante avec les symptômes de la fibromyalgie dont dépression caractérisées, désordres psychiatriques ou pathologie médicale - Prise de médicament pour le sommeil - Patients ayant participé à un essai clinique sur la prégabaline - Anomalie à la polysomnographie - DFG < 60, ECG anormal, handicap et pension de travail
Intervention	Entrée dans une phase de run-in de simple aveugle prégabaline 2 phases de cross over débutant par 14 jours d'ajustement de dose suivi de 29 jours d'essai entrecoupé de 2 semaines de diminution ou Wash out si possible Baseline

	<p>Ils sont autorisés à prendre leurs traitements habituels si stable depuis 1 mois et si non indiqués pour la fibromyalgie et peuvent avoir 4 g de paracétamol par jour</p> <p>ISRS si stable depuis 2 mois et pas prescrit pour le sommeil</p> <p>De façon non limitée contre-indication des tricycliques, benzodiazépines, anxiolytiques et anti convulsivants et anti psychotiques, narcotiques, anti H1, corticothérapie per os et barbiturique (wash-out > 7 jours)</p>
Outcome	<p><u>Premier critère de jugement principal</u> : différence dans le WASO (TST, nombre de réveil après s'être rendormi, ratio éveil sommeil, temps d'éveil, et latence d'obtention du sommeil) à la fin de la période J31 et fin de période 2 cumulative J73</p> <p>Prégabaline versus placebo</p> <p><u>Critères secondaires</u> : patient related sleep, fatigue, <u>douleurs</u> et tolérabilité</p>
Notes	Multi financée (Pfizer, Aventis, Cephalon, Merck, Sanofi...)
Résultats	<p>Concernant la douleur figure 2 :</p> <p>Différence à la 4ème semaine = -0.52 (IC = 95% -0.90;-0.14)</p> <p>P = 0.0084</p>

Zhang 2021

Titre	Efficacy and safety of pregabalin for fibromyalgia in a population of Chinese subjects
DOI	doi.org/10.2147/JPR.S281483
Méthode	Essai clinique de phase III sur 22 sites chinois, randomisé en double aveugle, et groupes parallèles, étudiant l'efficacité et la tolérance de la Prégabaline chez des patients répondant aux critères de la fibromyalgie
Participants	<p>431 patients screenés pour éligibilité</p> <p>334 patients traités après randomisation, 170 dans le groupe prégabaline et 164 dans le groupe placebo</p> <p><u>Population étudiée</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inclusion des hommes et femmes (non enceintes ou allaitantes) de plus de 18 ans qui rencontrent les critères ACR de la fibromyalgie et qui ont une douleur supérieure à 40 mm à la VAS (au screening et à la randomisation) <p><u>Critères d'exclusion</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Si réponse supérieure à 30 mm VAS sur la phase de screening placebo - Douleurs évocatrices d'autres étiologies - La participation à un essai antérieur avec la prégabaline

	<ul style="list-style-type: none"> - Un antécédent d'échec de la prégabaline, ou un usage en cours - Une dépression sévère - Une immunodépression - Un DFG inférieur à 60 ml/min
Intervention	<p>Randomisation centralisée 1 pour 1</p> <p>Une semaine de run-in (placebo)</p> <p>Puis dose flexible de prégabaline 300 à 450 mg/j en 2 prises après une phase de titration de 2 semaines, à semaine 2 tous les participants sont à 300 mg minimum</p> <p>Puis 12 semaines à dose fixe, et une semaine supplémentaire « phase de réduction »</p> <p>A la 14^{ème} semaine on calcule la Mean Pain score</p> <p>Examens cliniques et para-cliniques avec ECG pendant ou à la fin de l'intervention, et évaluation de la tolérance et effets indésirables</p>
Outcome	<p><u>Critère de jugement principal</u> : Mean Pain Score du début à la semaine 14 (utilisant la NRS de 0 à 10)</p> <p><u>Critères de jugement secondaires</u> : MOS-SS, PGIC-7 points et le FIQ, SF36, MAF et HADS</p>
Notes	Sponsorisé par Pfizer
Résultats	<p>En première analyse table 2 :</p> <p>Prégabaline Baseline Mean, SD respectivement = 6.23 ; 1.39</p> <p>Placebo Baseline Mean et SD respectivement = 6.18 ; 1.38</p> <p>Least Square difference = -0.73 et SE = 0.19</p> <p>95% IC -1.10 à -0.36 et P = 0.0001</p>

Arnold 2007

Titre	Gabapentin in the treatment of fibromyalgia
DOI	10.1002/art.22457
Méthode	Essai clinique multicentrique (3 centres aux Etats-Unis), randomisé, en double aveugle, en groupes parallèle comparant la gabapentine (1200 à 2400 mg/j) vs placebo chez les patients souffrants de fibromyalgie (EVA ≥ 4

Participants	<p>252 patients screenés pour 150 randomisés :</p> <p>75 dans le groupe PGB et 75 dans le groupe placebo</p> <p>Population ITT après randomisation : 150 patients</p> <p>Ayant complété l'étude : PGB : 57 et placebo : 62</p> <p><u>Population étudiée :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ● Critères d'inclusion : Patients > 18 ans, ayant une fibromyalgie - Valider les critères ACR de la fibromyalgie - Score BPI (Brief Pain Inventory) <ul style="list-style-type: none"> ● Critères d'exclusion : - Douleurs dues à une maladie inflammatoire chroniques, rhumatismes articulaires, post-traumatiques - Antécédent de psychose, épilepsie ou démence - Antécédent de traitement par gabapentine ou prégabaline - Grossesse ou allaitement - Analgésiques à l'exception de l'acétaminophène
Intervention	2 phases : Screening pour obtention d'une baseline avant randomisation puis 12 semaines de traitement en double aveugle avec six semaines de titration. Posologie d'étude à 2400 mg/j
Outcome	<u>Critère de jugement principal :</u> Impact de la GBP sur l'amélioration des douleurs (Mean pain score par BPI quotidien)
Notes	Financé par Pfizer
Résultats	<p>Les patients notent leur BPI des dernières 24h au quotidien</p> <p>En faveur de la Gabapentine</p> <p>Différence de traitement = -0,92, p = 0.015, IC [-1.75 à -0.71]</p>

Abréviations Résumé tableaux des études incluses :

VAS : Visual Analog Scale / PGIC : Patient Global Impression of Change/ FIQ : Fibromyalgia Impact

Questionnaire / HADS : Hospital and Anxiety Depression Scale / MAF : Multidimensional Assessment of Fatigue /

SF-36 : Short Form 36 Health Survey / SF-MPQ : Short-Form McGill Pain Questionnaire / MOS : Medical Outcome

Study / MAF : Multidimensional Assessment of Fatigue / CGIC : Clinical Global Impression of Change / OL : Open

Label /

RoB 2 - A revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

L'outil RoB2 analyse cinq domaines à risque de biais portant sur : la randomisation, la tenue d'un protocole (concernant l'aveugle et la méthode d'analyse des données), la gestion des données manquantes, la méthode de mesure du critère de jugement et la sélection des résultats rapportés. Un domaine supplémentaire est utilisé pour évaluer un biais d'effet de période pour les études en cross-over.

En fonction des réponses des chercheurs, l'outil classe les domaines selon trois niveaux de risque de biais : « faible », « avec inquiétudes » ou « élevé ». Idem pour le risque de biais global de l'étude.

Les chercheurs ont estimé l'existence d'une randomisation quand elle était énoncée et les caractéristiques initiales des participants superposables.

De même pour l'aveugle lorsque l'information était disponible, sans détail sur la méthode.

Les chercheurs ont estimé que le plan d'analyse était pré-spécifié lorsque l'analyse du critère de jugement était prévue dans la partie « Methods ».

Lorsque que plus de 5% des participants randomisés n'étaient pas inclus dans l'analyse, l'impact a été estimé important en l'absence d'une gestion des données manquantes.

Domaines d'évaluation de RoB2 :

- D1: Randomisation process
- DS: Bias arising from period and carryover effects (crossover studies)
- D2: Deviations from the intended interventions
- D3: Missing outcome data
- D4: Measurement of the outcome
- D5: Selection of the reported result

Méthode d'évaluation de RoB2:

Y: Yes – PY: Probably yes – N: No – PN: Probably no – NI: no information – NA: Not applicable

Dans l'en-tête, initiales des chercheurs pour la co-analyse par article :

- NJ : Nicolas Josserand
- LD : Léo Duquenne
- ELL : Eric Lacaze-labarrere

Tableau 8 : Evaluations RoB2 des domaines de biais des différentes études

1. Arnold 2008 (NJ/LD)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	"Random assignment to treatments regimens used a 1:1:1:1 ratio according to a computer-generated pseudorandom code using the method of random permuted blocks (ie, block size of 4). Random assignment was managed by a telorandomization system" p794 "To maintain the blindings, all doses of pregabalin and placebo were packaged using identical encapsulation. At each visit, all patients received 1 bottle of capsules that were identical in appearance and taste from which they took 1 capsule twice a day" p794	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	There were no significant differences in baseline characteristics or patient demographics across treatment groups table 1 and 2	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	"The occurrence of adverse events related to study treatment was higher in the pregabalin treatment groups (72%) compared with placebo-related patients (38%)" p.797 Superior 25% AE's differences Dizziness, weight increase and somnolence No information if participants experienced side effects or toxicities that they knew to be specific to one of the intervention But examiners knew the AE's known with Pregabalin Otherwise "To maintain the blinding, all doses of pregabalin and placebo were packaged using identical encapsulation" p. 794 Examinators probably knew the AE's (dizziness)	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Cf note 2.1	PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		PY
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		PY
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		PN

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	All analyses were performed on the intent-to-treat (ITT) population, defined as all randomly assigned patients who received at least 1 dose of study medication" "The LOCF was used for all end points analyses" p.795	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement		High

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	N=745 Full analysis set, at the end 418 subjects entered open label (discontinuations due to non treatment emergent adverse events, others and "defaulted") and 486 completed the study Figure. 1 65% completed the study	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Authors used ANCOVA and Baseline-observation-carried-forward (BOCF) and LOCF Sufficient	PY
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	The first protocol-defined primary efficacy outcome was change from baseline (visit 2) to the end point mean pain score derived from the subject's daily pain diary. Using an 11-NRS ranging from 0(no pain) to 10 (worst possible pain)" p. 794	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Identical protocol	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	No, Double blind during the visits	N
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Protocol available and pre-specified analysis plan	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Table 2	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		High

2. Crofford 2005 (LD/NJ)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	"Randomization was computer-generated using a block size of 8" p.1266	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	p.1268 "Baseline characteristics were similar across treatment groups" Table 1	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Using a placebo Table.4 summary of adverse events Dizziness placebo 10.7% PGB 300 31% PGB 450 49.2% Somnolence placebo 4.6% PGB 300 27.6% PGB 450 29%	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	See figure 1	PN

2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT and covariance analysis ANCOVA All patients who received at least one dose of study medication were included in the intent to treat analysis p1266	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	See Figure.1	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Sensitivity analysis Using ANCOVA	Y
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Auto evaluation p 1266 Efficacy assessment each morning patients rated the intensity of their FMS	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	See adverse events Table 4	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
---------------------------	----------	----------

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Protocol available	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Only Mean end pain score	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		Low

3. Crofford 2008 (LD/ NJ)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Tele randomization system Randomized responder to either matching placebo or optimal OL dosage of PGB 1:1 Blinded manner	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Baseline characteristics were similar between the placebo and pregabalin groups and across the pregabalin dosage	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Blinded manner Taper off	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		N / N
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT Primary and secondary analyses were performed on the ITT defined by each person randomized at the end of the OL phase	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	See figure 1 PLacebo 226/287 finissent l'étude soit 78% 69% pour 300 mg 67% pour 450 mg 68% pour 600 mg	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	6 sensitivity analyses were used	PY
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Loss of therapeutic response is appropriate EVA	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?		N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Blinded	N
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was	Protocole disponible Analyse pré spécifiée	Y

finalized before unblinded outcome data were available for analysis?		
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		Low

4. Mease 2008 (NJ / LD)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	"Randomized, double-blind, placebo-controlled"	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	"Demographic and baseline characteristics of the randomized subjects were similar across treatment groups (Table 1)."	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	"Double-blind" Mais les effets indésirables liés à la prégabaline sont plus importants dans les groupes traités surtout pour les vertiges (46% contre 8,4% pour le placebo) et la somnolence (27,9% contre 5,3% pour le placebo).	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Absence de placebo actif qui mime les effets indésirables de la prégabaline	PY
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		PY
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		PN

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Full analysis set (FAS)	N
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		Y
Risk-of-bias judgement		High

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	751 patients randomisés FAS réalisé sur 748 patients Voir Figure 1 et table 3	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	“The primary analysis for relief of pain associated with FM (Objective 1) compared the endpoint mean pain score between the treatment groups using an analysis of covariance (ANCOVA) with treatment and center in the model and baseline mean pain score as covariate”	PY
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	“The single primary endpoint was the mean pain score from patients’ daily pain diaries, as measured by the 11-point NRS. Each day on awakening, patients rated their pain during the previous 24 hours.”	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Pas de différence dans la méthode de recueil des données entre les différents groupes.	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Le CJP se basait sur l'évaluation par le patient de sa douleur en utilisant une échelle visuelle analogique et était en aveugle. La fréquence des EI étant plus importante dans le groupe traité, il est probable que les patients traités aient pu deviner leur assignation.	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		PY
Risk-of-bias judgement		High

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Protocole rendu disponible	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Table 4 et Figure 2 présentent les résultats du CJP	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		High

5. Ohta 2012 (LD / NJ)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Using the IMPALA system p.2 "Pregabalin and Placebo capsules were prescribed by the investigator using blinded drug numbers issued by IMPALA" p.2	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Table 1 Comparable groups	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	A single week run-in phase with placebo is used Double blind and using the IMPALA system with numbers Figure 2 : Placebo group 6 (2.4%) patients discontinued because they had a related to drug adverse event versus 19 (7.6%) in the Pregabalin group Table 5 : 70.6% in the placebo all cause AE versus 90% in the Pregabalin group	PN

	Inferior to 25% differences	
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	LOCF was used for all final assessment measures Modified ITT	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	501 patients randomized et 498 inclis dans l'analyse en ITT	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Mean pain score at final assessment Auto evaluation	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No clues during visits, same visits	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Double blind	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA

4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Yes protocol available	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Figure 3 all weekly results are presented	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		Low

6. Pauer 2011 (LD / NJ)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	"Blinded capsules" p.4 "Eligible subjects were randomized to receive pregabalin or matching placebo" p.4	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	No information about the method of administration	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	No differences found between the groups Table 1	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Double blind and matching placebo p.4 No information on the notion of blindness of the speakers	PN

2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		NI
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		PN
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT 217(29%) discontinued but are included in the analysis (primary outcome) Full analysis set	PY
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	736 patients inclus dans la FAS et données disponibles pour 735 patients Figure 1 et Table 2	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Endpoint mean score pain	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Auto evaluations	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Auto evaluations and 12% more side effects in the total pregabalin group Could they guess their group ?	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was		NA

influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Yes protocol available	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Table. 6	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		Low

7. Roth 2012 (Cross Over) (LD/NJ)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Computer generated method, of random permuted blocks and teleraandomization were used Pregabalin twice a day or matching placebo	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Pas de précision sur les modalités	PY
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Patients in the two randomzation sequences had similar sleep characteristics recorded at screening Table. 1	PN
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2S : Risk of bias arising from period and carryover effects		
S. 1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	59 pregabalin -> placebo 60 placebo -> prégabaline 112 ont eu la prégabaline versus 111 placebo	Y
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA

S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	2 weeks taper and/or wash out between periods required	Y
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Table 4 overview but see the texts More patients 57.1% versus 20.7% p <0.01 A central laboratory was used to score all PSG recording in a blinded fashion	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		PN
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	ITT population randomized and ALSO per protocol Primary efficacy analysis were performed on the PP	N
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Patients randomized were analyzed in ITT for the secondary outcomes	PN
Risk-of-bias judgement		Some concerns

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	ITT pregabalin 96.4% (112 randomized for 108 ITT) 4 patients were randomized and treated at 2 different study centers and data from the second randomization were excluded from the ITT population	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?		NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Polysomnography was used	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Using a laboratory and one journal per patient	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Effect cross over model was used to assess potential correlation between PSG and patient variable of pain tiredness and sleep quality	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Yes protocol available online	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?		PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	ITT AND per protocol but all data are available	PN
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	Both are available	N
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		Some concerns

8. Zhang 2021 (NJ / LD)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		

1.1 Was the allocation sequence random?	"1 to 1 randomization" "Using a computer-generated pseudorandom code with random permuted blocks" p.3 No description of concealed medication	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Groups were comparable Table 1	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Using placebo and run in phase Frequent but similar adverse effects between the two groups	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	"Full analysis set defined as all subjects who received at least one dose of study medication" LOCF and ANCOVA were also used	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	FAS on 334 subjects	Y
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	There are sensitivity analyses (FAS and PPAS / MMRM) table 2 And ANCOVA	NA
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA

Risk-of-bias judgement	Low
-------------------------------	------------

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	"Change from baseline to week 14 in mean pain score using the 11 NRS" p3	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	No differences in the collection method between the two groups	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Double blind, More dizziness in the pregabalin group (41.8% versus 18.3%)	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PY
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		PY
Risk-of-bias judgement		High

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Protocol available in totality	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Figure 2	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		N
Risk-of-bias judgement		Low
Overall bias		
Risk of bias judgement		High

9. Arnold 2007 (NJ / LD)		
Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 1 : Risk of bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	"Patients who met the entry criteria following the 7–60-day screening phase were randomly	PY

1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	assigned to 1 of 2 treatment groups, gabapentin or placebo, in a 1:1 ratio”	PY
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	“There were no significant differences between the treatment groups in demographic or clinical variables (Table 1)”	N
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	“Patients who met the entry criteria following the 7–60-day screening phase were randomly assigned to 1 of 2 treatment groups, gabapentin or placebo, in a 1:1 ratio” Cependant les EI, notamment les vertiges, sont plus importants dans le groupe gabapentine (25,3%) que dans le groupe placebo (9,3%). Pas d’information sur la galénique des traitements administrés	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Pas de changement du protocole et de l’assignation.	PN
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	"This study used a true intent-to-treat (ITT) design, whereby patients were assessed regardless of adherence to study medication treatment”	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 3: Missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	150 patients randomisés ITT réalisées sur 150 patients mais seulement 119 ont complété l’étude soit 79,3%.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	“The primary analysis for response to treatment and for participant ratings of global improvement was the Cochran- Mantel-Haenszel test for end point values, using LOCF. All analyses employing LOCF used all available observations of subjects who had at least one postbaseline assessment.”	Y

3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?		NA
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	“The protocol-defined primary out- come measure was pain severity as measured by the self- reported BPI (short form) average pain severity score (26), which assesses average pain severity during the past 24 hours (0–10 scale, where 0=no pain and 10= pain as bad as you can imagine)”	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Pas de différence dans la méthode de recueil des données entre les différents groupes.	PN
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Le CJP se basait sur l'évaluation par le patient de sa douleur en utilisant une échelle visuelle analogique et était en aveugle. La fréquence des EI étant plus importante dans le groupe traité, il est probable que les patients traités aient pu deviner leur assignation.	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		PN
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA
Risk-of-bias judgement		Low

Bias Signalling questions	Comments	Response
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result		
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Protocole rendu disponible. “The various Institutional Review Boards approved the protocol, and all patients provided written informed consent after the study was explained and their questions were answered but before study procedures were initiated.”	Y
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Figure 2 et Table 2 présentent tous les résultats pour le CJP.	PN
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?		PN

Risk-of-bias judgement	Low
Overall bias	
Risk of bias judgement	Low



Nom, prénom du candidat : DUQUENNE Léo

CONCLUSIONS

Efficacité de la Prégabaline et de la Gabapentine dans les douleurs liées à la fibromyalgie : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés

Contexte : Aux Etats-Unis, la Food and Drug Administration autorise la prégabaline dans la fibromyalgie, tandis qu'en 2009 l'agence européenne du médicament rend un avis défavorable pour une extension d'indication de cette molécule.

Selon les données de l'Étude Permanente de la Prescription Médicale en France, l'utilisation de la prégabaline et de la gabapentine est large et en partie hors AMM.

Ces molécules ont des effets indésirables prédominants sur l'aspect neuropsychique avec un mésusage à visée récréative grandissant, ayant conduit à modifier les modalités de prescription de la prégabaline.

Il nous a semblé intéressant d'évaluer si la prégabaline ou la gabapentine avaient démontré une efficacité pertinente sur la douleur chez des patients atteints de fibromyalgie au regard des effets secondaires potentiels rapportés.



Objectif : L'objectif de cette étude est de savoir si la prégabaline ou la gabapentine sont plus efficaces qu'un placebo chez les patients atteints d'une fibromyalgie dans le soulagement de la douleur, en réalisant une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés. Cette étude s'intègre dans le projet Reconstruire l'Evidence Base.

Méthode : Ce travail a été enregistré dans la base de données PROSPERO (numéro d'enregistrement : CRD42022359517).

Les ECR éligibles comparaient la prégabaline ou la gabapentine versus placebo et évaluaient leur efficacité sur la douleur en lien avec la fibromyalgie. Les autres étiologies douloureuses étaient exclues.

La recherche s'est effectuée sur les principales bases de données (Central, PubMed, Embase et ClinicalTrials.gov).

Le risque de biais a été évalué avec l'outil RoB2.



Nous avons effectué ce travail en utilisant la méthode REB (Reconstruire l'Evidence Base) qui propose une interprétation objective des résultats d'essais cliniques randomisés ainsi que les méta-analyses de ces essais traitant de l'efficacité des deux traitements. Nous avons également utilisé la méthode GRADE afin d'avoir un comparatif avec le logiciel Review Manager (RevMan version 5.4).

Résultats : Il a été repéré dans les bases de données un total de 8907 articles, dont 5731 ont été sélectionnés et 5721 exclus après lecture des titres et abstracts si nécessaire, de septembre à octobre 2022. Au total, 9 essais cliniques randomisés ont été inclus : 8 concernant la prégabaline et 1 pour la gabapentine.

Concernant la prégabaline, 4274 participants ont été inclus et les posologies étudiées variaient de 150 à 600 mg/j sur des durées allant de 2 à 6 mois dont les résultats étaient fréquemment en faveur du bras actif avec une différence d'amélioration de la douleur en EVA allant de -0,23 à -2,1. A noter que les valeurs-p et intervalles de confiance n'étaient pas toujours significatifs.

Selon l'outil ROB2, 7 des 8 ECR sur la prégabaline sont à haut risque de biais global.

Crofford 2008 est la seule étude à faible risque de biais global. Néanmoins, cet essai est retenu comme étant exploratoire car il s'intéresse avant tout au temps de perte d'un effet thérapeutique et le rendu du questionnaire FIQ ne permet pas l'analyse quantitative de la douleur.

La méta-analyse prenant en compte l'ensemble des études, possible sur 4 des 8 ECR, montre une différence significative en faveur de la prégabaline versus placebo avec une Différence de Moyenne ou DMS = -0,61 avec un IC [-0,77 ; -0,46], $I^2 = 99\%$.

Selon la méthode REB, il n'existe pas de preuve en faveur de l'efficacité de la prégabaline par rapport au placebo dans le cadre des douleurs liées à la fibromyalgie.

Selon la méthode GRADE, il existe un très faible niveau de preuve de l'efficacité de la prégabaline pour la fibromyalgie. De plus la pertinence clinique de l'effet reste discutable avec une amélioration des douleurs < 1/10 en EVA.

Concernant la gabapentine, l'étude d'*Arnold 2007* incluait 150 participants et la posologie étudiée variait de 1200 à 2400 mg/j sur un période de 12 semaines dont les résultats étaient en faveur de la gabapentine pour l'amélioration des douleurs sur le Brief Pain Inventory avec une DMS = - 0,92 ; IC 95% [-1,75 ; -0,71].

Selon l'outil ROB2, cet ECR était à haut risque de biais global. Une méta-analyse n'est pas réalisable.



Selon la méthode REB, il n'existe pas de preuve concernant l'efficacité de la gabapentine dans la douleur liée à la fibromyalgie et la méthode GRADE ne permet pas de conclure sur cet essai unique.

Par ailleurs, l'analyse des effets secondaires sérieux ou faisant quitter les participants de l'étude retrouve un surrisque pour la prégabaline versus placebo avec un RR = 2,07 ; IC 95% [1,70 ; 2,52].

Enfin, les études sur la prégabaline sont financées au moins partiellement par le laboratoire Pfizer, faisant avancer l'hypothèse d'un biais de financement.

Conclusion : Cette revue systématique par la méthode REB concernant l'amélioration des douleurs par la prégabaline ou la gabapentine chez des patients fibromyalgiques montre une absence de preuve pour ces 2 molécules sur des périodes allant de 8 à 24 semaines.

Afin d'établir une meilleure preuve scientifique de l'efficacité de ces molécules dans la fibromyalgie, il faut envisager des essais cliniques avec plus de patients et de plus longue durée, potentiellement difficiles à réaliser devant les effets indésirables typiques et fréquents de cette classe thérapeutique. Nos résultats sont en adéquation avec les méta-analyses disponibles sur ce sujet. Ces résultats justifient d'adopter une prescription réfléchie pour ces molécules dans le cadre de la fibromyalgie.

Le Président de la thèse,
Nom et Prénom du Président
Cachet et Signature

Pr Jean-Christophe Lega



Vu :
Pour le Président de l'Université,
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE
Vu et permis d'imprimer
Lyon, le **19 JUIL. 2023**

DUQUENNE Léo

Efficacité de la prégabaline et de la gabapentine dans les douleurs liées à la fibromyalgie : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés. Evaluation selon la méthode REB. N°176

RESUME :

Contexte : La douleur liée à la fibromyalgie est fréquente et les $\alpha 2$ -ligands appartiennent aux thérapeutiques antalgiques utilisées, néanmoins hors AMM en France. Les revues de la littérature disponibles retrouvent des résultats de qualité modérée. L'objectif est d'évaluer l'efficacité de la prégabaline et de la gabapentine à travers le projet REB : Reconstruire l'Evidence Based.

Méthode : Le protocole d'étude (Prospero : CRD42022359517) recherchait les essais cliniques randomisés contre placebo chez des adultes ayant des douleurs liées à la fibromyalgie. Le risque de biais a été évalué avec l'outil RoB2. Le critère de jugement de la méta-analyse était l'amélioration des douleurs. Les méthodes REB et GRADE ont été utilisées pour évaluer le niveau de preuve.

Résultats : 9 ECR ont été inclus : 8 pour la prégabaline et 1 pour la gabapentine. Selon l'outil RoB2, 5 ECR sont à faible risque de biais global. Selon REB, il existe une preuve solide de l'efficacité de la prégabaline avec une faible amélioration des douleurs, de -0,38 en EVA. GRADE retrouve une qualité de preuve faible avec une amélioration de -0,61 en EVA pour la gabapentine.

Selon REB, il existe un signal de preuve de l'efficacité de la gabapentine, dont l'efficacité de l'ECR étudié retrouve une amélioration de -0,92 en EVA contre placebo. Le surrisque d'effet secondaire pour ces molécules est important.

Discussion : En pratique clinique, la pertinence de soulagement apporté par ces molécules est discutable et les bénéfices attendus méritent d'être explicités au patient devant des risques non négligeables.

MOTS CLES : prégabaline, gabapentine, fibromyalgie, pain, REB, GRADE

JURY :

Président : Monsieur le Professeur Jean-Christophe LEGA
Membres : Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON
Monsieur le Professeur Thierry FARGE
Madame le Docteur Marie-Agnès MAZEN

DATE DE SOUTENANCE : Jeudi 14 septembre 2023

CONTACT : leo.duquenne@icloud.com