



INAMI

Réunion de consensus - 5 décembre 2019

## L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique



RÉSUMÉ DE L'ANALYSE  
DE LA LITTÉRATURE



**INSTITUT NATIONAL D'ASSURANCE  
MALADIE-INVALIDITÉ  
SERVICE DES SOINS DE SANTÉ**  
Comité d'évaluation des pratiques  
médicales en matière de médicaments

**RIJKSINSTITUUT VOOR ZIEKTE-  
EN INVALIDITEITSVERZEKERING  
DIENST GENEESKUNDIGE VERZORGING**  
Comité voor de evaluatie van de  
medische praktijk inzake geneesmiddelen

# **L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique**

Revue de la littérature :  
document de synthèse

**Réunion de consensus**  
5 décembre 2019  
Auditorium Lippens (Bibliothèque Royale)  
Bruxelles

Cette revue de la littérature a été effectuée par le CBIP sous la supervision d'un comité de lecture.

### **Chercheurs**

Chercheur principal :

Natasja Mortier, MD (BCFI/CBIP)

Autres chercheurs :

Abdelbari Baitar, MSc., PHD (BCFI/CBIP)

Griet Goesaert MD (BCFI/CBIP)

### **Comité de lecture**

Vera Callebaut, MPsy. (UZA)

André Crismer, MD (ULg)

Koen Van Boxem, MD, PHD (ZOL)

Alain Van Meerhaeghe MD, Prof (UMONS)

### **Traduction**

Marian & Alain Thysebaert - De Coene

Veerle Mortelmans, *CBIP*

# Table des matières

<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>3</b>
<b>1 ABREVIATIONS.....</b>	<b>1</b>
<b>2 METHODOLOGIE .....</b>	<b>3</b>
2.1 INTRODUCTION .....	3
2.2 QUESTIONS POSEES AU JURY .....	3
2.3 MISSION DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....	5
2.3.1 <i>Guides de pratique clinique</i> .....	7
2.3.2 <i>Types d'études</i> .....	7
2.3.3 <i>Critères de recherche spécifiques</i> .....	9
2.3.3.1 Populations.....	9
2.3.3.2 Interventions .....	9
2.3.3.3 Comparaisons.....	11
2.3.3.4 Critères de jugement.....	11
2.4 STRATEGIE DE RECHERCHE .....	13
2.4.1 <i>Principes de la recherche systématique</i> .....	13
2.4.2 <i>Documents de base</i> .....	13
2.4.3 <i>Détails de la stratégie de recherche</i> .....	14
2.5 PROCEDURE DE SELECTION.....	14
2.6 ÉVALUATION DE LA QUALITE DES PREUVES DISPONIBLES.....	14
2.7 RESUME DES RESULTATS DES ETUDES .....	17
<b>3 REFLEXIONS CRITIQUES DU COMITE DE LECTURE ET DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE ...</b>	<b>18</b>
3.1 REMARQUES DU GROUPE DE RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE .....	18
3.2 TYPES DE DOULEURS CHRONIQUES .....	19
3.3 DUREE DES ETUDES .....	19
3.4 POPULATION .....	19
3.5 INTERVENTIONS.....	20
3.6 CRITERES DE JUGEMENT .....	20
3.6.1 <i>Douleur</i> .....	20
3.6.2 <i>Fonctionnement et qualité de vie</i> .....	20
3.6.3 <i>Effets indésirables</i> .....	21
3.7 EXPLICATIONS DE QUELQUE PROBLEMES METHODOLOGIQUES.....	21
3.7.1 <i>Méta-analyses</i> .....	21
3.7.2 <i>Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent</i> .....	22
3.7.3 <i>Critère de jugement primaire – secondaire</i> .....	22
<b>4 INFORMATIONS GENERALES SUR LES GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....</b>	<b>23</b>
4.1 GUIDES DE PRATIQUE SELECTIONNES.....	23
4.2 NIVEAUX DE RECOMMANDATION .....	23
4.3 LE SCORE AGREE II .....	27
4.4 POPULATIONS INCLUSES – INTERVENTIONS –PRINCIPAUX CRITERES DE JUGEMENT.....	27
4.5 MEMBRES DU GROUPE D'ELABORATION – PUBLIC CIBLE.....	31
<b>5 RECOMMANDATIONS DES GUIDES DE PRATIQUE .....</b>	<b>33</b>

5.1	PARACETAMOL.....	33
5.2	AINS .....	34
5.3	ADJUVANTS .....	35
5.4	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : GROSSESSE.....	36
5.5	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : ADOLESCENTS.....	36
5.6	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : RISQUE RENAL.....	36
5.7	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : RISQUE HEPATIQUE .....	37
5.8	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : RISQUE CARDIO-VASCULAIRE.....	38
5.9	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : RISQUE GASTRO-INTESTINAL .....	39
5.10	GROUPES DE PATIENTS SPECIFIQUES : PERSONNES AGEES.....	40
5.11	ANALGESIQUES TOPIQUES .....	40
5.12	MEDICAMENTS ALTERNATIFS ET MEDICAMENTS EN VENTE LIBRE (OTC).....	41
<b>6</b>	<b>SYNTHESE ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LA LITTERATURE. PARACETAMOL .....</b>	<b>42</b>
6.1	PARACÉTAMOL VERSUS PLACEBO POUR L'OSTÉO-ARTHRITE.....	42
6.2	PARACETAMOL VERSUS NSAID POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	44
6.3	PARACÉTAMOL VERSUS IBUPROFÈNE POUR L'OSTÉO-ARTHRITE.....	45
6.4	PARACETAMOL VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	45
6.5	PARACETAMOL VERSUS IBUPROFENE POUR LA LOMBALGIE .....	46
6.6	PARACETAMOL POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	46
6.7	PARACETAMOL POUR LA DOULEUR CANCEREUSE .....	46
<b>7</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE : AINS .....</b>	<b>47</b>
7.1	AINS NON SELECTIFS VERSUS PLACEBO DANS L'OSTEO-ARTHRITE.....	47
7.1.1	<i>Diclofénac versus placebo dans l'ostéo-arthrite.....</i>	<i>47</i>
7.1.2	<i>Ibuprofène versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....</i>	<i>48</i>
7.1.3	<i>Naproxène versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....</i>	<i>50</i>
7.1.4	<i>Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....</i>	<i>51</i>
7.2	AINS COX-2 SELECTIFS VERSUS PLACEBO DANS L'OSTEO-ARTHRITE .....	52
7.2.1	<i>Célécoxib versus placebo.....</i>	<i>52</i>
7.2.2	<i>Étoricoxib versus placebo .....</i>	<i>56</i>
7.3	AINS COX-2 SELECTIFS VERSUS AINS NON SELECTIFS DANS L'OSTEO-ARTHRITE.....	57
7.3.1	<i>Célécoxib versus ibuprofène .....</i>	<i>60</i>
7.3.2	<i>Célécoxib versus diclofénac .....</i>	<i>61</i>
7.3.3	<i>Célécoxib versus naproxène .....</i>	<i>64</i>
7.4	ACIDE ACETYLSALICYLIQUE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	67
7.5	AINS COX-2 SELECTIFS VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	67
7.6	AINS NON SELECTIFS VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE CHRONIQUE .....	68
7.7	AINS COX-2 SELECTIFS VERSUS AINS NON SELECTIFS DANS LA LOMBALGIE CHRONIQUE.....	69
7.8	AINS POUR LA SCIATIQUE.....	69
7.9	AINS POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	70
7.10	NSAID POUR LA DOULEUR CANCEREUSE .....	70
<b>8</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. ANALGESIQUES ADJUVANTS. ....</b>	<b>71</b>
8.1	DULOXETINE VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE.....	71
8.2	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES.....	73
8.3	ANTIDEPRESSEURS VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE.....	74
8.4	ATC VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	76
8.5	ISRS VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE.....	76
8.6	DULOXETINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	77

8.7	PREGABALINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	81
8.8	GABAPENTINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	81
8.9	CARBAMAZEPINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE.....	82
8.10	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR CHRONIQUE DU COU.....	82
8.11	AMITRIPTYLINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	83
8.12	NORTRIPTYLINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	85
8.13	DULOXETINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	85
8.14	VENLAFAXINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	89
8.15	COMPARAISONS DIRECTES D'ANTIDEPRESSEURS DANS LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	92
8.16	PREGABALINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	94
8.17	GABAPENTINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	104
8.18	CARBAMAZEPINE VERSUS PLACEBO POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	107
8.19	COMPARAISONS DIRECTES D'ANTIPILEPTIQUES POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	108
8.20	ANALGESIQUES ADJUVANTS DANS LA DOULEUR CANCEREUSE .....	108
<b>9</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. ANALGESIQUES TOPIQUES .....</b>	<b>110</b>
9.1	DICLOFENAC TOPIQUE VERSUS PLACEBO TOPIQUE POUR LA DOULEUR MUSCULO-SQUELETTIQUE CHRONIQUE .....	110
9.2	KETOPROFENE TOPIQUE VERSUS PLACEBO TOPIQUE POUR LA DOULEUR MUSCULO-SQUELETTIQUE CHRONIQUE.....	112
9.3	AUTRES AINS QUE LE DICLOFENAC/KETOPROFENE VERSUS PLACEBO POUR LES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES CHRONIQUES.....	115
9.4	AINS TOPIQUES VERSUS TOUT AINS ORAL POUR LES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES CHRONIQUES.....	115
9.5	AINS TOPIQUES VERSUS AUTRES AINS TOPIQUES POUR LES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES CHRONIQUES .....	117
9.6	AINS TOPIQUES VERSUS AUTRES TRAITEMENTS TOPIQUES POUR LES DOULEURS MUSCULO-SQUELETTIQUES CHRONIQUES 117	117
9.7	DMSO (DIMETHYLSULFOXYDE) VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	117
9.8	CAPSAÏCINE TOPIQUE (8%) VERSUS PLACEBO/TEMOIN TOPIQUE DANS LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	118
9.9	LIDOCAÏNE TOPIQUE VERSUS PLACEBO/TEMOIN ACTIF POUR LA DOULEUR NEUROPATHIQUE .....	124
9.10	ANALGESIQUES NON OPIOÏDES TOPIQUES VERSUS PLACEBO/ANALGESIQUES NON OPIOÏDES TOPIQUES DANS LA DOULEUR CANCEREUSE CHRONIQUE .....	126
<b>10</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE : SUPPLEMENTS.....</b>	<b>127</b>
10.1	CURCUMINOÏDES VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	127
10.2	CURCUMINOÏDES VERSUS AINS POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	128
10.3	CURCUMINOÏDES VERSUS PLACEBO POUR LA NEUROPATHIE DIABETIQUE DOULOUREUSE.....	129
10.4	GLUCOSAMINE VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE.....	130
10.5	GLUCOSAMINE VERSUS AINS POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	132
10.6	GLUCOSAMINE VERSUS PLACEBO POUR LA LOMBALGIE .....	133
10.7	CHONDROÏTINE VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	135
10.8	CHONDROÏTINE VERSUS NSAID POUR L'OSTEO-ARTHRITE.....	138
10.9	GLUCOSAMINE + CHONDROÏTINE VERSUS PLACEBO POUR L'OSTEO-ARTHRITE .....	140
10.10	GLUCOSAMINE + CHONDROÏTINE VERSUS AINS POUR L'OSTEO-ARTHRITE.....	142
10.11	ACIDE HYALURONIQUE POUR LA DOULEUR CHRONIQUE .....	144
10.12	TRAUMEEL POUR LA DOULEUR CHRONIQUE.....	145
<b>11</b>	<b>RESUME ET CONCLUSIONS DE LA REVUE DE LITTERATURE. SECURITE.....</b>	<b>146</b>
11.1	PARACETAMOL ET EFFETS INDESIRABLES RESPIRATOIRES.....	146
11.2	PARACETAMOL ET EFFETS INDESIRABLES HEPATIQUES.....	147
11.3	AINS ET EFFETS INDESIRABLES GASTRO-INTESTINAUX.....	147
11.4	AINS ET EFFETS INDESIRABLES RENAUX .....	148
11.5	AINS ET EFFETS INDESIRABLES CARDIO-VASCULAIRES .....	149

11.6	AINS TOPIQUES VERSUS AINS ORAUX .....	149
<b>12</b>	<b>INFORMATION DE SECURITE SUPPLEMENTAIRE PROVENANT D'AUTRES SOURCES .....</b>	<b>150</b>
12.1	PARACETAMOL .....	150
12.1.1	<i>Contre-indications</i> .....	150
12.1.2	<i>Effets indésirables</i> .....	150
12.1.3	<i>Grossesse et allaitement</i> .....	150
12.1.4	<i>Précautions particulières</i> .....	150
12.2	AINS .....	151
12.2.1	<i>Contre-indications</i> .....	151
12.2.2	<i>Effets indésirables</i> .....	151
12.2.3	<i>Grossesse et allaitement</i> .....	153
12.2.4	<i>Interactions</i> .....	153
12.2.5	<i>Précautions particulières</i> .....	154
12.3	ANTIDEPRESSEURS : ATC (AMITRIPTYLINE ET NORTRIPTYLINE) ET ISRN (VENLAFAXINE, DULOXETINE) .....	154
12.3.1.1	Contre-indications des ATC .....	154
12.3.1.2	Contre-indications des ISRN .....	155
12.3.1.3	Effets indésirables des antidépresseurs en général .....	155
12.3.1.4	Effets indésirables des ATC .....	155
12.3.1.5	Grossesse et allaitement, antidépresseurs en général .....	156
12.3.1.6	Interactions des antidépresseurs en général .....	156
12.3.1.7	Interactions des ATC .....	156
12.3.1.8	Interactions des ISRN .....	156
12.3.1.9	Précautions particulières des ISRN .....	157
12.4	ANTIPILEPTIQUES (CARBAMAZEPINE, GABAPENTINE, PREGABALINE) .....	157
12.4.1	<i>Contre-indications des antiépileptiques</i> .....	157
12.4.1.1	Contre-indications de la carbamazépine .....	157
12.4.2	<i>Effets indésirables des antiépileptiques</i> .....	157
12.4.2.1	Effets indésirables des antiépileptiques en général .....	157
12.4.2.2	Effets indésirables de la carbamazépine .....	157
12.4.2.3	Effets indésirables de la gabapentine .....	157
12.4.2.4	Effets indésirables de la prégabaline .....	158
12.4.3	<i>Grossesse et allaitement antiépileptiques</i> .....	158
12.4.3.1	Grossesse et allaitement antiépileptiques en général .....	158
12.4.4	<i>Interactions des antiépileptiques</i> .....	158
12.4.4.1	Interactions des antiépileptiques en général .....	158
12.4.4.2	Interactions de la carbamazépine .....	158
12.4.4.3	Interactions de la gabapentine .....	158
12.4.4.4	Interactions de la prégabaline .....	158
12.4.5	<i>Précautions particulières des antiépileptiques</i> .....	159
12.4.5.1	Précautions particulières des antiépileptiques en général .....	159
12.4.5.2	Précautions particulières de la gabapentine .....	159
12.4.5.3	Précautions particulières de la prégabaline .....	159
12.5	AUTRES MEDICAMENTS : PAR VOIE ORALE .....	159
12.5.1	<i>Acide hyaluronique</i> .....	159
12.5.2	<i>Curcumine</i> .....	159
12.5.3	<i>Glucosamine</i> .....	159
12.5.3.1	Contre-indications .....	159
12.5.3.2	Effets indésirables .....	159
12.5.3.3	Interactions .....	159
12.5.4	<i>Chondroïtine</i> .....	159
12.5.5	<i>Traumeel</i> .....	160



12.6	AUTRES MEDICAMENTS TOPIQUES.....	160
12.6.1	<i>Capsaïcine</i> .....	160
12.6.1.1	Effets indésirables .....	160
12.6.2	<i>Lidocaïne, prilocaïne, tétacaïne</i> .....	160
12.6.2.1	Effets indésirables .....	160
12.6.2.2	Grossesse et allaitement .....	160
12.6.2.3	Précautions particulières.....	160
12.6.3	<i>DMSO (diméthylsulfoxyde)</i> .....	160
12.7	AINS POUR USAGE TOPIQUE .....	161
12.7.1	<i>Contre-indications</i> .....	161
12.7.2	<i>Effets indésirables</i> .....	161
12.7.3	<i>Précautions particulières</i> .....	161
13	REFERENCES.....	162

## 1 Abréviations

AE: adverse events  
ARR: absolute risk reduction  
BOCF: baseline observation carried forward  
BPI: Brief pain inventory  
CI: confidence interval  
CO: crossover RCT  
DB: double blind  
EQ-5D: EuroQol 5 dimensions  
HR: hazard ratio  
HRQoL: Health Related Quality of Life  
ITT: intention-to-treat analysis  
LBP: low back pain  
LOCF: last observation carried forward  
LSM: least square means  
LSMD: least square mean difference  
MA: meta-analysis  
MCID: minimally clinically important difference  
MD: mean difference  
n: number of patients  
N: number of studies  
NNH: number needed to harm  
NNT: number needed to treat  
NR: not reported  
NRS: Numeric rating scale  
NS: not statistically significant  
NT: no statistical test  
OA: osteoarthritis  
OL: open label  
PDN: painful diabetic neuropathy  
PG: parallel group  
PGIC: Patient Global Impression of Change  
PHN: postherpetic neuralgia  
PO: primary outcome  
QoL: Quality of life  
RMDQ: Roland Morris Disability Questionnaire  
SAE: severe adverse event  
SB: single blind  
SD: standard deviation

SF-36: short form health survey (36 items)

SO: secondary outcome

SS: statistically significant

TEAE: treatment-emergent AE

VAS: Visual Analogue Scale

WOMAC: Western Ontario and McMaster Universities Arthritis Index

## 2 Méthodologie

### 2.1 Introduction

Cette revue systématique de la littérature a été effectuée en préparation de la conférence de consensus “L’usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique”, qui se tiendra le 6 décembre 2019.

### 2.2 Questions posées au jury

Les questions posées au jury, telles qu’elles ont été formulées par le comité organisateur de l’INAMI, sont les suivantes :

1. Quelle est la définition de la douleur chronique ? (cf. réunion de consensus précédente – résumé succinct)
2. Quelle place occupent un traitement au paracétamol et les associations à base de paracétamol dans le traitement multimodal de la douleur chronique ? L’efficacité réelle diffère-t-elle selon le type de douleur chronique à traiter ?
  - 2a. Quelle est la posologie correcte pour le traitement de la douleur chronique et certains types de douleur nécessitent-ils des schémas d’administration spécifiques ?
  - 2b. Quels sont les effets indésirables du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique, tant à court terme qu’à long terme ?
3. Quelle place occupent les différents anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs et acide acétylsalicylique) dans le traitement multimodal de la douleur chronique ? L’efficacité réelle diffère-t-elle selon le type de douleur chronique à traiter ?
  - 3a. Quelle est l’importance de la forme galénique utilisée ?
  - 3b. Quelle est l’importance d’une posologie correcte pour l’effet clinique et le profil de sécurité ?
4. Quel est le profil des effets indésirables des différents AINS sélectifs et non sélectifs dans le traitement de la douleur chronique ?
  - 4a. Quelle est l’importance de la forme galénique utilisée ?
  - 4b. Quel est le risque d’une utilisation chronique « off-label » ?
5. Quelle place occupent les adjuvants dans le traitement multimodal de la douleur chronique ?
  - 5a. L’efficacité réelle et les effets indésirables dépendent-ils du type de douleur à traiter ?
6. Certaines populations de patients (patients avec insuffisance hépatique, rénale ou cardiaque, adolescents, femmes enceintes, personnes âgées, patients avec comorbidité psychiatrique) nécessitent-elles une attention particulière pour l’utilisation de paracétamol, d’AINS et d’adjuvants ?
  - 6a. Y a-t-il des contre-indications spécifiques ?
  - 6b. Certaines mesures de protection doivent-elles être prises en compte (moment de prise, utilisation d’IPP, ...) ?

**7.** Quelle est la place de l'administration topique d'analgésiques dans le traitement multimodal des syndromes douloureux chroniques ?

**7a.** L'efficacité réelle diffère-t-elle selon le type de douleur à traiter ?

**7b.** Quel est le profil de sécurité des traitements topiques par rapport aux traitements systémiques ?

**8.** Quelle place occupent les suppléments alimentaires (curcumine, chondroïtine, hyaluronate, etc.) dans le traitement multimodal de la douleur chronique ?

**8a.** Existe-t-il des faits probants d'une efficacité réelle différente selon le type de douleur ?

**8b.** Quels sont les effets indésirables en cas d'utilisation prolongée dans le cadre de la douleur chronique ?+

**9a.** Y-a-t-il une place en vente libre pour le paracétamol et les AINS ?

**9b.** Y-a-t-il une place pour des préparations magistrales ?

**9c.** Le système de remboursement actuel pour les analgésiques non opioïdes est-il adéquat ?

**9d.** Quelle place occupent les associations fixes ou libres d'analgésiques dans le traitement de la douleur chronique ?

**9e.** Quels avis et suivi pharmacologiques le pharmacien doit-il donner aux patients lors de la délivrance du médicament ?

Tableau 1

## 2.3 Mission du groupe de recherche bibliographique

Le comité organisateur a spécifié comme suit la mission de recherche de la littérature :

Discuter des **guides de pratique clinique sélectionnés**.

Voir 2.3.1 pour les critères d'inclusion des guides de pratique.

Réaliser une revue de la littérature :

Rechercher et rapporter des **RCT ou des synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT** pertinentes afin d'apporter une réponse à certaines questions de recherche.

Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion par type d'étude et 2.3.3 pour les détails des recherches.

Rechercher et signaler des **études observationnelles** pour des critères de jugement de sécurité sélectionnés.

Voir 2.3.2 pour l'information sur les critères d'inclusion des études observationnelles et 2.3.3 pour les détails des recherches.

Discuter de l'information provenant de **sources supplémentaires** pour des informations sur la sécurité, les contre-indications, les sous-groupes spécifiques, les précautions et le monitoring.

Voir 2.3.2 pour l'information sur les sources supplémentaires.

Ce tableau résume la mission de recherche du groupe de recherche bibliographique par question posée au jury. Nous indiquons en outre dans quel chapitre se trouvent les résultats.

Question 1
<ul style="list-style-type: none"><li>• Un orateur expert répondra à cette question.</li></ul>
Question 2
<ul style="list-style-type: none"><li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.1.</li><li>• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des <b>RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses</b> des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 6.</li><li>• Le groupe de recherche bibliographique apportera des informations supplémentaires à partir d'<b>études observationnelles</b> pour certains critères de jugement de sécurité rares (voir 2.3.3.4). Les résultats se trouvent au chapitre 11. <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</li><li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li></ul>
Question 3 + 4
<ul style="list-style-type: none"><li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.2.</li><li>• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des <b>RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses</b> des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 7.</li><li>• Le groupe de recherche bibliographique apportera des informations supplémentaires à partir d'<b>études observationnelles</b> pour certains critères de jugement de sécurité rares</li></ul>

<p>(voir 2.3.3.4). Les résultats se trouvent au chapitre 11. <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p>Question 5</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.3.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des <b>RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses</b> des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 8.</li> <li>• <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</li> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p>Question 6</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve aux chapitres 5.4 à 5.10.</li> <li>• <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</li> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p>Question 7</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.11.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des <b>RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses</b> des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 9.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique apportera des informations supplémentaires à partir d'<b>études observationnelles</b> pour certains critères de jugement de sécurité rares (voir 2.3.3.4). Les résultats se trouvent au chapitre 11. <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées pour des critères de jugement de sécurité. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</li> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p>Question 8</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.12.</li> <li>• Le groupe de recherche bibliographique recherchera des <b>RCT ou synthèses méthodiques/méta-analyses</b> des RCT dans la littérature. Les résultats de ces recherches se trouvent au chapitre 10.</li> <li>• <b>Des sources supplémentaires</b> (voir 2.3.2) seront également consultées. Les résultats des sources supplémentaires se trouvent au chapitre 12.</li> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>
<p>Question 9</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Le groupe de recherche bibliographique discutera des <b>guides de pratique</b> sélectionnés. Cette discussion se trouve au chapitre 5.12.</li> <li>• Un orateur expert apportera des commentaires et des informations supplémentaires.</li> </ul>

### 2.3.1 Guides de pratique clinique

Les guides de pratique clinique (GPC) ont été sélectionnés et approuvés en concertation avec le comité organisateur, sur base de leur pertinence pour la situation belge et de certains critères de qualité :

Date de publication : uniquement les GPC à partir de 2014 sont sélectionnés.

Évaluation de la qualité : uniquement les GPC qui font état des niveaux de preuve et de recommandation (Levels of evidence/recommendation) sont sélectionnés.

Synthèse méthodique : le GPC doit reposer sur une bonne recherche et revue systématique de la littérature.

Pour évaluer la rigueur d'élaboration des guides de pratique clinique, les GPC recevront un score pour le domaine "Rigueur d'élaboration" (Rigour of development), selon la Grille Agree II. De plus amples informations sont disponibles sur <http://www.agreetrust.org/>.<sup>1</sup>

Ce tableau résume les éléments évalués dans ce domaine selon la Grille Agree II.<sup>1</sup>

No.	Description of the item
7	Systematic methods were used to search for evidence
8	The criteria for selecting the evidence are clearly described
9	The strengths and limitations of the body of evidence are clearly described
10	The methods for formulating the recommendations are clearly described
11	Health benefits, side effects, and risks have been considered in formulating the recommendations.
12	There is an explicit link between the recommendations and the supporting evidence.
13	The guideline has been externally reviewed by experts prior to its publication
14	A procedure for updating the guideline is provided

Tableau : Éléments évalués par le domaine 'Rigueur d'élaboration' de la grille Agree II.

Les scores des domaines sont calculés en additionnant tous les scores des éléments individuels du domaine et en traduisant le résultat en pourcentage du score maximal pour ce domaine. Le score du domaine 'Rigueur d'élaboration' peut être employé pour évaluer le processus utilisé pour la collecte et la synthèse des preuves, les méthodes pour formuler les recommandations et les mettre à jour, tout en faisant preuve de prudence lors de l'interprétation, car l'attribution de ce score est également subjective et le score résultant est dès lors potentiellement contestable.

Dans la rubrique sur les GPC, les scores des domaines sont mentionnés pour chaque guide de pratique clinique, tels qu'ils sont évalués par le groupe de recherche bibliographique.

Le groupe de recherche bibliographique indiquera en outre si le GPC a été réalisé de concert avec d'autres groupes intéressés (autres professionnels de la santé, pharmaciens, personnel infirmier... ou représentants des patients) et si ces GPC s'adressent également à ces groupes.

Les similarités et les divergences entre les GPC seront signalées.

### 2.3.2 Types d'études

Nous examinerons des méta-analyses (MA), des synthèses méthodiques (SM ou SR), des RCT et des études observationnelles (de cohorte).



Les études doivent satisfaire à certains critères pour être incluses dans notre revue.

### **Méta-analyses et synthèses méthodiques**

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Recherche systématique dans plusieurs banques de données
- Résultats rapportés de manière systématique
- Inclusion d'études randomisées contrôlées (ou d'études observationnelles pour certaines questions de recherche)
- Les critères de jugement cliniquement pertinents (qui correspondent à nos critères sélectionnés) sont rapportés
- Uniquement des comparaisons directes (pas de méta-analyses en réseau)

Si une méta-analyse ne satisfait pas à tous les critères d'inclusion de notre revue de la littérature pour notre Conférence de consensus (elle peut par exemple inclure certaines études d'une durée plus courte, ou des études avec des médicaments qui ne sont pas disponibles sur le marché belge), cette méta-analyse peut être incluse dans notre revue si nous jugeons qu'elle est suffisamment pertinente. Auquel cas les divergences avec nos critères d'inclusion seront clairement discutés

### **RCT**

- La question de recherche correspond à celle de la présente revue de la littérature
- Mise en aveugle : les études non-aveugles (ouvertes) ne sont pas incluses
- Durée : durée minimum du suivi : 6 semaines.
- Nombre minimum de participants : 40 par groupe (bras) d'étude. Pour des études comportant plusieurs groupes de traitement, nous considérons le nombre de participants dans les comparaisons pertinentes pour notre recherche.
- Essais de phase III (pas d'essais de phase II).
- Les analyses (en sous-groupes) post hoc sont exclues

### **Études observationnelles (de cohorte)**

- Les études observationnelles ne seront recherchées que pour les effets indésirables pulmonaires du paracétamol.
- Études de **cohorte** prospectives ou rétrospectives.
- Minimum 1000 participants.
- D'autres effets indésirables sélectionnés ne seront recherchés que dans des **synthèses méthodiques** d'études observationnelles.

### **Autres sources pour la sécurité, les contre-indications, sous-groupes spécifiques, précautions et monitoring**

- Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP)
  - *Répertoire Commenté des Médicaments(1)*

- *Folia Pharmacotherapeutica*
- Martindale : The complete drug reference, 39th edition(2)

**Certaines publications seront exclues pour des raisons pratiques :**

- Publications non disponibles dans des bibliothèques belges
- Publications en langues autres que le néerlandais, le français, l'allemand et l'anglais
- Études non publiées

### 2.3.3 Critères de recherche spécifiques

#### 2.3.3.1 Populations

Les populations suivantes doivent être évaluées :

- Adultes avec des douleurs chroniques (≥ 3 mois).

Exclusions :

- Douleur aiguë (musculo-squelettique, post-opératoire...)
- Affections inflammatoires
- Céphalées, migraine
- Fibromyalgie
- Syndrome douloureux régional complexe
- Situations palliatives
- Enfants

Un intérêt particulier porte sur les critères de jugement de sécurité des sous-groupes suivants (bien qu'aucune recherche systématique d'analyses en sous-groupes ne sera effectuée, information à rapporter sur base des guides de pratique) :

- patients présentant des troubles hépatiques
- patients avec des néphropathies chroniques
- patients présentant des cardiopathies
- patients âgés
- adolescents
- femmes enceintes

#### 2.3.3.2 Interventions

Les médicaments suivants, disponibles en Belgique, seront rapportés à partir de RCT (ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT) :

Paracétamol	Paracétamol
AINS (oraux)	Acide acétylsalicylique

	Diclofénac Dexkétoprofène Ibuprofène Naproxène Célécoxib Étoricoxib Nabumétone
Antidépresseurs	<b>ATC</b> Amitriptyline Nortriptyline <b>IRSN</b> Duloxétine Venlafaxine
Antiépileptiques	Carbamazépine Gabapentine Pregabaline
Analgésiques topiques	Capsaïcine Lidocaïne Prilocaine Tétracaïne DMSO (diméthylsulfoxyde) Diclofénac Indométacine Ibuprofène Kétoprofène Piroxicam Étofénamate Acide niflumique
Autres  Formes orales ou topiques	Curcumine Glucosamine Chondroïtine Acide hyaluronique Traumeel

Sont exclus de la revue de littérature

- Opioïdes
- Benzodiazépines
- Cannabinoïdes
- Baclofène
- Associations fixes
- Formulations galéniques non disponibles sur le marché belge
- Toute forme d'administration autre que la forme orale ou topique

### 2.3.3.3 Comparaisons

#### Paracétamol

- versus placebo
- versus AINS (classe)
- versus ibuprofène

#### AINS

- acide acétylsalicylique versus placebo
- AINS COX sélectifs (célécoxib et étoricoxib) versus placebo
- AINS COX non sélectifs (groupe) versus placebo
- Comparaisons directes d'un AINS COX sélectif et d'un AINS COX non sélectif (produits individuels) : celecoxib versus ibuprofène, naproxène, diclofénac, nabumétone, dexkétoprofène

#### Antidépresseurs

- versus placebo
- comparaisons directes de l'amitriptyline, duloxétine, venlafaxine, nortriptyline

#### Antiépileptiques

- versus placebo
- comparaisons directes de la carbamazépine, gabapentine, prégabaline

#### Médicaments topiques

- versus placebo
- versus médication analgésique orale non opioïde

#### Autres (curcumine, glucosamine, chondroïtine, acide hyaluronique, Traumeel)

- versus placebo
- versus médication analgésique orale ou topique non opioïde

### 2.3.3.4 Critères de jugement

Les critères de jugement suivants doivent être rapportés à partir de RCT ou de synthèses méthodiques/méta-analyses de RCT.

<b>Efficacité</b>
Fonctionnement Douleur Qualité de vie Effet d'épargne des opioïdes
<b>Sécurité</b>
Effets indésirables

Les critères de jugement de sécurité suivants doivent être rapportés à partir de synthèses méthodiques d'études observationnelles ainsi que d'études de cohortes individuelles :

Critères de jugement respiratoires (uniquement paracétamol)

Les critères de jugement de sécurité suivants doivent être rapportés à partir de synthèses méthodiques d'études observationnelles :

Pour le paracétamol :

- Effets indésirables hépatiques

Pour les AINS :

- Effets indésirables gastro-intestinaux
- Effets indésirables rénaux
- Effets indésirables cardio-vasculaires

Effets indésirables pour les formes topiques versus orales des AINS

## 2.4 Stratégie de recherche

### 2.4.1 Principes de la recherche systématique

*Les RCT, méta-analyses et synthèses méthodiques pertinentes ont été recherchées à l'aide d'une approche par paliers.*

- Initialement, nous avons recherché les synthèses méthodiques de grande envergure de producteurs fiables d'informations EBM (NICE, AHRQ, the Cochrane Library, synthèses méthodiques pour les guides de pratique inclus) qui répondent à certaines ou à toutes nos questions de recherche. Une ou plusieurs synthèses méthodiques ont alors été sélectionnées comme document de base. Toutes les références de publications pertinentes ont été recherchées manuellement à partir de ces sources.
- Dans un deuxième temps, nous avons recherché de façon systématique dans la banque de données électronique Medline (PubMed) les études contrôlées et randomisées (RCT), les méta-analyses et les synthèses méthodiques (et parfois les études observationnelles), parues après la date de recherche dans nos synthèses méthodiques sélectionnées.

*Les Guides de pratique clinique ont été recherchés au départ des liens vers les "evidence-based guidelines" disponibles sur le site Internet du CEBAM ([www.cebam.be](http://www.cebam.be)). Ceux-ci comportent des liens vers les guides de pratique nationaux et internationaux les plus consultés, ainsi que des liens vers les "moteurs de recherche de guides de pratique" comme la G-I-N.*

### 2.4.2 Documents de base

Les synthèses méthodiques suivantes ont été sélectionnées comme documents de base et points de départ pour retrouver les publications pertinentes pour notre revue de la littérature :

Sujet	Document de base
Paracétamol	Saragiotto 2016(3)
AINS	Moore 2015(4)
Antidépresseurs	Finnerup 2015(5)
Antiépileptiques	Wiffen 2013(6)
Capsaïcine	Derry 2012(7)
Lidocaïne	Derry 2014(8)
Curcumine	Perkins 2017(9)
Chondroïtine	Singh 2015(10)
Glucosamine	Towheed 2005(11)
Nabumétone Dexkétoprofène DMSO AINS topiques Traumeel Acide hyaluronique	Aucun document de base adéquat retrouvé, recherche sans date initiale

Pour toutes ces questions de recherche, une chaîne de recherche a été développée pour chercher dans Medline via Pubmed depuis la date de recherche du document de base sélectionné jusqu'au 1er mai

2019. Si aucun document de base n'a pu être retrouvé, une recherche sans date initiale a été effectuée dans Medline.

### 2.4.3 Détails de la stratégie de recherche

Tous les détails des stratégies de recherche se trouvent décrits au chapitre 18.

## 2.5 Procédure de sélection

Deux chercheurs ont sélectionné les références pertinentes, indépendamment l'un de l'autre. Les différences d'opinion ont été résolues par consensus après discussion. Une première sélection des références a été effectuée sur base du titre et de l'abstract (résumé). Lorsque le titre et le résumé ne suffisaient pas pour prendre une décision, l'article a été lu dans sa totalité pour décider de son inclusion ou de son exclusion.

Le chapitre 1.1.2 mentionne les critères d'inclusion et d'exclusion des différents types d'études, notamment les populations, interventions, critères de jugement et critères d'étude pertinents. La liste des articles exclus après lecture du texte intégral se trouve au chapitre 19.

## 2.6 Évaluation de la qualité des preuves disponibles

Nous avons fait appel au système GRADE pour évaluer la qualité des preuves disponibles. Dans d'autres systèmes utilisant des "niveaux de preuve", une méta-analyse est souvent considérée comme le niveau de preuve le plus élevé. Par contre, le système GRADE n'évalue que la qualité des études originales. En effet, la sommation ou non des résultats dans une méta-analyse ne change rien à la qualité des preuves.

Le système GRADE est centré sur les critères de jugement. Ce qui signifie que la qualité des preuves est évaluée pour chaque critère de jugement, dans chaque étude.

Le système GRADE évalue les éléments suivants :

<b>Study design</b>	+ 4	RCT
	+ 2	Observational
	+ 1	Expert opinion
<b>Study quality</b>	- 1	Serious limitation to study quality
	- 2	Very serious limitation to study quality
<b>Consistency</b>	- 1	Important inconsistency
<b>Directness</b>	- 1	Some uncertainty about directness
	- 2	Major uncertainty about directness
<b>Imprecision</b>	- 1	Imprecise or sparse data
<b>Publication bias</b>	- 1	High probability of publication bias
	Evidence of association	+ 1 Strong evidence of association (RR of >2 or <0.5)
		+ 2 Very strong evidence of association (RR of >5 or <0.2)

For observational studies	Dose response gradient	+ 1	Evidence of a dose response gradient (+1)
	Confounders	+ 1	All plausible confounders would have reduced the effect
SUM		4	Qualité de preuve ÉLEVÉE
		3	Qualité de preuve MODÉRÉE
		2	Qualité de preuve FAIBLE
		1	Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Tableau 5. Éléments évalués par le système GRADE.

Le critère "biais de publication" n'a pas été évalué dans cette revue de la littérature.

Nous avons respecté la méthode de travail suivante lors de l'évaluation des différents critères :

### **Concept de l'étude (Study design)**

Des RCT et des études observationnelles sont incluses dans cette revue de la littérature. Au départ, les RCT reçoivent un score de qualité de preuve ELEVE (4 points), les études observationnelles un score de qualité de preuve FAIBLE (2 points). Des points peuvent être soustraits pour des éléments dont on juge qu'ils comportent un risque important de biais.

### **Qualité de l'étude (Study quality)**

*Nous avons tenu compte des critères suivants pour évaluer la qualité méthodologique des RCT :*

- **Randomisation** : Si la méthode utilisée pour générer la séquence de randomisation était décrite, était-elle adéquate (table de nombres aléatoires, créée par ordinateur, pile ou face...) ou inadéquate (alternance, date de naissance, matricule hospitalier...) ?
- **Secret de l'attribution** : Si la méthode d'attribution était décrite, était-elle dissimulée de manière adéquate (répartition centrale...) ou inadéquate (programme ouvert, enveloppes non scellées...) ?
- **Mise en aveugle** : Qui a été mis en aveugle (en insu) ? Participants/personnel/évaluateurs. Si la méthode de mise en aveugle était décrite, était-elle adéquate (placebo identique, placebo actif...) ou inadéquate (comparaison entre comprimé et injection sans double placebo...) ?
- **Données manquantes pour les critères de jugement** : Suivi, description des exclusions et des abandons (drop-outs), ITT
- **Notification sélective des critères de jugement**

La qualité des études incluses est évaluée lorsqu'une méta-analyse ou une synthèse méthodique est utilisée. L'évaluation GRADE ne tient pas compte de la qualité de la méta-analyse ou de la synthèse méthodique, mais uniquement de la qualité des RCT incluses dans la méta-analyse ou la synthèse méthodique.

### **Application dans GRADE :**

Des points étaient retirés si l'un des critères ci-dessus était considéré comme induisant un risque de biais élevé pour un critère de jugement donné.

Par exemple :

- La non mise en aveugle des participants ne diminue pas la validité des résultats lors de la prise en compte du critère de jugement "mortalité", mais réduira la validité lors de la prise en compte



d'un critère de jugement subjectif comme la douleur. Un point sera dès lors retiré pour le critère de jugement "douleur".

- Un taux de suivi faible en cas d'absence d'analyse en ITT augmentera le risque de biais. Le cas échéant, un point sera soustrait.

### **Concordance (Consistency)**

Une bonne "concordance" signifie que plusieurs études obtiennent un résultat comparable ou concordant. La concordance ne peut être évaluée si une seule étude est disponible. Ce fait sera mentionné dans le rapport de synthèse comme "NA" (non applicable).

La concordance est appréciée par le groupe de recherche bibliographique et le comité de lecture sur base de l'ensemble des études disponibles. Pour ce faire, les critères suivants sont pris en compte :

- La signification statistique
  - La direction de l'effet si la signification statistique n'est pas atteinte. Par exemple, si un effet statistiquement significatif est atteint dans 3 études et ne l'est pas dans 2 autres, mais avec un résultat non significatif dans le même sens que les autres résultats, ces résultats sont considérés comme concordants.
  - La pertinence clinique : si 3 études montrent un résultat non significatif, alors qu'une quatrième étude montre un résultat statistiquement significatif mais sans pertinence clinique, ces résultats sont considérés comme concordants.
- Pour des méta-analyses : hétérogénéité statistique.

### **Caractère direct (Directness)**

Le caractère direct reflète la possibilité de généraliser les données d'une étude vers la population réellement concernée (validité externe). Des points peuvent être soustraits si la population d'étude, l'intervention en question et le groupe témoin ou les critères de jugement étudiés ne sont pas pertinents. Un point est également retiré en cas de comparaisons indirectes.

### **Imprécision (Imprecision)**

Un point peut être retiré pour imprécision si l'intervalle de confiance à 95% englobe le point de dommages évaluables ET le point de bénéfices évaluables (par exemple RR avec un IC à 95% de  $\leq 0,5$  à  $\geq 1,5$ ).

### **Considérations supplémentaires pour les études observationnelles**

Pour les études observationnelles, si aucun point n'est déduit pour un risque de biais dans une des catégories ci-dessus, un point peut être ajouté s'il y a une large ampleur de l'effet (donc un rapport de cotes élevé), s'il existe des preuves d'un gradient dose-effet ou (très rarement) si une évaluation de tous les facteurs de confusion plausibles ou autres risques de biais augmentent notre confiance dans l'effet estimé.

**Application de GRADE lorsqu'il existe plusieurs études pour un seul critère de jugement :**

Des points sont uniquement retirés si les problèmes méthodologiques ont un impact important sur le résultat. Aucun point n'est déduit si une petite étude de mauvaise qualité confirme les résultats de deux grandes études de bonne qualité.

De plus amples informations sont disponibles sur le site web du groupe de travail GRADE :

<http://www.gradeworkinggroup.org>.

## **2.7 Résumé des résultats des études**

Le rapport complet comprend, par question de recherche :

- Un résumé (exhaustif) des guides de pratique sélectionnés
- Les tableaux des preuves (en anglais) des synthèses méthodiques ou des RCT sur lesquels reposent les réponses aux questions de recherche
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE (en anglais).

Le rapport de synthèse comprend :

- Un (bref) résumé des guides de pratique sélectionnés
- Un bref résumé des résultats sous forme de tableau synoptique et de texte, avec une évaluation de la qualité des preuves retrouvées selon une version adaptée du système GRADE.

Les conclusions ont été débattues et adaptées dans des discussions entre les auteurs de la recherche de littérature et le comité de lecture du groupe de recherche bibliographique.

## 3 Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

### 3.1 Remarques du groupe de recherche bibliographique

Il ressort de la revue de littérature que les études sélectionnées ne contiennent pas suffisamment de données pour émettre des considérations adéquates sur le rôle des analgésiques non opioïdes dans le traitement multimodal des douleurs chroniques.

On retrouve peu d'informations dans les directives sur l'approche multidisciplinaire de la douleur chronique dans un contexte bio-psycho-social, impliquant notamment des psychothérapeutes, des ergothérapeutes, des psychologues, etc.

Le comité de lecture demande donc au jury de bien vouloir tenir compte des remarques suivantes:

Étant donné que l'on ignore souvent le rapport bénéfice/risque au niveau individuel, une **approche centrée sur le patient** est nécessaire, prenant en compte les valeurs et les priorités du patient, et visant à la fois une amélioration fonctionnelle et un soulagement de la douleur. Le risque d'effets indésirables peut être considéré comme acceptable si le traitement augmente l'autonomie du patient.

Le but du traitement n'est donc pas toujours de faire disparaître complètement la douleur. Il peut suffire de réduire la douleur jusqu'à un niveau acceptable qui **permettra au patient de réaliser ses principaux objectifs**.

L'attitude et les pensées du patient à l'égard de la douleur, les conséquences émotionnelles de la douleur vécue au quotidien, la signification de ces conséquences et l'impact de la douleur sur ses relations sociales, sont autant de facteurs importants qu'il convient d'évaluer au moment de prescrire des médicaments contre la douleur.

Des facteurs psychologiques, tels que dépression, anxiété et détresse, sont associés à l'intensité de la douleur. Une dépression est souvent observée dans les douleurs chroniques. Les facteurs psychologiques peuvent être à la fois un facteur pronostique et un facteur de maintien de la douleur chronique.

Par ailleurs, la douleur est souvent perçue comme le signe d'une atteinte physique, ce qui rend les patients anxieux. Dans certains cas, une explication peut suffire à rendre la douleur supportable.

Il importe donc **d'être attentif à l'état émotionnel du patient dès la première prescription d'analgésiques**. Ceci peut permettre que l'approche multimodale soit mieux acceptée par le patient et contribuer à éviter que la douleur ne devienne une condition chronique.

## 3.2 Types de douleurs chroniques

Nous avons recherché des informations sur tous les types de douleur chronique (à l'exception de certaines populations exclues, voir 'méthodologie'). La plupart des études qui étaient conformes à nos critères d'inclusion portaient sur des patients présentant des douleurs **musculo-squelettiques** (comme l'ostéo-arthrite du genou, de la hanche et les lombalgies).

**La douleur neuropathique** était majoritairement représentée par une neuropathie diabétique douloureuse et la névralgie post-herpétique.

Aucun essai ne correspondait à nos critères d'inclusion pour **la douleur cancéreuse**, généralement en raison de la courte durée de l'essai.

## 3.3 Durée des études

De nombreuses études, même dans la douleur chronique, sont de courte durée. Pour évaluer l'utilisation à long terme des analgésiques dans une situation de douleur chronique, nous devrions disposer d'études sur un emploi prolongé.

Le comité organisateur a choisi une durée minimale du traitement de 6 semaines comme critère d'inclusion pour la présente revue de la littérature. On pourrait avancer qu'une durée de 6 semaines reste une durée relativement courte pour évaluer un traitement à long terme.

## 3.4 Population

Dans les études, des comorbidités sévères sont généralement des motifs d'exclusion. En général, les patients des études sont en meilleure santé que les patients avec les mêmes symptômes dans la vie réelle.

La plupart des sous-groupes d'intérêt, comme les patients avec une insuffisance hépatique ou rénale, une morbidité cardiaque, les adolescents et les femmes enceintes, les personnes très âgées, et les patients présentant des comorbidités d'ordre psychiatrique, ne sont pas inclus et souvent carrément exclus des études cliniques. C'est pourquoi les résultats des études ne peuvent pas être extrapolés à ces populations.

Dans notre section 'Guides de Pratique', nous mentionnons des recommandations spécifiques de certains groupes d'âge, pour des patients insuffisants rénaux ou hépatiques, pour des patients avec des facteurs de risque d'effets indésirables cardio-vasculaires ou gastro-intestinaux ainsi que pour des femmes enceintes.

## 3.5 Interventions

Vu le nombre considérable d'analgésiques non opioïdes potentiels et de types de douleurs chroniques, le comité organisateur a sélectionné certains médicaments et comparaisons (voir le chapitre "Méthodologie"). Il se peut que certains médicaments et comparaisons pertinents ne soient pas couverts par ce document.

## 3.6 Critères de jugement

### 3.6.1 Douleur

Il y avait une importante variabilité dans les critères de jugement de douleur rapportés dans les études. Une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm était souvent utilisée, mais la présentation des résultats n'était pas cohérente entre les études, ce qui complique l'interprétation des résultats.

Certains auteurs estiment que le changement moyen d'une douleur sur une échelle de la douleur n'est pas une façon idéale de rapporter les critères de jugement de douleur, parce que la moyenne des résultats ne révèle pas le vécu d'un patient particulier dans une étude. Le pourcentage de répondants (patients qui atteignent une réduction de la douleur préalablement spécifiée en score de douleur par exemple 30 ou 50%) serait une façon plus robuste de mesurer l'efficacité des analgésiques.

La réponse au placebo peut être fort élevée dans des études évaluant des médicaments analgésiques.

### 3.6.2 Fonctionnement et qualité de vie

Les critères de jugement concernant le fonctionnement et la qualité de vie ont été rapportés moins fréquemment que les critères de douleur.

Il existe de nombreux instruments de mesure de l'invalidité, du fonctionnement et de la qualité de vie qui sont habituellement divisés en plusieurs sous-domaines. Ceci complique encore plus l'interprétation des résultats. Parfois, des méta-analyses tentent de standardiser les résultats.

Dans certains questionnaires, le fonctionnement comme la qualité de vie sont évalués à travers des sous-domaines différents.

Par exemple, le SF-36 (36-item Short Form Health Survey) évalue la qualité de vie en plusieurs dimensions physiques et psychiques, pour lesquels des scores globalisés peuvent être établis, par exemple un score du composant physique et un score du composant mental. Certains auteurs rapportent les scores du composant physique sous la rubrique "Critères de jugement fonctionnels", d'autres sous "Qualité de vie".

Le manque de cohérence de cette importante variable de résultat complique l'interprétation des résultats de ces études dans le contexte de l'approche multimodale de la douleur chronique.

### 3.6.3 Effets indésirables

Il est difficile de tirer des conclusions à partir des effets indésirables survenant dans des RCT. En effet, celles-ci sont généralement conçues de sorte à réduire au minimum les effets indésirables.

Certains effets indésirables se manifestent rarement. Moins ils sont fréquents, d'autant plus longues et / ou vastes doivent être les études permettant d'identifier des différences entre groupes actifs et témoins.

Nous avons inclus des études observationnelles (études de cohortes) afin d'évaluer des effets indésirables rares. Une étude observationnelle ne peut établir de lien de cause à effet, elle peut tout au plus établir une corrélation entre le traitement et un critère de jugement déterminé. La qualité de preuve dans l'approche GRADE pour les études observationnelles est FAIBLE par défaut, bien qu'un "upgrade" ou "downgrade" soit possible selon certaines règles.

Les résultats d'études observationnelles sont fort sujets à des biais cachés. En général, les résultats sont ajustés statistiquement pour tenir compte de facteurs confondants, mais tous les facteurs confondants ne sont pas connus ou mesurés.

Dans les études observationnelles utilisées pour évaluer l'innocuité ou la sécurité des analgésiques, l'indication pour l'emploi d'analgésique n'est pas toujours une douleur chronique. Dans certains cas, il s'agissait d'une douleur aiguë, d'un état fébrile, parfois même de la prévention du cancer. Dans de nombreuses études de banques de données importantes, l'indication n'était pas spécifiée et tous les patients recevant une prescription de l'analgésique d'intérêt ont été inclus. Il n'est pas clair si des patients avec des douleurs chroniques courent un risque supplémentaire d'effets indésirables.

Au chapitre 11 "Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources", nous rapportons l'information du CBIP et de Martindale (39<sup>ème</sup> édition) en plus de l'information rapportée par les études observationnelles incluses dans notre revue.

## 3.7 Explications de quelque problèmes méthodologiques

### 3.7.1 Méta-analyses

Nous avons rapporté de nombreuses **méta-analyses**. Bien qu'une méta-analyse permette une estimation ponctuelle plus robuste qu'une RCT individuelle, la prudence reste de mise lors de l'interprétation des résultats. Les résultats d'études cliniquement hétérogènes sont souvent combinés. Les RCT incluant des populations différentes (par exemple des patients avec différentes formes de douleurs neuropathiques), différentes durées des études, traitement différent des abandons et des valeurs manquantes, ainsi que des RCT de qualité méthodologique inégale seront sommées. Il peut être trompeur de généraliser à l'ensemble de la population des résultats sommés de la sorte.

### **3.7.2 Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent**

Une étude peut mettre en évidence un bénéfice d'un certain médicament par comparaison à un autre traitement. Une estimation ponctuelle et un intervalle de confiance autour de cette estimation sont généralement apportés. L'intervalle de confiance nous donne une idée de l'imprécision de l'estimation et de la fourchette dans laquelle l'effet réel se situe probablement. Il importe de bien réaliser que l'effet réel peut se situer n'importe où dans cet intervalle de confiance.

Le score GRADE reflète la certitude que nous avons que cette estimation est proche de l'effet réel. C'est ainsi que les résultats sont rapportés dans ce document.

La question de savoir si une différence observée dans une étude est également cliniquement pertinente (c'est-à-dire qu'elle fera une différence notable pour le patient), est une autre question. Certains auteurs ont tenté de proposer des seuils de pertinence clinique. L'estimation ponctuelle ainsi que les limites supérieures et inférieures de l'intervalle de confiance sont alors examinées par rapport à ce seuil.

Pour des critères de jugement de douleur, certains auteurs de nos études incluses ont défini une différence minimale cliniquement pertinente pour la douleur comme un changement de 10 mm sur une EVA (échelle visuelle analogique) de 100 mm. Pour le fonctionnement, d'aucuns ont défini cette différence comme 5 points sur une échelle de 100 points.

Il appartiendra au jury de considérer les résultats des études de ce rapport à la lumière de la pertinence clinique.

### **3.7.3 Critère de jugement primaire – secondaire**

Les études sont conçues autour d'un critère de jugement primaire. On peut considérer les critères de jugement secondaires comme des preuves qui soutiennent le critère de jugement primaire, si le résultat du critère de jugement primaire est statistiquement significatif. En présence de nombreux critères de jugement secondaires, le risque d'être faux positifs, dus au hasard, s'accroît. Dans le concept d'une étude, des ajustements s'imposent pour tenir compte de comparaisons multiples (correction de Bonferroni).

Or, il n'en était pas ainsi dans la plupart des études.

## 4 Informations générales sur les guides de pratique sélectionnés

### 4.1 Guides de pratique sélectionnés

Le tableau ci-dessous donne la liste des guides de pratique sélectionnés et de leurs abréviations utilisées dans ce rapport.

Abbreviation	Guideline
<b>NHG 2018</b>	De Jong L, Jansen P, Keizer D, Köke A, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. Huisarts en Wetenschap 2015 (herziening 2018): <a href="https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn">https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn</a> .(12)
<b>WOREL 2017</b>	Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017. (13) Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, et al. Prise en charge de la douleur chronique en première ligne de soins. EBM Practice Net groupe de travail réalisation de recommandations de première ligne 2017. (13)
<b>NICE 2017</b>	NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017). (14)
<b>ASCO 2016</b>	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (15)
<b>DOH_Ireland 2015</b>	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (16)

Tableau : Guides de pratique sélectionnés et leurs abréviations utilisées dans le présent rapport.

### 4.2 Niveaux de recommandation

Les niveaux de recommandation et de preuve tels que définis dans chaque guide de pratique se retrouvent dans les tableaux ci-dessous.

<b>NHG 2018</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong; Expressed in the wording of the recommendation	
	Weak; Expressed in the wording of the recommendation	This often means there is not enough evidence to recommend a specific option and that medical



		professionals, together with their patient, make a choice from different options.
<b>Levels of evidence</b>	High	The true effect lies close to the estimated effect
	Moderate	The true effect probably lies close to the estimated effect, but the possibility exists that it differs substantially from it.
	Low	The true effect can differ substantially from the estimated effect.
	Very Low	The true effect probably differs substantially from the estimated effect.

Tableau : Niveaux de recommandation et de preuve du Guide de pratique NHG 2018.

<b>WOREL 2017</b>		
<b>Grades of recommendation:</b>	Sterke aanbeveling ("1")	Als artsen erg zeker zijn dat de voordelen de nadelen niet / wel waard zijn.
	Recommandation forte («1»)	Si les médecins sont tout-à-fait certains que l'application de la recommandation est davantage positive que négative
	Zwakke aanbeveling ("2")	Als artsen geloven dat voordelen en nadelen (ongeveer) in balans zijn met elkaar, en er een redelijke onzekerheid bestaat over de grootte van de voor- en nadelen.
	Recommandation faible («2»)	Si les médecins estiment que les avantages et inconvénients sont (environ) en équilibre ou qu'il existe une incertitude quant à l'importance des avantages et des inconvénients.
	Advies van de richtlijnontwikkelingsgroep ("GPP")	geïnspireerd door de "GPP" ("Good Practice Points") van sommige Engelstalige richtlijnen, zoals SIGN, en die neerkomt op een aanbeveling op basis van de klinische ervaring van de ontwikkelingsgroep en/of als zodanig vermeld in onze geselecteerde richtlijnen.

	Recommandation du groupe de développement (« GPP »)	Inspiré des « GPP » (« Good Practice Points ») de certains GPC anglophones dont SIGN, et qui équivaut à une recommandation basée sur l'expérience clinique du groupe de développement et / ou figurant comme tel dans nos GPC de référence.
<b>Levels of evidence</b>	Hoog (A)	verder onderzoek zal ons vertrouwen in de schatting van het effect zeer waarschijnlijk niet veranderen
	Élevé (A)	Il est très improbable que des travaux de recherche futurs changent notre assurance dans l'estimation de l'effet
	Matig (B)	verder onderzoek zal waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zou deze schatting kunnen veranderen
	Moyen (B)	Il est probable que des travaux de recherche futurs aient un impact sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et changent l'estimation de l'effet
	Laag en zeer laag (C)	verder onderzoek zal zeer waarschijnlijk een belangrijke invloed hebben op ons vertrouwen in de schatting van het effect en zal waarschijnlijk deze schatting veranderen of eender welke schatting van het effect is zeer onzeker
	Faible et très faible (C)	Il est très probable que des travaux de recherche futurs aient un impact important sur notre confiance dans l'estimation de l'effet et changent probablement l'estimation de cet effet, ou toute estimation de l'effet est très incertaine

Tableau : Niveaux de recommandation et de preuve du guide de pratique WOREL 2017.

<b>NICE 2017</b>	
<b>Grades of recommendation:</b>	The NICE 2017 guideline does not explicitly attribute grades of recommendation. However, evidence statements are provided based on GRADE- tables. The grade of recommendation are expressed in the wording of

	the recommendation itself (i.e. using words as “offer” or “advise” in strong recommendations and “consider” in weaker recommendations).	
<b>Levels of evidence</b>	High	According to GRADE (assessment of risk of bias, directness, consistency and precision of the estimates)
	Moderate	
	Low	
	Very Low	

Tableau : Niveaux de recommandation et de preuve du guide de pratique NICE 2017.

ASCO 2016		
<b>Grades of recommendation:</b>	Strong	This indicates that all or almost all fully informed patients would choose the recommended course of action, and indicates to clinicians that the recommendation is appropriate for all or almost all individuals. Strong recommendations represent candidates for quality of care criteria or performance indicators.
	Weak	This indicates that the majority of informed patients would choose the suggested course of action, but an appreciable minority would not. With weak recommendations, clinicians should recognize that different choices will be appropriate for individual patients, and should assist patients to arrive at a decision consistent with their values and preferences. Weak recommendations should not be used as a basis for Standards of Practice (other than to mandate shared decision-making).
<b>Levels of evidence</b>	High	According to GRADE (assessment of risk of bias, indirectness, inconsistency, precision and publication bias)
	Moderate	
	Low	
	Very Low	

Tableau : Niveaux de recommandation et de preuve du guide de pratique ASCO 2016.

DOH_Ireland 2015		
<b>Grades of recommendation:</b>	A	Level 1 studies
	B	Level 2 or 3 studies
	C	Level 4 studies
	D	Level 5 studies or inconsistent or inconclusive studies of any level
<b>Levels of evidence</b> Based on the CEBM (Centre for	Level 1a	Meta analyses of randomised control trials (RCT)
	Level 1a	At least one RCT

Evidence Based Medicine) method of Oxford University	Level 2a	At least one well designed controlled study without randomisation or systematic review (SR) of cohort studies
	Level 2b	A well designed cohort study
	Level 3	Well designed experimental descriptive studies, such as case control or cross sectional studies
	Level 4	Case series
	Level 5	Expert Committee/Clinical experience

Tableau : Niveaux de recommandation et de preuve du guide de pratique DOH\_Ireland 2015.

### 4.3 Le score Agree II

Les informations sur le score Agree II se trouvent dans le chapitre “Méthodologie”.

Une synthèse de l'évaluation des items individuels du score de domaine par le groupe de recherche bibliographique pour chaque guide de pratique se retrouve dans le tableau ci-dessous. Le score total du domaine est également repris dans ce tableau.

Rigour of development item	7	8	9	10	11	12	13	14	Total	Domain score
NHG 2018	7	4	5	5	6	7	6	3	43	77%
WOREL 2017	4	2	3	3	5	5	5	5	32	57%
NICE 2017	7	6	6	6	6	6	6	7	50	89%
ASCO 2016	7	6	6	5	6	6	5	7	48	86%
DOH_Ireland 2015	5	4	6	6	6	6	7	7	47	84%

Tableau : Score AGREE des guides de pratique sélectionnés pour l'item “Rigueur d'élaboration” ; voir Méthodologie pour une description des items.

### 4.4 Populations incluses – interventions – principaux critères de jugement

Les populations, interventions et les principaux critères de jugement sont décrits dans les tableaux suivants.

NHG 2018	
<b>Population</b>	- Adults and children with acute pain - Adults with chronic pain, neuropathic pain - Adults with pain in the palliative setting
<b>Interventions</b>	- Medical treatment according to the WHO pain ladder - other treatments: physiotherapy, psychological interventions
<b>Outcomes</b>	Not specified

Tableau : Population incluse, interventions, principaux critères de jugement du guide de pratique NHG 2018.

<b>WOREL 2017</b>	
<b>Population</b>	<p>Deze richtlijn is van toepassing op patiënten met chronische pijn in de eerste lijn, met uitzondering van kinderen, kankerpatiënten of palliatieve patiënten.</p> <p>Deze richtlijn gaat niet in op chronischepijnsyndromen typisch voor een specifieke situatie (zoals postoperatieve pijn) of anatomische plaats (zoals hoofdpijn, chronische nekpijn of het begrip "complex regionaal pijnsyndroom).</p> <p>La population ciblée par ce GPC concerne les patients souffrant de douleur chronique. Sont exclus les patients pédiatriques, cancéreux ou suivis en soins palliatifs.</p> <p>Ce guide n'aborde pas spécifiquement des syndromes douloureux chroniques propres à une situation particulière (comme par exemple les douleurs post-opératoires) ou à une localisation anatomique particulière (comme par exemple les céphalées ou encore les cervicalgies chroniques ou de manière générale la notion de « syndrome régional douloureux complexe »).</p>
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Non-pharmaceutical interventions (physiotherapy, exercise, TENS, low level laser therapy (LLLT))</li> <li>- Psychological interventions (pain education, relaxation, cognitive behavioral therapy, mindfulness)</li> <li>- Alternative treatment (acupuncture, diet therapy)</li> <li>- Pharmaceutical interventions: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Paracetamol</li> <li>- NSAIDs, topical NSAIDs</li> <li>- Weak opioids (codeine, tramadol)</li> <li>- Strong opioids</li> <li>- Anticonvulsants (gabapentin, pregabalin)</li> <li>- Anti-depressants (amitriptyline, duloxetine)</li> </ul> </li> <li>- Multidisciplinary programs</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<p>Exact outcomes were not always clear since this guideline was based on three other selected guidelines and an additional search in the Cochrane library.</p>

Tableau : Population incluse, interventions, principaux critères de jugement du guide de pratique WOREL 2017.

<b>NICE 2017</b>	
<b>Population</b>	<p>Adults with neuropathic pain in non-specialist settings</p> <p>The guideline decided to categorise neuropathic pain into 3 broad groups: central neuropathic pain, peripheral neuropathic pain, and</p>

	trigeminal neuralgia. In addition, an overarching analysis was conducted for 'all pain'.
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 43 different pharmacological treatment (including opioids) versus placebo</li> <li>- the comparison of the individual pharmacological treatments with each other</li> <li>- combination therapy versus monotherapy or other combination therapy</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<p>Critical outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient-reported global improvement</li> <li>- Patient-reported improvement in daily physical and emotional functioning, including sleep.</li> <li>- Major adverse effects (defined as leading to withdrawal from treatment)</li> </ul> <p>Important outcomes:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Patient-reported pain relief/intensity reduction</li> <li>- Individual adverse effects</li> <li>- Use of rescue medication</li> </ul>

<b>ASCO 2016</b>	
<b>Population</b>	Any adult who has been diagnosed with cancer and is experiencing pain that lasts $\geq 3$ months, irrespective of cause.
<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nonpharmacological treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>- physical medicine and rehabilitation</li> <li>- integrative and neurostimulatory therapies</li> <li>- Psychological approaches</li> </ul> </li> <li>- Pharmacological treatment <ul style="list-style-type: none"> <li>- Adjuvant analgesics</li> <li>- Cannabinoids</li> <li>- Opioids</li> </ul> </li> <li>- Risk assessment, mitigation, and universal precautions</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<p>Outcomes for which significant differences were found</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pain rating (intensity/relief)</li> <li>- QoL</li> <li>- Level of function</li> <li>- Opioid or additional analgesic consumption</li> <li>- Adverse events</li> </ul>

<b>DOH_Ireland 2015</b>	
<b>Population</b>	<p>Adults with cancer pain</p> <p>Patients with non-malignant or chronic non cancer pain and children were excluded.</p>

<b>Interventions</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- for comparisons with opioids see the full guideline</li> <li>- NSAIDs versus other analgesics/placebo</li> <li>- different routes of NSAID administration</li> <li>- NSAID versus NSAID + PPI</li> <li>- topical capsaicin versus control group/placebo</li> <li>- Lidocaine versus other analgesics/placebo</li> <li>- ketamine versus other analgesics/placebo</li> <li>- anticonvulsants versus control group/placebo</li> <li>- antidepressants versus control group/placebo</li> <li>- benzodiazepines versus placebo/alternative analgesics</li> <li>- management of cancer pain in patients with cancer and renal failure versus placebo/control group</li> <li>- management of cancer pain in patients with cancer and hepatic failure versus placebo/control group</li> </ul>
<b>Outcomes</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pain scores</li> <li>Safety</li> <li>Patient preference</li> <li>Dependency</li> </ul>

## 4.5 Membres du groupe d'élaboration – public cible

Les membres du groupe d'élaboration ayant réalisé les guides de pratique, ainsi que le public cible à qui les guides de pratique s'adressent se retrouvent dans les tableaux ci-dessous.

NHG 2018	
<b>Development group</b>	The guideline development group consisted of primary care physicians, a hospice physician, a palliative care physician, an anaesthesiologist/ pain specialist, a psychologist and a physiotherapist.
<b>Target audience</b>	Primary care

Tableau : Membres du groupe d'élaboration et public cible du guide de pratique NHG 2018.

WOREL 2017	
<b>Development group</b>	This guideline was developed on behalf of the “Werkgroep Ontwikkeling Richtlijnen Eerste Lijn”, funded by the “Riziv”. The guideline was validated by the Belgian centre for evidence-based medicine (CEBAM).
<b>Target audience</b>	Care providers in primary care: for example primary care physicians, nurses, physiotherapists, pharmacists, and psychologists.

Tableau : Membres du groupe d'élaboration et public cible du guide de pratique WOREL 2017.

NICE 2017	
<b>Development group</b>	The guideline development group consisted of an expert group (a psychiatrist, general practitioners, neurologist, a nurse consultants, a pharmacist, etc.), patient and care members, an internal clinical guideline programme technical team (e.g. health economists)
<b>Target audience</b>	Non-specialist setting: i.e. primary and secondary care services that do not provide specialist pain services. Non-specialist settings include general practice, general community care and hospital care.

Tableau : Membres du groupe d'élaboration et public cible du guide de pratique NICE 2017.

ASCO 2016	
<b>Development group</b>	The ASCO Clinical Practice Guidelines Committee (CPGC) convened an Expert Panel with multidisciplinary representation in medical oncology, radiation oncology, cardiology, exercise physiology, family medicine, cancer prevention, cancer survivorship, patient/advocacy representation, and guideline implementation. The Expert Panel was led by two Co-Chairs who had primary responsibility for the development and timely



	completion of the guideline. For this guideline product, the Co-Chairs selected additional members from the Update Committee to form a Writing Group/Steering Committee to assist in the development and review of the guideline drafts.
<b>Target audience</b>	Health care practitioners who provide care to cancer survivors.

Tableau : Membres du groupe d'élaboration et public cible du guide de pratique ASCO 2016.

<b>DOH_Ireland 2015</b>	
<b>Development group</b>	The Guideline Development Group (GDG) comprised of core working members who carried out the work involved in developing the guideline. Additional members of the guideline development group, senior multidisciplinary service leads assembled by the National Clinical Programme for Palliative Care and known as the Guideline Steering Group, evaluated the quality of the development process and documentation at key stages of the process.
<b>Target audience</b>	The National Clinical Guideline applies to healthcare professionals involved in the management of cancer pain. This includes Palliative Care staff, Physicians, Surgeons, General Practitioners, Pharmacists and Nursing staff in hospital, hospice and community-based settings. The Guideline will also be of interest to patients with cancer pain and their carers. The National Clinical Guideline does not apply to cancer survivors, to patients who do not have a cancer diagnosis or to other forms of acute or chronic non-malignant pain. The National Clinical Guideline does not apply to children.

Tableau : Membres du groupe d'élaboration et public cible du guide de pratique DOH\_Ireland 2015.

## 5 Recommandations des guides de pratique

Des recommandations formelles, pourvues de niveau de recommandation ou de niveau de preuves, sont mentionnées en caractères gras.

Bien que le guide de pratique NHG 2018 fasse appel à la méthodologie GRADE, il ne catégorise pas explicitement ses recommandations en recommandations fortes ou faibles. Par contre, la force d'une recommandation est exprimée par la formulation de la recommandation. Dans ce document, les recommandations, y compris les informations supplémentaires du guide de pratique NHG 2018, sont rédigées en texte brut.

De même, le guide de pratique NICE 2017 fait appel à la méthodologie GRADE, mais ne catégorise pas explicitement les recommandations en recommandations fortes et faibles. La force des recommandations est exprimée par la formulation de la recommandation. Cependant, des recommandations concises ont été apportées, et dès lors rédigées en caractères gras. Les informations supplémentaires sont imprimées en texte brut.

### **Revue des guides de pratique sélectionnés**

Les 5 guides de pratique sélectionnés pour le rapport de preuves sur la douleur chronique ont des accents différents. Le guide de pratique WOREL 2017 se focalise sur les douleurs chroniques non cancéreuses. Le guide de pratique NHG 2018 met l'accent sur la douleur chronique en général, sans exclure la douleur cancéreuse. Le guide de pratique NICE 2017 se concentre spécifiquement sur le traitement de la douleur neuropathique.

Deux guides se concentrent spécifiquement sur des patients cancéreux. Le guide ASCO 2016 se concentre sur la douleur chronique chez des patients cancéreux, quelle qu'en soit la cause, et le guide DOH\_Ireland 2015 est axé sur la douleur liée au cancer.

### 5.1 Paracétamol

Le guide de pratique NHG 2018 recommande le paracétamol comme premier choix dans la douleur légère à modérée.

Le paracétamol ou les AINS topiques sont préférables pour la douleur chronique due à l'ostéoarthrite du genou et de la main. Le paracétamol n'est pas efficace dans la douleur neuropathique. La dose journalière maximale recommandée est de 4 g pour des adultes pour un usage de moins d'un mois ou pour une affection maligne. Elle est de 2,5 g en cas d'utilisation pendant plus d'un mois.

Le guide de pratique Worel 2017 recommande de considérer le paracétamol seul ou en association avec un AINS pour les douleurs dues à l'ostéoarthrite. Il mentionne un dosage journalier maximum de 3 g.

Le guide de pratique NICE 2017 pour la douleur neuropathique n'a pas inclus le paracétamol dans ses recommandations.

Le guide de pratique ASCO 2016 inclut le paracétamol comme un des médicaments recommandés pour soulager la douleur chronique et/ou améliorer le fonctionnement chez des patients survivants d'un cancer, en l'absence de contre-indications.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 recommande le paracétamol pour la douleur cancéreuse légère à modérée selon l'échelle de douleur de l'OMS. L'ajout du paracétamol à des doses élevées d'opioïdes du troisième palier n'est pas recommandé.

## 5.2 AINS

- Tous les guides de pratique qui évoquent les AINS mettent en garde contre le risque associé d'effets indésirables gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux, ainsi que les interactions possibles avec un grand nombre de médicaments connus. Le choix de l'AINS doit reposer sur les caractéristiques du patient.

- Il importe d'utiliser **la dose efficace la plus faible d'AINS** pendant **la période la plus courte possible** pour contrôler les symptômes (NHG 2018, Worel 2017, DOH\_Ireland 2015).

- Le guide de pratique NHG 2018 recommande l'usage des AINS oraux lorsque le paracétamol est inefficace.

- Les AINS topiques sont préférables aux AINS oraux, vu leurs effets indésirables.

- Pour les AINS oraux, on sélectionne le naproxène, l'ibuprofène ou le diclofénac selon les caractéristiques du patient

- Naproxène : le plus faible risque cardio-vasculaire, le risque gastro-intestinal le plus élevé

- Diclofénac : le plus faible risque gastro-intestinal et le risque cardio-vasculaire le plus élevé

- Les AINS COX-2 sélectifs ne sont pas recommandés en raison du risque cardio-vasculaire accru.

- En général, les AINS ne sont pas recommandés chez des patients fragiles présentant un risque accru d'effets indésirables gastro-intestinaux, cardio-vasculaires ou rénaux.

- Les AINS ne sont pas efficaces dans la douleur neuropathique.

- Le guide de pratique Worel 2017 recommande les AINS pour le traitement des **douleurs lombaires** chroniques.

- Le guide de pratique ASCO 2016 mentionne les AINS comme un des médicaments que l'on peut prescrire pour soulager la douleur chronique et/ou améliorer le fonctionnement chez des **patients survivants d'un cancer**.

- Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 recommande de considérer les AINS pour la **douleur cancéreuse**, tant comme substance isolée qu'en association avec des opioïdes du troisième palier de l'échelle analgésique de l'OMS.

- Le guide de pratique fait état de la réduction possible de l'emploi d'opioïdes lors de l'association d'AINS aux opioïdes du troisième palier.
- Un risque cardio-vasculaire accru est associé à tous les utilisateurs d'AINS, en particulier en cas de prise chronique d'AINS à haute dose. Ce risque est associé aux inhibiteurs sélectifs de la COX-2, au diclofénac à haute dose, à l'ibuprofène à haute dose (> 1200 mg par jour).
- Il se peut que le naproxène ne soit pas associé à un tel risque cardio-vasculaire.
- Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 portent un risque gastro-intestinal inférieur aux AINS traditionnels. Cependant, cet avantage est réduit en cas d'administration concomitante d'aspirine à faible dose.
- L'ibuprofène à faible dose (< 1200 mg par jour) présente le risque gastro-intestinal le plus faible par comparaison aux autres AINS traditionnels comme le diclofénac et le naproxène.

### 5.3 Adjuvants

Le guide de pratique NHG 2018 recommande un antidépresseur tricyclique (ATC) comme premier choix en cas de douleur neuropathique, avec l'amitriptyline comme molécule la plus étudiée. La nortriptyline est préférable pour les personnes âgées en raison des effets indésirables anticholinergiques centraux moins importants. En cas d'insuffisance des ATC, d'effets indésirables ou de contre-indications cardio-vasculaires des ATC, on envisage l'emploi de la gabapentine. Si celle-ci est également insuffisante ou en cas d'effets indésirables, on envisage la prégabaline ou la duloxétine. Une association de médicaments possédant des mécanismes d'action différents peut être envisagée si la monothérapie n'apporte pas de soulagement suffisant de la douleur.

Le guide de pratique Worel 2017 recommande l'amitriptyline pour la douleur neuropathique. La duloxétine est un choix possible pour la douleur neuropathique d'origine diabétique. La gabapentine est envisageable pour la douleur neuropathique, la prégabaline peut être considérée après l'échec du traitement pharmacologique de premier choix.

Le guide de pratique NICE 2017 recommande le choix de l'amitriptyline, de la duloxétine, de la gabapentine ou de la prégabaline comme traitement initial de la douleur neuropathique. En cas d'efficacité insuffisante ou de tolérance, ces médicaments peuvent être remplacés mutuellement. La nortriptyline n'est plus recommandée dans le guide de pratique.

Le guide de pratique ASCO 2016 recommande que des antidépresseurs sélectionnés (par exemple la duloxétine) et les antiépileptiques sélectionnés (par exemple la gabapentine et la prégabaline) peuvent être prescrits pour les affections comportant des douleurs neuropathiques ou des douleurs généralisées chez des patients survivants d'un cancer.

Le DOH\_Ireland 2015 recommande de considérer les antidépresseurs (par exemple l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine) et les antiépileptiques (par exemple la gabapentine, la prégabaline) pour les douleurs neuropathiques liées au cancer, moyennant un suivi méticuleux des effets indésirables.

La carbamazépine est recommandée dans la névralgie du trijumeau (NHG 2018, NICE 2017).

## 5.4 Groupes de patients spécifiques : grossesse

### **Paracétamol**

Aucune recommandation spécifique dans les guides de pratique sélectionnés.

### **AINS**

NHG 2018 : n'utiliser les AINS qu'incidemment et seulement au cours du premier trimestre. L'ibuprofène et le diclofénac peuvent être utilisés au cours de l'allaitement.

WOREL 2017 : les AINS, y compris les AINS topiques, sont contre-indiqués au cours de la grossesse.

### **Adjuvants**

Le guide de pratique NICE 2017 a effectué une mise à jour en 2018 et en 2019 au sujet du valproate pendant la grossesse et le risque de malformations et d'anomalies du développement chez l'enfant.

Aucune recommandation n'a été publiée dans les autres guides de pratique sélectionnés. On sait cependant que de nombreux antiépileptiques comportent un risque tératogène. Voir le chapitre "Informations supplémentaires provenant d'autres sources" pour plus d'informations.

## 5.5 Groupes de patients spécifiques : adolescents

Le guide de pratique NHG 2018 donne des recommandations de dose pour le paracétamol chez l'enfant, y compris les adolescents de 12 à 18 ans.

Le guide de pratique NHG 2018 recommande l'ibuprofène lorsque les AINS sont indiqués chez l'enfant, y compris les adolescents de 12 à 18 ans. L'ibuprofène est recommandé à dose réduite, y compris les adolescents de 12 à 18 ans.

Aucune recommandation au sujet de l'utilisation du paracétamol, des AINS et des adjuvants chez les adolescents n'a été publiée dans les autres guides de pratique sélectionnés.

## 5.6 Groupes de patients spécifiques : risqué rénal

### **Paracétamol**

Deux guides de pratique mentionnent qu'aucune adaptation de la dose ne s'impose en cas de néphropathie chronique. (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

### **AINS**

Le guide de pratique NHG 2018 demande d'éviter les AINS en cas :  
- de fonction rénale altérée (eGFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>)

- d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'altérer la fonction rénale (par exemple des diurétiques et les inhibiteurs du SRA)
- d'utilisation concomitante de médicaments qui augmentent le risque de toxicité rénale (ciclosporine et tacrolimus)

Une insuffisance rénale sévère (eGFR < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) est une contre-indication absolue.

Le guide de pratique WOREL 2017 signale en général le risque d'interactions entre les AINS et d'autres médicaments et le risque associé d'effets indésirables, y compris l'insuffisance rénale.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 mentionne que les AINS peuvent provoquer ou aggraver une insuffisance rénale. Ils doivent être administrés prudemment à des patients présentant un risque élevé de développer une fonction rénale altérée ou recevant simultanément des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Les doses doivent rester aussi faibles que possible et la fonction rénale vérifiée de façon appropriée.

Deux guides de pratiques mentionnent le monitoring de la fonction rénale lors de l'emploi d'AINS (NHG 2018, DOH\_Ireland 2015).

### **Adjuvants**

Le guide de pratique NHG 2018 donne des recommandations au sujet de l'ajustement de la dose chez des patients insuffisants rénaux pour la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline.

Le guide de pratique Worel 2017 incite à la prudence avec la gabapentine et la prégabaline chez des patients insuffisants rénaux.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 mentionne que des analgésiques adjuvants peuvent exiger un ajustement de la dose chez des patients avec une fonction rénale altérée, sans donner plus de détails.

## **5.7 Groupes de patients spécifiques : risque hépatique**

### **Paracétamol**

Le guide de pratique NHG 2018 mentionne que la dose recommandée du paracétamol pour des patients avec des facteurs de risque d'atteinte hépatique est de 2 g (1,5 g en cas de facteurs de risque multiples).

Le guide de pratique WOREL 2017 stipule de ne pas dépasser 3 g/24 h chez des patients avec une insuffisance hépatique chronique.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 mentionne que le paracétamol peut être utilisé en toute sécurité aux doses recommandées chez des patients présentant un trouble hépatique et qu'il s'agit d'un analgésique faible préférentiel (per rapport aux AINS). Une dose maximale pour adultes de 2 g est mentionnée pour cette population.

## **AINS**

Le guide de pratique NHG 2018 propose d'éviter les AINS chez des patients avec une fonction hépatique altérée.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 mentionne que la toxicité hépatique est considérée comme une caractéristique de classe des AINS et qu'il existe des preuves limitées pour leur utilisation en cas de fonction hépatique altérée.

## **Adjuvants**

Le guide de pratique NHG 2018 mentionne d'éviter les ATC chez des patients avec une fonction hépatique altérée.

## **5.8 Groupes de patients spécifiques : risque cardio-vasculaire**

### **Paracétamol**

Aucune recommandation spécifique n'est formulée.

### **AINS**

Le guide de pratique NHG 2018 recommande d'éviter les AINS chez des patients porteurs d'un risque cardio-vasculaire accru (hypertension artérielle, insuffisance cardiaque, athérosclérose). Le risque d'accidents thromboemboliques veineux est augmenté de façon dose-dépendante, même lors de l'emploi à court terme. Les AINS ne sont pas recommandés chez des patients sous anticoagulants. L'association de l'ibuprofène et d'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée.

Le guide de pratique WOREL 2017 réfère au risque cardio-vasculaire accru (infarctus du myocarde, artériopathie coronarienne) et signale que tous les AINS sont associés à un risque accru d'insuffisance cardiaque.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 renvoie à un risque cardio-vasculaire accru chez tous les utilisateurs d'AINS, quel que soit le risque cardio-vasculaire initial, en particulier lors de l'emploi chronique d'AINS à haute dose. Le naproxène pourrait ne pas être associé à un tel risque cardio-vasculaire.

Voir "5.2 AINS" pour plus de détails sur la sélection des AINS avec le risque cardio-vasculaire le plus faible.

### **Adjuvants**

NHG 2018 estime que les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués chez des patients avec un infarctus du myocarde récent et des arythmies. Il faut éviter ces substances chez des patients avec des pathologies cardio-vasculaires (comme une insuffisance cardiaque). Le guide de pratique estime qu'il

faut envisager un ECG chez des patients avec un risque accru d'effets indésirables avant d'instaurer un traitement avec ces substances.

Le guide de pratique WOREL 2017 mentionne également des arythmies significatives et des troubles de la conduction cardiaque comme contre-indication de l'amitriptyline.

## 5.9 Groupes de patients spécifiques : risque gastro-intestinal

### Paracétamol

Aucune recommandation spécifique n'est formulée.

### AINS

Le guide de pratique NHG 2018 recommande d'éviter les AINS chez des patients avec un risque gastro-intestinal accru. Les AINS ne sont pas recommandés chez des patients sous anticoagulants. L'association de l'ibuprofène et de l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée.

Les AINS COX-2 sélectifs ne sont pas recommandés. L'ajout d'un IPP à un AINS traditionnel est recommandé chez des patients présentant un risque gastro-intestinal accru.

Éviter les AINS en association avec des médicaments contre-indiqués chez des patients avec une anamnèse d'ulcère gastro-intestinal (par exemple le clopidogrel, le prasugrel, le ticagrélor, les glucocorticoïdes, les ISRS, la spironolactone). Si des AINS sont nécessaires pour des patients avec une anamnèse d'ulcère peptique, on choisit le diclofénac ou l'ibuprofène (tous deux + IPP).

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 recommande une double dose d'antihistaminiques H2 ou un IPP pour des patients prenant des AINS et avec un risque élevé de complications gastro-intestinales. Les patients de cette catégorie pourraient également entrer en ligne de compte pour un inhibiteur de la COX-2 en fonction de leur profil de facteurs de risque cardio-vasculaire.

Facteurs de risque gastro-intestinaux ?

- Absents : AINS traditionnel
- Présents : AINS traditionnel + IPP ou inhibiteur de la COX-2

Pour plus d'informations sur la sélection d'un AINS avec le risque gastro-intestinal le plus faible, voir "5.2 AINS".

### Adjuvants

Le WOREL 2017 incite à la prudence lors de l'administration de l'amitriptyline aux patients constipés chroniques.



## 5.10 Groupes de patients spécifiques : personnes âgées

### Paracétamol

Le guide de pratique NHG 2018 recommande le paracétamol comme premier choix pour le traitement de la douleur chronique, en particulier chez les personnes âgées qui présentent un risque accru d'effets indésirables d'autres analgésiques comme les AINS. La dose recommandée pour la personne âgée est de 2 g (1,5 g en présence de multiples facteurs de risque d'atteinte hépatique).

### AINS

Le guide de pratique NHG ne recommande pas les AINS oraux chez des personnes âgées et fragiles. En raison de leur profil de toxicité plus sûr, les AINS topiques peuvent également être utilisés chez les personnes âgées avec une fonction rénale altérée ou une insuffisance cardiaque.

### Adjuvants

Le guide de pratique NHG 2018 recommande la nortriptyline pour les douleurs neuropathiques chez les personnes âgées en raison des effets indésirables centraux anticholinergiques moindres par rapport à l'amitriptyline (qui est recommandée chez l'adulte). Des adaptations de la dose des adjuvants doivent être prises en considération chez la personne âgée.

## 5.11 Analgésiques topiques

### AINS topiques

Le guide de pratique NHG 2018 recommande le paracétamol ou un AINS topique pour la douleur chronique due à l'**ostéo-arthrite** du genou ou de la main. Les AINS topiques sont préférables aux AINS oraux à la lumière de leurs effets indésirables systémiques, en particulier chez la personne âgée. Le gel de diclofénac à 1% - 3% ou le gel d'ibuprofène à 5% est recommandé pour les **douleurs musculaires ou articulaires localisées**. Les AINS topiques sont moins associés aux effets indésirables systémiques. Une option est l'association d'un AINS topique et de paracétamol.

Le guide de pratique WOREL 2017 recommande de considérer un AINS topique pour la **douleur musculo-squelettique** chronique, en particulier chez des patients qui ne tolèrent pas bien les AINS oraux. Une réaction de photosensibilisation est possible, en particulier avec le kétoprofène. On observe moins d'effets indésirables gastro-intestinaux par rapport aux AINS oraux.

Le guide de pratique ASCO 2016 recommande d'envisager les AINS topiques pour la prise en charge de la douleur chronique.

### Capsaïcine

Le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas la capsaïcine pour la **douleur neuropathique** dans le contexte de première ligne en raison d'effets indésirables (sévères) possibles (réactions cutanées douloureuses).

Le guide de pratique NICE 2017 recommande d'envisager une **crème** à la capsaïcine chez des sujets avec des **douleurs neuropathiques** localisées qui désirent éviter, ou qui ne peuvent tolérer, des traitements oraux. **L'emplâtre** à la capsaïcine n'est pas recommandé hors du contexte spécialisé.

Le guide de pratique ASCO 2016 synthétise les preuves disponibles pour la capsaïcine topique (8%), mais ne formule aucune recommandation spécifique et mentionne également les réactions cutanées locales fort communes.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 ne recommande pas la capsaïcine topique pour le traitement de la **douleur cancéreuse** en raison du manque de preuves disponibles dans cette indication. Le médicament peut soulager dans une certaine mesure **dans des affections neuropathiques non liées au cancer** et pourrait dès lors être considéré comme une option valable comme traitement d'appoint.

### **Lidocaïne**

Le NHG 2018 estime que l'utilisation de lidocaïne 5% peut être envisagée dans la douleur neuropathique, en particulier la **névralgie post-herpétique**.

Le guide de pratique ASCO 2016 recommande de considérer les anesthésiques locaux pour la prise en charge de la douleur chronique.

Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 estime qu'il y a des preuves limitées appuyant l'utilisation d'un emplâtre topique à la lidocaïne dans la **douleur cancéreuse**. Il existe quelques preuves dans la **névralgie post-herpétique et d'autres affections neuropathiques bénignes**.

### **Autres analgésiques topiques**

À côté des AINS et des anesthésiques locaux, le guide de pratique ASCO 2016 recommande de considérer des crèmes et des gels composés contenant du baclofène, de l'amitriptyline et de la kétamine pour la prise en charge de la douleur chronique.

## **5.12 Médicaments alternatifs et médicaments en vente libre (OTC)**

Le guide de pratique NHG 2018 remarque que les AINS OTC sont fréquemment utilisés par des patients à risque gastro-intestinal ou cardio-vasculaire accru ou sous anticoagulants. Le guide de pratique souligne l'importance du médecin de première ligne pour en être conscient et pour informer le patient des risques associés aux AINS.

Le guide de pratique WOREL 2017 n'inclut pas les suppléments nutritionnels dans ses recommandations pour le traitement des douleurs chroniques en raison du manque de preuves.

Le guide de pratique ASCO 2016 constate que l'efficacité de divers produits nutraceutiques et phytothérapeutiques vendus comme médicaments alternatifs ou complémentaires ainsi que leur efficacité à long terme contre la douleur chronique n'a pas été établie.

## 6 Synthèse et conclusions de la revue de la littérature. Paracétamol

### 6.1 Paracétamol versus placebo pour l'ostéo-arthrite

Une Cochrane Review de Towheed 2006 a recherché toutes les études comparant le paracétamol au placebo dans l'ostéo-arthrite (toutes articulations). Les résultats sont consultables dans les tableaux supplémentaires. Seules des études sur le genou ou la hanche ont été retrouvées.

Étant donné que des résultats plus récents pour l'ostéo-arthrite du genou et de la hanche ont été inclus dans une Cochrane Review plus récente de Leopoldino 2019, nous ne rapporterons que la synthèse des résultats de Leopoldino 2019 (voir ci-dessous).

<b>Paracetamol versus placebo for osteoarthritis of the knee or hip</b>			
Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019(17), containing: Altman 2007(18), Amadio 1983(19), Case 2003(20), Golden 2004(21), Herrero-Beaumont 2007(22), Miceli-Richard 2004(23), Pincus a 2004(24), Pincus b 2004(24), Prior 2014(25), Zoppi 1995(26)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Mean change in pain</b> (0-100 scale) Short term , where 0 = no pain	2355 (7 studies) 6w-6m	<b>MD -3.23 (-5.43 to -1.02)</b> <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Physical function</b> (WOMAC function 0- 100), 0 = better function	2354 (7 studies) 6w-6m	<b>MD -2.92 (-4.89 to -0.95)</b> <b>SS in favour of paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Total number of patients with adverse event</b>	3252 (8 studies) 7d-12w	RR 1.01 (0.92 to 1.11) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: duration... Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b> 24 weeks	3023 (7 studies) 7d-6m	RR 1.19 (0.91 to 1.55) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 unclear rando and allocation concealment in half the trials, some issues with incomplete outcome data

			Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 CI includes possible harm
<b>Abnormal liver function tests</b>	1237 (3 studies) 12 weeks – 6 months	<b>RR 3.79 (1.94 to 7.39)</b> <b>SS</b> <b>More abnormal liver test results with paracetamol</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1, issues with incomplete outcome data Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette Cochrane Review de Leopoldino 2019 a inclus toutes les études comparant le paracétamol au placebo chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. La dose de paracétamol utilisée dans les essais était de 3 ou 4 grammes par jour. La durée des études de cette comparaison variait de 7 jours à 6 mois.

Notre confiance dans les résultats est limitée par les problèmes méthodologiques suivants : randomisation et secret de l'attribution incertains dans de nombreuses études, risque élevé de biais en raison de données des critères de jugement incomplètes.

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par le paracétamol a entraîné une **réduction moyenne plus importante du score de douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par le paracétamol a entraîné une **réduction plus importante de l'échelle de fonctionnement physique WOMAC** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par le paracétamol n'a permis d'observer **aucune différence du nombre total de patients présentant des effets indésirables** entre le traitement par le paracétamol et le traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par le paracétamol **n'a pas entraîné un taux d'abandon plus élevé** statistiquement significatif **en raison d'effets indésirables** par comparaison au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par le paracétamol a entraîné **plus de valeurs anormales des tests hépatiques** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

## 6.2 Paracétamol versus NSAID pour l'ostéo-arthrite

<b>NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, Arthrotec<sup>®</sup>, celecoxib and naproxen ) versus paracetamol</b>			
Bibliography: Cochrane Towheed 2006(27), containing: Bradley 1991a(28), Bradley 1991b(28), Boureau 2004(29), Case 2003(20), Geba 2002a(30), Geba 2002b(30), Geba 2002 c(30), Golden 2004(21), Pincus 2001(31), Pincus a 2004(24), Pincus b 2004(24), Schnitzer 2005a(32), Shen 2004(33), Williams 1993(34)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Overall pain (multiple methods)</b>	2358 (8 studies) 7d-6w	<b>SMD -0.25 [-0.33, -0.17]</b> <b>SS in favour of NSAID</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency: ok Directness:-1 short duration Imprecision: ok
<b>WOMAC function</b>	832 (2 studies) 6-12w	<b>SMD -0.25 [-0.40, -0.11]</b> <b>SS in favour of NSAID</b>  But NS for some other function scores	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 quality problems Consistency: ok Directness:-1 low number of trials reported this outcome Imprecision: ok
<b>Total number of patients with any adverse event</b>	3168 (7 studies) 7d-6w	RR 1.01 [0.92, 1.11] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency:pk Directness: -1 short study duration Imprecision:ok
<b>GI adverse events</b>	4205 (13 studies) 7d-2y	traditional NSAID <b>RR 1.47 [ 1.08, 2.00 ]</b> <b>SS more GI adverse events with traditional NSAID</b> <b>NNH 12</b>  Coxibs 0.98 [ 0.80, 1.20 ] NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-1 for quality problems Consistency: ok Directness:-1 study duration Imprecision: ok

Cette Cochrane Review a recherché toutes les études comparant le paracétamol à un AINS dans l'ostéo-arthrite (toutes articulations). Seules des études sur l'ostéo-arthrite du genou et de la hanche ont été retrouvées. Les AINS inclus dans cette comparaison sont l'ibuprofène 2400 mg, le diclofénac, Arthrotec<sup>®</sup>, le célécoxib et le naproxène. La dose de paracétamol utilisée dans ces études était généralement de 4 g par jour. La durée des études variait de 4 semaines à 2 ans. Leur durée médiane était de 6 semaines.

L'évaluation de la qualité des études incluses a estimé que le secret de l'attribution était incertain dans la plupart des études incluses. La courte durée de certaines études est également un facteur limitatif dans l'interprétation des preuves.

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par AINS a entraîné un **score global de douleur** inférieur par rapport au traitement par le paracétamol.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par AINS a entraîné un **score fonctionnel WOMAC inférieur** par rapport au traitement par le paracétamol.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, **aucune différence du nombre total de patients avec des effets indésirables** n'a été observée entre le traitement par AINS et le traitement par le paracétamol.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

Chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche, le traitement par des AINS traditionnels a entraîné un **nombre plus important d'effets indésirables gastro-intestinaux** par comparaison au traitement par le paracétamol. Aucune différence en effets indésirables n'a été observée entre les coxibs et le paracétamol.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

### 6.3 Paracétamol versus ibuprofène pour l'ostéo-arthrite

La Cochrane Review de Towheed 2006(27) a trouvé 3 RCT comparant le paracétamol à l'ibuprofène dans l'ostéo-arthrite. Toutes les trois études duraient moins de 6 semaines, et une a été uniquement publiée comme résumé.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Da Costa 2016 {da Costa, 2016 #26}) a retrouvé 2 RCT pour cette comparaison. Une RCT ne correspondait pas à nos critères d'inclusion, l'autre n'a pas effectué d'analyse statistique de cette comparaison. Plus de détails sont repris dans les tableaux supplémentaires.

### 6.4 Paracétamol versus placebo pour la lombalgie

Une Cochrane Review par Saragiotto 2016 {Saragiotto, 2016 #28} n'a retrouvé qu'une étude comparant le paracétamol au placebo dans la lombalgie chronique. L'étude a été retirée plus tard, un des auteurs

"n'ayant pas consenti à la soumission et à la publication de l'étude". Nous n'avons donc pas pu inclure d'étude pour cette comparaison.

## **6.5 Paracétamol versus ibuprofène pour la lombalgie**

Une synthèse méthodique de Chou 2016 (35) n'a pas trouvé de RCT comparant le paracétamol à l'ibuprofène dans la lombalgie.

## **6.6 Paracétamol pour la douleur neuropathique**

Une Cochrane Review par Wiffen 2016 (36) n'a pas trouvé d'étude correspondant à nos critères d'inclusion.

## **6.7 Paracétamol pour la douleur cancéreuse**

Une Cochrane Review par Wiffen 2017 (37) a retrouvé trois études sur le paracétamol pour les douleurs cancéreuses. Aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion, en raison de leur courte durée.

## 7 Résumé et conclusions de la revue de littérature : AINS

### 7.1 AINS non sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite

#### 7.1.1 Diclofénac versus placebo dans l'ostéo-arthrite

<b>diclofenac versus placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Systematic review Jevsevar 2018(38), containing: Gibofsky 2014(39), Sandelin 1997(40), Sangdee 2002(41), Simon 2009(42), Dickson 2001(43), McKenna 2001(44)  Systematic review da Costa 2016(45), containing Bocanegra 1998(46), Yocum 2000(47)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	758 (4 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.41 (-0.63 to -0.19)</b>  <b>SS in favour of diclofenac</b>  $I^2 = 27.9\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs short duration, 2 RCTs high attrition; unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	911 (4 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.92 (-1.3 to -0.54)</b>  <b>SS in favour of diclofenac</b>  $I^2 = 29.3\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 2 RCTs unclear rando, 1 w unclear allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les traitements d'intérêt pour des patients avec une ostéo-arthrite du genou. Traitements d'intérêt : acide hyaluronique intra-articulaire, corticostéroïdes IA, PRP IA, placebo IA, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, naproxène, célécoxib et placebo oral.

Six RCT ont été retrouvées qui comparaient le diclofénac et le placebo. La durée des études variait de 4 à 12 semaines.

Deux RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (durée). Une RCT avait des incertitudes quant au secret de l'attribution, deux quant à la randomisation, quatre un taux de migration important.



Une autre synthèse méthodique a recherché des RCT sur les AINS chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. Il s'agissait d'une méta-analyse en réseau qui ne sommait pas les résultats des comparaisons directes. Deux RCT supplémentaires, d'une durée de 6 à 12 semaines, ont été retrouvées. Les résultats étaient comparables à ceux de la méta-analyse mentionnée ci-dessus.

Parmi les deux RCT, deux avaient des incertitudes au sujet du secret de l'attribution, deux au sujet de la mise en aveugle des chercheurs et une avait un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par le diclofenac a entraîné **une réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par le diclofenac a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 7.1.2 Ibuprofène versus placebo dans l'ostéo-arthrite

<b>ibuprofen versus placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography:			
Systematic review Jevsevar 2018(38), containing: Davies 1999(48), Puopolo 2007(49)			
Systematic review da Costa 2016(45) , containing: Day 2000(50), Hawkey 2000(51), Saag 2000(52), Wiesenhutter 2005(53)			
Additional RCT: Gordo 2017 (54)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	424 (2 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.43 (-0.66 to -0.21)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Function</b>	424 (2 studies) 4-12 weeks	<b>ES -0.78 (-1.38 to -0.18)</b>  <b>SS in favour of ibuprofen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
-----------------	----------------------------------	---	--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les traitements d'intérêt pour des patients avec une ostéo-arthrite du genou. Traitements d'intérêt : acide hyaluronique intra-articulaire, corticostéroïdes IA, PRP IA, placebo IA, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, naproxène, célécoxib et placebo oral.

Deux RCT comparant l'ibuprofène au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait de 4 à 12 semaines.

Une RCT ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée). L'autre RCT avait un taux de migration important.

Une autre synthèse méthodique a recherché des RCT sur les AINS chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou ou de la hanche. Il s'agissait d'une méta-analyse en réseau qui ne sommat pas les résultats des comparaisons directes. Quatre RCT supplémentaires, d'une durée de 6 à 24 semaines, ont été retrouvées. Les résultats étaient comparables à ceux de la méta-analyse mentionnée ci-dessus. Le critère de jugement primaire d'une des RCT était l'apparition d'un ulcère à 12 semaines. Un nombre significativement plus élevé d'ulcères a été détecté avec le traitement par l'ibuprofène par comparaison au placebo.

Une des quatre RCT avait des incertitudes au sujet du secret de l'attribution, et toutes les quatre avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.

Enfin, une RCT supplémentaire a été retrouvée par notre recherche de la littérature. Cette étude de 6 semaines n'a pas trouvé de différence statistiquement significative en réduction de la douleur entre l'ibuprofène et le placebo. Le secret de l'attribution était incertain et le taux de migration important.

Les problèmes méthodologiques de ces études pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par l'ibuprofène a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par l'ibuprofène a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 7.1.3 Naproxène versus placebo dans l'ostéo-arthrite

<b>naproxen versus placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography:			
Systematic review Jevsevar 2018(38), containing: Essex 2014(55), Hochberg 2011 a(56), Hochberg 2011 b(56), Schnitzer 2010(57), Schnitzer 2011(58), Svensson 2006(59)			
Systematic review da Costa 2016(45), containing Baerwald 2010(60), Bensen 1999(61), Essex 2012a(62), Lohmander 2005(63), Makarowski 2002(64), Reginster 2007(65), Schnitzer 2005(66)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	2122 (6 studies) 6-53 weeks	<b>ES -0.38 (-0.47 to -0.30)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  $I^2 = 3.9\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear rando and allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	2122 (6 studies) 6-53 weeks	<b>S -1.27 (-1.51 to -1.03)</b>  <b>SS in favour of naproxen</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear rando and allocation concealment, 3 RCTs with high attrition, unclear risk other) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les traitements d'intérêt pour des patients avec une ostéo-arthrite du genou. Traitements d'intérêt : acide hyaluronique intra-articulaire, corticostéroïdes IA, PRP IA, placebo IA, paracétamol, diclofénac, ibuprofène, naproxène, célécoxib et placebo oral.

Deux RCT comparant le naproxène au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait de 6 à 53 semaines.

Deux RCT avaient des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution. Trois RCT avaient un taux de migration important.

Une autre synthèse méthodique a recherché des RCT sur les AINS chez des patients avec une ostéoarthrite du genou ou de la hanche. Il s'agissait d'une méta-analyse en réseau qui ne sommait pas les résultats des comparaisons directes. Six RCT supplémentaires, d'une durée de 6 à 15 semaines, ont été retrouvées. Les résultats étaient comparables à ceux de la méta-analyse mentionnée ci-dessus, bien que le soulagement de la douleur avec le naproxène n'atteignait pas la signification statistique par comparaison au placebo dans deux études.

Parmi les six RCT, toutes avaient des incertitudes au sujet du secret de l'attribution et quatre avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes. Dans quatre études, il n'était pas clair comment le chercheur a été mis en aveugle de l'intervention.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par le naproxène a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par le naproxène a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### 7.1.4 Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite

##### Nabumetone versus placebo for osteoarthritis

Nous avons trouvé quatre RCT comparant la nabumétone au placebo pour l'ostéo-arthrite : Blechman 1987(67), Weaver 1995(68), Makarowski 1996(69), et Kivitz 2004(70).

Toutes les études avaient une durée de 6 semaines.

3 études ont évalué la nabumétone 1000 mg/jour et une étude a évalué la nabumétone à une dose supérieure à la dose recommandée de 1500 mg/jour.

La douleur a été évaluée de différents façons (évaluation du niveau de douleur due à l'ostéo-arthrite par le patient, douleur dans le genou en portant une charge, douleur du genou en mouvement) et la plupart des études ne mentionnaient pas de données quantitatives pour ces résultats. Ceci complique la synthèse et l'évaluation de la pertinence clinique de ces résultats.

La randomisation et le secret de l'attribution sont rapportés de façon incertaine et des problèmes dus à la notification sélective des données peuvent être à la base d'un biais et limitent encore plus notre confiance dans les résultats.

Dans toutes les études sauf une, l'emploi de la nabumétone a entraîné une **réduction significative des critères de jugement de douleur** à la semaine 6.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** pour (tous) les effets indésirables entre la nabumétone 1000 mg/jour et le placebo.

Il y avait **plus d'effets indésirables** avec la nabumétone **1500 mg/jour** qu'avec le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 7.2 AINS COX-2 sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite

### 7.2.1 Célécoxib versus placebo

celecoxib versus placebo in osteoarthritis			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(71), containing:			
Asmus 2014 study 1(72), Asmus 2014 study 2(72), Bensen 1999(61), Bingham 2007 study 1(73), Bingham 2007 study 2(73), Birbara 2006 study 1(74), Birbara 2006 study 2(74), Boswell 2008 study a(75), Boswell 2008 study b(75), Clegg 2006(76), Conaghan 2013(77), DeLemos 2011(78), Essex 2012b(62), Essex 2014(55), Fleischmann 2005(79), Gibofsky 2003(80), Hochberg 2011 study 307(56), Hochberg 2011 study 309(56), Kivitz 2001(81), Lehmann 2005(82), McKenna 2001a(44), McKenna 2001b(44), Pincus 2004 PACES-a(24), Pincus 2004 PACES-b(24), Rother 2007(83), Schnitzer 2011(84), Sheldon 2005(85), Smugar 2006 study 1(86), Smugar 2006 study 2(86), Tannenbaum 2004(87), Williams 2000(88), Williams 2001(89)			
Additional RCTs: Essex 2016(90), RCT Gordo 2017 (54), Lee 2017(91)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b>	1622 (4 studies) 6-24 weeks	$I^2=0\%$ <b>Std. MD -0.22 (-0.32 to -0.12)</b> <b>SS less pain with celecoxib</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT unclear rando and 2 w unclear allocation concealment, 4 RCTs high attrition, 1 RCT high risk of selective reporting) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok
	357 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -37.1 Placebo: -33.6  LSM -3.5 (-9.3 to 2.3) NS	
	362 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -5.7 Placebo: -2.6  <b>TD -3.1 (-5.1 to -1.2)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	
	388 (1 study) 6 weeks	Per protocol population: Difference in LS means: -5.26 (-13.06 to 2.54) NS  <b>SS in mITT population: -9.41 (-16.34 to -2.52) P=0.0076</b>	
<b>Physical function</b>	1622 (4 studies) 6-24 weeks	$I^2= 0\%$ <b>Std. MD -0.17 (-0.27 to -0.07)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality: -1 (2 RCTs high attrition, 1 RCT high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	362 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: -5.7 Placebo: -2.6  <b>TD -3.1 (-5.1 to -1.2)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	

<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	12965 (28 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 428/ 7685 Placebo: 303/ 5280 $I^2=22\%$  Peto OR 0.99 (0.85 to 1.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (15 RCTs unclear rando, 23 w unclear allocation concealment, 20 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 5 RCTs with high and 7 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	13393 (28 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 71/7745 Placebo: 56/5648 $I^2=12\%$  Peto OR 0.95 (0.66 to 1.36) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (16 RCTs unclear rando, 23 w unclear allocation concealment, 21 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 9 RCTs with high and 6 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	3263 (8 studies) 6-24 weeks	Celecoxib: 3/2010 Placebo: 1/1523 $I^2= 24\%$  Peto OR 1.91 (0.24 to 14.90) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (5 RCTs unclear rando, 7 w unclear allocation concealment, 7 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 6 RCTs with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular events (myocardial infarction, stroke)</b>	2947 (5 studies)	Celecoxib: 6/1785 Placebo: 1/1162 $I^2= 0\%$  Peto OR 3.40 (0.73 to 15.88) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs unclear rando, 3 w unclear allocation concealment, 4 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 3 RCTs with high risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le célécoxib 200 mg par jour versus l'absence d'intervention, placebo ou un autre AINS non sélectif dans l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche.

L'analyse principale de cette Cochrane Review a seulement évalué des RCT avec un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle.

Quatre RCT ayant un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle ont été retrouvées qui comparaient un AINS sélectif et un placebo. La durée de ces études variait de 9 jours à 16 semaines.

Certaines parmi ces études avaient un taux de migration élevé et un risque élevé de notification sélective des données. Il n'y avait pas de différence dans l'analyse de toutes les études éligibles pour la comparaison du célécoxib et le placebo.

Les critères de jugement de sécurité ont inclus toutes les études éligibles, dont de nombreuses présentaient des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution en plus d'un taux de migration élevé et d'un risque incertain ou élevé de notification sélective des données.

L'auteur de la synthèse méthodique Cochrane a exprimé des soucis au sujet de l'implication de l'industrie dans ces études et d'un éventuel biais de publication : "Nous sommes extrêmement réservés au sujet des résultats en raison de l'implication de l'industrie pharmaceutique et des données limitées. Nous n'avons pas été à même d'obtenir les données de trois études, concernant 15.539 participants, et classifiées comme en attente d'évaluation."

Trois RCT supplémentaires ont été retrouvées. 1 avait une randomisation incertaine, 2 avaient des incertitudes quant au secret de l'attribution et 2 avaient un taux de migration élevé ou déséquilibré.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par le célécoxib a entraîné une **réduction de la douleur plus importante** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par le célécoxib a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **nombre de patients abandonnant l'étude en raison d'effets indésirables** entre le célécoxib et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre le célécoxib et le placebo.



*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant des effets indésirables gastro-intestinaux** entre le célécoxib et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant des effets indésirables cardio-vasculaires** entre le célécoxib et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 7.2.2 Étoricoxib versus placebo

### **etoricoxib versus placebo in osteoarthritis**

Bibliography:

Systematic review da Costa 2016(45), containing Gottesdiener 2002(92), Leung 2002(93), Puopolo 2007(49), Reginster 2007(65), Wiesenhutter 2005(53)

Cette synthèse méthodique a cherché des RCT concernant les AINS chez des patients avec une ostéoarthrite du genou ou de la hanche. Il s'agissait d'une méta-analyse en réseau qui n'a pas sommé les résultats des comparaisons directes.

Elle a retrouvé cinq RCT, d'une durée située entre 12 et 14 semaines, qui comparaient l'étoricoxib au placebo.

Deux des cinq études avaient des incertitudes quant au secret de l'attribution, cinq avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

La douleur était évaluée dans toutes les cinq RCT et le traitement par l'étoricoxib entraînait une **réduction de la douleur plus importante** par comparaison au placebo.

Le fonctionnement physique a été évalué dans quatre études et dans toutes ces études, le traitement par l'étoricoxib a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au placebo.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

### 7.3 AINS COX-2 sélectifs versus AINS non sélectifs dans l'ostéo-arthrite

<b>COX-2-selective NSAID versus nonselective NSAID for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(71), containing: Bensen 1999(61), Dahlberg 2009(94), Emery 2008(95), Essex 2012a(96), Essex 2012b(62), Essex 2014(55), Kivitz 2001(81), McKenna 2001b(44), Sowers 2005(97)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	1180 (2 studies) 12- 52 weeks	$I^2=65\%$  MD -4.52 (-10.65 to 1.61) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Physical function</b>	264 (1 study) 12 weeks	$I^2=$ /  <b>MD -4.00 (-11.40 to -0.60)</b> <b>SS in favour of celecoxib</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (no NS difference in all eligible studies) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	3150 (8 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 114/1577 Nonselective NSAID: 117/1573 $I^2= 34\%$  Peto OR 0.97 (0.74 to 1.27) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs unclear random, 6 w unclear allocation concealment, 8 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 5 RCTs with high and 4 with 3 unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	2404 (5 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 76/1204 Nonselective NSAID: 82/1200 $I^2= 32\%$  Peto OR 0.92 (0.66 to 1.28) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear rando, 3 w unclear allocation concealment, 5 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 2 RCTs with high and 2 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	1755 (4 studies) 6-52 weeks	Celecoxib: 3/877 Nonselective NSAID: 5/878 $I^2= 38\%$  Peto OR 0.61 (0.15 to 2.43) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear rando, 2 w unclear allocation concealment, 4 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high and 2 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular events (myocardial infarction, stroke)</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 5/458 Nonselective NSAID: 11/458 $I^2= /$  Peto OR 0.47 (0.17 to 1.25) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le célécoxib 200 mg par jour versus l'absence d'intervention, placebo ou un autre AINS non sélectif dans l'ostéo-arthrite du genou ou de la hanche.

L'analyse principale de cette Cochrane Review a seulement évalué des RCT avec un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle.

Deux RCT avec un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle ont été retrouvées qui comparaient le célécoxib et le placebo. La durée de ces études variait de 6 à 52 semaines.

Une de ces études présentait un taux de migration élevé.

Un critère de jugement a montré une différence entre l'analyse avec un risque faible de biais d'analyse et l'analyse de toutes les études éligibles : fonctionnement physique 6% d'amélioration absolue dans le risque faible de biais, aucune différence dans toutes les études éligibles.

Les critères de jugement de sécurité ont inclus toutes les études éligibles, dont de nombreuses présentaient des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution en plus d'un taux de migration élevé et d'un risque incertain ou élevé de notification sélective des données.

L'auteur de la synthèse méthodique Cochrane a exprimé des soucis au sujet de l'implication de l'industrie dans ces études et d'un éventuel biais de publication : “Nous sommes extrêmement réservés au sujet des résultats en raison de l'implication de l'industrie pharmaceutique et des données limitées. Nous n'avons pas été à mêmes d'obtenir les données de trois études, concernant 15.539 participants, et classifiées comme en attente d'évaluation.”

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et les AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par le célécoxib a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement par AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients abandonnant l'étude en raison d'effets indésirables** entre le célécoxib et les AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre le célécoxib et les AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal** entre le célécoxib et les AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un effet indésirable cardio-vasculaire** entre le célécoxib et les AINS non sélectifs.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 7.3.1 Célécoxib versus ibuprofène

Celecoxib versus ibuprofen for osteoarthritis			
Bibliography: RCT Gordo 2017 (54)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain VAS	388 (1 study) 6 weeks	<i>Per protocol population</i> Difference in LS means: 2.76 (-3.38 to 8.90) Celecoxib is non-inferior to ibuprofen (when lower bound defined as greater than -10)  <i>Also NS in MITT population</i>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear description of drop- out and unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
Upper gastrointestinal events  <i>Defined as a moderate or severe instance of one or more of abdominal pain, dyspepsia, and/or nausea</i>	388 (1 study) 6 weeks	Celecoxib: 1.3% Ibuprofen: 5.1% Placebo: 2.5%  NS between-group differences	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear description of drop- out and unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (no CI)

Nous avons retrouvé une RCT comparant le célécoxib 200 mg à l'ibuprofène 800 mg 3x/jour pour l'ostéo-arthrite.

L'étude portait sur une durée de 6 semaines.

La description des abandons et exclusions et le secret de l'attribution étaient incertains.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et l'ibuprofène.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux supérieurs entre le célécoxib et l'ibuprofène.

GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

### 7.3.2 Célécoxib versus diclofénac

<b>Celecoxib 200 mg versus diclofenac 100 mg for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(71), containing: Dahlberg 2009(94)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	916 (1 study) 52 weeks	$I^2 = /$  MD -2.0 (-5.32 to 1.32) NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study with high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 27/458 Nonselective NSAID: 19/458 $I^2 = /$  Peto OR 1.44 (0.80 to 2.61) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 62/458 Nonselective NSAID: 68/458 $I^2 = /$  Peto OR 0.90 (0.62 to 1.30) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 0/458 Nonselective NSAID: 2/458 $I^2 = /$  Peto OR 0.14 (0.01 to 2.16) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing cardiovascular</b>	916 (1 study) 52 weeks	Celecoxib: 5/458 Nonselective NSAID: 11/458 $I^2 = /$	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition and unclear risk of selective reporting of AE) Consistency: NA

events (myocardial infarction, stroke)	Peto OR 0.47 (0.17 to 1.25) NS	Directness: ok Imprecision: ok
--	-----------------------------------	-----------------------------------

<b>celecoxib 200 mg versus diclofenac 150 mg for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(71), containing: Emery 2008(95), McKenna 2001b(44)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	398 (1 study) 6 weeks	VAS  $I^2 = /$ MD 1.90 (-3.68 to 7.48) NS <hr/> WOMAC  $I^2 = /$  MD 0.30 (-0.52 to 1.12) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high and unbalanced attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Physical function</b>	398 (1 study) 6 weeks	WOMAC  $I^2 = /$  MD 1.90 (-0.72 to 4.52) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high and unbalanced attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	650 (2 studies) 6 -12 weeks	Celecoxib: 27/325 Nonselective NSAID: 34/325 $I^2 = 10\%$  Peto OR 0.78 (0.46 to 1.32) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	647 (2 studies) 6 -12 weeks	Celecoxib: 4/325 Nonselective NSAID: 5/322 $I^2 = 82\%$  Peto OR 0.79 (0.21 to 2.93) NS	$\oplus\ominus\ominus\ominus$ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	252 (1 study) 12 weeks	Celecoxib: 2/126 Nonselective NSAID: 0/126 $I^2 = /$  Peto OR 7.45 (0.46 to 119.74) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition and high risk of selective reporting of AE) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
--	------------------------------	---	--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le célécoxib 200 mg par jour versus l'absence d'intervention, placebo ou les AINS non sélectifs dans l'ostéo-arthrite du genou et/ou de la hanche.

Trois RCT ont été retrouvées qui ont comparé le célécoxib au diclofénac (100 or 150 mg/jour). La durée des études a varié de 6 à 52 semaines.

Toutes les études présentaient un taux de migration élevé. Deux avaient un risque élevé de notification sélective des données des critères de jugement de sécurité.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en réduction de la douleur** entre le célécoxib et le diclofénac 100 mg.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en nombre de patients abandonnant l'étude en raison d'effets indésirables** entre le célécoxib et le diclofénac 100 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en nombre de patients présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre le célécoxib et le diclofénac 100 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en nombre de patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal** entre le célécoxib et le diclofénac 100 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*



Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un effet indésirable cardio-vasculaire** entre le célécoxib et le diclofénac 100 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et le diclofénac 150 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **fonctionnement physique** entre le célécoxib et le diclofénac 150 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients abandonnant l'étude en raison d'effets indésirables** entre le célécoxib et le diclofénac 150 mg.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre le célécoxib et le diclofénac 150 mg.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal** entre le célécoxib et le diclofénac 150 mg.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 7.3.3 Célécoxib versus naproxène

<b>COX-2-selective NSAID versus naproxen for osteoarthritis</b>			
Bibliography: Cochrane Puljak 2017(71), containing: Bensen 1999(61), Essex 2012a(96), Essex 2012b(62), Essex 2014(55), Kivitz 2001(81), Sowers 2005(97)			
Additional RCTs: Essex 2016(90)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Pain</b>	1781 (6 studies) 6 weeks – 6 months  357 (1 study) 6 weeks	$I^2=0\%$  Std. MD -0.04 (-0.14 to 0.05) NS <hr/> VAS Celecoxib: -37.1 Naproxen: -37.5  Naproxen versus celecoxib LSM -0.4 (-5.2 to 4.5) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (3 RCTs w unclear randomization and 6 w unclear allocation concealment, 7 RCTs with high attrition; 1 w unclear risk of selective reporting for outcome VAS pain) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Physical function</b>	1817 (6 studies) 6 weeks – 6 months	$I^2= 69\%$  Std. MD -0.01 (-0.18 to 0.16) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear randomization and 5 w unclear allocation concealment, 6 RCTs with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number withdrawn due to adverse events</b>	2173 (6 studies) 6 weeks – 6 months	Celecoxib: 104/1090 Nonselective NSAID: 128/1083 $I^2= 42\%$  OR 0.81 (0.54 to 1.23) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear randomization and 5 w unclear allocation concealment, 6 RCTs with high attrition; 3 w high and 2 w unclear risk of selective reporting of safety outcomes) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number experiencing any serious adverse events</b>	841 (2 studies) 6 weeks – 6 months	Celecoxib: 10/421 Nonselective NSAID: 9/420 $I^2= 0\%$  Peto OR 1.11 (0.45 to 2.75) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 RCTs w unclear allocation concealment, 2 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high and 1 with unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)
<b>Number experiencing gastro-intestinal events (perforation, ulcer, bleeds)</b>	587 (2 studies) 6-12 weeks	Celecoxib: 1/293 Nonselective NSAID: 3/294 $I^2= 0\%$  Peto OR 0.37 (0.05 to 2.62) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT unclear randomization, 2 w unclear allocation concealment, 2 RCTs with high and/or unbalanced attrition, 1 RCT with high risk of selective reporting) Consistency: ok

Directness: ok  
Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT comparant le célécoxib 200 mg par jour versus l'absence d'intervention, placebo ou les AINS non sélectifs dans l'ostéo-arthrite du genou et/ou de la hanche.

Six RCT ont été retrouvées qui ont comparé le célécoxib au naproxène. La durée des études a varié de 6 semaines à 6 mois.

Une RCT supplémentaire avec un suivi de 6 semaines a été retrouvée.

3 RCT avaient des incertitudes au sujet de la randomisation et 6 au sujet du secret de l'attribution. Toutes avaient un taux de migration élevé. Il y avait un risque de notification incertaine des critères de jugement de sécurité.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et le naproxène.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **fonctionnement physique** entre le célécoxib et le naproxène.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients abandonnant l'étude en raison d'effets indésirables** entre le célécoxib et le naproxène.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre le célécoxib et le naproxène.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant un effet indésirable gastro-intestinal** entre le célécoxib et le naproxène.

**GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE**

Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.

## 7.4 Acide acétylsalicylique versus placebo pour la lombalgie chronique

Une synthèse méthodique (Enthoven 2016(98)) a recherché des RCT concernant des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) pour la lombalgie chronique non spécifique, avec exclusion de la sciatique.

Aucune RCT comparant l'acide acétylsalicylique au placebo n'a été retrouvée.

## 7.5 AINS COX-2 sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique

<b>COX2-selective NSAID versus placebo in chronic low back pain</b>			
Bibliography: Cochrane Enthoven 2016(98), containing: Birbara 2003(99), Coats 2004(100)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b> change in pain intensity from baseline on 100 mm VAS	507 (2 studies) 4-12 weeks	<b>MD -9.11 (-13.56 to -4.66)</b>  <b>SS in favour of COX-2-selective NSAID</b>  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition and unclear risk of selective reporting) Consistency: ok Directness: -1 (1 nsaid not available in Belgium) Imprecision: ok
<b>Proportion of patients experiencing adverse events</b>	507 (2 studies) 4-12 weeks	COX-2-selective NSAID: 108/255 Placebo: 86/252  RR 1.25 (1.00 to 1.56) NS  $I^2 = 18\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (1 RCT short duration, 1 RCT with high attrition and unclear risk of selective reporting) Directness: -1 (1 nsaid not available in Belgium) Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse (Enthoven 2016(98)) a recherché des RCT concernant des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) pour la lombalgie chronique non spécifique, avec exclusion de la sciatique.

Deux RCT qui ont comparé des AINS COX-2 sélectifs au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait entre 4 et 12 semaines. Les AINS évalués étaient le valdécoxib (non disponible en Belgique) et

l'étoricoxib. Une RCT ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée). Une RCT avait un taux de migration élevé (33%) et un risque incertain de notification sélective des données.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par des AINS COX-2 sélectifs a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant des effets indésirables** entre les AINS COX-2 sélectifs et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 7.6 AINS non sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique

<b>Nonselective NSAID versus placebo in chronic low back pain</b>			
Bibliography: Cochrane Enthoven 2016(98), containing: Allegrini 2009(101), Berry 1982(102), Katz 2011(103), Kivitz 2013(104)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b> change in pain intensity from baseline on 100 mm VAS	847 (4 studies) 9 days – 16 weeks	<b>MD -5.96 (-10.96 to -0.96)</b>  <b>SS in favour of nonselective NSAID</b>  $I^2 = 55\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT small sample size, 2 RCT unclear rando, allocation concealment, 2 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Proportion of patients experiencing adverse events</b>	847 (4 studies) 9 days – 16 weeks	Nonselective NSAID: 219/480 Placebo: 168/367  RR 0.94 (0.82 to 1.08) NS  $I^2 = 0\%$	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 RCT short duration, 1 RCT small sample size, 2 RCT unclear rando, allocation concealment, 2 RCT with high attrition) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCT avec des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) pour des lombalgies chroniques non spécifiques, avec exclusion de la sciatique.

Quatre RCT qui ont comparé des AINS non sélectifs au placebo ont été retrouvées. La durée des études a varié de 9 jours à 16 semaines. Les AINS évalués étaient le naproxène et le piroxicam (patch et crème). Les deux RCT restantes avaient une notification incertaine de la randomisation et du secret de l'attribution et un taux de migration élevé (33%).

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par des AINS non sélectifs entraînait une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **nombre de patients présentant des effets indésirables** entre les AINS non sélectifs et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 7.7 AINS COX-2 sélectifs versus AINS non sélectifs dans la lombalgie chronique

Cette synthèse méthodique (Enthoven 2016(98)) a recherché des RCT concernant des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) pour la lombalgie chronique non spécifique, avec exclusion de la sciatique.

1 RCT a été retrouvée comparant l'étoricoxib au diclofénac. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée).

## 7.8 AINS pour la sciatique

Une synthèse méthodique (Rasmussen-Barr 2017(105)) a recherché des RCT comparant des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) au placebo, aux autres AINS, ou aux autres médications pour la sciatique.

- Aucune RCT n'a été retrouvée comparant l'acide acétylsalicylique versus placebo.
- Aucune RCT n'a été retrouvée comparant les AINS COX-2 sélectifs au placebo.

- Quatre RCT comparant les AINS non sélectifs au placebo ont été retrouvées, mais aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion.
- Aucune RCT comparant les AINS COX-2 sélectifs aux AINS non sélectifs n'a été retrouvée.

Nous n'avons pas retrouvé d'RCT supplémentaires évaluant les AINS dans la sciatique.

## 7.9 AINS pour la douleur neuropathique

Une synthèse méthodique (Moore 2015(4)) a recherché des RCT comparant tout AINS oral au placebo ou à tout autre traitement dans la douleur neuropathique chronique.

Aucune RCT n'a été retrouvée qui correspondait à nos critères d'inclusion.

Nous n'avons pas retrouvé d'RCT supplémentaires évaluant les AINS dans la douleur neuropathique.

## 7.10 NSAID pour la douleur cancéreuse

Une synthèse méthodique (Derry 2017(106)) a recherché des RCT comparant tout AINS oral au placebo ou à un autre AINS ou à une association d'un AINS plus un opioïde à la même dose que l'opioïde seul, pour la douleur cancéreuse de toute intensité.

Aucune RCT comparant les AINS au placebo n'a été retrouvée.

Une RCT comparant le célécoxib au diclofénac a été retrouvée, mais elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

Nous n'avons pas retrouvé d'RCT supplémentaires évaluant les AINS dans la douleur cancéreuse.

## 8 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Analgésiques adjuvants.

### 8.1 Duloxétine versus placebo pour l'ostéo-arthrite

<b>Duloxetine versus placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Osani 2019(107), containing: Chappel 2009(108), Chappel 2011(109), Frakes 2011(110), Uchio 2018(111) Wang 2017(112)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	1713 (5 studies) 12-14 weeks	$I^2= 5\%$  <b>SMD -0.38 (-0.48 to -0.28)</b> <b>SS more improvement of pain with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b>	1695 (5 studies) 12-14 weeks	$I^2= 23\%$  <b>SMD -0.35 (-0.46 to -0.24)</b> <b>SS more functional improvement with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Quality of life</b>	826 (3 studies) 13-14 weeks	$I^2= 0\%$  <b>SMD 0.40 (0.26 to 0.53)</b> <b>SS more QoL improvement with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Discontinuation due to adverse events</b>	1772 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 12.4% Placebo: 5.5% $I^2= 0\%$  <b>RR 2.17 (1.57 to 3.01)</b> <b>SS more discontinuation due to adverse events with duloxetine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	1762 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 55.1% Placebo: 37.4% $I^2= 77\%$	<b>⊕⊖⊖⊖ VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies)



		<b>RR 1.53 (1.21 to 1.92)</b> <b>SS more treatment-emergent adverse events with duloxetine</b>	Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	1762 (5 studies) 12-14 weeks	Duloxetine: 1.1% Placebo: 1.2% I <sup>2</sup> = 0%  RR 1.03 (0.42 to 2.54) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (high attrition in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI contains both appreciable harm and benefit)

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant la duloxétine versus placebo chez des patients avec une ostéo-arthrite.

Cinq RCT ont été retrouvées. Le suivi variait de 12 à 14 semaines.

Une RCT avait des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution. Des taux d'abandon élevés ont été signalés dans trois RCT.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement à la duloxétine a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus d'amélioration fonctionnelle** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus d'amélioration de la qualité de vie** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus d'interruptions en raison d'effets indésirables** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus d'effets indésirables apparaissant avec le traitement** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la duloxétine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.2 Amitriptyline versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques

<b>Amitriptyline versus placebo in musculoskeletal disorders</b>			
Bibliography: van den Driest 2017(113), containing: Goldman 2010(114)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain reduction</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: -0.7 Placebo: -0.4  Difference -0.3 (-0.19 to 0.10) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok
<b>Function (improvement)</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: -3.9 Placebo: -0.8  <b>Difference -3.1 (-5.67 to -0.44)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	118 (1 study) 6 weeks	Amitriptyline: 31% Placebo: 22%  P=0.30 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, unclear risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: -1 (specific indication) Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant l'amitriptyline versus placebo, les soins usuels ou l'utilisation d'analgésiques standard chez des patients avec des troubles musculo-squelettiques.

7 RCT ont été retrouvées ; 4 études ont évalué l'amitriptyline dans la lombalgie, 2 dans la polyarthrite rhumatoïde et une dans la douleur persistante dans le bras suite à son utilisation répétitive. Une seule étude (comparant l'amitriptyline au placebo pour la douleur persistante dans le bras) correspondait à nos critères d'inclusion. Nous ne rapportons que cette étude.

Elle avait un risque incertain de notification sélective des données.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre l'amitriptyline et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par l'amitriptyline entraînait **plus d'amélioration fonctionnelle** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre l'amitriptyline et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 8.3 Antidépresseurs versus placebo pour la lombalgie

Antidepressants versus placebo for non-specific back pain			
Bibliography: Uruqhart 2010(115) ,containing: Atkinson 1999a(116), Atkinson 1999b(116), Atkinson 2007a(117), Atkinson 2007b(117), Atkinson 2007c(117), Dickens 2000(118), Goodwin 1990(119), Jenkins 1976(120), Katz 2005(121)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b>	376 (9 studies) 4-12 weeks	$I^2 = 0\%$  Std. MD -0.04 (-0.25 to 0.17) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (8 studies small sample size, 1 study unclear outcomes data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Specific functional status</b>	132 (2 studies) 6-8 weeks	$I^2 = 0\%$  Std. MD -0.06 (-0.40 to 0.29) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study small sample size, 1 study unclear risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les antidépresseurs versus placebo chez des adultes avec une lombalgie non spécifiée.

Neuf RCT comparant les antidépresseurs au placebo ont été retrouvées. Les études duraient de 4 à 12 semaines.

Huit études ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon). La RCT restante avait un risque incertain de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en douleur** entre les antidépresseurs et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en statut fonctionnel spécifique** entre les antidépresseurs et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.4 ATC versus placebo pour la lombalgie

Tricyclic antidepressants versus placebo for non-specific back pain			
Bibliography: Uruqhart 2010(115) ,containing: Atkinson 1999a(116), Atkinson 2007a(117), Atkinson 2007b(117), Jenkins 1976(120)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Pain	148 (4 studies) 4-12 weeks	$I^2 = 32\%$  Std. MD -0.10 (-0.51 to 0.31) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (4 studies small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les antidépresseurs versus placebo chez des adultes avec une lombalgie non spécifiée.

Quatre RCT comparant les antidépresseurs tricycliques au placebo ont été retrouvées. Les études incluses ont évalué la maprotiline, la désipramine et l'imipramine. Les études duraient de 4 à 12 semaines.

Aucune étude ne correspondait à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

Ceci pouvait conduire à un biais et limite notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre les antidépresseurs tricycliques et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.5 ISRS versus placebo pour la lombalgie

SSRI versus placebo for non-specific back pain			
Bibliography: Uruqhart 2010(115) ,containing: Atkinson 1999b(116), Atkinson 2007c(117), Dickens 2000(118)			
Outcomes	N° of participants	Results	Quality of the evidence

	(studies) Follow up		(GRADE)
<b>Pain</b>	199 (3 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 0\%$  Std. MD 0.11 (-0.17 to 0.39) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies small sample size, 1 study unclear outcomes data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant les antidépresseurs versus placebo chez des adultes avec une lombalgie non spécifiée.

Trois RCT qui comparaient les ISRS au placebo ont été retrouvées. Les études incluses ont évalué la paroxétine et la fluoxétine. La durée des études variait de de 8 à 12 semaines.

Deux des études ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon). La RCT restante avait un risque incertain de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre les ISRS et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.6 Duloxétine versus placebo pour la lombalgie

<b>Duloxetine versus placebo for low back pain</b>			
Bibliography: SR Chou 2016(35), containing: Skljarevksi 2009(122), Skljarevksi 2010a(123), Skljarevksi 2010b(124)			
Additional RCT: Konno 2016(125)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Pain</b>  BPI-S mean change from baseline	1041 (3 studies) 12-13 weeks	Duloxetine 60mg: -2.50 Placebo: -1.87  <b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----  Duloxetine 60mg: -2.25 Placebo: -1.65  <b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p=0.002</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----  Duloxetine 60mg: -2.66 Placebo: -1.90  <b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 3 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
	458 (1 study) 14 weeks	BPI average pain score (PO) Duloxetine: -2.43 Placebo: -1.96  <b>LS Mean changes p=0.0026</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	
<b>Function</b>  BPI-I average mean change from baseline	1041 (3 studies) 12-13 weeks	Duloxetine 60mg: -2.40 Placebo: -1.61  <b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b>  -----  Duloxetine 60mg: -2.01	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 3 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

		<p>Placebo: -1.43</p> <p><b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.001</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b></p> <p>-----</p> <p>Duloxetine 60mg: -1.92 Placebo: -1.18</p> <p><b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.01</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b></p>	
<b>Quality of life</b>	640 (2 studies) 13 weeks	<p>Duloxetine 60mg: 1.95 Placebo: . 1.36</p> <p><b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p&lt;0.05</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg and</b></p> <p>-----</p> <p><b>Duloxetine 60 mg versus Placebo: p=0.04</b> <b>SS in favour of duloxetine 60 mg</b></p> <p>-----</p> <p>Duloxetine: 0.08 Placebo: 0.09</p> <p>LS Mean changes p= 0.5237 NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 study unclear alloc concealment, randomization; 2 studies selective outcome reporting) Consistency: -1 Directness: ok Imprecision: ok</p>
mean change SF-36 subscales -Bodily pain	458 (1 study) 14 weeks		
<b>Withdrawal due to adverse events</b>	1041 (3 studies) 12-13 weeks	<p><b>I<sup>2</sup>= 0%</b></p> <p><b>OR 2.52 (1.58 to 4.03)</b></p> <p><b>SS more withdrawals due to adverse events with duloxetine</b></p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies unclear alloc concealment, randomization; 4 studies selective outcome reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok</p>



Cette synthèse méthodique a recherché des SR et des RCT de traitement pharmacologique ou non pour les lombalgies radiculaires ou non radiculaires.

Trois RCT ont été retrouvées comparant la duloxétine au placebo. La durée des études variait de 12 à 13 semaines.

Deux des études avaient un secret de l'attribution et une méthode de randomisation incertaines. Trois études comportaient un risque incertain de notification sélective des données.

Nous avons trouvé une RCT supplémentaire avec 14 semaines de suivi. Elle comportait un risque élevé de notification sélective des critères de jugement de sécurité.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement à la duloxétine a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné un **meilleur fonctionnement** par comparaison au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné une **meilleure qualité de vie** par comparaison au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus d'abandons en raison d'effets indésirables** par comparaison au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.7 Prégabaline versus placebo pour la lombalgie

La synthèse méthodique Shanthanna 2017(126) a recherché des RCT faisant état de l'emploi de la gabapentine ou de la prégabaline pour le traitement de la lombalgie chronique (avec ou sans douleurs dans les jambes) chez des patients adultes.

Aucune RCT comparant la prégabaline au placebo, et correspondant à nos critères d'inclusion, n'a été retrouvée.

## 8.8 Gabapentine versus placebo pour la lombalgie

<b>Gabapentin versus placebo low back pain</b>			
Bibliography: Shanthanna 2017(126), containing: Atkinson 2016(127), McCleane 2000(128), McCleane 2001(129)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain relief</b>  mean differences	185 (3 studies) 6-12 weeks	$I^2=0\%$  Std. Mean Difference: -0.22 (-0.51 to 0.07) NS	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (2 studies small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain relief</b>  Success	120 (2 studies) 8-12 weeks	Gabapentin: 20/60 Placebo:21/60 $I^2=69\%$  RR 0.95 (0.61 to 1.499) NS	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 study w small sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant la gabapentine ou la prégabaline pour le traitement de la lombalgie chronique (avec ou sans douleurs dans les jambes) chez des patients adultes.

Trois RCT ont été retrouvées, avec un suivi de 6 à 12 semaines.

Deux de ces RCT avaient une taille de l'échantillon très petite et ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre la gabapentine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **proportion de patients avec un soulagement adéquat de la douleur** entre la gabapentine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.9 Carbamazépine versus placebo pour la lombalgie

La synthèse méthodique Chou 2016(35) a recherché des synthèses méthodiques et des RCT de traitements pharmacologiques ou non pour les lombalgies radiculaires ou non.

Aucune RCT évaluant la carbamazépine pour la lombalgie n'a été retrouvée.

## 8.10 Amitriptyline versus placebo pour la douleur chronique du cou

<b>Amitriptyline versus placebo in chronic neck pain</b>			
Bibliography: RCT Maarrawi 2018(130)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain (VAS)</b>	332 (1 study) 2 months	Amitriptyline: 3.34 Placebo: 6.12  <b>MD 2.78 (2.46 to 3.11)</b> <b>SS in favour of amitriptyline</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear allocation conc, high attrition, per protocol analysis, selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Une RCT a été retrouvée comparant l'amitriptyline au placebo dans la douleur chronique du cou. Elle avait un suivi de 2 mois.

L'étude avait un secret de l'attribution incertain, un taux de migration élevé, une analyse par protocole et un risque élevé de notification sélective.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par l'amitriptyline a entraîné **plus de soulagement de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.11 Amitriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique

<b>Amitriptyline versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Moore 2015(131), containing: Anon 2000 (132), Cardenas 2002(133), Kautio 2008(134), Leijon 1989 (135), Max 1988(136), Rintala 2007(137), Shlay 1998(138), Vrethem 1997(139)			
Additional RCT: Dinat 2015(140)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>  Painful diabetic neuropathy	169 (1 study)  9 weeks	Efficacy  Amitriptyline: 37/88 Placebo: 24/81  RR 1.42 (0.94 to 2.15) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, risk of incomplete outcome data, unclear allocation concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b>  painful HIV-associated sensory neuropathy	124 (1 study)  6 weeks	Amitriptyline: 2.7 SD 3.2 Placebo: 2.4 SD 3.2  P=0.47 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (single study, per protocol analysis) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least one adverse event</b>	519 (6 studies) 4- 9 weeks	Amitriptyline: 148/269 Placebo: 89/250 I <sup>2</sup> = 89%  <b>RR 1.54 (1.32 to 1.81)</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (short duration, small studies, unclear allocation concealment, risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok

		<b>SS more participants with at least one adverse event with amitriptyline</b>	Imprecision: ok
<b>Adverse event withdrawal</b>	303 (3 studies) 6-9 weeks	Amitriptyline: 25/159 Placebo: 10/144 I <sup>2</sup> = 0%  <b>RR 2.23 (1.11 to 4.45)</b> <b>SS more withdrawals because of an adverse event with amitriptyline</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (small studies, unclear allocation concealment, risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant l'amitriptyline au placebo ou à un comparateur actif dans la douleur neuropathique.

Sept RCT ont été retrouvées, qui comparaient l'amitriptyline au placebo. La durée des études variait de 4 à 9 semaines. Quatre étaient des études croisées. Cinq RCT sur les sept ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon ou la durée. Nous n'avons pas repris les méta-analyses de l'efficacité de l'amitriptyline dans la névralgie post-herpétique, les douleurs neuropathiques mixtes, les douleurs neuropathiques liées au cancer, ou les douleurs après AVC en raison de la taille insuffisante des échantillons dans les groupes sommés. Nous n'avons pas rapporté les méta-analyses de l'efficacité de l'amitriptyline dans les neuropathies liées au VIH en raison de la durée insuffisante du suivi.

Les deux RCT restantes avaient des incertitudes au sujet du secret de l'attribution et un risque incertain de données des critères de jugement incomplètes. Une RCT n'a pas rapporté la méthode de randomisation.

Nous avons trouvé une RCT supplémentaire comparant l'amitriptyline au placebo pour la neuropathie sensorielle douloureuse associée au VIH. Seule la population par protocole a été analysée pour le critère de jugement primaire.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Chez des patients avec une **neuropathie diabétique douloureuse**, il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre l'amitriptyline et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez des patients avec une **neuropathie sensorielle associée au VIH**, il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre l'amitriptyline et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par l'amitriptyline a entraîné **plus de participants avec au moins un effet indésirable** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par l'amitriptyline a entraîné **plus d'abandons pour un effet indésirable** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.12 Nortriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique

La Cochrane Derry 2015(141) a retrouvé trois petites RCT croisées comparant la nortriptyline au placebo. Aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion (durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 8.13 Duloxétine versus placebo pour la douleur neuropathique

<b>Duloxetine versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Lunn 2014(142), containing: Arnold 2004(143), Arnold 2005(144), Arnold 2010(145), Arnold 2012(146), Brecht 2007(147), Chappell 2008(148), Gao 2010(149), Gaynor 2011a(150), Gaynor 2011b(151), Goldstein 2005(152), Raskin 2005(153), Rowbotham 2012(154), Russel 2008(155), Tesfaye 2013(156), Vranken 2011(157), Wernicke 2006(158), Yasuda 2010(159)			
Additional RCT: Gao 2015(160)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>

<b>Pain</b> Number of participants with $\geq 50\%$ improvement of pain	1655 (5 studies) 8- 12 weeks	Duloxetine: 489/1059 Placebo: 180/596 $I^2 = 62\%$  <b>RR 1.53 (1.21 to 1.92)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout in 2 studies; 1 study with unclear blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b> Number of participants with $\geq 30\%$ improvement	1220 (4 studies) 12 weeks	Duloxetine: 458/725 Placebo: 220/495 $I^2 = 60\%$  <b>RR 1.45 (1.30 to 1.63)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\oplus\ominus$ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (high dropout in 1 study; 1 study with unclear blinding) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b> Pain severity reduction (0-10)	405 (1 study) 12 weeks	Duloxetine: -2.40 Placebo: -1.97  <b>LS MD: -0.43 (-0.82 to -0.044)</b> <b>P=0.030</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear alloc concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 20 mg daily	200 (1 study) 8 weeks	$I^2 =$ not applicable  MD -0.27 (-2.42 to 1.88) NS	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high dropout and unclear risk of selective reporting) Consistency: -NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 60 mg daily	541 (3 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 0\%$  <b>MD 2.65 (1.38 to 3.92)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Function</b> SF-36 Physical Subscore  Duloxetine 120 mg daily	409 (2 studies) 8-12 weeks	$I^2 = 26\%$  <b>MD 2.80 (1.04 to 4.55)</b> <b>SS in favour of duloxetine</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (high dropout in 2 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse events</b>	5258 (14 studies) 8- 26 weeks	Duloxetine: 2033/2796 Placebo: 1530/2462 $I^2 = 9\%$  <b>RR 1.15 (1.11 to 1.20)</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok

		<p><b>SS more adverse events with duloxetine</b></p> <hr/> <p>Duloxetine: 94 (46.5%) Placebo: 72 (35.6%)</p> <p><b>P= 0.034</b> <b>SS more patients with an adverse event with duloxetine</b></p>	<p>Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
<b>Adverse event withdrawal</b>	<p>6285 (17 studies) 8- 26 weeks</p>	<p>Duloxetine: 447/3540 Placebo:158/2745 <math>I^2= 0\%</math></p> <p><b>RR 1.99 (1.67 to 2.37)</b> <b>SS more adverse events leading to cessation with duloxetine</b></p> <hr/> <p>Duloxetine: 3 (1.5%) Placebo: 2 (1.0%)</p> <p>No statistical testing</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
<b>Serious adverse events</b>	<p>4976 (14 studies) 8- 26 weeks</p>	<p>Duloxetine: 42/2785 Placebo: 39/2191 <math>I^2= 0\%</math></p> <p>RR 0.81 (0.53 to 1.25) NS</p> <hr/> <p>Duloxetine: 17 (8.4%) Placebo: 8 (4.0%)</p> <p>P: 0.097 NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (dropout, unclear alloc concealment) Consistency: ok Directness: -1 (also includes patients with fibromyalgia and depression) Imprecision: ok</p>
	<p>405 (1 study) 12 weeks</p>		

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant la duloxétine au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique.



Six RCT ont été retrouvées comparant la duloxétine au placebo pour la neuropathie diabétique douloureuse.

La durée des études variait de 8 à 12 semaines.

Une étude présentait des incertitudes quant à la randomisation et 2 au sujet du secret de l'attribution. 2 RCT avaient un taux d'abandon de plus de 20%. Une étude avait un risque incertain de notification sélective.

Pour les critères de jugement de sécurité, certaines études ayant comparé la duloxétine au placebo pour la fibromyalgie, ou pour des douleurs chez des patients avec un diagnostic primaire de troubles dépressifs majeurs, ont été incluses dans la méta-analyse. Nous n'avons pas fait état des résultats d'efficacité de ces études.

Nous avons retrouvé une RCT supplémentaire comparant la duloxétine au placebo pour la douleur neuropathique périphérique dans le diabète. Elle avait des incertitudes quant à la randomisation et au secret de l'attribution.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement à la duloxétine a entraîné un **plus grand nombre de participants avec au moins 50% d'amélioration de la douleur** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné un **plus grand nombre de participants avec au moins 30% d'amélioration de la douleur** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la duloxétine a entraîné **plus de réduction de la sévérité de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en fonctionnement** entre la duloxétine 20 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la duloxétine 60 mg a entraîné un **meilleur fonctionnement** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la duloxétine 120 mg a entraîné un **meilleur fonctionnement** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la duloxétine a entraîné **plus d'effets indésirables** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la duloxétine a entraîné **plus d'effets indésirables conduisant à l'abandon** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la duloxétine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.14 Venlafaxine versus placebo pour la douleur neuropathique

Venlafaxine versus placebo in neuropathic pain			
Bibliography: Cochrane Gallagher 2015(161), containing RCT Rowbotham 2004(162)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)

<b>Pain</b> Pain intensity reductions VAS	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 22.4 mm Venlafaxine XR 150-225 mg: 33.8 mm Placebo : 18.7 mm  Venlafaxine 75 versus placebo NS  <b>Venlafaxine 150-225 versus placebo</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of venlafaxine 150-255</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Pain</b> Pain relief VAS	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 51.0 mm Venlafaxine XR 150-225 mg: 59.9 mm Placebo : 43.6 mm  Venlafaxine 75 versus placebo NS  <b>Venlafaxine 150-225 versus placebo</b> <b>P&lt;0.001</b> <b>SS in favour of venlafaxine 150-255</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 88% Venlafaxine XR 150-225 mg: 89% Placebo : 75%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Adverse event withdrawal</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 7% Venlafaxine XR 150-225 mg: 10% Placebo : 4%  NS between 3 groups	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>Serious adverse events</b>	244 (1 study) 6 weeks	Venlafaxine XR 75 mg: 9% Venlafaxine XR 150-225 mg: 12% Placebo : 10%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear rando and alloc concealment, risk of selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
		NS	

Cochrane Gallagher a recherché des RCT comparant la venlafaxine au placebo ou à un comparateur actif, dans la douleur neuropathique.

5 RCT ont été retrouvées qui comparaient la venlafaxine au placebo. Quatre RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon et/ou durée). Aucune méta-analyse n'a été effectuée. Seule une RCT (Rowbotham 2004), comparant deux doses de venlafaxine au placebo chez des patients avec une neuropathie diabétique douloureuse, correspondait à nos critères d'inclusion.

Il y avait des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution, toutes les données quantitatives n'étaient pas notifiées clairement.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **réduction de l'intensité de la douleur** ou **soulagement de la douleur** entre la venlafaxine XR 75 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement à la venlafaxine XR 150-225 mg a entraîné **plus de réduction de l'intensité de la douleur** et de **soulagement de la douleur** par comparaison au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables apparaissant lors du traitement** entre la venlafaxine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **abandons de l'étude en raison d'effets indésirables** entre la venlafaxine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la venlafaxine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.15 Comparaisons directes d'antidépresseurs dans la douleur neuropathique

<b>Duloxetine versus amitriptyline in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Lunn(142), containing Kaur 2011(163)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>  Overall pain relief >30%	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 64% Amitriptyline: 62%  NS difference	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)
<b>Pain</b>  Overall pain relief >50%	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 59% Amitriptyline: 55%  NS difference	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)
<b>Treatment-emergent adverse events</b>	65 (1 study) 6 weeks	Duloxetine: 24% Amitriptyline: 51%  <b>P&lt;0.01</b> <b>SS more moderate to severe treatment-emergent adverse events with amitriptyline</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single small study, selective reporting, unclear allocation concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (not evaluable)

Cochrane Lunn(142) a recherché des études randomisées ou quasi randomisées sur la duloxétine pour le traitement de la neuropathie périphérique chronique douloureuse ou de la douleur chronique chez l'adulte.

Elle a retrouvé une RCT (Kaur 2011) comparant la duloxétine à l'amitriptyline. Cette étude croisée de petite envergure comportait des incertitudes au sujet du secret de l'attribution et un risque élevé de notification sélective.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en proportion de patients avec un soulagement de la douleur > 30%** entre la duloxétine et l'amitriptyline.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative en proportion de patients avec un soulagement de la douleur > 50%** entre la duloxétine et l'amitriptyline.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par l'amitriptyline a entraîné **plus d'effets indésirables modérés à sévères provenant du traitement** par rapport à la duloxétine.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Autres comparaisons directes de l'amitriptyline, de la nortriptyline, de la duloxétine et de la venlafaxine.

Cochrane Lunn(142) a cherché des RCT évaluant la duloxétine pour les neuropathies périphériques douloureuses ou les douleurs chroniques. Elle a trouvé une RCT comparant la duloxétine à l'amitriptyline : celle de Kaur 2011(163), mentionnée précédemment.

Cochrane Moore 2015(131) a recherché des RCT comparant l'amitriptyline au placebo ou à un comparateur actif pour la douleur neuropathique. Elle a trouvé :

- une RCT comparant l'amitriptyline à la nortriptyline. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon).
- une RCT comparant l'amitriptyline à la duloxétine. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

La SR Moore 2015 n'a pas trouvé de RCT comparant l'amitriptyline à la venlafaxine.

Cochrane Gallagher 2015(161) a recherché des RCT comparant la venlafaxine au placebo ou à un autre traitement actif dans la douleur neuropathique et n'a pas trouvé de RCT comparant la venlafaxine à la nortriptyline, l'amitriptyline ou la duloxétine.

Cochrane Derry 2015(141) a recherché des RCT comparant la nortriptyline au placebo ou à un autre traitement actif pour la douleur neuropathique chronique et a trouvé 1 RCT comparant la nortriptyline à l'amitriptyline. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon et durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 8.16 Prégabaline versus placebo pour la douleur neuropathique

Bibliography: Cochrane Derry 2019(164), containing:  
 1008-030(165), 1008-040(166), A0081071(167), A0081244(168), A0081279(169), A9011015(170), Arezzo 2008(171), Cardenas 2013(172), Dworkin 2003(173), Freynhagen 2005(174), Guan 2011(175), Holbech 2015(176), Huffman 2015(177), Kim 2011(178), Lesser 2004(179), Liu 2017(180), Moon 2010(181), Mu 2018(182), NCT00785577(183), Ogawa 2010(184), Raskin 2016(185), Rauck 2013(186), Richter 2005(187), Rosenstock 2004(188), Sabatowski 2004(189), Satoh 2011(190), Siddal 2006(191), Simpson 2010(192), Smith 2014(193), Stacey 2008(194), Tölle 2008(195), van Seventer 2006(196), van Seventer 2010(197), Vinik 2014(198), Ziegler 2015(199)

<b>Pregabalin 150 mg versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Derry 2019(164)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	180 (1 study) 13 weeks	Pregabalin: 34/87 Placebo: 16/93 $I^2 =$ not applicable  <b>RR 2.27 (1.35 to 3.81)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear randomization, allocation conc, blinding method, incomplete outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Postherpetic neuralgia	699 (4 studies) 5-13 weeks	Pregabalin: 83/339 Placebo: 45/360 $I^2= 42\%$  <b>RR 1.96 (1.41 to 2.74)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies with unclear randomization and blinding method, 3 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Painful diabetic neuropathy	359 (2 studies) 6-12 weeks	Pregabalin: 48/178 Placebo: 42/181 $I^2= 0\%$  RR 1.14 (0.80 to 1.63) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study with unclear randomization and blinding method, 2 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any adverse event</b>	185 (1 study) weeks	Pregabalin: 65/87 Placebo: 62/98 $I^2=$ not applicable  RR 1.18 (0.97 to 1.43) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear randomization, allocation conc, blinding method, incomplete outcome data) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any serious adverse event</b>	542 (3 studies) 8-13 weeks	Pregabalin: 11/267 Placebo: 11/275 $I^2= 28\%$  RR 1.03 (0.45 to 2.38) NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, allocation conc, blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)
<b>Withdrawal because of adverse event</b>	1058 (6 studies) 6-9 weeks	Pregabalin: 34/517 Placebo: 31/541 $I^2= 0\%$  RR 1.15 (0.72 to 1.83) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 3 studies with unclear randomization and blinding method, 5 with unclear allocation conc and incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

### Pregabalin 300 mg versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Derry 2019(164)

Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)
----------	------------------------------	---------	---------------------------------



Follow up			
<b>At least 30% pain intensity reduction</b> Postherpetic neuralgia	589 (3 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 149/297 Placebo: 72/292 $I^2= 0\%$  <b>RR 2.05 (1.63 to 2.57)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 1 study w unclear randomization, allocation conc, blinding method, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b> Painful diabetic neuropathy	2320 (8 studies) 5-15 weeks	Pregabalin: 514/1105 Placebo: 510/1215 $I^2= 54\%$  <b>RR 1.11 (1.01 to 1.21)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 3 studies w unclear randomization, 4 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 6 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Postherpetic neuralgia	713 (4 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 114/351 Placebo: 47/362 $I^2=0\%$  <b>RR 2.52 (1.86 to 3.42)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, 3 w unclear allocation conc, 2 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Painful diabetic neuropathy	2931 (11 studies) 5-15 weeks	Pregabalin: 434/1415 Placebo: 358/1516 $I^2=48\%$  <b>RR 1.30 (1.15 to 1.46)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 4 studies w unclear randomization, 6 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 9 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any adverse event</b>	3697 (15 studies) 4-14 weeks	Pregabalin: 1085/1811 Placebo: 954/1886 $I^2= 44\%$  <b>RR 1.21 (1.15 to 1.28)</b> <b>SS more participants experiencing an adverse event with pregabalin</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (1 study small sample size; 2 studies w short duration, 5 studies w unclear randomization, 8 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 12 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any</b>	4112 (17 studies)	Pregabalin: 61/1979 Placebo: 54/2133	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b>

<b>serious adverse event</b>	4-15 weeks	$I^2= 0\%$  RR 1.19 (0.83 to 1.70)  NS	Study quality: -2 (1 study small sample size; 3 studies w short duration, 6 studies w unclear randomization, 10 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawal because of adverse event</b>	4317 (18 studies) 4-15 weeks	Pregabalin: 199/2133 Placebo: 112/2148 $I^2= 0\%$  <b>RR 1.86 (1.49 to 2.33)</b> <b>SS more withdrawals because of adverse events with pregabalin</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (3 studies w short duration, 7 studies w unclear randomization, 11 w unclear allocation conc, 6 w unclear blinding method, 15 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Pregabalin 600 mg versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Derry 2019(164)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Postherpetic neuralgia	546 (3 studies) 4-13 weeks	Pregabalin: 167/270 Placebo: 65/267 $I^2= 0\%$  <b>RR 2.53 (2.01 to 3.18)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	$\oplus\oplus\ominus\ominus$ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, unclear blinding method, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 30% pain intensity reduction</b>  Painful diabetic neuropathy	789 (3 studies) 5- 14 weeks	Pregabalin: 277/439 Placebo: 164/350 $I^2=75\%$  <b>RR 1.33 (1.16 to 1.51)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	$\oplus\ominus\ominus\ominus$ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, unclear allocation conc, w risk of incomplete outcome data) Consistency: -1 (high heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok

<p><b>At least 30% pain intensity reduction</b></p> <p>Mixed neuropathic pain</p>	<p>1367 (4 studies) 10-16 weeks</p>	<p>Pregabalin: 402/834 Placebo: 192/533 <math>I^2= 68\%</math></p> <p><b>RR 1.24 (1.08 to 1.43)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b></p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, 2 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>At least 30% pain intensity reduction</b></p> <p>Central neuropathic pain</p>	<p>562 (3 studies) 12- 17 weeks</p>	<p>Pregabalin: 125/282 Placebo: 77/280 <math>I^2= 60\%</math></p> <p><b>RR 1.62 (1.28 to 2.03)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b></p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>At least 30% pain intensity reduction</b></p> <p>HIV neuropathy</p>	<p>664 (2 studies) 14-17 weeks</p>	<p>Pregabalin: 172/322 Placebo: 182/342 <math>I^2= 0\%</math></p> <p>RR 1.00 (0.87 to 1.16) NS</p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>At least 50% pain intensity reduction</b></p> <p>Postherpetic neuralgia</p>	<p>732 (4 studies) 4-13 weeks</p>	<p>Pregabalin: 151/367 Placebo: 56/365 <math>I^2= 22\%</math></p> <p><b>RR 2.66 (2.04 to 3.48)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b></p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 2 studies w unclear randomization, unclear allocation conc, unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>
<p><b>At least 50% pain intensity reduction</b></p> <p>Painful diabetic neuropathy</p>	<p>1360 (7 studies) 5-14 weeks</p>	<p>Pregabalin: 263/630 Placebo: 185/730 <math>I^2= 66\%</math></p> <p><b>RR 1.61 (1.37 to 1.88)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b></p>	<p>⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 3 studies w unclear randomization, 5 w unclear allocation conc, 3 w unclear blinding method, 6 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok</p>

<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Mixed neuropathic pain	1367 (4 studies)	Pregabalin: 287/834 Placebo: 109/533 $I^2= 42\%$  <b>RR 1.51 (1.23 to 1.85)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w unclear randomization, 2 w unclear allocation conc, 1 w unclear blinding method, 3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b> Central neuropathic pain	562 (3 studies) 12- 17 weeks	Pregabalin: 72/282 Placebo: 43/280 $I^2= 42\%$  <b>RR 1.67 (1.19 to 2.34)</b> <b>SS in favour of pregabalin</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (3 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 50% pain intensity reduction</b> HIV neuropathy	674 (2 studies) 14-17 weeks	Pregabalin: 109/332 Placebo: 130/342 $I^2= 0\%$  RR 0.86 (0.70 to 1.06) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w unclear randomization, unclear allocation conc, 2 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any adverse event</b>	3963 (15 studies) 4-17 weeks	Pregabalin: 1475/2142 Placebo: 1030/1821 $I^2= 55\%$  <b>RR 1.30 (1.24 to 1.37)</b> <b>SS more participants experiencing an adverse event with pregabalin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (1 study w short duration, 6 studies w unclear randomization, 7 w unclear allocation conc, 3 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing any serious adverse event</b>	3995 (16 studies) 4- 17 weeks	Pregabalin: 70/2045 Placebo: 66/1950 $I^2= 11\%$  RR 1.07 (0.77 to 1.48) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 6 studies w unclear randomization, 7 w unclear allocation conc, 4 w unclear blinding method, 13 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawal because of adverse event</b>	5024 (21 studies) 4-17 weeks	Pregabalin: 300/2666 Placebo: 119/2358 $I^2= 51\%$	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies w short duration, 9 studies w unclear randomization, 11 w unclear allocation conc, 6 w

<b>RR 2.18 (1.78 to 2.68)</b> <b>SS more withdrawals</b> <b>because of an adverse event</b> <b>with pregabalin</b>	unclear blinding method, 18 studies w risk of incomplete outcome data) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
---	--

<b>Pregabalin 150- 600 mg/day versus placebo in post-traumatic neuropathic pain</b>			
Additional RCT: Markman 2018(200)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	542 (1 study) 15 weeks	post-traumatic peripheral neuropathic pain pregabalin: -2.12 (-2.42 to -1.82) placebo: -1.90 (-2.21 to -1.60)  MD -0.22 (0.54 to 0.10) P= 0.18 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, risk of incomplete outcome data, unclear allocation concealment and randomization) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT en double aveugle sur la prégabaline par comparaison au placebo ou à un comparateur actif, chez des adultes avec une ou plusieurs affections neuropathiques chroniques.

La présente SR a sommé des résultats selon la dose de prégabaline (150 mg, 300 mg ou 600 mg) et selon l'affection (neuropathie diabétique douloureuse, névralgie post-herpétique, douleur neuropathique d'origine centrale, neuropathie par VIH, douleur neuropathique mixte).

De nombreuses RCT présentaient des problèmes méthodologiques tels que des incertitudes au sujet de la randomisation, du secret de l'attribution, de la mise en aveugle et un risque incertain de données des critères de jugement incomplètes.

Nous avons trouvé une RCT supplémentaire comparant la prégabaline au placebo pour la douleur neuropathique périphérique post-traumatique. Il y avait des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Névralgie post-herpétique

La prégabaline 150 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 150 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Neuropathie diabétique douloureuse

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **proportion de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** entre la prégabaline 150 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Douleur neuropathique d'origine centrale

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Neuropathie par VIH

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **proportion de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** entre la prégabaline 600 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **proportion de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** entre la prégabaline 600 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Neuropathie mixte

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 30%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de patients avec une réduction de l'intensité de la douleur d'au moins 50%** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Sécurité – toutes douleurs neuropathiques

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en nombre de participants présentant un **quelconque effet indésirable** entre la prégabaline 150 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en nombre de participants présentant un **quelconque effet indésirable sévère** entre la prégabaline 150 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en nombre d'abandons en raison d'effets **indésirables** entre la prégabaline 150 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **un plus grand nombre de participants présentant un quelconque effet indésirable** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en nombre de participants présentant un **quelconque effet indésirable sévère** entre la prégabaline 300 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 300 mg a entraîné **plus d'abandons en raison d'effets indésirables** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*



La prégabaline 600 mg a entraîné **un plus grand nombre de participants présentant un quelconque effet indésirable** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **nombre de participants présentant un quelconque effet indésirable sévère** entre la prégabaline 600 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La prégabaline 600 mg a entraîné **plus d'abandons en raison d'effets indésirables** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### Douleur neuropathique périphérique post-traumatique

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la prégabaline 150-600 mg et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.17 Gabapentine versus placebo pour la douleur neuropathique

<b>Gabapentin versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Wiffen 2017(201), containing: Backonja 1998(202), Backonja 2011(203), CTR 945-1008(204), CTR 945-224(205), Gong 2008(206), Irving 2009(207), Perez 2000(208), Rauck 2013a(186), Rice 2001(209), Sandercock 2012(210), Sang 2013(211), Serpell 2002(212), Wallace 2010(213), Zhang 2013(214)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
	<b>Follow up</b>		

<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For postherpetic neuralgia	2031 (7 studies) 3-13 weeks	Gabapentin: 415/1252 Placebo: 146/779 $I^2= 62\%$  <b>RR 1.69 (1.46 to 2.00)</b> <b>SS in favour of gabapentin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies short duration, 2 studies unclear randomization and alloc concealment, unclear or high risk of incomplete outcome data in 3 studies) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For painful diabetic neuropathy	1277 (6 studies) 4-12 weeks	Gabapentin: 304/798 Placebo: 101/479 $I^2=43\%$  <b>RR 1.86 (1.53 to 2.27)</b> <b>SS in favour of gabapentin</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (2 studies not meeting inclusion criteria, 1 study unclear randomization and 2 unclear alloc concealment, 4 unclear risk of incomplete outcome data ) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>pain intensity reduction of 50% or greater</b>  For mixed neuropathic pain	305 (1 study) 10 weeks	Gabapentin: 32/153 Placebo: 22/152 $I^2=$ not applicable  RR 1.45 (0.88 to 2.37) NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study, unclear alloc concealment) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Participants experiencing at least one adverse event</b>	4279 (18 studies)	Gabapentin: 630/1000 Placebo: 490/1000  <b>RR 1.3 (1.2 to 1.4)</b> <b>SS more participants experiencing at least one adverse event with gabapentin</b>	As assessed by Cochrane Wiffen ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> -1 limited quality of reporting adverse events
<b>Serious adverse events</b>	3948 (19 studies)	Gabapentin: 32/1000 Placebo: 28/1000  RR 1.2 (0.8 to 1.7) NS	As assessed by Cochrane Wiffen ⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> -1 due to the limited number of events

Cette synthèse méthodique et méta-analyse a recherché des RCT comparant la gabapentine au placebo ou à un comparateur actif dans la douleur neuropathique.

La Cochrane Review a sommé les RCT selon l'indication.

7 RCT ont rapporté la réduction de l'intensité de la douleur de 50% ou plus dans la **névralgie post-herpétique**. Les études avaient un suivi de 3 à 13 semaines. Parmi ces études, deux ne correspondaient

pas à nos critères d'inclusion pour la durée. Deux avaient des incertitudes quant à la randomisation et 2 quant au secret de l'attribution. Il existait un risque incertain ou élevé de notification incomplète de données des critères de jugement dans 3 études.

6 RCT ont rapporté la réduction de l'intensité de la douleur de 50% ou plus dans la **neuropathie diabétique douloureuse**. Les études avaient un suivi de 4 à 12 semaines. Parmi ces études, deux ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (durée, taille de l'échantillon). Une avait des incertitudes quant à la randomisation et 2 quant au secret de l'attribution. Il existait un risque incertain ou élevé de notification incomplète des résultats dans 4 études.

1 RCT a rapporté la réduction de l'intensité de la douleur de 50% ou plus dans la **douleur neuropathique mixte**. L'étude avait un suivi de 10 semaines. Elle comportait des incertitudes quant au secret de l'attribution.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

La Cochrane Review n'a pas rapporté quelles études étaient incluses dans les analyses sommées de sécurité. Il nous était dès lors impossible d'évaluer la qualité des preuves. Nous avons donc mentionné l'évaluation GRADE de la Cochrane Review.

Dans la névralgie post-herpétique, le traitement par la gabapentine a entraîné **un plus grand nombre de participants avec une réduction de l'intensité de la douleur de 50% ou plus** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Dans la neuropathie diabétique douloureuse, le traitement par la gabapentine a entraîné **un plus grand nombre de participants avec une réduction de l'intensité de la douleur de 50% ou plus** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Chez des patients avec des **douleurs neuropathiques mixtes**, il n'y a **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la gabapentine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la gabapentine a entraîné **un plus grand nombre de participants présentant au moins un effet indésirable** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la gabapentine et le placebo.

GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE

Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.

## 8.18 Carbamazépine versus placebo pour la douleur neuropathique

<b>Carbamazepine versus placebo in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Cochrane Wiffen 2014(215), containing: Campbell 1966(216), Killian 1968(217), Lechin 1989(218), Leijon 1989(135), Nicol 1969(219), Rull 1969(220), Wilton 1974(221)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Any pain improvement</b>	188 (4 studies) 2 weeks – 46 months	Carbamazepine: 56/92 Placebo: 9/96 $I^2= 50\%$  <b>RR 6.46 (3.43 to 12.17)</b> <b>SS in favour of carbamazepine</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (3 studies small sample size, 1 open label) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>At least 1 adverse event</b>	346 (4 studies) 2-8 weeks	Carbamazepine: 113/173 Placebo: 47/173 $I^2= 65\%$  <b>RR 2.40 (1.85 to 3.12)</b> <b>SS greater proportion of participants with at least 1 adverse event</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -2 (small sample size, short duration, duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant la carbamazépine au placebo ou à un comparateur actif dans la douleur neuropathique.

7 RCT comparant la carbamazépine au placebo ont été retrouvées. La durée du suivi variait de 2 semaines à 46 mois.

Aucune des RCT individuelles ne correspondait à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon, durée, absence de mise en aveugle).

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Le traitement par la carbamazépine a entraîné **une amélioration plus fréquente de la douleur** par rapport au placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la carbamazépine a entraîné **une proportion plus importante de participants présentant au moins un effet indésirable** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 8.19 Comparaisons directes d'antiépileptiques pour la douleur neuropathique

### Comparaison directe de la prégabaline, la gabapentine et la carbamazépine.

Cochrane Derry 2019(164) a recherché des RCT en double aveugle comparant la prégabaline au placebo ou à un autre traitement actif. Une RCT comparant la prégabaline versus la gabapentine a été retrouvée. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée). Aucune RCT comparant la prégabaline versus la carbamazépine n'a été retrouvée.

Cochrane Wiffen 2017(201) a recherché des RCT comparant la gabapentine au placebo ou à un autre traitement actif. Une RCT comparant la gabapentine versus la prégabaline a été retrouvée. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée).

Cochrane Wiffen 2014(215) a recherché des RCT en double aveugle comparant la carbamazépine au placebo ou à un témoin actif. Aucune RCT comparant la carbamazépine à la prégabaline ou la gabapentine et correspondant à nos critères d'inclusion n'a été retrouvée.

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 8.20 Analgésiques adjuvants dans la douleur cancéreuse

Huang 2019(222) a recherché les RCT comparant toute intervention et/ou association pharmacologique systématique et/ou association dans le traitement de la douleur cancéreuse chronique.

Deux RCT comparant l'amitriptyline versus placebo ont été retrouvées. Elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (durée).

Une RCT comparant la duloxétine versus placebo a été retrouvée. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée).

Aucune RCT n'a été retrouvée comparant directement l'amitriptyline, la duloxétine, la nortriptyline ou la venlafaxine.

Deux RCT comparant la gabapentine versus placebo ont été retrouvées. Elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (durée).

Deux RCT comparant la prégabaline versus placebo ont été retrouvées. Elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (durée).

Une RCT comparant la gabapentine versus la prégabaline a été retrouvée. Elle ne correspondait pas à nos critères d'inclusion (durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 9 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Analgésiques topiques

### 9.1 Diclofénac topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique

<b>Topical diclofenac versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain</b>			
Bibliography: Derry 2016 (223), including 102-93-1(224), Altman 2009 (225), Baer 2005 (226), Baraf 2011 (227), Bookman 2004 (228), Bruhlmann 2003 (229), Dreiser 1993 (230), Galeazzi 1993 (231), Grace 1999 (232), Niethard 2005 (233), Roth 1995 (234), Roth 2004 (235), Simon 2009 (42)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	2342 (4) 6-12 weeks	60% versus 50% RR 1.20 (1.12 to 1.29) NNT 9.8 (7.1 to 16)  <b>SS in favour of diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: -1 (only data for osteoarthritis) Imprecision: ok
<b>Local adverse events</b>	3658 (13) 14 days-12weeks	14% versus 7.8% RR 1.84 (1.54 to 2.21) NNH 16 (12 to 23)  <b>SS: more adverse events with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (high variation in incidence: I <sup>2</sup> 76%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Systemic adverse events</b>	1266 (7) 14 days-12weeks	RR 0.89 (0.59 to 1.34)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (selective reporting) Consistency: -1 (inconsistent reporting) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>		The majority of studies did not report this outcome, few events	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b>
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	3240 (10) 14 days-12weeks	RR 1.10 (0.76 to 1.58)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (multiple studies with short duration and other unclear risks of bias) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	3552 (12) 14 days-12weeks	RR 1.55 (1.14 to 2.11) NNH 51 (30 to 170)  <b>SS: more withdrawals with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: : -1 (multiple studies with short duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	3455 (11) 14 days-12weeks	RR 0.59 (0.47 to 0.75) NNTp 26 (18 to 47) <b>SS: less withdrawals with diclofenac</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: : -1 (multiple studies with short duration) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
--	---------------------------------	---	--

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 a comparé le diclofénac topique au placebo topique dans la **douleur musculo-squelettique** d'intensité au moins modérée. Quatre études avec une durée d'étude de 6 à 12 semaines ont été incluses pour le critère de jugement de **succès clinique** (par exemple une réduction de la douleur de 50%).

Toutes les études éligibles concernaient l'ostéo-arthrite. Il n'existe pas de preuves pour d'autres affections douloureuses chroniques. Trois études concernaient l'ostéo-arthrite du genou (Baer 2005, Baraf 2011, Roth 2004) et une étude l'ostéo-arthrite de la main (Altman 2009). Deux études ont fait appel à une formulation en gel (Altman 2009, Baraf 2011) et deux ont utilisé une solution (Baer 2005, Roth 2004). Le placebo topique était l'excipient sans le diclofénac. Deux études ont utilisé un excipient à base de diméthylsulfoxyde (DMSO) (Baer 2005, Roth 2004). Nous renvoyons à la Cochrane Review pour une description de la quantité d'agent topique à appliquer dans chaque étude.

Il y avait un **effet statistiquement significatif** du diclofénac topique par comparaison au placebo topique pour le **succès clinique** chez des patients atteints d'ostéo-arthrite.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Cette Cochrane Review a inclus des études qui ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion pour la durée d'étude ( $\geq 6$  semaines) (de même, certaines parmi ces études ne correspondaient pas au critère d'inclusion pour la taille de l'échantillon). Pour tous les critères de jugement de sécurité, nous avons décidé d'inclure les résultats sommés de l'analyse Cochrane, incluant ainsi des études d'une durée de  $\leq 6$  semaines. Au total, 13 publications (15 études ; 1 publication ayant combiné 3 études séparées pour l'analyse (Baraf 2011)) ont été retrouvées pour le critère de jugement **d'effets indésirables locaux** (au site d'application). Une étude comportait des participants présentant des pathologies rhumatologiques inflammatoires péri- et extra-articulaires (Galeazzi 1993) ; toutes les autres études portaient sur l'ostéo-arthrite. La durée des études variait de 14 jours à 12 semaines. Les auteurs Cochrane n'ont pas trouvé de différence cohérente dans les taux d'événements rapportés pour diverses formulations de diclofénac et les ont dès lors combinées pour analyse.

Il s'est produit **significativement plus d'effets indésirables locaux** avec le diclofénac topique par comparaison au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*



Au total, 7 études ont évalué le critère de jugement **d'effets indésirables systémiques**. De nombreuses études ne rapportaient pas ce critère de jugement. Cette Cochrane Review a également évalué d'autres AINS topiques. Des événements pour les AINS topiques en général étaient fort divers : céphalées, diarrhée, somnolence, dyspepsie, et ont généralement été qualifiés de légers.

Il n'y avait pas de différence significative en incidence d'effets indésirables systémiques entre le diclofénac topique et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 10 études étaient éligibles pour évaluer le critère de jugement **effets indésirables gastro-intestinaux**.

Il n'y avait pas de différence significative en incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux entre le diclofénac topique et le placebo topique.

*GRADE: Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 12 études étaient éligibles pour évaluer le critère de jugement d'**abandons en raison d'effets indésirables**.

Il y avait **significativement plus d'abandons en raison d'effets indésirables** avec le diclofénac topique par comparaison au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 11 études étaient éligibles pour évaluer le critère de jugement d'**abandons en raison de manque d'efficacité**.

Il y avait **significativement moins d'abandons en raison de manque d'efficacité** avec le diclofénac topique par comparaison au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 9.2 Kétoprofène topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique

Topical ketoprofen versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain			
Bibliography: Derry 2016 (223); including Conaghan 2013 (77), Kneer 2013 (236), Rother 2007 (83), Rother 2013 (237)			
Outcomes	N° of participants	Results	Quality of the evidence

	(studies) Follow up		(GRADE)
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	2573 (4) 12 weeks	63% versus 48% RR 1.1 (1.01 to 1.2) NNT 6.9 (5.4 to 9.3)	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (high heterogeneity: I <sup>2</sup> = 88%) Directness: ok Imprecision: ok
		<b>SS in favour of ketoprofen</b>	
<b>Local adverse events</b>	2621 (4) 12 weeks	15% versus 13% RR 1.04 (0.85 to 1.27)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	1266 (4) 12 weeks	RR 0.96 (0.69 to 1.32)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	2621 (4) 12 weeks	RR 1.28 (0.92 to 1.78)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	2885 (4) 12 weeks	RR 1.11 (0.80 to 1.55)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (some unclear risks for bias in some studies (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 a comparé le kétoprofène topique au placebo topique pour les **douleurs musculo-squelettiques** d'intensité au moins modérée. Quatre études d'une durée de 12 semaines ont été incluses pour le critère de jugement de **succès clinique** (par exemple une réduction de la douleur de 50%).

Toutes les études éligibles concernaient l'ostéo-arthrite du genou et toutes utilisaient la même formulation en gel. Il n'y a pas de preuves pour d'autres affections chroniques douloureuses. Le placebo topique était l'excipient sans le kétoprofène. Une étude a fait appel à un excipient à base de diméthylsulfoxyde (DMSO) (Rother 2007). Deux études ont évalué différentes doses de kétoprofène (Conaghan 2013, Kneer 2013). Les auteurs Cochrane n'ont pas trouvé de différence discernable entre les doses et ont combiné toutes les doses pour leur analyse. Nous référons à la Cochrane Review pour une description de la quantité d'agent topique à appliquer dans chaque étude.

Le kétoprofène topique atteignait à peine la signification statistique par rapport au placebo. Le succès clinique était rapporté chez une proportion importante de patients (près de 50%) sous placebo topique. On suggère que le placebo topique possède quelque activité analgésique propre, suite à un mécanisme de 'bio-lubrification', qui complique la démonstration d'un effet supérieur de l'AINS topique. Ceci est confirmé par la comparaison directe entre le placebo topique et le placebo oral, qui montre une nette différence en faveur du placebo topique (Derry 2016).

Il y avait un **effet statistiquement significatif** du kétoprofène topique par comparaison au placebo topique pour le **succès clinique** chez des patients atteints d'ostéo-arthrite.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Les quatre mêmes études évaluées pour leur efficacité ont été évaluées pour tous les critères de jugement de sécurité. Il n'y avait pas de différence significative en **effets indésirables locaux** (sur le site d'application) entre le kétoprofène topique et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence significative en **incidence d'effets indésirables gastro-intestinaux** entre le kétoprofène topique et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence significative en **abandons dus aux effets indésirables** entre le kétoprofène topique et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence significative en **abandons en raison de manque d'efficacité** entre le kétoprofène topique et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 9.3 Autres AINS que le diclofénac/kétoprofène versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 (223) a trouvé pour le critère de jugement succès clinique une étude sur l'ibuprofène (238), deux études sur le piroxicam ((239), (240)) et quelques études supplémentaires pour d'autres AINS topiques non disponibles en Belgique. Aucune de ces études ne correspondait à nos critères d'inclusion pour la durée d'étude.

Derry 2016 a trouvé pour les effets indésirables locaux deux études avec l'ibuprofène ((238), (241)), deux études avec le piroxicam ((239), (240)), et quelques études avec d'autres AINS topiques non disponibles en Belgique. Aucune de ces études ne correspondait à nos critères d'inclusion pour la durée d'étude.

GRADE : preuves insuffisantes

### 9.4 AINS topiques versus tout AINS oral pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

Topical NSAID versus any oral NSAID for chronic musculoskeletal pain			
Bibliography: Derry 2016 (223), including Dickson 1991 (242), Rother 2007(83), Sandelin 1997 (40), Simon 2009 (42), Tugwell 2004 (243), Zacher 2001 (244)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
<b>Clinical success</b> (for example 50% reduction in pain)	1735 (5) 3-12 weeks	55% versus 54% RR 1.03 (0.95 to 1.12)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Local adverse events</b>	1735 (5) 4-12 weeks	22% versus 5.8% RR 3.74 (2.76 to 5.06) NNH 6.4 (5.3 to 8.0)  <b>SS: more local adverse events with topical NSAID</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 2 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: -1 (heterogeneity I <sup>2</sup> 90%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Gastrointestinal adverse events</b>	1961 (6) 3-12 weeks	17% versus 26% RR 0.66 (0.56 to 0.77) NNTp 10 (7.6 to 17)  <b>SS: less adverse events with topical NSAID</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: -1 (heterogeneity I <sup>2</sup> 62%) Directness: ok Imprecision: ok

<b>Withdrawals due to adverse events</b>	1961 (6) 3-12 weeks	RR 0.85 (0.68 to 1.06)  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons, 3 studies with short duration (<6 weeks)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	1197 (3) 12 weeks	7% versus 3% RR 2.47 (1.45 to 4.22) NNTp 23 (14 to 52)  <b>SS: more withdrawals due to lack of efficacy with topical NSAID</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (different comparisons) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette Cochrane Review de Derry 2016 a comparé les AINS topiques aux AINS oraux pour la **douleur musculo-squelettique**. Au total, 5 études ont été retrouvées, avec une durée d'étude entre 3 semaines et 12 semaines pour le critère de jugement de **succès clinique**. Toutes les études concernaient l'ostéoarthrite. Toutes les études faisaient appel à la méthode de double placebo (double-dummy) pour maintenir la mise en aveugle. De nombreux AINS topiques (piroxicam, kétoprofène, diclofénac, elténac) ont été comparés à de nombreux AINS oraux (ibuprofène, célécoxib, diclofénac). Malgré des différences en comparaisons et en durée des études, les résultats ont été sommés pour évaluer des différences majeures en taille de l'effet.

Il n'y avait **pas de différence en succès clinique** entre les AINS topiques et les AINS oraux.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 5 études d'une durée entre 4 semaines et 12 semaines étaient éligibles pour le critère de jugement d'effets indésirables locaux. Il y avait significativement **plus d'effets indésirables locaux** avec les AINS topiques par comparaison aux AINS oraux.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 6 études d'une durée entre 3 semaines et 12 semaines étaient éligibles pour le critère de jugement d'effets indésirables gastro-intestinaux. Il y avait **moins d'effets indésirables gastro-intestinaux** avec les AINS topiques par comparaison aux AINS oraux.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Au total, 6 études d'une durée entre 3 semaines et 12 semaines étaient éligibles pour le critère de jugement d'abandons dus aux effets indésirables. Il n'y avait pas de différence significative en **abandons dus à des effets indésirables** avec les AINS topiques par comparaison aux AINS oraux.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 9.5 AINS topiques versus autres AINS topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 (223) a retrouvé une étude comparant les AINS topiques à d'autres AINS topiques (Burgos 2001). Cette étude a comparé des AINS topiques qui ne sont pas disponibles en Belgique et cette étude ne correspondait pas à nos critères d'inclusion pour la durée d'étude.

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 9.6 AINS topiques versus autres traitements topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 (223) a retrouvé trois études comparant les AINS topiques à différents traitements topiques ((245), (240), (246)). Les données étaient insuffisantes pour une méta-analyse d'aucune de ces comparaisons. Aucune de ces études ne correspondait à notre critère d'inclusion pour la durée d'étude.

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 9.7 DMSO (diméthylsulfoxyde) versus placebo pour l'ostéo-arthrite

La synthèse méthodique de Brien 2008 (247) a retrouvé quatre études comparant le DMSO au placebo ((248), (249), (228), (250)). Aucune de ces études ne correspondait à notre critère d'inclusion pour la durée d'étude.

Le but de la Cochrane Review de Derry 2016 (223) (déjà discutée ailleurs dans le présent rapport) pour la douleur musculo-squelettique chronique était de comparer le DMSO au placebo. Cependant, 7 études ont été incluses qui comparaient les AINS topiques au DMSO dont quatre ont entrepris une analyse séparée du placebo avec ou sans DMSO ((224), (251), (228), (42)). Toutes les quatre études ont été effectuées sur l'ostéo-arthrite. Une étude (228), qui ne correspondait pas à notre critère d'inclusion pour la durée d'étude, était également incluse dans la synthèse de Brian 2008. Deux études ((224), (251)) ont été procurées aux auteurs de la Cochrane uniquement comme résumé par le fabricant. La Cochrane Review ne mentionne pas les résultats de la comparaison du DMSO versus placebo. Il est incertain si une telle analyse était incluse dans le rapport original du fabricant.

L'étude de Simon 2009 (42) d'une durée de 12 semaines a comparé la solution topique de diclofénac dans un excipient contenant du DMSO avec un placebo topique, l'excipient avec DMSO, et le diclofénac oral. La publication ne comporte pas de tests statistiques de l'efficacité et de la sécurité pour la

comparaison du DMSO versus placebo. Cependant, dans la section résultats, les auteurs ne mentionnent pas d'avantage significatif en efficacité de l'excipient DMSO sur le placebo pour les variables primaires ou secondaires, sauf pour l'évaluation globale de la santé du patient.

GRADE : preuves insuffisantes

## 9.8 Capsaïcine topique (8%) versus placebo/témoin topique dans la douleur neuropathique

### Capsaïcine topique versus placebo/témoin dans la névralgie post-herpétique

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in postherpetic neuralgia</b>			
Bibliography: Derry 2017 (252) including Backonia 2008 (253), Irving 2011 (254), Webster 2010a (255), Webster 2010b (256)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	870 (3) 12 weeks	29% versus 20% RR 1.4 (1.1 to 1.9) NNT 12 (7.2 to 41)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	571 (2) 12weeks	33% versus 24% RR 1.3 (1.0 to 1.7) NNT 11 (6.1 to 62)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 8</b>	1272 (4) 12weeks	43% versus 34% RR 1.3 (1.1 to 1.5) NNT 11 (6.8 to 26)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	973 (3) 12weeks	46% versus 37% RR 1.3 (1.1 to 1.5) NNT 10 (6.3 to 28)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	<b>⊕⊕⊕⊕ VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation)

			Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>moderate benefit:</b> <b>Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 8</b>	571 (2) 12weeks	36% versus 25% RR 1.4 (1.1 to 1.8) NNT 8.8 (5.3 to 26)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>moderate benefit:</b> <b>Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12</b>	571 (2) 12weeks	39% versus 25% RR 1.6 (1.2 to 2.0) NNT 7.0 (4.6 to 15)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (some unclear risks in bias assessment (e.g. randomization not described), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)

#### Capsaïcine topique versus placebo/témoin dans la neuropathie par VIH

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in HIV neuropathy</b>			
Bibliography: Derry 2017 (252) including Clifford 2012 (257), Simpson 2008 (258)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12</b>	801 (2) 12 weeks	39% versus 30% RR 1.4 (1.1 to 1.7) NNT 11 (6.2 to 47)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation ) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12</b>	307 (1) 12weeks	27% versus 10% RR 2.8 (1.4 to 5.6) NNT 5.8 (3.8 to 12)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

#### Capsaïcine topique versus placebo/témoin dans la neuropathie diabétique périphérique

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in peripheral diabetic neuropathy</b>			
Bibliography: Derry 2017 (252) including STEP 2014 (259)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies)</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>



Follow up			
≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 8	369 (1) 12 weeks	21% versus 18% RR 1.2 (0.77 to 1.8) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥ 50% pain intensity reduction over weeks 2 to 12	369 (1) 12weeks	22% versus 19% RR 1.2 (0.77 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 8	369 (1) 12weeks	40% versus 33% RR 1.2 (0.92 to 1.6) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
≥ 30% pain intensity reduction over weeks 2 to 12	369 (1) 12weeks	41% versus 32% RR 1.3 (0.98 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 8	369 (1) 12weeks	38% versus 28% RR 1.3 (1.0 to 1.8) NNT 10 (5.2 to 520)  <b>SS in favour of capsaicin 8%</b>	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
moderate benefit: Patient Global Impression of Change much or very much improved at week 12	369 (1) 12weeks	36% versus 28% RR 1.2 (0.92 to 1.7) NNT not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment), uncertain effects of LOCF imputation) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Sécurité et abandons dus au manque d'efficacité (toutes affections combinées)

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in neuropathic pain</b>			
Bibliography: Derry 2017 (252) including Backonia 2008 (253), Bischoff 2014 (260), Clifford 2012 (257), Irving 2011 (254), Simpson 2008 (258), STEP 2014 (259), Webster 2010a (255), Webster 2010b (256)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Withdrawals due to lack of efficacy</b>	2487 (8) 12 weeks	1.5% versus 3.1% RR 0.80 (0.36 to 1.8) NNTp not calculated  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear risk for bias (e.g. allocation concealment)) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (few events)
<b>Serious adverse events</b>	1993 (7) 12weeks	3.5% versus 3.2% RR 1.14 (0.70 to 1.86) NNH not calculated  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (few events)
<b>Patch tolerability &lt;90% application time</b>	2074 (6) 12weeks	1.7% versus 0.3% RR 3.3 (1.2 to 9.2) NNH 77 (45 to 260)  <b>SS: less tolerability with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patch tolerability Dermal irritation score &gt;2 (range:0-7) at 2 hours</b>	1065 (3) 12weeks	11% versus 0.7% RR 12 (4.0 to 34) NNH 9.6 (7.7 to 13)  <b>SS: more dermal irritation with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (wide CI)
<b>Patch tolerability Dermal irritation score &gt;0 (range:0-7) at 2 hours</b>	606 (2) 12weeks	40% versus 18% RR 2.3 (1.6 to 3.2) NNH 4.5 (3.3 to 6.7)  <b>SS: more dermal irritation with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok Consistency: -1 (heterogeneity: I=90%) Directness: ok Imprecision: ok
<b>Patch tolerability Pain medication 0 to 5 days</b>	2442 (7) 12weeks	43% versus 17% RR 2.5 (2.2 to 2.9) NNH 3.8 (3.4 to 4.4)  <b>SS: more pain medication with capsaicin 8%</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>HIGH</b> Study quality: ok Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette Cochrane Review de Derry 2017 (252) a comparé la **capsaïcine 8%** au placebo topique pour la **douleur neuropathique**. Les patients avec une névralgie post-herpétique, une neuropathie par VIH, une

neuropathie périphérique, ont été évalués séparément pour l'efficacité. La sécurité et les abandons en raison de manque d'efficacité ont été évalués pour toutes les affections combinées. Au total, 8 études ont été incluses, toutes d'une durée de 12 semaines. La douleur était d'une sévérité au moins modérée dans toutes les études. La plupart des études ont permis un traitement stable alors que les médicaments concomitants oraux ou transdermiques étaient poursuivis pour les douleurs neuropathiques sans modification de dose ni de fréquence.

L'application dermique de capsaïcine, en particulier à cette concentration élevée, provoque initialement un érythème (rougeur) et une sensation de brûlure ou de piquûre chez de nombreux sujets. A l'exception de 2 études (Bischoff 2014, STEP 2014), toutes les études ont fait appel à une dose faible (0,04%) de capsaïcine dans le patch témoin, pour provoquer un certain niveau d'irritation cutanée sans analgésie efficace, pour tenter d'éviter que les participants ne devinent leur attribution dans l'essai.

En raison de la douleur localisée au site d'application, aucune mesure de la douleur n'a généralement été effectuée au cours de la première semaine après le traitement.

#### **Efficacité chez des patients avec une névralgie post-herpétique**

La capsaïcine à 8% **a réduit la douleur de plus de 50%** aux semaines 8 et 12 par rapport au placebo topique chez des patients avec une **névralgie post-herpétique**.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

La capsaïcine à 8% **a réduit la douleur de plus de 30%** aux semaines 8 et 12 par rapport au placebo topique chez des patients avec une **névralgie post-herpétique**.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **plus** de patients avec une **Impression Globale de Changement (Patient Global Impression of Change, PGIC) fortement ou très fortement améliorée** aux semaines 8 et 12 chez les patients avec la capsaïcine 8% par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### **Efficacité chez des patients avec une neuropathie VIH**

La capsaïcine à 8% **a réduit la douleur de plus de 30%** à la semaine 12 par rapport au placebo topique chez des patients avec une **neuropathie VIH**.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **plus** de patients avec une **Impression Globale de Changement (Patient Global Impression of Change, PGIC) fortement ou très fortement améliorée** à la semaine 12 chez les patients avec la capsaïcine 8% par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### **Efficacité chez des patients avec une neuropathie diabétique périphérique**

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** pour une **réduction de la douleur d'au moins 30 ou 50%** chez des patients avec une **neuropathie diabétique périphérique**.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **plus** de patients avec une **Impression Globale de Changement (Patient Global Impression of Change, PGIC) fortement ou très fortement améliorée** à la semaine 8 chez les patients avec la capsaïcine 8% par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre la capsaïcine 8% et le placebo topique pour l'**Impression Globale de Changement (Patient Global Impression of Change, PGIC) fortement ou très fortement améliorée** à la semaine 12.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

#### **Sécurité et abandons en raison de manque d'efficacité (toutes affections combinées)**

Il n'y avait pas de **différence significative en abandons en raison de manque d'efficacité** entre la capsaïcine 8% et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence significative en effets indésirables sévères** entre la capsaïcine 8% et le placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'a pas été possible de déterminer le nombre de participants avec quelque type de réaction cutanée locale. Les auteurs Cochrane ont évalué certains symptômes individuels sélectionnés : érythème, douleur, papules, prurit, œdème. Comme les études originales rapportaient de façon différente les effets indésirables, 2 analyses ont été effectuées sur 2 groupes. Ces effets indésirables étaient plus fréquents avec la capsaïcine à 8%. Nous référons à notre tableau détaillé dans le rapport complet pour ces résultats.

Il y avait **significativement plus** de patients sous capsaïcine 8% qui ne **terminaient pas au moins 90% du temps d'application voulu** par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **significativement plus** de patients sous capsaïcine 8% qui **présentaient un score d'irritation dermique > 2 après 2 heures** par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **significativement plus** de patients sous capsaïcine 8% qui **présentaient un score d'irritation dermique > 0 après 2 heures** par rapport au placebo topique.

*GRADE : élevée MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il y avait **significativement plus** de patients sous capsaïcine 8% qui prenaient **des médicaments pour un inconfort lié au traitement aux jours 0 à 5** par rapport au placebo topique.

*GRADE : Qualité de preuve ELEVÉE*

*Nous avons une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 9.9 Lidocaïne topique versus placebo/témoin actif pour la douleur neuropathique

Topical lidocaine versus placebo/active control for neuropathic pain			
Bibliography: Palladini 2019 (261)			
Outcomes	N° of participants	Results	Quality of the evidence

	(studies) Follow up		(GRADE)
change from baseline in 24 hour average pain intensity at Week 12 (PO)	363 (1) 12 weeks	lidocaine: LS mean (SE) -1.70 (0.16) 95%CI (-2.11, -1.37)  placebo: LS mean (SE) -1.47 (0.16) 95%CI (-1.78, -1.03)  Difference LS mean (SE) -0.23 (0.23) 95%CI : (-0.69, 0.22) p=0.1533, NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: ok (incomplete reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (only 1 study)

Une Cochrane Review de Derry 2014 (8) a recherché des études comparant toute formulation de lidocaïne topique au placebo ou à un autre traitement actif dans la douleur neuropathique chronique. Au total, 12 études ont été retrouvées mais aucune étude ne correspondait à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon et/ou la durée d'étude. Nous avons trouvé une étude supplémentaire (Palladini 2019) postérieure à la publication de Derry 2014.

Cette RCT de Palladini 2019 (261) a comparé la lidocaïne topique au placebo topique chez des patients avec une douleur **neuropathique post-chirurgicale** modérée à sévère.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** pour le critère de jugement primaire **changement par rapport aux valeurs initiales de l'intensité moyenne de la douleur sur 24 heures à la semaine 12**. Les auteurs avancent que la lidocaïne topique a entraîné une réduction cliniquement significative de la douleur et que le manque de différence significative avec le placebo pourrait être partiellement lié à la protection mécanique de l'emplâtre placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Des analyses supplémentaires de critères de jugement secondaires (analyse des répondeurs, impression globale du patient sur le changement (patient global impression of change, PGIC), qualité de vie) sont rapportées mais aucun résultat de test statistique n'est communiqué. Les auteurs mentionnent des effets indésirables mais sans communiquer les résultats des tests statistiques. Une analyse des sous-groupes suggère que plus de détails sont disponibles dans le document complet.

## 9.10 Analgésiques non opioïdes topiques versus placebo/analgésiques non opioïdes topiques dans la douleur cancéreuse chronique

La méta-analyse de Huang 2019(222) a recherché des études comparant toute intervention pharmacologique systémique et/ou leur combinaison (y compris les voies orale, transdermique, intraveineuse et sous-cutanée) pour la douleur cancéreuse chronique. Aucune des études incluses dans cette méta-analyse en réseau n'a évalué des analgésiques non opioïdes topiques.

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 10 Résumé et conclusions de la revue de littérature : suppléments

### 10.1 Curcuminoïdes versus placebo pour l'ostéo-arthrite

<b>Curcuminoids versus placebo for knee osteoarthritis</b>			
Bibliography: SR Bannuru 2018(262), containing: Haroyan 2018(263), Madhu 2013(264), Moharamzad 2011(265), Nakagawa 2014(266), Panahi 2014(267).			
Additional RCT: Srivastava 2016(268)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain – WOMAC / VAS</b>	331 (5 studies) 6-12 weeks	<b>SMD -0.81(-1.25 to -0.37), I<sup>2</sup>= 71%</b>  <b>SS in favour of curcuminoid</b>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality:-1 (sample size) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision:ok
	160 (1 study) 17 weeks	<b>(VAS) Curcuma: 4.03 +- 0.08 placebo: 5.11 +- 0.14 P= 0.0001 SS in favour of curcuma</b>  <b>(WOMAC) Curcuma: 9.48 +- 0.17 placebo: 10.16 +- 0.16 P= 0.06 NS</b>	
<b>Function</b>	232 (3 studies) 6-12 weeks	<b>SMD -0.48(-0.74 to -0.22), I<sup>2</sup>= 0%</b>  <b>SS in favour of curcuminoid</b>	<b>⊕⊕⊕⊖ MODERATE</b> Study quality:-1 (sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision:ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	288 (4 studies) 6-12 weeks	RR 0.90 (0.21 to 3.79) I <sup>2</sup> = 14%  NS	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (sample size) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)

La synthèse méthodique Bannuru 2018(262) a recherché des RCT comparant les curcuminoïdes administrés par voie orale ou les formulations de Boswellia (seule ou en association) au placebo ou aux AINS, chez des sujets avec une ostéo-arthrite du genou.



Cinq RCT ont été retrouvées qui comparaient les curcuminoïdes au placebo. La durée des RCT variait de 6 à 12 semaines.

Quatre de ces 5 RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon.

Nous avons retrouvé une RCT supplémentaire avec 17 semaines de suivi, comparant curcuma au placebo dans l'ostéo-arthrite du genou. Elle avait été exclue de SR Bannuru en raison du traitement concomitant par un AINS (diclofénac 50 mg/jour) dans les deux groupes. Comme ceci n'était pas un critère d'exclusion de notre revue de la littérature, nous avons également évalué cette étude.

Le traitement par des curcuminoïdes a entraîné **plus de réduction de la douleur** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par des curcuminoïdes a entraîné **un meilleur fonctionnement** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative en abandons en raison d'effets indésirables** entre les curcuminoïdes et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.2 Curcuminoïdes versus AINS pour l'ostéo-arthrite

<b>Curcuminoids versus NSAIDs for knee osteoarthritis</b>			
Bibliography: SR Bannuru 2018(262), containing: Kuptniratsaikul 2009(269), Kuptniratsaikul 2014(270), Kizhakkedath 2013(271)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	422 (2 studies) 4-6 weeks	SMD -0.05 (-0.41 to 0.31)  I <sup>2</sup> = 60%  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (duration, open label) Consistency: ok Directness: -1 (atypical posology of comparator) Imprecision:ok
<b>Withdrawals due to adverse events</b>	474 (2 studies) 4-6 weeks	<b>RR 0.22 (0.05 to 0.99), I<sup>2</sup> = 0%</b>  <b>SS fewer withdrawals with curcuminoids</b>	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (duration, open label) Consistency: ok Directness: -1 (atypical posology of comparator) Imprecision: ok

SR Bannuru 2018(262) a recherché des RCT comparant des curcuminoïdes ou des formulations de Boswellia (seule ou en association) au placebo ou aux AINS, chez des sujets avec une ostéo-arthrite du genou.

Trois RCT ont été retrouvées qui comparaient les curcuminoïdes aux AINS. La durée des RCT variait de 4 à 12 semaines. Deux RCT ont comparé les curcuminoïdes à l'ibuprofène. Une RCT a comparé les curcuminoïdes au célécoxib.

Une de ces trois RCT ne correspondait pas à nos critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon. Une RCT ne correspondait pas à nos critères d'inclusion pour la durée. Une RCT n'était pas mise en aveugle. Une posologie atypique de l'ibuprofène (200 mg 6x/jour) était administrée comme comparateur dans une étude. Ces problèmes pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement** significative en **réduction de la douleur** entre les curcuminoïdes et les AINS.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par des curcuminoïdes a entraîné moins d'**abandons dus aux effets indésirables** par rapport au traitement par AINS.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

### 10.3 Curcuminoïdes versus placebo pour la neuropathie diabétique douloureuse

Curcuminoids versus placebo for painful diabetic neuropathy			
Bibliography: Asadi 2019(272)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)
Foot pain	80 (1 study) 8 weeks	Curcumin: Baseline: 30, week 8: 20 Placebo: Baseline: 34, week 8: 33  P for interaction: 0.07 NS	⊕⊖⊖⊖ <b>VERY LOW</b> Study quality:-2 (sample size, unbalanced attrition between groups; possible selective reporting of outcomes) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (unclear, no 95%CI reported)

Une RCT a été retrouvée qui a comparé les curcuminoïdes au placebo pour la neuropathie diabétique douloureuse.

La durée de cette RCT était de 8 semaines.

Cette RCT avait une taille de l'échantillon petite, un taux d'abandon déséquilibré entre les groupes, et une notification éventuellement sélective des critères de jugement. Ceci pouvait conduire à un biais et limite notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement** significative en **douleur aux pieds** entre les curcuminoïdes et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.4 Glucosamine versus placebo pour l'ostéo-arthrite

<b>Glucosamine versus placebo in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Zhu 2018(273), containing: Noack 1994(274), Hout 1999(275), Reginster 2001(276), Pavelka 2002(277), Braham 2003(278), McAlindon 2004(279), Cibere 2004(280), Usha 2004(281), Clegg 2006(76), Herrero-Beaumont 2007(22), Rozendaal 2008(282), Giordano 2009(283), Fransen 2014(284), Kwok 2014(285)			
Additional RCT: Sawitzke 2010(286)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	2845 (14 studies) 4 - 144 weeks	SMD -0.105 (-0.254 to 0.045) p= 0.170 I <sup>2</sup> : 72.5%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (moderate heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	20% improvement WOMAC: OR 1.16 (0.65 to 2.04) NS  OMERACT/OARSI: OR 1.16 (0.74 to 1.83) NS  WOMAC (0-100) Difference -0.97 (-5.66 to 3.72) NS	
<b>Function</b>	Number of participants not reported (11 studies) 4 – 144 weeks	SMD -0.126 (-0.264 to 0.012) p= 0.073 I <sup>2</sup> : 64.1%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok

		NS	Imprecision: ok
		WOMAC Difference 0.56 (-4.69 to 5.82) NS	
<b>Adverse events (overall)</b>	Number of participants not reported (8 studies) 12- 144 weeks	RR 0.90 (0.66 to 1.23) I <sup>2</sup> = 24.3% NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant la glucosamine, la chondroïtine ou les deux en association au placebo chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou et/ou de la hanche.

Quatorze RCT ont été retrouvées qui comparaient la glucosamine au placebo. La durée des études variait de 4 à 144 semaines, la plupart des études durant 12 ou 24 semaines.

Quatre RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon ou durée). Parmi les RCT restantes, 3 avaient une randomisation incertaine et 6 avaient un secret de l'attribution incertain.

Une RCT supplémentaire a été retrouvée qui a comparé la glucosamine au placebo. Elle avait un suivi de 2 ans. Un risque élevé de biais était présent en raison d'un nombre de problèmes méthodologiques (randomisation incertaine, taux de migration très élevé (53% d'abandon), et notification incertaine des données de sécurité.)

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative en douleur** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative en fonctionnement** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative en effets indésirables** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.5 Glucosamine versus AINS pour l'ostéo-arthrite

<b>Glucosamine versus NSAID in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Towheed 2005(11), containing: Clegg 2006(76), Muller-FassBender 1994(287), Qiu 1998(288), Rovati 1997(289), Vaz 1982(290)			
Additional RCT: Chopra 2013(291)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	997 (4 studies) 4 - 24 weeks	SMD -0.27 (-0.65 to 0.11) I <sup>2</sup> =84%  NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	440 (1 study) 24 weeks	VAS: Difference 95%CI -1.20 to -0.60 Within a <i>a priori</i> selected range of ±1.5cm Equivalence between glucosamine and celecoxib  WOMAC: MD 95%CI -1.52 to 0.20 Within a <i>a priori</i> selected range of ±2.5 Equivalence between glucosamine and celecoxib	
<b>Number of patients reporting adverse events</b>	580 (4 studies) 4- 20 weeks	<b>Glucosamine 25/285 NSAID 90/295</b> I <sup>2</sup> =0%  <b>RR 0.29 (0.19 to 0.44)</b> <b>SS fewer patients reporting adverse events with glucosamine</b>	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok
<b>Number of withdrawals due to adverse events</b>	1215 (5 studies) 4- 24 weeks	<b>Glucosamine 10/602 NSAID 41/613</b> I <sup>2</sup> =79%  <b>RR 0.16 (0.02 to 1.46)</b> <b>SS fewer withdrawals due to adverse events with glucosamine</b>	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (1 trial short duration, 1 trial unclear randomization, allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant les préparations comportant exclusivement de la glucosamine au placebo ou d'autres comparateurs chez des patients présentant de l'ostéo-arthrite.

Cinq RCT ont été retrouvées qui comparaient la glucosamine à un AINS. La durée des études variait entre 4 et 24 semaines. 3 RCT ont comparé la glucosamine à l'ibuprofène, une au célécoxib, et une au piroxicam.

2 RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon ou durée). Une des RCT restantes avait des incertitudes quant au secret de l'attribution.

Une étude d'équivalence supplémentaire a été retrouvée comparant la glucosamine au célécoxib. Cette RCT avait un suivi de 24 semaines. Il y avait des incertitudes quant à la notification du secret de l'attribution et un taux de migration élevé et déséquilibré.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre la glucosamine et l'AINS.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la glucosamine a entraîné **moins de patients signalant des effets indésirables** par rapport au traitement par AINS.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la glucosamine a entraîné **moins d'abandons dus aux effets indésirables** par rapport au traitement par AINS.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.6 Glucosamine versus placebo pour la lombalgie

<b>Glucosamine versus placebo in low back pain</b>			
Bibliography: SR Sodha 2013(292) containing: RCT Wilkens 2010(293)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	250 (1 study) 1 year	Low back pain at rest (NRS)  Glucosamine: mean SD 2.5 (2.1 to 2.9) Placebo: 2.8 (2.4 to 3.1)  Difference : -0.3 (-0.8 to 0.3)  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (single study) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

		<p>Low back pain when active (NRS)</p> <p>Glucosamine: mean SD 3.0 (2.5 to 3.4) Placebo: 2.9 (2.5 to 3.3)</p> <p>Difference): 0.1 (-0.5 to 0.6)</p> <p>NS</p>	
<b>QoL</b>	250 (1 study) 1 year	<p>Health-related QoL (EQ-5D index)</p> <p>Glucosamine: mean SD 0.74 (0.70 to 0.78) Placebo: 0.70 (0.65 to 0.74)</p> <p>Difference: 0.0 (0.0 to 0.1)</p> <p>NS</p> <p>Health-related QoL (EQ-VAS)</p> <p>Glucosamine: mean SD 7.4 (7.0 to 7.7) Placebo: 6.6 (6.3 to 7.0)</p> <p>Difference: 0.7 (0.2 to 1.2)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b></p> <p>Study quality: -1 (single study)</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events (all)</b>	250 (1 study) 1 year	<p>Glucosamine: 32%</p> <p>Placebo: 36.8%</p> <p>OR 0.83 (0.49 to 1.40)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b></p> <p>Study quality: -1 (single study)</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>
<b>Adverse events resulting in study agent termination</b>	250 (1 study) 1 year	<p>Glucosamine: 3.2%</p> <p>Placebo: 4.8%</p> <p>OR 0.66 (0.48 to 1.36)</p> <p>NS</p>	<p>⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b></p> <p>Study quality: -1 (single study)</p> <p>Consistency: NA</p> <p>Directness: ok</p> <p>Imprecision: ok</p>

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT évaluant la glucosamine chez des adultes avec une lombalgie chronique.

Trois RCT ont été retrouvées. Deux RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon < 40 participants par groupe étudié). Seule une RCT (Wilkins 2010) correspondait à nos critères d'inclusion.

Cette RCT a comparé la glucosamine au placebo chez 250 patients présentant une lombalgie chronique. Le traitement a duré 6 mois et le suivi un an. Les résultats à 6 mois et 1 an étaient cohérents et ne montraient pas de différence statistiquement significative pour la douleur ou la qualité de vie.

Cette étude avait un risque faible de biais.

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **douleur** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **qualité de vie** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait pas de **différence statistiquement significative** en **effets indésirables entraînant l'interruption de la substance étudiée** entre la glucosamine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.7 Chondroïtine versus placebo pour l'ostéo-arthrite

Chondroïtine versus placebo in osteoarthritis			
Bibliography: Zhu 2018(273), containing: Bucsi 1998(294), Bourgeois 1998(295), Uebelhart 1998(296), Mazieres 2001(297), Uebelhart 2004(298), Michel 2005(299), Clegg 2006(76), Mazieres 2006(300), Kahan 2009(301), Wildi 2011(302), Zegels 2013(303), Fransen 2014(284)			
Additional RCTs: Sawitzke 2010(286), Reginster 2017(304)			
Outcomes	N° of participants (studies) Follow up	Results	Quality of the evidence (GRADE)



<b>Pain</b>	3082 (12 studies) 12-96 weeks	<b>SMD -0.216 (-0.360 to -0.071)</b> <b>p= 0.003</b> <b>I<sup>2</sup>: 70.8%</b>  <b>SS in favour of chondroitin</b> <hr/>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (moderate heterogeneity, inconsistent results) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	20% improvement WOMAC: OR 0.69 (0.40 to 1.21) NS  OMERACT/OARSI: OR 0.89 (0.53 to 1.50) NS  WOMAC (0-100) Difference 2.30 (-3.08 to 7.68) NS <hr/>	
	604 (1 study) 6 months	Pain (VAS) chondroitin: 28.6 placebo: 36.8  <b>chondroitin versus placebo</b> <b>p= 0.001</b> <b>SS in favour of chondroitin</b>  VAS- MCII Proportion of patient reaching minimally important improvement (20 mm of VAS reduction)  chondroitin: 68% placebo: 61%  Celecoxib versus placebo p= 0.098 NS	
<b>Function</b>	Number of participants not reported (10 studies) 12 – 96 weeks	<b>SMD -0.220 (-0.358 to -0.081)</b> <b>p= 0.002</b> <b>I<sup>2</sup>: 68.3%</b>  <b>SS in favour of chondroitin</b> <hr/>	<b>⊕⊕⊖⊖ LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: -1 (possible heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662	WOMAC Difference 2.16 (-3.8 to 8.11)	

	(1 study) 24 months	NS	
<b>Adverse events (overall)</b>	2714 (8 studies) 12- 96 weeks	RR 1.28 (0.96 to 1.70) I <sup>2</sup> = 9.4 %  NS	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT comparant la glucosamine, la chondroïtine ou les deux substances en association au placebo chez des patients avec une ostéoarthrite du genou ou de la hanche.

Douze RCT comparant la chondroïtine au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait entre 12 et 96 semaines.

3 RCT ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon). Parmi les RCT restantes, 2 avaient des incertitudes au sujet de la randomisation et 8 des incertitudes au sujet du secret de l'attribution.

Deux RCT supplémentaires ont été retrouvées qui comparaient la chondroïtine au placebo. Une RCT avait 2 ans de suivi. Un risque élevé de biais était présent en raison d'un certain nombre de problèmes méthodologiques (transgression possible de la randomisation, taux de migration très élevé (53% d'abandons), notification incertaine des données de sécurité).

Une RCT avait un suivi de 6 mois. Il y avait des incertitudes au sujet de la randomisation et du secret de l'attribution.

Le traitement par la chondroïtine a entraîné **une réduction plus importante de la douleur** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Le traitement par la chondroïtine a entraîné **un meilleur fonctionnement** par rapport au traitement placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre la chondroïtine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.8 Chondroïtine versus NSAID pour l'ostéo-arthrite

<b>Chondroitin versus celecoxib in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Singh 2015(10)			
Additional RCTs: Pelletier 2016(305), Reginster 2017(304)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	138 (1 study) 24 months	VAS Chondroitin: -24.38 Celecoxib: -26.12  p for difference= 0.697 NS  WOMAC Chondroitin: -8.81 Celecoxib: -11.09  p for difference= 0.225 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (unclear randomization and allocation concealment; high attrition, possible selective reporting) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
	604 (1 study) 6 months	VAS  chondroitin: 28.6 celecoxib : 30.5  Chondroitin versus celecoxib p=0.446 NS  VAS-MCII Proportion of patient reaching minimally important improvement (20 mm of VAS reduction) chondroitin: 68% celecoxib : 69%  Chondroitin versus celecoxib p=0.914 ; NS	
<b>Function</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: -26.92 Celecoxib: -33.52  p for difference= 0.286 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)

<b>QoL</b>	138 (1 study) 24 months	QoL SF-36 Improvement in both groups without significant differences between groups  Data not shown	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
<b>At least one AE</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 78% Celecoxib: 77%  p for difference= >0.999 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality:-2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>Serious adverse events</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 10% Celecoxib: 6%  p for difference= 0.435 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>AE related to study treatment</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 27% Celecoxib: 24%  p for difference= 0.745 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok
<b>AE leading to study withdrawal</b>	138 (1 study) 24 months	Chondroitin: 13% Celecoxib: 11%  p for difference= 0.828 NS	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with high attrition, possible selective reporting) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

Une synthèse méthodique a recherché les RCT comparant la chondroïtine au placebo ou à un témoin actif (médication ou supplément) chez des adultes présentant une ostéo-arthrite.

Trois RCT ont été retrouvées qui comparaient la chondroïtine à un témoin actif, mais aucune ne correspondait à nos critères d'inclusion.

Deux RCT supplémentaires ont été retrouvées dans notre recherche de littérature. Toutes deux comparaient la chondroïtine au célécoxib.

Une RCT avait un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes en raison du taux de migration élevé (36,5%), et d'une éventuelle notification sélective des critères de jugement. La seconde étude avait des incertitudes quant à la notification, à la randomisation et au secret de l'attribution. Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **fonctionnement** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **qualité de vie** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables liés au traitement étudié** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **abandons de l'étude dus aux effets indésirables** entre la chondroïtine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.9 Glucosamine + chondroïtine versus placebo pour l'ostéo-arthrite

Glucosamine+ chondroitin versus placebo in osteoarthritis			
Bibliography: Zhu 2018(273), containing: Clegg 2006(76), Fransen 2014(284), Lugo 2016(306), Roman-Blas 2017(307)			
Additional RCT: Sawitzke 2010(286)			
Outcomes	N° of participants (studies)	Results	Quality of the evidence (GRADE)

Follow up			
<b>Pain</b>	1200 (4 studies) 24-96 weeks	SMD 0.792 (-0.296 to 1.880) p= 0.153 I <sup>2</sup> : 98.50%	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -1 (unclear randomization and allocation concealment; very high attrition in one large study) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	NS  20% improvement WOMAC: OR 0.83 (0.51 to 1.34) NS  OMERACT/OARSI: OR 0.85 (0.55 to 1.31) NS  WOMAC (0-100) Difference 0.21 (-4.29 to 4.70) NS	
<b>Function</b>	1200 (4 studies) 24-96 weeks	SMD 0.556 (-0.368 to 1.480) p= 0.238 I <sup>2</sup> : 98%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (unclear randomization/allocation concealment) Consistency: -1 (significant heterogeneity) Directness: ok Imprecision: ok
	662 (1 study) 24 months	NS  WOMAC Difference 3.20 (-2.21 to 8.61) NS	
<b>Adverse events (overall)</b>	1090 (3 studies) 24-96 weeks	RR 1.40 (0.78 to 2.51) I <sup>2</sup> = 0%	⊕⊕⊕⊖ <b>MODERATE</b> Study quality: -1 (most studies had unclear allocation concealment) Consistency: ok Directness: ok Imprecision: ok

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCT qui comparaient la glucosamine, la chondroïtine, ou les deux en association au placebo chez des patients avec une ostéo-arthrite du genou et/ou de la hanche.

Quatre RCT comparant la glucosamine + chondroïtine au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait de 24 à 96 semaines.

Une RCT présentait des incertitudes quant à la randomisation et toutes avaient des incertitudes quant au secret de l'attribution.

Une RCT supplémentaire comparant la glucosamine au placebo a été retrouvée. Elle avait un suivi de 2 ans. Un risque élevé de biais était présent en raison de certains problèmes méthodologiques (incertitudes au sujet de la randomisation, un taux de migration très élevé (53% d'abandon), et des incertitudes au sujet de la notification de données de sécurité)

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la glucosamine + chondroïtine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **fonctionnement** entre la glucosamine + chondroïtine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre la glucosamine + chondroïtine et le placebo.

*GRADE : Qualité de preuve MODÉRÉE*

*Nous avons une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.10 Glucosamine + chondroïtine versus AINS pour l'ostéo-arthrite

<b>Chondroïtin sulfate + glucosamine versus celecoxib in osteoarthritis</b>			
Bibliography: Singh 2015(10)			
Additional RCTs: Hochberg 2016(308)			
<b>Outcomes</b>	<b>N° of participants (studies) Follow up</b>	<b>Results</b>	<b>Quality of the evidence (GRADE)</b>
<b>Pain</b>	606 (1 study) 6 months	WOMAC Chondroitin+ glucosamine: -185.7 Celecoxib: -186.8  Treatment difference : -1.1 (-22.0 to 19.8) p=0.92  Chondroitin+ glucosamine is non-inferior to celecoxib  VAS Chondroitin+ glucosamine: -35.1 Celecoxib: -35.3	⊕⊕⊖⊖ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: ok

		Treatment difference : -0.22 (-4.8 to 4.3) P= 0.92  NS	
<b>Function</b>	606 (1 study) 6 months	WOMAC  Chondroitin+ glucosamine: -504.4 Celecoxib: -525.6  Treatment difference : -21.2 (-87.3 to 45.0) p=0.53  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>VERY LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: -1 (95%CI includes both appreciable harm and benefit)
<b>QoL</b>	606 (1 study) 6 months	EuroQoL-5D VAS Chondroitin+ glucosamine: 69.1 Celecoxib: 70.2  Treatment difference P=0.54  NS	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality: -2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: unclear, no 95%CI calculated)
<b>Proportion of subjects having at least one treatment-emergent adverse event</b>	606 (1 study) 6 months	Chondroitin+ glucosamine: 51.0% Celecoxib: 50.5%  No statistical test	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: NA
<b>Serious adverse events</b>	606 (1 study) 6 months	Chondroitin+ glucosamine: 2.3% Celecoxib: 3.3%  No statistical test	⊕⊕⊕⊕ <b>LOW</b> Study quality:-2 (single study with unclear allocation concealment; high attrition) Consistency: NA Directness: ok Imprecision: NA

Une synthèse méthodique a recherché des RCT comparant la chondroïtine au placebo ou à un témoin actif (médication ou suppléments) chez des adultes avec une ostéo-arthrite.



Elle a retrouvé 4 études ; 2 d'entre elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon). Les 2 RCT restantes n'ont pas analysé la comparaison de glucosamine + chondroïtine versus AINS, mais ont plutôt comparé chaque groupe étudié versus placebo. Ceux-ci ont été mentionnées précédemment dans le chapitre "Glucosamine + chondroïtine versus placebo".

Une RCT supplémentaire a été retrouvée dans notre recherche de littérature. Elle compare la chondroïtine + glucosamine au célécoxib et avait un suivi de 6 mois.

Il y avait des incertitudes au sujet de la notification du secret de l'attribution et un taux de migration élevé (23%). Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent notre confiance dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **fonctionnement** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve TRÈS FAIBLE*

*Nous avons une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **qualité de vie** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **effets indésirables sévères** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib.

*GRADE : Qualité de preuve FAIBLE*

*Nous avons une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*

## 10.11 Acide hyaluronique pour la douleur chronique

Nous n'avons pas trouvé de synthèse méthodique ni de RCT correspondant à nos critères d'inclusion et évaluant l'acide hyaluronique oral pour la douleur chronique.

Oe 2016(309) "Oral hyaluronan relieves knee pain : a review" est une revue narrative qui se focalise sur l'acide hyaluronique par voie orale pour la douleur du genou. Les RCT rapportés dans cette revue ne correspondent pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon < 40 par groupe d'étude).

GRADE : preuves insuffisantes

## 10.12 Traumeel pour la douleur chronique

Nous avons trouvé une synthèse méthodique (310) qui a recherché des synthèses méthodiques ou des méta-analyses de médecine complémentaire et alternative (avec ou sans traitements conventionnels du cancer) dans la douleur cancéreuse chez l'adulte.

Cette synthèse méthodique a trouvé une SR incluant deux RCT qui évaluaient le Traumeel pour la douleur cancéreuse. Elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion (taille de l'échantillon < 40 par groupe étudié).

Nous n'avons pas trouvé de SR ni de RCT (correspondant à nos critères d'inclusion) évaluant le Traumeel dans d'autres contextes.

GRADE : preuves insuffisantes

## 11 Résumé et conclusions de la revue de littérature. Sécurité.

### 11.1 Paracétamol et effets indésirables respiratoires

#### **Utilisation du paracétamol et asthme incident dans l'enfance**

Une synthèse méthodique de SR Cheelo 2015(311) a recherché des études de cohortes prospectives et rétrospectives qui étudiaient l'association entre l'asthme incident dans l'enfance et l'exposition au paracétamol durant la grossesse et le premier âge. Dix études de cohortes ont été retrouvées. Quatre d'entre elles ont trouvé une association statistiquement significative entre l'emploi du paracétamol et un risque accru d'asthme incident des années plus tard ; six ne l'ont pas trouvée.

Les études qui effectuaient une correction pour les infections respiratoires n'ont pas trouvé d'association significative, alors que celles qui n'ajustaient pas pour les infections respiratoires trouvaient une association statistiquement significative.

Cinq études de cohortes supplémentaires ont été retrouvées lors de notre recherche. Nous avons trouvé des résultats contradictoires.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE à TRÈS FAIBLE

#### **Utilisation du paracétamol dans l'asthme juvénile**

Une RCT de Sheehan 2016(312) n'a pas trouvé de différence statistiquement significative du nombre d'exacerbations de l'asthme entre l'utilisation de paracétamol et l'utilisation d'ibuprofène pour la fièvre chez des enfants avec un asthme léger persistant.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

#### **Utilisation du paracétamol et asthme incident chez l'adulte**

Deux études de cohorte (313), (314) évaluant l'association entre l'utilisation du paracétamol et le risque d'asthme incident chez des femmes adultes ont été retrouvées.

Les résultats sont contradictoires. Les résultats n'ont pas été corrigés pour les infections respiratoires.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE à TRÈS FAIBLE

#### **Utilisation du paracétamol dans l'asthme chez l'adulte**

Une petite RCT de Ioannides 2014(315) chez des adultes présentant de l'asthme n'a pas trouvé de différence d'hyperréactivité bronchique entre le paracétamol ou placebo après 12 semaines d'utilisation.

GRADE : Qualité de preuve FAIBLE

## 11.2 Paracétamol et effets indésirables hépatiques

### Utilisation thérapeutique du paracétamol et insuffisance hépatique aiguë chez l'adulte

Une synthèse méthodique de Dart 2007(316) a recherché des articles impliquant des administrations répétées de paracétamol à des doses thérapeutiques (4 g/jour ou moins) pendant au moins 24 heures.

Les auteurs ont évalué les informations sur 30.865 patients enrôlés dans des RCT et des études observationnelles.

La durée médiane de traitement au paracétamol dans ces études était de 6 jours.

- Aucune mention d'insuffisance hépatique, de transplantation ou de décès.
- Une augmentation du taux d'aminotransférase sérique au-delà de la limite supérieure de la normale a été rapportée chez 129 patients (0,4%).

Aucun groupe de comparaison n'a été rapporté ni évalué.

## 11.3 AINS et effets indésirables gastro-intestinaux

### Utilisation des AINS et risque de complications gastro-intestinales supérieures

SR Castellsague 2012(317) a recherché des études observationnelles (cas-témoins et de cohorte) comparant le risque de complications gastro-intestinales supérieures (perforations d'ulcères peptiques, obstructions et hémorragies) des AINS individuels à la non-utilisation d'AINS.

Les résultats sommés suivants ont été retrouvés :

- **Plus de complications gastro-intestinales supérieures avec l'ibuprofène ; RR = 1,94 (1,62 à 2,32)**
- **Plus de complications gastro-intestinales supérieures avec le naproxène ; RR = 3,67 (2,84 à 4,75)**
- **Plus de complications gastro-intestinales supérieures avec le diclofénac ; RR = 3,33 (2,51 à 4,41)**

SR Arias 2018(318) a recherché des études observationnelles (cas-témoins, cas-croisées ou études de cohorte) comparant le risque d'événement gastro-intestinal des AINS COX-2 sélectifs et de non-utilisation d'AINS.

**Un plus grand nombre d'effets indésirables gastro-intestinaux a été trouvé avec le célécoxib ; RR = 1,53 (1,19 à 1,97)**, bien qu'aucune différence statistiquement significative n'ait été trouvée dans la seule étude de cohorte incluse dans cette comparaison.

## 11.4 AINS et effets indésirables rénaux

### Utilisation d'AINS et lésions rénales aiguës (AKI)

SR Zhang(319) a recherché des études transversales, de cohorte et cas-témoins évaluant l'association entre l'emploi d'AINS et les lésions rénales aiguës. 10 études cas-témoins ont été retrouvées. Nous ne mentionnons pas les détails de ces études parce qu'elles ne correspondaient pas à nos critères d'inclusion.

- Un rapport de cotes sommé accru de lésion rénale aiguë a été trouvé pour l'exposition actuelle aux AINS par rapport à la non-exposition : OR = 1,73 (1,44 à 2,07).
- Un risque avec OR = 2,51 (1,52 à 2,68) a été observé chez des personnes plus âgées.

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Ungprasert 2015(320)) a recherché des études observationnelles comparant le risque de lésion rénale aiguë chez des utilisateurs d'AINS versus des non-utilisateurs.

Une étude de cohorte rétrospective et quatre études de cas-témoins ont été retrouvées. Cette publication a calculé le risque de lésion rénale aiguë selon l'AINS utilisé.

- Un risque accru d'AKI a été retrouvé pour l'ibuprofène et le naproxène, bien que cette association ne soit pas significative dans l'étude de cohorte.
- Aucune différence n'a été retrouvée pour le diclofénac ; ce résultat a également été retrouvé dans l'étude de cohorte.

### Utilisation d'AINS et progression de néphropathie chronique

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Nderitu 2013(321)) a recherché les études observationnelles évaluant l'association entre l'emploi d'AINS et la progression de la néphropathie chronique.

- Il n'y avait pas de différence de risque d'accélération de la néphropathie chronique lors de l'usage de l'AINS à une dose normale.
- L'utilisation d'AINS à haute dose était associée de façon significative avec une progression accélérée de la néphropathie chronique : OR = 1,26 (1,06 à 1,50)

### Utilisation d'AINS et néphropathie par analgésiques

Une synthèse méthodique (Yaxley 2016)(322) a recherché des études observationnelles évaluant l'association entre l'emploi prolongé d'AINS à haute dose et l'insuffisance rénale.

5 études de cohortes ont été retrouvées.

Aucune d'entre elles n'a identifié une relation entre l'utilisation d'AINS à long terme et à haute dose et le développement d'une fonction rénale altérée chronique.

## 11.5 AINS et effets indésirables cardio-vasculaires

### Utilisation d'AINS et évènements cardio-vasculaires

Une synthèse méthodique de Gunter 2016(323) a recherché des RCT et des études prospectives de cohortes évaluant le risque cardio-vasculaire de 8 AINS (**ibuprofène, diclofénac, naproxène, méloxicam, etoricoxib, célécoxib, lumiracoxib, rofécoxib**) par rapport à d'autres AINS ou placebo.

8 RCT et 1 étude de cohorte évaluant les AINS d'intérêt dans cette étude de littérature ont été retrouvées.

- Il n'y avait pas de différence pour le critère de jugement infarctus du myocarde, AVC, décès pour cause CV ou un composite de ces trois critères de jugement CV avec les AINS (célécoxib, diclofénac, naproxène) par comparaison au placebo.
- Il y avait moins d'AVC de façon statistiquement significative avec le **célécoxib** par comparaison aux AINS non sélectifs (ibuprofène, naproxène ou diclofenac).

## 11.6 AINS topiques versus AINS oraux

Nous n'avons trouvé aucune synthèse méthodique d'études observationnelles qui recherchaient et rapportaient des critères de jugement de sécurité pour des AINS topiques versus les AINS oraux.

## 12 Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources

### 12.1 Paracétamol

#### 12.1.1 Contre-indications

- Insuffisance rénale sévère (1)

#### 12.1.2 Effets indésirables

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares et habituellement bénins (2)
- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal. (1)
- En cas de surdosage : hépato-toxicité avec ictère et parfois nécrose fatale qui survient souvent seulement 24 à 48 heures après une ingestion massive.
- Vu le décours souvent asymptomatique d'une intoxication, toute suspicion de surdosage nécessite une prise en charge hospitalière urgente. Chez l'adulte, on peut s'attendre à des problèmes à partir d'une prise de 10 g. En présence de facteurs de risque, une toxicité peut déjà être observée avec des doses plus faibles, et même en cas d'utilisation chronique de la dose journalière maximale habituelle (4 g) (voir rubrique "Précautions particulières"). Chez les enfants, une toxicité hépatique peut apparaître à partir de 150 mg/kg. S'il s'avère, sur base de la mesure des taux plasmatiques du paracétamol, que le danger d'hépto-toxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif. (1)
- Il n'existe pas d'arguments en faveur d'un lien de causalité entre l'utilisation du paracétamol en bas âge et le risque d'asthme et de wheezing, contrairement à ce qui avait été suggéré dans certaines études observationnelles. (1)
  - Une étude randomisée en double aveugle, publiée récemment, apporte des preuves solides montrant que le paracétamol est aussi sûr que l'ibuprofène en termes de contrôle de l'asthme, du moins chez les enfants présentant un asthme persistant léger et qui nécessitent un analgésique pour soigner des douleurs ou de la fièvre. Bien que cette étude ne porte pas sur le paracétamol et l'apparition d'asthme, elle contribue néanmoins à infirmer la suggestion de l'impact négatif du paracétamol sur le wheezing ou l'asthme chez les jeunes enfants. (324)
  - Une revue systématique d'études observationnelles sur les effets indésirables du paracétamol est parue en 2015. Les auteurs de l'étude signalent une augmentation dose-dépendante de la mortalité totale et d'effets indésirables cardio-vasculaires, gastro-intestinaux et rénaux sévères avec le paracétamol. Une interprétation critique des résultats ne permet toutefois pas de conclure qu'il existe un lien causal entre le paracétamol et les différents effets indésirables décrits. (325)
- Rarement : Des réactions hématologiques et des réactions cutanées sévères ont été signalées. (2).
- Des cas rares d'hypersensibilité ont également été signalés. (2)

#### 12.1.3 Grossesse et allaitement

- Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement. (1)

#### 12.1.4 Précautions particulières

- Le seuil de toxicité hépatique est abaissé chez les patients à risque suivants : les enfants, les adultes très maigres (< 50 kg), les personnes très âgées, les patients ayant une dépendance à

l'alcool, les patients présentant une malnutrition chronique et les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. (1)

- En cas d'atteinte hépatique (insuffisance hépatique, consommation chronique d'alcool), la dose journalière maximale est limitée à 3 g par jour (et 2 g chez les patients < 50 kg). En cas d'insuffisance hépatique aiguë, le paracétamol est à éviter. (1)
- En cas d'insuffisance rénale sévère, la dose doit être diminuée et un intervalle plus long de 6 à 8 h entre les doses doit être respecté. (1)
- Il est important d'interroger les patients souffrant de douleur sur la quantité de paracétamol déjà prise, également en vente libre (over the counter ou OTC) et tant en mono-préparations qu'en préparations combinées. (1)
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol. (1)
- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante ; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons. (1)
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (1)
- Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage. (1)

## 12.2 AINS

### 12.2.1 Contre-indications

- Ulcère gastroduodéal actif. (1)
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS. (1)
- Insuffisance hépatique. (1)
- Insuffisance cardiaque grave. (1)
- Pour certaines spécialités, l'insuffisance rénale est mentionnée dans la rubrique "Contre-indications" du résumé des caractéristiques du produit (RCP).
- Les AINS COX-2 sélectifs ainsi que les AINS COX-2 non sélectifs acéclofénac, diclofénac et ibuprofène à dose élevée et prolongée : également coronaropathie, antécédents de maladies vasculaires cérébrales, artériopathie périphérique et insuffisance cardiaque modérée à sévère. (1)
- Etoricoxib : aussi hypertension non contrôlée. (1)

### 12.2.2 Effets indésirables

- Les troubles gastro-intestinaux (GI) sont les plus fréquents (inconfort GI, nausées, diarrhée ; habituellement légers et réversibles) (2). Chez certains patients, lésions de la muqueuse GI : ulcération, hémorragie, perforation. (1)
  - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables. (1)
  - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, y compris par voie parentérale et rectale. (1)
  - Dans quelle mesure les AINS diffèrent entre eux en ce qui concerne le risque GI fait toujours l'objet de discussions. Le piroxicam et le kétorolac présentent un risque plus élevé d'effets indésirables GI et de complications ulcéreuses telles que des hémorragies et perforations. Avec l'ibuprofène, les AINS COX-2 sélectifs et peut-être



la nabumétone, le risque d'ulcère serait plus faible et il y aurait une légère diminution des complications ulcéreuses, comparé aux autres AINS. (1)

- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. (1)
  - Le risque est probablement le plus important pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac et le diclofénac, et probablement le plus faible pour le naproxène. Pour l'ibuprofène, les données ne sont pas univoques : il y a seulement une suspicion de risque accru en cas d'utilisation prolongée de doses élevées. Pour les autres AINS, très peu de données sont disponibles, mais il est admis que ce risque cardio-vasculaire ne peut être exclu pour aucun AINS. (1)
  - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement. (1)
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque : tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë. (1)

Prudence chez les personnes âgées, en cas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de doses élevée et de demi-vie prolongée (2).
- Élévation de la pression artérielle (2).

Une méta-analyse montre une augmentation moyenne de la pression artérielle de 5 mmHg. L'effet est le plus important chez des patients sous traitement antihypertenseur (2).
- Insuffisance rénale aiguë et chronique. (1)
  - Insuffisance rénale aiguë, surtout en cas de déplétion volémique consécutive à la prise de diurétiques ou à une restriction sodée, en cas de préexistence d'une insuffisance cardiaque, d'une insuffisance rénale chronique, d'une cirrhose hépatique avec ascite, d'un syndrome néphrotique ou d'une artériopathie périphérique, ou en cas de prise concomitante d'IECA, ou de sartans.
  - Environ 1 patient de plus de 65 ans sur 200 développe un trouble rénal aigu dans les 45 jours après l'instauration d'un traitement par AINS.
  - Chez l'enfant, une insuffisance rénale aiguë a également été observée en cas de déshydratation (en cas de fièvre ou de diarrhée) ou avec des doses élevées.
  - Rare : néphrite interstitielle, syndrome néphrotique.
  - L'emploi à long terme ou l'abus d'analgésiques, y compris les AINS, est associé à une néphropathie (2).
- Hémorragies, troubles hématologiques. (2)
- Hypersensibilité (p.ex. bronchospasme, angio-œdème), avec parfois des réactions croisées avec l'acide acétylsalicylique et entre les AINS.
- Hyperkaliémie, surtout chez les patients en insuffisance rénale et les patients traités par des suppléments de potassium, des diurétiques d'épargne potassique, des IECA ou des sartans ou des héparines. (1)
- Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique. (1) (2)
- Céphalées, vertiges et confusion, surtout avec les dérivés arylacétiques et indoliques. Une perte d'audition et des acouphènes sont également mis en relation avec l'emploi d'AINS (2).
- Hépatotoxicité: élévation réversible des transaminases fréquemment rapportée; rarement insuffisance hépatique aiguë potentiellement fatale. Le diclofénac est le plus souvent associé à des effets indésirables hépatiques. (1)
- Aggravation et apparition de diverses affections cutanées, allant jusqu'au syndrome de Lyell et au syndrome de Stevens-Johnson, avec tous les AINS (particulièrement avec le piroxicam, voir Folia de novembre 2007).
- Incidence plus élevée de complications cutanées sévères (abcès, nécrose) chez les patients atteints de varicelle ou de zona traités par un AINS [voir Folia de mai 2013].

- Augmentation possible du risque de complications en cas de pneumonie.
- Une photo-dermatose a été décrite lors de l'emploi systémique (probablement surtout le piroxicam) et topique (probablement surtout le gel au kétoprofène). (326)
- Les AINS (notamment l'ibuprofène) ont également été associés à une hyponatrémie. L'incidence est probablement faible. (327)
- Une neuropathie optique a été décrite avec les AINS. (328)
- Il n'est pas prouvé que la nabumétone ait un avantage en termes d'effets indésirables par rapport à d'autres AINS tels que l'ibuprofène ou les AINS COX-2 sélectifs. (329)

### 12.2.3 Grossesse et allaitement

- Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse. (1)
- Premier trimestre : risque d'avortement spontané et suspicion d'un effet tératogène. (1)
- Troisième trimestre : en cas de prises répétées, prolongation de la grossesse et de l'accouchement, hémorragies chez la mère, le fœtus et le nouveau-né, fermeture prématurée du canal artériel, et hypertension pulmonaire. Même en cas d'utilisation de courte durée, une insuffisance rénale (avec risque d'oligo-hydramnios) et une insuffisance cardiaque peuvent survenir chez le fœtus et chez le nouveau-né. (1)

### 12.2.4 Interactions

- Risque accru de lésions GI dues aux AINS en cas d'utilisation concomitante de corticostéroïdes, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses) et en cas de consommation chronique ou excessive d'alcool. (1)
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faible dose, le bénéfice GI des AINS COX-2 sélectifs disparaît complètement. (1)
- Risque accru d'hémorragie due aux AINS en cas d'utilisation simultanée d'antithrombotiques, d'acide acétylsalicylique (même à faibles doses), d'ISRS et d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN). (1)
- Diminution probable de l'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique par certains AINS (surtout étudié pour l'ibuprofène). L'effet cardioprotecteur de l'acide acétylsalicylique pourrait être maintenu en administrant l'AINS quelques heures après la préparation d'acide acétylsalicylique. (1)
- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine. (1)
- Augmentation du risque d'effets indésirables avec le méthotrexate, surtout lorsque le méthotrexate est utilisé à doses élevées comme antitumoral. Chez les patients avec une fonction rénale normale, traités par de faibles doses de méthotrexate (p.ex. dans l'arthrite rhumatoïde), le risque d'augmentation de la toxicité au méthotrexate est très faible. (1)
- Risque accru d'acidose lactique provoqué par la metformine. (1)
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs. (1)
- Élévation plus prononcée de la kaliémie en cas d'association à des diurétiques d'épargne potassique, des suppléments de potassium, des IECA, des sartans et aux héparines. (1)
- Aggravation de la fonction rénale (avec risque accru d'insuffisance rénale aiguë) en cas d'association à des diurétiques, des IECA ou des sartans surtout en cas de sténose des artères rénales ou de déplétion volémique, et certainement en cas de traitement concomitant d'un AINS et d'un diurétique avec un IECA ou un sartan. (1)
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone. (1)
- Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène et le piroxicam sont des substrats du CYP2C9. (1)

- Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6. (1)

### 12.2.5 Précautions particulières

- En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfique/risque semble positif : dans de nombreux cas, un médicament moins toxique est suffisant (p.ex. le paracétamol dans l'arthrose ou en cas de fièvre). (1)
- Chez les personnes âgées, les effets indésirables des AINS sont plus fréquents et ont souvent des conséquences plus graves. L'indication doit être établie très rigoureusement ; la posologie et la durée du traitement doivent être limitées autant que possible. Chez les personnes âgées, il est préférable d'opter pour un AINS à courte demi-vie (par exemple l'ibuprofène). Les oxicams ont une longue demi-vie. (1)
- L'association d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP), d'un antihistaminique H2 à double dose ou de misoprostol permet de diminuer la toxicité GI des AINS ; on ne dispose de données limitées d'un effet protecteur sur les complications ulcéreuses telles que perforation ou hémorragie que pour les IPP et le misoprostol. Une telle association est recommandée chez les patients à risque : personnes > 65 ans, personnes avec une comorbidité importante, des antécédents d'ulcère peptique (certainement en cas de complications par hémorragie ou perforation), et en cas de traitement concomitant par des corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique ou un autre antiagrégant ou un anticoagulant. (1)
- Pour les AINS COX-2 sélectifs, l'acéclofénac, le diclofénac et l'ibuprofène à doses élevées, il convient, vu les effets indésirables cardio-vasculaires, d'être particulièrement prudent chez les patients atteints d'affections cardio-vasculaires (voir la rubrique "Contre-indications"), d'hypertension et avec un risque cardio-vasculaire élevé. (1)
- Chez les patients atteints d'une affection inflammatoire de l'intestin, les AINS doivent être utilisés avec prudence étant donné le risque d'aggravation de l'affection. (1)
- Pour lutter contre la fièvre chez les enfants atteints de déshydratation (par exemple en cas de diarrhée), on ne donne pas d'anti-inflammatoire tel l'ibuprofène étant donné le risque d'insuffisance rénale aiguë [voir Folia de juillet 2005 et Folia de mai 2018]. D'autre part, lorsqu'on utilise l'ibuprofène chez un enfant souffrant de fièvre ou de douleur, il faut toujours accorder une attention particulière à une bonne hydratation. (1)
- La teneur en sodium des préparations effervescentes (comprimés, poudres, granulés) peut poser des problèmes chez les patients devant suivre un régime pauvre en sel strict. (1)
- En cas d'insuffisance rénale (en absence de contre-indication : voir également sous Contre-indications) : éviter les AINS ou donner la dose efficace la plus faible possible le moins longtemps possible. Surveiller la fonction rénale, la rétention hydro-sodique (2).

## 12.3 Antidépresseurs : ATC (amitriptyline et nortriptyline) et ISRN (venlafaxine, duloxétine)

### 12.3.1.1 Contre-indications des ATC

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (1)
- Infarctus du myocarde récent. (1)
- Arythmies cardiaques (surtout bloc auriculo-ventriculaire). (1)
- Celles des anticholinergiques pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline). (1)
- Insuffisance hépatique. (1)

#### **12.3.1.2 Contre-indications des ISRN**

- Association d'inhibiteurs des MAO. (1)
- Duloxétine : aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique. (1)
- Venlafaxine : aussi hypertension non contrôlée. Risque accru d'arythmie ventriculaire (2)

#### **12.3.1.3 Effets indésirables des antidépresseurs en général**

- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme). (1)
- Tremblements et sudation exagérée. (1)  
Les ATC et la venlafaxine peuvent aggraver des tremblements physiologiques. (330)
- Manifestations de sevrage avec par exemple des symptômes grippaux, des troubles gastro-intestinaux, des troubles de l'équilibre, des troubles extrapyramidaux, des symptômes psychiques et des troubles du sommeil, surtout en cas d'arrêt brutal ou de diminution trop rapide des antidépresseurs. De tels symptômes surviennent le plus fréquemment avec des doses élevées, en cas d'utilisation prolongée et lors de l'arrêt de produits à courte demi-vie telles la paroxétine, la duloxétine et la venlafaxine. Ces manifestations peuvent survenir malgré le fait que les antidépresseurs ne provoquent pas de dépendance. (1)
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC, les ISRS et la bupropione. (1)
- Déclenchement d'un épisode maniaque chez les patients atteints d'un trouble bipolaire, le risque étant plus élevé avec les ATC et la venlafaxine qu'avec les ISRS. (1)
- Hyponatrémie avec risque d'agitation et de confusion, surtout chez les personnes âgées (plus fréquent avec les ISRS et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. (1)
- Risque accru d'agressivité et de pensées suicidaires, surtout lors de l'instauration du traitement : celui-ci ne peut être exclu pour aucun antidépresseur, mais il est surtout décrit avec les ISRS. (1)

#### **12.3.1.4 Effets indésirables des ATC**

- Prise de poids. (1)
- Hypotension orthostatique et troubles de la conduction cardiaque (effet de type quinidine), surtout chez les personnes âgées, en cas de pathologie cardio-vasculaire préexistante et à doses élevées ; en cas de surdosage, des troubles du rythme (par exemple torsades de pointes) à issue parfois fatale peuvent survenir. (1)
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline). (1)
- Sédation, surtout avec l'amitriptyline, la dosulépine et la maprotiline. Cet effet sédatif est parfois souhaitable en cas de dépression associée à de l'anxiété ou des troubles du sommeil ; la dose la plus élevée ou la dose journalière unique sera prise de préférence le soir. D'autres antidépresseurs sont peu ou pas sédatifs, ou même légèrement stimulants (nortriptyline) ; ils sont parfois responsables d'anxiété, d'agitation et d'insomnie, et ne doivent de préférence pas être pris le soir. (1)
- Symptômes neurologiques comme une neuropathie périphérique, tremblements, ataxie, rarement des symptômes extrapyramidaux. Confusion, hallucinations, en particulier chez la personne âgée. (2)
- En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque létal plus élevé que les autres antidépresseurs. (1)
- Rarement : réactions d'hypersensibilité, photosensibilisation, anomalies sanguines. (2)
- Effets endocriniens, dysfonctionnement sexuel (2)

#### **12.3.1.5 Grossesse et allaitement, antidépresseurs en général**

- Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse. (1)
- Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur. (1)
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation peu de temps avant l'accouchement (1) :
  - problèmes respiratoires, difficultés à téter, convulsions, pleurs persistants, rigidité musculaire en cas d'utilisation par la mère d'ISRS et de quelques autres antidépresseurs (par exemple venlafaxine, mirtazapine) ;
  - Effets anticholinergiques (excitation, difficultés de succion, et moins fréquemment, troubles du rythme cardiaque, trouble de la motilité intestinale et rétention urinaire) en cas d'utilisation par la mère d'antidépresseurs ayant des propriétés anticholinergiques.

#### **12.3.1.6 Interactions des antidépresseurs en général**

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions (1)
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique : l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine (1)
- Sédation exagérée en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline) avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (1)
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des médicaments qui ont aussi un tel effet, tels les thiazides et les diurétiques de l'anse, les AINS, la carbamazépine. (1)
- Effets indésirables graves (crises hypertensives et hyperpyrétiques potentiellement fatales), en cas d'association d'inhibiteurs des MAO (surtout les non sélectifs) à d'autres antidépresseurs. D'autres antidépresseurs ne peuvent dès lors pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un inhibiteur des MAO. De même, les inhibiteurs des MAO ne peuvent pas être administrés dans les 2 semaines suivant l'arrêt d'un autre antidépresseur.

#### **12.3.1.7 Interactions des ATC**

- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés. (1)
- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés par exemple comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés. (1)
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique. (1)
- L'amitriptyline, et la nortriptyline sont des substrats du CYP2D6. (1)

#### **12.3.1.8 Interactions des ISRN**

- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (1)
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques. (1)
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6 (1)
- La venlafaxine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. (1)

### **12.3.1.9 Précautions particulières des ISRN**

- Vérifier la pression artérielle pendant le traitement (2)
- Venlafaxine : prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère (2)
- Prudence en cas d'anamnèse de convulsions, d'hémorragies, de manie (2)
- Suivi des patients avec une pression intra-oculaire accrue ou risque de glaucome à angle fermé (2)

## **12.4 Antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline)**

### **12.4.1 Contre-indications des antiépileptiques**

#### **12.4.1.1 Contre-indications de la carbamazépine**

- Bloc auriculo-ventriculaire. (1)
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO. (1)

### **12.4.2 Effets indésirables des antiépileptiques**

#### **12.4.2.1 Effets indésirables des antiépileptiques en général**

- Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite. (1)
- Troubles hématologiques, troubles électrolytiques, troubles hépatiques, atteintes ostéo-articulaires et, surtout chez les personnes âgées, troubles cognitifs : fréquents. (1)
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques. (1)
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome, dépôts pigmentaires au niveau de la rétine) avec certains antiépileptiques. (1)
- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques. (1)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-syndrome (Syndrome DRESS), surtout avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine. (1)

#### **12.4.2.2 Effets indésirables de la carbamazépine**

- Fréquent : vertiges, somnolence, ataxie, plaintes gastro-intestinales, réactions cutanées légères. (1) (2)
- Aggravation, allant parfois jusqu'à l'état de mal épileptique myoclonique ou non convulsif, dans certaines formes d'épilepsies généralisées, comme l'épilepsie avec absences. (1)
- Réactions allergiques fréquentes et parfois graves ; entre autres des réactions cutanées graves telles que le syndrome de Stevens-Johnson. Le risque semble plus élevé chez les patients porteurs de l'allèle HLA-B1502. (1)
- Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie. (1)
- Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie. (1)
- Hyponatrémie, plus fréquente chez les personnes âgées. (1)

#### **12.4.2.3 Effets indésirables de la gabapentine**

- Fréquent : prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements et troubles visuels. (1)
- Rare : pancréatite, érythème multiforme, fluctuations de la glycémie. (2)

#### **12.4.2.4 Effets indésirables de la prégabaline**

- Fréquent : prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements et troubles visuels, troubles du rythme cardiaque. (1)
- Également troubles sexuels. (2)
- Moins fréquent : syncope et insuffisance cardiaque congestive. (2)
- Rare : insuffisance rénale réversible, rhabdomyolyse. (2)

### **12.4.3 Grossesse et allaitement antiépileptiques**

#### **12.4.3.1 Grossesse et allaitement antiépileptiques en général**

- Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité. (1)
- Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et sans désir de grossesse, une contraception efficace est recommandée, en tenant compte des interactions potentielles. Chez les femmes en âge de procréer prenant des antiépileptiques et ayant un désir de grossesse, il importe d'évaluer le traitement, en concertation avec la patiente et de préférence suffisamment longtemps avant la conception. (1)
- Lors d'un traitement antiépileptique, un supplément de 4 mg d'acide folique par jour doit être prescrit dès l'arrêt de la contraception et certainement dès la période péri-conceptionnelle. (1)

### **12.4.4 Interactions des antiépileptiques**

#### **12.4.4.1 Interactions des antiépileptiques en général**

- Sédation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (1)
- Beaucoup d'antiépileptiques sont des inducteurs enzymatiques, ce qui peut mener à de nombreuses interactions avec d'autres médicaments (entre autres des contraceptifs), avec la vitamine D et entre les antiépileptiques eux-mêmes. (1)

#### **12.4.4.2 Interactions de la carbamazépine**

- La carbamazépine est un substrat du CYP3A4 et un inducteur du CYP1A2, du CYP2B6, du CYP2C9, du CYP3A4 et de la P-gp, avec entre autres diminution de l'effet des antagonistes de la vitamine K et des contraceptifs estroprogestatifs. Au début du traitement, la carbamazépine induit aussi son propre métabolisme, avec pour conséquence des variations importantes des concentrations plasmatiques. (1)
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée. (1)

#### **12.4.4.3 Interactions de la gabapentine**

- La gabapentine renforce l'effet euphorique des opioïdes. (1)

#### **12.4.4.4 Interactions de la prégabaline**

- La prégabaline renforce l'effet euphorique des opioïdes. (1)

## 12.4.5 Précautions particulières des antiépileptiques

### 12.4.5.1 Précautions particulières des antiépileptiques en général

- L'interruption brutale ou la réduction trop rapide de la dose peut provoquer une crise épileptique voire un état de mal épileptique ; la diminution de la dose doit être progressive. (1)

### 12.4.5.2 Précautions particulières de la gabapentine

- Prudence chez les personnes âgées. (1)
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés ; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments. (1)

### 12.4.5.3 Précautions particulières de la prégabaline

- Prudence chez les personnes âgées. (1)
- Des cas d'abus et de dépendance ont été signalés ; la prudence est de rigueur en cas d'antécédents d'abus de drogues et de médicaments. (1)

## 12.5 Autres médicaments : par voie orale

### 12.5.1 Acide hyaluronique

*Aucune donnée sur les préparations orales dans nos sources.*

### 12.5.2 Curcumine

*Aucune donnée dans le Répertoire Commenté des Médicaments ni dans les Folia Pharmacotherapeutica*

Oléorésine de curcuma : dysfonction thyroïdienne chez le porc (2)

### 12.5.3 Glucosamine

La plupart des préparations à base de glucosamine (souvent en association à la chondroïtine) ne sont pas enregistrées comme médicaments mais comme compléments alimentaires. (1)

#### 12.5.3.1 Contre-indications

- Allergie aux crustacés. (1)

#### 12.5.3.2 Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue. (1)
- Réactions allergiques tels rash, œdème angioneurotique ou urticaire : rare. (1)
- Des soucis au sujet de troubles du métabolisme du glucose chez les patients diabétiques n'ont pas été confirmés dans des études randomisées. Un suivi de la glycémie est recommandé jusqu'à ce que plus de détails soient connus. (2)

#### 12.5.3.3 Interactions

La possibilité d'interactions, en particulier avec les antagonistes de la vitamine K (avec risque hémorragique) demande quelque attention. (1)

### 12.5.4 Chondroïtine

*Aucune donnée dans nos sources.*



### 12.5.5 Traumeel

*Pas de données sur les préparations orales dans nos sources.*

## 12.6 Autres médicaments topiques

### 12.6.1 Capsaïcine

#### 12.6.1.1 Effets indésirables

- Les effets indésirables éventuels consistent en une rougeur et une douleur lancinante ou une sensation de brûlure au niveau du site d'application. (1)
  - Cette sensation disparaît généralement après quelques jours. (2)
  - La capsaïcine topique produit une douleur brûlante sur le site d'application chez plus de la moitié des patients. (331)
- Risque de troubles neurologiques à long terme (332)
- Toux, éternuement et autres signes d'irritation lors de l'inhalation de vapeurs ou de résidus séchés des préparations topiques. (2)

### 12.6.2 Lidocaïne, prilocaïne, tétracaïne

#### 12.6.2.1 Effets indésirables

- Réactions allergiques avec les esters (et rarement avec les amides): surtout des réactions locales; les réactions anaphylactiques sont rares. Le diagnostic in vitro est impossible. L'hypersensibilité croisée est importante parmi les esters, mais elle est rare entre les esters et les amides. (1)
- Réactions (pseudo)allergiques avec les agents conservateurs tels que les parabènes et les bisulfites. (1)
- Toxicité au niveau du système nerveux central (agitation, anxiété, tremblements, convulsions), ensuite collapsus cardio-vasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque : surtout en cas de surdosage ou d'injection intravasculaire. Les préparations à usage local peuvent aussi exposer à un risque de surdosage. (1)
- Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux. (1)
- Prilocaïne : aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et lors de l'application de grandes quantités. (1)

#### 12.6.2.2 Grossesse et allaitement

- Les anesthésiques locaux traversent la barrière placentaire avec possibilité d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né. (1)
- La lidocaïne est la plus étudiée et semble sûre ; il existe très peu de données en ce qui concerne les autres anesthésiques locaux. (1)

#### 12.6.2.3 Précautions particulières

- Anesthésiques locaux cutanés : éviter le contact avec les yeux. (1)
- Certains emplâtres contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités). En cas d'IRM, de tels emplâtres doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée. (1)

### 12.6.3 DMSO (diméthylsulfoxyde)

*Aucune donnée dans nos sources*

## 12.7 AINS pour usage topique

### 12.7.1 Contre-indications

- Hypersensibilité (locale ou systémique) au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (1)
- Kétoprofène en usage local : exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement. (1)

### 12.7.2 Effets indésirables

- Irritation cutanée. (1)
- Réactions allergiques. (1)
- Étofénamate, piroxicam et surtout kétoprofène : allergie de contact fréquente et parfois photosensibilité persistante. Des réactions photo-allergiques en dehors du site d'application sont également possibles. (1)
- Lors de l'application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux (voir 9.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens) ainsi que lors de traitement prolongé sur de grandes surfaces. (1)
- Un syndrome néphrotique et une néphrite interstitielle sont apparus après l'utilisation du gel de piroxicam. (2)

### 12.7.3 Précautions particulières

- Certains dispositifs transdermiques contiennent de l'aluminium (mentionné au niveau des spécialités) : en cas d'IRM, ils doivent être retirés de la zone à investiguer en raison du risque de brûlure cutanée. (1)

## 13 Références

1. BCFI CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019.
2. Brayfield A. Martindale: The Complete Drug Reference (39th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2017.
3. Saragiotto BT, Machado GC, Ferreira ML, Pinheiro MB, Abdel Shaheed C, Maher CG. Paracetamol for low back pain. The Cochrane database of systematic reviews 2016: Cd012230.
4. Moore RA, Chi CC, Wiffen PJ, Derry S, Rice AS. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for neuropathic pain. The Cochrane database of systematic reviews 2015: CD010902.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Neurology* 2015;14: 162-73.
6. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, et al. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. The Cochrane database of systematic reviews 2013: CD010567.
7. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2012: Cd010111.
8. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2014: CD010958.
9. Perkins K, Sahy W, Beckett RD. Efficacy of Curcuma for Treatment of Osteoarthritis. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine* 2017;22: 156-65.
10. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2015;1: CD005614.
11. Towheed T, Maxwell L, Anastassiades TP, Shea B, Houpt JB, Welch V, et al. Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005.
12. De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. NHG 2018.
13. Henrard G, Cordyn S, Chaspierre A, Kessels T, Mingels S, Vanhalewyn M. Aanpak van Chronische pijn in de eerste lijn. EBM Practice Net Werkgroep ontwikkeling richtlijnen eerste lijn 2017.
14. NICE National Institute for Health and Care Excellence. Neuropathic pain – pharmacological management. The pharmacological management of neuropathic pain in adults in non-specialist settings. NICE clinical guideline 173 2013 (updated 2017).
15. Paice JA, Portenoy R, Lacchetti C, Campbell T, Cheville A, Citron M, et al. Management of Chronic Pain in Survivors of Adult Cancers: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34: 3325-45.
16. Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.
17. Leopoldino AO, Machado GC, Ferreira PH, Pinheiro MB, Day R, McLachlan AJ, et al. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. The Cochrane database of systematic reviews 2019;2: CD013273.
18. Altman RD, Zinsenheim JR, Temple AR, Schweinle JE. Three-month efficacy and safety of acetaminophen extended-release for osteoarthritis pain of the hip or knee: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and cartilage* 2007;15: 454-61.
19. Amadio P, Cummings D. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983;34: 59-66.
20. Case JP, Baliunas AJ, Block JA. Lack of efficacy of acetaminophen in treating symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison trial with diclofenac sodium. *Archives of internal medicine* 2003;163: 169-78.

21. Golden H, Moskowitz RW, Minic M. Analgesic efficacy and safety of nonprescription doses of naproxen sodium compared with acetaminophen in the treatment of osteoarthritis of the knee. *American Journal of Therapeutics* 2004;11: 85-94.
22. Herrero-Beaumont G, Ivorra JA, Del Carmen Trabado M, Blanco FJ, Benito P, Martin-Mola E, et al. Glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled study using acetaminophen as a side comparator. *Arthritis and rheumatism* 2007;56: 555-67.
23. Miceli-Richard C, Le Bars M, Schmidely N, Dougados M. Paracetamol in osteoarthritis of the knee. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 923-30.
24. Pincus T, Koch G, Lei H, Mangal B, Sokka T, Moskowitz R, et al. Patient Preference for Placebo, Acetaminophen (paracetamol) or Celecoxib Efficacy Studies (PACES): two randomised, double blind, placebo controlled, crossover clinical trials in patients with knee or hip osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 931-9.
25. Prior MJ, Harrison DD, Frustaci ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 12 week trial of acetaminophen extended release for the treatment of signs and symptoms of osteoarthritis. *Current medical research and opinion* 2014;30: 2377-87.
26. Zoppi M, Peretti G, Boccard EP. Placebo-controlled study of the analgesic efficacy of an effervescent formulation of 500 mg paracetamol in arthritis of the knee or the hip. *European journal of pain* 1995;16: 42-8.
27. Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.
28. Bradley JD, Brandt KD, Katz BP, Kalasinski LA, Ryan SI. Comparison of an antiinflammatory dose of ibuprofen, an analgesic dose of ibuprofen, and acetaminophen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *The New England journal of medicine* 1991;325: 87-91.
29. Boureau F, Schneid H, Zeghari N, Wall R, Bourgeois P. The IPSO study: ibuprofen, paracetamol study in osteoarthritis. A randomised comparative clinical study comparing the efficacy and safety of ibuprofen and paracetamol analgesic treatment of osteoarthritis of the knee or hip. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 1028-34.
30. Geba GP, Weaver AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee: a randomized trial. *Jama* 2002;287: 64-71.
31. Pincus T, Koch GG, Sokka T, Lefkowitz J, Wolfe F, Jordan JM, et al. A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. *Arthritis and rheumatism* 2001;44: 1587-98.
32. Schnitzer TJ, Weaver AL, Polis AB, Petruschke RA, Geba GP. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in patients with osteoarthritis of the knee. A combined analysis of the VACT studies. *The Journal of rheumatology* 2005;32: 1093-105.
33. Shen H, Sprott H, Aeschlimann A, Gay R, Uebelhart D, Michel BA, et al. Primary Analgesic Action of Acetaminophen and Rofecoxib in Osteoarthritis. *Annals of Rheumatic Diseases* 2003;62: 258.
34. Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Neuner R, Brooks RH, Clegg DO, et al. Comparison of naproxen and acetaminophen in a two-year study of treatment of osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism* 1993;36: 1196-206.
35. Chou R, Deyo R, Friedly J, Skelly A, Hashimoto R, Weimer M, et al. Noninvasive Treatments for Low Back Pain. *AHRQ Comparative Effectiveness Reviews* 2016.
36. Wiffen PJ, Knaggs R, Derry S, Cole P, Phillips T, Moore RA. Paracetamol (acetaminophen) with or without codeine or dihydrocodeine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;12: Cd012227.
37. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7: Cd012637.
38. Jevsevar DS, Shores PB, Mullen K, Schulte DM, Brown GA, Cummins DS. Mixed Treatment Comparisons for Nonsurgical Treatment of Knee Osteoarthritis: A Network Meta-analysis. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 2018;26: 325-36.

39. Gibofsky A, Hochberg MC, Jaros MJ, Young CL. Efficacy and safety of low-dose submicron diclofenac for the treatment of osteoarthritis pain: a 12 week, phase 3 study. *Current medical research and opinion* 2014;30: 1883-93.
40. Sandelin J, Harilainen A, Crone H, Hamberg P, Forsskahl B, Tamelander G. Local NSAID gel (eltenac) in the treatment of osteoarthritis of the knee. A double blind study comparing eltenac with oral diclofenac and placebo gel. *Scandinavian journal of rheumatology* 1997;26: 287-92.
41. Sangdee C, Teekachunhatean S, Sananpanich K, Sugandhavesa N, Chiewchantanakit S, Pojchamarnwiputh S, et al. Electroacupuncture versus diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *BMC complementary and alternative medicine* 2002;2: 3.
42. Simon LS, Grierson LM, Naseer Z, Bookman AA, Zev Shainhouse J. Efficacy and safety of topical diclofenac containing dimethyl sulfoxide (DMSO) compared with those of topical placebo, DMSO vehicle and oral diclofenac for knee osteoarthritis. *Pain* 2009;143: 238-45.
43. Dickson DJ, Hosie G, English JR. A double-blind, placebo-controlled comparison of hylan G-F 20 against diclofenac in knee osteoarthritis. *J Drug Assess* 2001;4: 161-226.
44. McKenna F, Borenstein D, Wendt H, Wallemark C, Lefkowitz JB, Geis GS. Celecoxib versus diclofenac in the management of osteoarthritis of the knee. *Scandinavian journal of rheumatology* 2001;30: 11-8.
45. da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. RETRACTED: Effectiveness of non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of pain in knee and hip osteoarthritis: a network meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2016;387: 2093-105.
46. Bocanegra TS, Weaver AL, Tindall EA, Sikes DH, Ball JA, Wallemark CB, et al. Diclofenac/misoprostol compared with diclofenac in the treatment of osteoarthritis of the knee or hip: a randomized, placebo controlled trial. *Arthrosc Osteoarthritis Study Group. The Journal of rheumatology* 1998;25: 1602-11.
47. Yocum D, Fleischmann R, Dalgin P, Caldwell J, Hall D, Roszko P. Safety and efficacy of meloxicam in the treatment of osteoarthritis: a 12-week, double-blind, multiple-dose, placebo-controlled trial. *The Meloxicam Osteoarthritis Investigators. Archives of internal medicine* 2000;160: 2947-54.
48. Davies GM, Watson DJ, Bellamy N. Comparison of the responsiveness and relative effect size of the western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index and the short-form Medical Outcomes Study Survey in a randomized, clinical trial of osteoarthritis patients. *Arthritis care and research : the official journal of the Arthritis Health Professions Association* 1999;12: 172-9.
49. Puopolo A, Boice JA, Fidelholtz JL, Littlejohn TW, Miranda P, Berrocal A, et al. A randomized placebo-controlled trial comparing the efficacy of etoricoxib 30 mg and ibuprofen 2400 mg for the treatment of patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 2007;15: 1348-56.
50. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. *Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. Archives of internal medicine* 2000;160: 1781-7.
51. Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Maldonado-Cocco J, Acevedo E, et al. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Rofecoxib Osteoarthritis Endoscopy Multinational Study Group. Arthritis and rheumatism* 2000;43: 370-7.
52. Saag K, van der Heijde D, Fisher C, Samara A, DeTora L, Bolognese J, et al. Rofecoxib, a new cyclooxygenase 2 inhibitor, shows sustained efficacy, comparable with other nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a 6-week and a 1-year trial in patients with osteoarthritis. *Osteoarthritis Studies Group. Archives of family medicine* 2000;9: 1124-34.
53. Wiesenhuber CW, Boice JA, Ko A, Sheldon EA, Murphy FT, Wittmer BA, et al. Evaluation of the comparative efficacy of etoricoxib and ibuprofen for treatment of patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Mayo Clin Proc* 2005;80: 470-9.

54. Gordo AC, Walker C, Armada B, Zhou D. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen for the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: A randomized double-blind, non-inferiority trial. *The Journal of international medical research* 2017;45: 59-74.
55. Essex MN, Behar R, O'Connell MA, Brown PB. Efficacy and tolerability of celecoxib and naproxen versus placebo in Hispanic patients with knee osteoarthritis. *International journal of general medicine* 2014;7: 227-35.
56. Hochberg MC, Fort JG, Svensson O, Hwang C, Sostek M. Fixed-dose combination of enteric-coated naproxen and immediate-release esomeprazole has comparable efficacy to celecoxib for knee osteoarthritis: two randomized trials. *Current medical research and opinion* 2011;27: 1243-53.
57. Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. Efficacy and safety of naproxinod in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis and cartilage* 2010;18: 629-39.
58. Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Duquesroix B, Frayssinet H, Beekman M. Efficacy and safety of naproxinod in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;40: 285-97.
59. Svensson O, Malmenas M, Fajutrao L, Roos EM, Lohmander LS. Greater reduction of knee than hip pain in osteoarthritis treated with naproxen, as evaluated by WOMAC and SF-36. *Annals of the rheumatic diseases* 2006;65: 781-4.
60. Baerwald C, Verdecchia P, Duquesroix B, Frayssinet H, Ferreira T. Efficacy, safety, and effects on blood pressure of naproxinod 750 mg twice daily compared with placebo and naproxen 500 mg twice daily in patients with osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, parallel-group, multicenter study. *Arthritis and rheumatism* 2010;62: 3635-44.
61. Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JJ, Zhao WW, Yu SS, Woods EM, et al. Treatment of osteoarthritis with celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc* 1999;74: 1095-105.
62. Essex MN, O'Connell M, Bhadra Brown P. Response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs in African Americans with osteoarthritis of the knee. *The Journal of international medical research* 2012;40: 2251-66.
63. Lohmander LS, McKeith D, Svensson O, Malmenas M, Bolin L, Kalla A, et al. A randomised, placebo controlled, comparative trial of the gastrointestinal safety and efficacy of AZD3582 versus naproxen in osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2005;64: 449-56.
64. Makarowski W, Zhao WW, Bevirt T, Recker DP. Efficacy and safety of the COX-2 specific inhibitor valdecoxib in the management of osteoarthritis of the hip: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparison with naproxen. *Osteoarthritis and cartilage* 2002;10: 290-6.
65. Reginster JY, Malmstrom K, Mehta A, Bergman G, Ko AT, Curtis SP, et al. Evaluation of the efficacy and safety of etoricoxib compared with naproxen in two, 138-week randomised studies of patients with osteoarthritis. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 945-51.
66. Schnitzer TJ, Kivitz AJ, Lipetz RS, Sanders N, Hee A. Comparison of the COX-inhibiting nitric oxide donator AZD3582 and rofecoxib in treating the signs and symptoms of Osteoarthritis of the knee. *Arthritis and rheumatism* 2005;53: 827-37.
67. Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. A six-week, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 1987;83: 70-3.
68. Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahan FG, Lee D, Makarowski W, et al. Comparison of the efficacy and safety of oxaprozin and nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 1995;17: 735-45.
69. Makarowski W, Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahan FG, Noveck RJ, et al. The efficacy, tolerability, and safety of 1200 mg/d of oxaprozin and 1500 mg/d of nabumetone in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 1996;18: 114-24.
70. Kivitz AJ, Greenwald MW, Cohen SB, Polis AB, Najarian DK, Dixon ME, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg versus nabumetone 1,000 mg in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *Journal of the American Geriatrics Society* 2004;52: 666-74.

71. Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: CD009865.
72. Asmus M, Essex M, Bhadra Brown P, R Mallen S. Efficacy and tolerability of celecoxib in osteoarthritis patients who previously failed naproxen and ibuprofen: Results from two trials. *International Journal of Clinical Rheumatology* 2014;9: 551-8.
73. Bingham CO, III, Sebba AI, Rubin BR, Ruoff GE, Kremer J, Bird S, et al. Efficacy and safety of etoricoxib 30 mg and celecoxib 200 mg in the treatment of osteoarthritis in two identically designed, randomized, placebo-controlled, non-inferiority studies. *Rheumatology* 2006;46: 496-507.
74. Birbara C, Ruoff G, Sheldon E, Valenzuela C, Rodgers A, Petruschke RA, et al. Efficacy and safety of rofecoxib 12.5 mg and celecoxib 200 mg in two similarly designed osteoarthritis studies. *Current medical research and opinion* 2006;22: 199-210.
75. Boswell DJ, Ostergaard K, Philipson RS, Hodge RA, Blum D, Brown JC, et al. Evaluation of GW406381 for treatment of osteoarthritis of the knee: two randomized, controlled studies. *Medscape journal of medicine* 2008;10: 259.
76. Clegg DO, Reda DJ, Harris CL, Klein MA, O'Dell JR, Hooper MM, et al. Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. *The New England journal of medicine* 2006;354: 795-808.
77. Conaghan PG, Dickson J, Bolten W, Cevc G, Rother M. A multicentre, randomized, placebo- and active-controlled trial comparing the efficacy and safety of topical ketoprofen in Transfersome gel (IDEA-033) with ketoprofen-free vehicle (TDT 064) and oral celecoxib for knee pain associated with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52: 1303-12.
78. DeLemos BP, Xiang J, Benson C, Gana TJ, Pascual ML, Rosanna R, et al. Tramadol hydrochloride extended-release once-daily in the treatment of osteoarthritis of the knee and/or hip: a double-blind, randomized, dose-ranging trial. *Am J Ther* 2011;18: 216-26.
79. Fleischmann R, Sheldon E, Maldonado-Cocco J, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Lumiracoxib is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a prospective randomized 13-week study versus placebo and celecoxib. *Clinical rheumatology* 2006;25: 42-53.
80. Gibofsky A, Williams GW, McKenna F, Fort JG. Comparing the efficacy of cyclooxygenase 2-specific inhibitors in treating osteoarthritis: appropriate trial design considerations and results of a randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2003;48: 3102-11.
81. Kivitz AJ, Moskowitz RW, Woods E, Hubbard RC, Verburg KM, Lefkowitz JB, et al. Comparative efficacy and safety of celecoxib and naproxen in the treatment of osteoarthritis of the hip. *The Journal of international medical research* 2001;29: 467-79.
82. Lehmann R, Brzosko M, Kopsa P, Nischik R, Kreisse A, Thurston H, et al. Efficacy and tolerability of lumiracoxib 100 mg once daily in knee osteoarthritis: a 13-week, randomized, double-blind study vs. placebo and celecoxib. *Current medical research and opinion* 2005;21: 517-26.
83. Rother M, Lavins BJ, Kneer W, Lehnhardt K, Seidel EJ, Mazgareanu S. Efficacy and safety of epicutaneous ketoprofen in Transfersome (IDEA-033) versus oral celecoxib and placebo in osteoarthritis of the knee: multicentre randomised controlled trial. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 1178-83.
84. Schnitzer TJ, Dattani ID, Seriola B, Schneider H, Moore A, Tseng L, et al. A 13-week, multicenter, randomized, double-blind study of lumiracoxib in hip osteoarthritis. *Clinical rheumatology* 2011;30: 1433-46.
85. Sheldon E, Beaulieu A, Paster Z, Dutta D, Yu S, Sloan VS. Efficacy and tolerability of lumiracoxib in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13-week, randomized, double-blind comparison with celecoxib and placebo. *Clinical therapeutics* 2005;27: 64-77.
86. Smugar SS, Schnitzer TJ, Weaver AL, Rubin BR, Polis AB, Tershakovec AM. Rofecoxib 12.5 mg, rofecoxib 25 mg, and celecoxib 200 mg in the treatment of symptomatic osteoarthritis: results of two similarly designed studies. *Current medical research and opinion* 2006;22: 1353-67.
87. Tannenbaum H, Berenbaum F, Reginster JY, Zacher J, Robinson J, Poor G, et al. Lumiracoxib is effective in the treatment of osteoarthritis of the knee: a 13 week, randomised, double blind study versus placebo and celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases* 2004;63: 1419-26.

88. Williams GW, Ettliger RE, Ruderman EM, Hubbard RC, Lonien ME, Yu SS, et al. Treatment of osteoarthritis with a once-daily dosing regimen of celecoxib: a randomized, controlled trial. *Journal of clinical rheumatology : practical reports on rheumatic & musculoskeletal diseases* 2000;6: 65-74.
89. Williams GW, Hubbard RC, Yu SS, Zhao W, Geis GS. Comparison of once-daily and twice-daily administration of celecoxib for the treatment of osteoarthritis of the knee. *Clinical therapeutics* 2001;23: 213-27.
90. Essex MN, O'Connell MA, Behar R, Bao W. Efficacy and safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in Asian patients with knee osteoarthritis: summary of a randomized, placebo-controlled study. *International journal of rheumatic diseases* 2016;19: 262-70.
91. Lee M, Yoo J, Kim JG, Kyung HS, Bin SI, Kang SB, et al. A Randomized, Multicenter, Phase III Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Polmacoxib Compared with Celecoxib and Placebo for Patients with Osteoarthritis. *Clinics in orthopedic surgery* 2017;9: 439-57.
92. Gottesdiener K, Schnitzer T, Fisher C, Bockow B, Markenson J, Ko A, et al. Results of a randomized, dose-ranging trial of etoricoxib in patients with osteoarthritis. *Rheumatology (Oxford, England)* 2002;41: 1052-61.
93. Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembock B, Poor G, Beaulieu A, et al. Efficacy and tolerability profile of etoricoxib in patients with osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo and active-comparator controlled 12-week efficacy trial. *Current medical research and opinion* 2002;18: 49-58.
94. Dahlberg LE, Holme I, Hoyer K, Ringertz B. A randomized, multicentre, double-blind, parallel-group study to assess the adverse event-related discontinuation rate with celecoxib and diclofenac in elderly patients with osteoarthritis. *Scandinavian journal of rheumatology* 2009;38: 133-43.
95. Emery P, Koncz T, Pan S, Lowry S. Analgesic effectiveness of celecoxib and diclofenac in patients with osteoarthritis of the hip requiring joint replacement surgery: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, double-dummy, noninferiority study. *Clinical therapeutics* 2008;30: 70-83.
96. Essex MN, Bhadra P, Sands GH. Efficacy and tolerability of celecoxib versus naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, double-dummy trial. *The Journal of international medical research* 2012;40: 1357-70.
97. Sowers JR, White WB, Pitt B, Whelton A, Simon LS, Winer N, et al. The Effects of cyclooxygenase-2 inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory therapy on 24-hour blood pressure in patients with hypertension, osteoarthritis, and type 2 diabetes mellitus. *Archives of internal medicine* 2005;165: 161-8.
98. Enthoven WT, Roelofs PD, Deyo RA, van Tulder MW, Koes BW. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for chronic low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;2: CD012087.
99. Birbara CA, Puopolo AD, Munoz DR, Sheldon EA, Mangione A, Bohidar NR, et al. Treatment of chronic low back pain with etoricoxib, a new cyclo-oxygenase-2 selective inhibitor: improvement in pain and disability--a randomized, placebo-controlled, 3-month trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2003;4: 307-15.
100. Coats TL, Borenstein DG, Nangia NK, Brown MT. Effects of valdecoxib in the treatment of chronic low back pain: results of a randomized, placebo-controlled trial. *Clinical therapeutics* 2004;26: 1249-60.
101. Allegrini A, Nuzzo L, Pavone D, Tavella-Scaringi A, Giangreco D, Bucci M, et al. Efficacy and safety of piroxicam patch versus piroxicam cream in patients with lumbar osteoarthritis. A randomized, placebo-controlled study. *Arzneimittel-Forschung* 2009;59: 403-9.
102. Berry H, Bloom B, Hamilton EB, Swinson DR. Naproxen sodium, diflunisal, and placebo in the treatment of chronic back pain. *Annals of the rheumatic diseases* 1982;41: 129-32.
103. Katz N, Borenstein DG, Birbara C, Bramson C, Nemeth MA, Smith MD, et al. Efficacy and safety of tanezumab in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2011;152: 2248-58.
104. Kivitz AJ, Gimbel JS, Bramson C, Nemeth MA, Keller DS, Brown MT, et al. Efficacy and safety of tanezumab versus naproxen in the treatment of chronic low back pain. *Pain* 2013;154: 1009-21.



105. Rasmussen-Barr E, Held U, Grooten WJ, Roelofs PD, Koes BW, van Tulder MW, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for sciatica. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;10: Cd012382.
106. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, McNicol ED, Bell RF, Carr DB, et al. Oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for cancer pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;7: Cd012638.
107. Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of internal medicine* 2019.
108. Chappell AS, Ossanna MJ, Liu-Seifert H, Iyengar S, Skljarevski V, Li LC, et al. Duloxetine, a centrally acting analgesic, in the treatment of patients with osteoarthritis knee pain: a 13-week, randomized, placebo-controlled trial. *Pain* 2009;146: 253-60.
109. Chappell AS, Desai D, Liu-Seifert H, Zhang S, Skljarevski V, Belenkov Y, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of the efficacy and safety of duloxetine for the treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the knee. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2011;11: 33-41.
110. Frakes EP, Risser RC, Ball TD, Hochberg MC, Wohlreich MM. Duloxetine added to oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for treatment of knee pain due to osteoarthritis: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2011;27: 2361-72.
111. Uchio Y, Enomoto H, Alev L, Kato Y, Ishihara H, Tsuji T, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled Phase III trial of duloxetine in Japanese patients with knee pain due to osteoarthritis. *Journal of pain research* 2018;11: 809-21.
112. Wang G, Bi L, Li X, Li Z, Zhao D, Chen J, et al. Efficacy and safety of duloxetine in Chinese patients with chronic pain due to osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Osteoarthritis and cartilage* 2017;25: 832-8.
113. van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family practice* 2017;34: 138-46.
114. Goldman RH, Stason WB, Park SK, Kim R, Mudgal S, Davis RB, et al. Low-dose amitriptyline for treatment of persistent arm pain due to repetitive use. *Pain* 2010;149: 117-23.
115. Urquhart DM, Hoving JL, Assendelft WW, Roland M, van Tulder MW. Antidepressants for non-specific low back pain. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008: Cd001703.
116. Atkinson JH, Slater MA, Wahlgren DR, Williams RA, Zisook S, Pruitt SD, et al. Effects of noradrenergic and serotonergic antidepressants on chronic low back pain intensity. *Pain* 1999;83: 137-45.
117. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Wallace MS, Zisook S, Abramson I, et al. Efficacy of noradrenergic and serotonergic antidepressants in chronic back pain: a preliminary concentration-controlled trial. *Journal of clinical psychopharmacology* 2007;27: 135-42.
118. Dickens C, Jayson M, Sutton C, Creed F. The relationship between pain and depression in a trial using paroxetine in sufferers of chronic low back pain. *Psychosomatics* 2000;41: 490-9.
119. Goodkin K, Gullion CM, Agras WS. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of trazodone hydrochloride in chronic low back pain syndrome. *Journal of clinical psychopharmacology* 1990;10: 269-78.
120. Jenkins DG, Ebbutt AF, Evans CD. Tofranil in the treatment of low back pain. *The Journal of international medical research* 1976;4: 28-40.
121. Katz J, Pennella-Vaughan J, Hetzel RD, Kanazi GE, Dworkin RH. A randomized, placebo-controlled trial of bupropion sustained release in chronic low back pain. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005;6: 656-61.
122. Skljarevski V, Ossanna M, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell A, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized trial of duloxetine versus placebo in the management of chronic low back pain. *European journal of neurology* 2009;16: 1041-8.

123. Skljarevski V, Zhang S, Desaiah D, Alaka KJ, Palacios S, Miazgowski T, et al. Duloxetine versus placebo in patients with chronic low back pain: a 12-week, fixed-dose, randomized, double-blind trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11: 1282-90.
124. Skljarevski V, Desaiah D, Liu-Seifert H, Zhang Q, Chappell AS, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine in patients with chronic low back pain. *Spine* 2010;35: E578-85.
125. Konno S, Oda N, Ochiai T, Alev L. Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Phase III Trial of Duloxetine Monotherapy in Japanese Patients With Chronic Low Back Pain. *Spine* 2016;41: 1709-17.
126. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, AlAmri R, Kamath S, Thabane L, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS medicine* 2017;14: e1002369.
127. Atkinson JH, Slater MA, Capparelli EV, Patel SM, Wolfson T, Gamst A, et al. A randomized controlled trial of gabapentin for chronic low back pain with and without a radiating component. *Pain* 2016;157: 1499-507.
128. McCleane GJ. Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. *The Pain Clinic* 2000;12: 81-5.
129. McCleane GJ. Does gabapentin have an analgesic effect on background, movement and referred pain? A randomised, double-blind, placebo controlled study. *The Pain Clinic* 2001;13: 103-7.
130. Maarrawi J, Abdel Hay J, Kobaiter-Maarrawi S, Tabet P, Peyron R, Garcia-Larrea L. Randomized double-blind controlled study of bedtime low-dose amitriptyline in chronic neck pain. *European journal of pain* 2018;22: 1180-7.
131. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD008242.
132. Anon. A placebo-controlled trial of pregabalin and amitriptyline for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. *Docstoccom* (accessed 1 September 2012) (date of publication unknown) 2000.
133. Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96: 365-73.
134. Kautio A-L, Haanpää M, Saarto T, Kalso E. Amitriptyline in the Treatment of Chemotherapy-Induced Neuropathic Symptoms. *Journal of Pain and Symptom Management* 2008;35: 31-9.
135. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36: 27-36.
136. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Pain* 1988;38: 1427-.
137. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2007;88: 1547-60.
138. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. *Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. Jama* 1998;280: 1590-5.
139. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *The Clinical journal of pain* 1997;13: 313-23.
140. Dinat N, Marinda E, Moch S, Rice AS, Kamerman PR. Randomized, Double-Blind, Crossover Trial of Amitriptyline for Analgesia in Painful HIV-Associated Sensory Neuropathy. *PloS one* 2015;10: e0126297.
141. Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD011209.
142. Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD007115.

143. Arnold LM, Lu Y, Crofford LJ, Wohlreich M, Detke MJ, Iyengar S, et al. A double-blind, multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder. *2004*;50: 2974-84.
144. Arnold LM, Rosen A, Pritchett YL, D'Souza DN, Goldstein DJ, Iyengar S, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine in the treatment of women with fibromyalgia with or without major depressive disorder. *Pain* 2005;119: 5-15.
145. ARNOLD LM, CLAUW D, WANG F, AHL J, GAYNOR PJ, WOHLREICH MM. Flexible Dosed Duloxetine in the Treatment of Fibromyalgia: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. *2010*;37: 2578-86.
146. Arnold LM, Zhang S, Pangallo BA. Efficacy and safety of duloxetine 30 mg/d in patients with fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Clinical journal of pain* 2012;28: 775-81.
147. Brecht S, Courtecuisse C, Debieuvre C, Croenlein J, Desaiyah D, Raskin J, et al. Efficacy and safety of duloxetine 60 mg once daily in the treatment of pain in patients with major depressive disorder and at least moderate pain of unknown etiology: a randomized controlled trial. *The Journal of clinical psychiatry* 2007;68: 1707-16.
148. Chappell AS, Bradley LA, Wiltse C, Detke MJ, D'Souza DN, Spaeth M. A six-month double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of duloxetine for the treatment of fibromyalgia. *International journal of general medicine* 2008;1: 91-102.
149. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chinese medical journal* 2010;123: 3184-92.
150. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Hann D, et al. Duloxetine versus placebo in the treatment of major depressive disorder and associated painful physical symptoms: a replication study. *Current medical research and opinion* 2011;27: 1859-67.
151. Gaynor PJ, Gopal M, Zheng W, Martinez JM, Robinson MJ, Marangell LB. A randomized placebo-controlled trial of duloxetine in patients with major depressive disorder and associated painful physical symptoms. *Current medical research and opinion* 2011;27: 1849-58.
152. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116: 109-18.
153. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain medicine* 2005;6: 346-56.
154. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, et al. Efficacy and safety of the alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012;153: 862-8.
155. Russell IJ, Mease PJ, Smith TR, Kajdasz DK, Wohlreich MM, Detke MJ, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia in patients with or without major depressive disorder: Results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain* 2008;136: 432-44.
156. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tolle T, Bouhassira D, et al. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study"--a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154: 2616-25.
157. Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, et al. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2011;152: 267-73.
158. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology* 2006;67: 1411-20.
159. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a randomized controlled trial in Japan. *Journal of diabetes investigation* 2011;2: 132-9.

160. Gao Y, Guo X, Han P, Li Q, Yang G, Qu S, et al. Treatment of patients with diabetic peripheral neuropathic pain in China: a double-blind randomised trial of duloxetine vs. placebo. *International journal of clinical practice* 2015;69: 957-66.
161. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD011091.
162. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* 2004;110: 697-706.
163. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes care* 2011;34: 818-22.
164. Derry S, Bell RF, Straube S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Pregabalin for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;1: CD007076.
165. Anon. 1008-030. unpublished 2004.
166. Anon. 1008-040. unpublished 2004.
167. Anon. A randomized double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. A0081071. PhRMA Clinical Study Synopsis 19 December 2007 2007.
168. Anon. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multicenter trial of pregabalin versus placebo in the treatment of neuropathic pain associated with HIV neuropathy. unpublished 2014.
169. Anon. A randomized double blind placebo controlled parallel group study of the efficacy and safety of pregabalin (BID) in subjects with post-traumatic peripheral neuropathic pain. unpublished 2016.
170. Anon. A randomized, double blind, placebo controlled, 2-way crossover methodology study designed to assess the reproducibility and sensitivity of quantitative sensory testing (QST) in patients with neuropathic pain treated with pregabalin vs placebo. unpublished 2010.
171. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurology* 2008;8: 33.
172. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, et al. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord injury. *Neurology* 2013;80: 533-9.
173. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60: 1274-83.
174. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115: 254-63.
175. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China. *Clinical therapeutics* 2011;33: 159-66.
176. Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Brosen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156: 958-66.
177. Huffman C, Stacey BR, Tuchman M, Burbridge C, Li C, Parsons B, et al. Efficacy and Safety of Pregabalin in the Treatment of Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy and Pain on Walking. *The Clinical journal of pain* 2015;31: 946-58.
178. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152: 1018-23.
179. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63: 2104-10.

180. Liu Q, Chen H, Xi L, Hong Z, He L, Fu Y, et al. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Pregabalin for Postherpetic Neuralgia in a Population of Chinese Patients. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2017;17: 62-9.
181. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, et al. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clinical therapeutics* 2010;32: 2370-85.
182. Mu Y, Liu X, Li Q, Chen K, Liu Y, Lv X, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial. *Journal of diabetes* 2018;10: 256-65.
183. Anon. A phase 2 study of the effects of LY545694, an iGluR5 antagonist, in the treatment of subjects with painful diabetic neuropathy. unpublished 2008.
184. Ogawa S, Suzuki M, Arakawa A, Araki S, Yoshiyama T. Evaluation of the efficacy and safety of pregabalin in the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, doubleblind, multicenter, placebo-controlled study. *Journal of Japan Society of Pain Clinicians* 2010;17: 141-52.
185. Raskin P, Huffman C, Yurkewicz L, Pauer L, Scavone JM, Yang R, et al. Pregabalin in Patients With Painful Diabetic Peripheral Neuropathy Using an NSAID for Other Pain Conditions: A Double-Blind Crossover Study. *The Clinical journal of pain* 2016;32: 203-10.
186. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, et al. A randomized, controlled trial of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2013;13: 485-96.
187. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, Lamoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2005;6: 253-60.
188. Rosenstock J, Tuchman M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110: 628-38.
189. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109: 26-35.
190. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, et al. Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: a 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association* 2011;28: 109-16.
191. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67: 1792-800.
192. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De Cruz E, Glue P, et al. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74: 413-20.
193. Smith T, DiBernardo A, Shi Y, Todd MJ, Brashear HR, Ford LM. Efficacy and safety of carisbamate in patients with diabetic neuropathy or postherpetic neuralgia: results from 3 randomized, double-blind placebo-controlled trials. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain* 2014;14: 332-42.
194. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo-controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2008;9: 1006-17.
195. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *European journal of pain* 2008;12: 203-13.

196. van Seventer R, Feister HA, Young JP, Jr., Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Current medical research and opinion* 2006;22: 375-84.
197. van Seventer R, Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, et al. Pregabalin in the treatment of post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *European journal of neurology* 2010;17: 1082-9.
198. Vinik A, Rosenstock J, Sharma U, Feins K, Hsu C, Merante D. Efficacy and safety of mirogabalin (DS-5565) for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo- and active comparator-controlled, adaptive proof-of-concept phase 2 study. *Diabetes care* 2014;37: 3253-61.
199. Ziegler D, Duan WR, An G, Thomas JW, Nothaft W. A randomized double-blind, placebo-, and active-controlled study of T-type calcium channel blocker ABT-639 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2015;156: 2013-20.
200. Markman J, Resnick M, Greenberg S, Katz N, Yang R, Scavone J, et al. Efficacy of pregabalin in post-traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 3 trial. *Journal of neurology* 2018;265: 2815-24.
201. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice AS, Tolle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;6: CD007938.
202. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Jama* 1998;280: 1831-6.
203. Backonja MM, Canafax DM, Cundy KC. Efficacy of Gabapentin Enacarbil vs Placebo in Patients with Postherpetic Neuralgia and a Pharmacokinetic Comparison with Oral Gabapentin. *Pain medicine* 2011;12: 1098-108.
204. 945-1008 C. A 15 week, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, multi-center study of Neurontin (gabapentin) for efficacy and quality of life in patients with painful diabetic peripheral neuropathy. . unpublished 2005.
205. 945-224 C. A double-blind placebo-controlled trial with 3 doses of gabapentin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. unpublished 1999.
206. Gong ZY, Ye TH, Hao RR, Shi YX, Xiong LZ, Wang QS, et al. The efficacy and safety of gabapentin in postherpetic neuralgia. *Chinese Journal of Pain Medicine* 2008;2.
207. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, et al. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *The Clinical journal of pain* 2009;25: 185-92.
208. Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *The American journal of medicine* 2000;108: 689.
209. Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94: 215-24.
210. Sandercock D, Cramer M, Biton V, Cowles VE. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Diabetes research and clinical practice* 2012;97: 438-45.
211. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M. Gastroretentive gabapentin (G-GR) formulation reduces intensity of pain associated with postherpetic neuralgia (PHN). *The Clinical journal of pain* 2013;29: 281-8.
212. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557-66.
213. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Clinical drug investigation* 2010;30: 765-76.
214. Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with

- neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2013;14: 590-603.
215. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Kalso EA. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD005451.
216. Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. 1966;29: 265-7.
217. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia: Use and Side Effects. *JAMA Neurology* 1968;19: 129-36.
218. Lechin F, van der Dijs B, Lechin ME, Amat J, Lechin AE, Cabrera A, et al. Pimozide Therapy for Trigeminal Neuralgia. *JAMA Neurology* 1989;46: 960-3.
219. NICOL CF. A FOUR YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF TEGRETOL(r)IN FACIAL PAIN. 1969;9: 54-7.
220. Rull JA, Quibrera R, Gonzalez-Millan H, Lozano Castaneda O. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol): double blind crossover trial. *Diabetologia* 1969;5: 215-8.
221. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1974;48: 869-72.
222. Huang R, Jiang L, Cao Y, Liu H, Ping M, Li W, et al. Comparative Efficacy of Therapeutics for Chronic Cancer Pain: A Bayesian Network Meta-Analysis. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology* 2019: JCO1801567.
223. Derry S, Conaghan P, Da Silva JA, Wiffen PJ, Moore RA. Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2016;4: CD007400.
224. 102-93-1. A double-blind, multi-centred, randomized, placebo-controlled, four-way parallel, clinical trial designed to confirm the safety and efficacy of PENNSAID™ in the treatment of osteoarthritic knee. Data supplied by Nuvo.
225. Altman RD, Dreiser RL, Fisher CL, Chase WF, Dreher DS, Zacher J. Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *The Journal of rheumatology* 2009;36: 1991-9.
226. Baer PA, Thomas LM, Shainhouse Z. Treatment of osteoarthritis of the knee with a topical diclofenac solution: a randomised controlled, 6-week trial [ISRCTN53366886]. *BMC musculoskeletal disorders* 2005;6: 44.
227. Baraf HS, Gloth FM, Barthel HR, Gold MS, Altman RD. Safety and efficacy of topical diclofenac sodium gel for knee osteoarthritis in elderly and younger patients: pooled data from three randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled, multicentre trials. *Drugs & aging* 2011;28: 27-40.
228. Bookman AA, Williams KS, Shainhouse JZ. Effect of a topical diclofenac solution for relieving symptoms of primary osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2004;171: 333-8.
229. Bruhlmann P, Michel BA. Topical diclofenac patch in patients with knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *Clinical and experimental rheumatology* 2003;21: 193-8.
230. Dreiser RL, Tisne-Camus M. DHEP plasters as a topical treatment of knee osteoarthritis--a double-blind placebo-controlled study. *Drugs under experimental and clinical research* 1993;19: 117-23.
231. Galeazzi M, Marcolongo R. A placebo-controlled study of the efficacy and tolerability of a nonsteroidal anti-inflammatory drug, DHEP plaster, in inflammatory peri- and extra-articular rheumatological diseases. *Drugs under experimental and clinical research* 1993;19: 107-15.
232. Grace D, Rogers J, Skeith K, Anderson K. Topical diclofenac versus placebo: a double blind, randomized clinical trial in patients with osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 1999;26: 2659-63.
233. Niethard FU, Gold MS, Solomon GS, Liu JM, Unkauf M, Albrecht HH, et al. Efficacy of topical diclofenac diethylamine gel in osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 2005;32: 2384-92.

234. Roth S, Willoughby DA, Maddin S, Vanzielegem M, Fraser R. A controlled clinical investigation of 3% diclofenac/2.5% sodium hyaluronate topical gel in the treatment of uncontrolled pain in chronic oral NSAID users with osteoarthritis. Round table series - royal society of medicine 1995; 132-7.
235. Roth SH, Shainhouse JZ. Efficacy and safety of a topical diclofenac solution (pennsaid) in the treatment of primary osteoarthritis of the knee: a randomized, double-blind, vehicle-controlled clinical trial. Archives of internal medicine 2004;164: 2017-23.
236. Kneer W, Rother M, Mazgareanu S, Seidel EJ. A 12-week randomized study of topical therapy with three dosages of ketoprofen in Transfersome(R) gel (IDEA-033) compared with the ketoprofen-free vehicle (TDT 064), in patients with osteoarthritis of the knee. Journal of pain research 2013;6: 743-53.
237. Rother M, Conaghan PG. A randomized, double-blind, phase III trial in moderate osteoarthritis knee pain comparing topical ketoprofen gel with ketoprofen-free gel. The Journal of rheumatology 2013;40: 1742-8.
238. Gui L, Pellacci F, Ghirardini G. Use of ibuprofen cream in ambulatory orthopedic patients. Double-blind comparison with placebo. Clinica terapeutica 1982;101: 363-9.
239. Rose W, Manz G, Lemmel EM. Topical Application of Piroxicam-Gel in the Treatment of Activated Gonarthrosis. Munchener medizinische wochenschrift (1950) 1991;133: 562-6.
240. van Haselen RA, Fisher PA. A randomized controlled trial comparing topical piroxicam gel with a homeopathic gel in osteoarthritis of the knee. Rheumatology (Oxford, England) 2000;39: 714-9.
241. Varadi G, Zhu Z, Blattler T, Hosle M, Loher A, Pokorny R, et al. Randomized clinical trial evaluating transdermal Ibuprofen for moderate to severe knee osteoarthritis. Pain physician 2013;16: E749-62.
242. Dickson DJ. A double-blind evaluation of topical piroxicam gel with oral ibuprofen in osteoarthritis of the knee. Current therapeutic research 1991;49: 199-07.
243. Tugwell PS, Wells GA, Shainhouse JZ. Equivalence study of a topical diclofenac solution (pennsaid) compared with oral diclofenac in symptomatic treatment of osteoarthritis of the knee: a randomized controlled trial. The Journal of rheumatology 2004;31: 2002-12.
244. Zacher J, Burger KJ, Farber L, Grave M, Abberger H, Bertsch K. Topical diclofenac versus oral ibuprofen: a double blind, randomized clinical trial to demonstrate efficacy and tolerability in patients with activated osteoarthritis of the finger joints (Heberden and/or Bouchard arthritis). Aktuelle rheumatologie 2001;26: 7-14.
245. McCleane G. The addition of piroxicam to topically applied glyceryl trinitrate enhances its analgesic effect in musculoskeletal pain: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. Pain clinic 2000;12: 113-6.
246. Widrig R, Suter A, Saller R, Melzer J. Choosing between NSAID and arnica for topical treatment of hand osteoarthritis in a randomised, double-blind study. Rheumatology international 2007;27: 585-91.
247. Brien S, Prescott P, Bashir N, Lewith H, Lewith G. Systematic review of the nutritional supplements dimethyl sulfoxide (DMSO) and methylsulfonylmethane (MSM) in the treatment of osteoarthritis. Osteoarthritis and cartilage 2008;16: 1277-88.
248. Vuopala U, Isomaki H, Kaipainen WJ. Dimethyl sulfoxide (DMSO) ointment in the treatment of rheumatoid arthritis. A double blind study. Acta rheumatologica Scandinavica 1969;15: 139-44.
249. Eberhardt R ZT, Hofmann R. DMSO bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose. Eine doppeblinde, plazebokontrollierte Phase III Studie. Fortschr Med 1995: 446-50.
250. Koenen NJ HR, Bia P, Rose P. Perkutane therapie bei aktivierter Gonarthrose. Munch Med Wochenschr 1996;138: 534-8.
251. 108-97. A double-blinded, placebo-controlled, four-way parallel, clinical trial to evaluate the safety and efficacy of PENNSAID™ treatment of the osteoarthritic hand. Data supplied by Nuvo.
252. Derry S, Rice AS, Cole P, Tan T, Moore RA. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2017;1: CD007393.



253. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Jr., Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *The Lancet Neurology* 2008;7: 1106-12.
254. Irving GA, Backonja MM, Dunteman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain medicine* 2011;12: 99-109.
255. Webster LR, Tark M, Rauck R, Tobias JK, Vanhove GF. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol* 2010;10: 92.
256. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *The journal of pain : official journal of the American Pain Society* 2010;11: 972-82.
257. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, et al. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)* 2012;59: 126-33.
258. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70: 2305-13.
259. Astellas PharmaEurope BV. A Phase III, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multicenter Study Evaluating the Efficacy and Safety of QUTENZA® in Subjects with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy (Clinical Study Results). [Www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/compoundresults.aspx?PC=19](http://www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/compoundresults.aspx?PC=19) 2014.
260. Bischoff JM, Ringsted TK, Petersen M, Sommer C, Uceyler N, Werner MU. A capsaicin (8%) patch in the treatment of severe persistent inguinal postherniorrhaphy pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PloS one* 2014;9: e109144.
261. Palladini M, Boesl I, Koenig S, Buchheister B, Attal N. Lidocaine medicated plaster, an additional potential treatment option for localized post-surgical neuropathic pain: efficacy and safety results of a randomized, placebo-controlled trial. *Current medical research and opinion* 2019;35: 757-66.
262. Bannuru RR, Osani MC, Al-Eid F, Wang C. Efficacy of curcumin and Boswellia for knee osteoarthritis: Systematic review and meta-analysis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2018;48: 416-29.
263. Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtchyan N, Minasyan N, Gasparyan S, Sargsyan A, et al. Efficacy and safety of curcumin and its combination with boswellic acid in osteoarthritis: a comparative, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *BMC complementary and alternative medicine* 2018;18: 7.
264. Madhu K, Chanda K, Saji MJ. Safety and efficacy of Curcuma longa extract in the treatment of painful knee osteoarthritis: a randomized placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2013;21: 129-36.
265. Moharamzad Y, Panahi Y, Rahimnia AR, Beiraghdar F. Clinical efficacy of curcumin in knee osteoarthritis: a double-blind randomized clinical trial. *Baqiyatallah Medical Sciences University* 2011.
266. Nakagawa Y, Mukai S, Yamada S, Matsuoka M, Tarumi E, Hashimoto T, et al. Short-term effects of highly-bioavailable curcumin for treating knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled prospective study. *Journal of orthopaedic science : official journal of the Japanese Orthopaedic Association* 2014;19: 933-9.
267. Panahi Y, Rahimnia AR, Sharafi M, Alishiri G, Saburi A, Sahebkar A. Curcuminoid treatment for knee osteoarthritis: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Phytotherapy research : PTR* 2014;28: 1625-31.
268. Srivastava S, Saksena AK, Khattri S, Kumar S, Dagur RS. Curcuma longa extract reduces inflammatory and oxidative stress biomarkers in osteoarthritis of knee: a four-month, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Inflammopharmacology* 2016;24: 377-88.

269. Kuptniratsaikul V, Thanakhumtorn S, Chinswangwatanakul P, Wattanamongkonsil L, Thamlikitkul V. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts in patients with knee osteoarthritis. *Journal of alternative and complementary medicine (New York, NY)* 2009;15: 891-7.
270. Kuptniratsaikul V, Dajpratham P, Taechaarpornkul W, Buntragulpoontawee M, Lukkanapichonchut P, Chootip C, et al. Efficacy and safety of *Curcuma domestica* extracts compared with ibuprofen in patients with knee osteoarthritis: a multicenter study. *Clinical interventions in aging* 2014;9: 451-8.
271. Kizhakkedath R. Clinical evaluation of a formulation containing *Curcuma longa* and *Boswellia serrata* extracts in the management of knee osteoarthritis. *Molecular medicine reports* 2013;8: 1542-8.
272. Asadi S, Gholami MS, Siassi F, Qorbani M, Khamoshian K, Sotoudeh G. Nano curcumin supplementation reduced the severity of diabetic sensorimotor polyneuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized double-blind placebo- controlled clinical trial. *Complementary therapies in medicine* 2019;43: 253-60.
273. Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of orthopaedic surgery and research* 2018;13: 170.
274. Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 51-9.
275. Hout JB, McMillan R, Wein C, Paget-Dellio SD. Effect of glucosamine hydrochloride in the treatment of pain of osteoarthritis of the knee. *The Journal of rheumatology* 1999;26: 2423-30.
276. Reginster JY, Deroisy R, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet (London, England)* 2001;357: 251-6.
277. Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacovelli G, Rovati LC. Glucosamine sulfate use and delay of progression of knee osteoarthritis: a 3-year, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Archives of internal medicine* 2002;162: 2113-23.
278. Braham R, Dawson B, Goodman C. The effect of glucosamine supplementation on people experiencing regular knee pain. *British journal of sports medicine* 2003;37: 45-9; discussion 9.
279. McAlindon T, Formica M, LaValley M, Lehmer M, Kabbara K. Effectiveness of glucosamine for symptoms of knee osteoarthritis: results from an internet-based randomized double-blind controlled trial. *The American journal of medicine* 2004;117: 643-9.
280. Cibere J, Kopec JA, Thorne A, Singer J, Canvin J, Robinson DB, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled glucosamine discontinuation trial in knee osteoarthritis. *Arthritis and rheumatism* 2004;51: 738-45.
281. Usha PR, Naidu MU. Randomised, Double-Blind, Parallel, Placebo-Controlled Study of Oral Glucosamine, Methylsulfonylmethane and their Combination in Osteoarthritis. *Clinical drug investigation* 2004;24: 353-63.
282. Rozendaal RM, Koes BW, van Osch GJ, Uitterlinden EJ, Garling EH, Willemsen SP, et al. Effect of glucosamine sulfate on hip osteoarthritis: a randomized trial. *Annals of internal medicine* 2008;148: 268-77.
283. Giordano N, Fioravanti A, Papakostas P, Montella A, Giorgi G, Nuti R. The efficacy and tolerability of glucosamine sulfate in the treatment of knee osteoarthritis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current therapeutic research, clinical and experimental* 2009;70: 185-96.
284. Fransen M, Agalotiis M, Nairn L, Votrubec M, Bridgett L, Su S, et al. Glucosamine and chondroitin for knee osteoarthritis: a double-blind randomised placebo-controlled clinical trial evaluating single and combination regimens. *Annals of the rheumatic diseases* 2015;74: 851-8.
285. Kwoh CK, Roemer FW, Hannon MJ, Moore CE, Jakicic JM, Guermazi A, et al. Effect of oral glucosamine on joint structure in individuals with chronic knee pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2014;66: 930-9.

286. Sawitzke AD, Shi H, Finco MF, Dunlop DD, Harris CL, Singer NG, et al. Clinical efficacy and safety of glucosamine, chondroitin sulphate, their combination, celecoxib or placebo taken to treat osteoarthritis of the knee: 2-year results from GAIT. *Annals of the rheumatic diseases* 2010;69: 1459-64.
287. Muller-Fassbender H, Bach GL, Haase W, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate compared to ibuprofen in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 61-9.
288. Qiu GX, Gao SN, Giacovelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittel-Forschung* 1998;48: 469-74.
289. Rovati LC. The clinical profile of glucosamine sulfate as a selective symptom modifying drug in osteoarthritis: current data and perspectives. *Osteoarthritis and cartilage* 1997;5: 72.
290. Lopes Vaz A. Double-blind clinical evaluation of the relative efficacy of ibuprofen and glucosamine sulphate in the management of osteoarthrosis of the knee in out-patients. *Current medical research and opinion* 1982;8: 145-9.
291. Chopra A, Saluja M, Tillu G, Sarmukkaddam S, Venugopalan A, Narsimulu G, et al. Ayurvedic medicine offers a good alternative to glucosamine and celecoxib in the treatment of symptomatic knee osteoarthritis: a randomized, double-blind, controlled equivalence drug trial. *Rheumatology (Oxford, England)* 2013;52: 1408-17.
292. Sodha R, Sivanadarajah N, Alam M. The use of glucosamine for chronic low back pain: a systematic review of randomised control trials. *BMJ open* 2013;3.
293. Wilkens P, Scheel IB, Grundnes O, Hellum C, Storheim K. Effect of glucosamine on pain-related disability in patients with chronic low back pain and degenerative lumbar osteoarthritis: a randomized controlled trial. *Jama* 2010;304: 45-52.
294. Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (SYSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 31-6.
295. Bourgeois P, Chales G, Dehais J, Delcambre B, Kuntz JL, Rozenberg S. Efficacy and tolerability of chondroitin sulfate 1200 mg/day vs chondroitin sulfate 3 x 400 mg/day vs placebo. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 25-30.
296. Uebelhart D, Thonar EJ, Delmas PD, Chantraine A, Vignon E. Effects of oral chondroitin sulfate on the progression of knee osteoarthritis: a pilot study. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 39-46.
297. Mazieres B, Combe B, Phan Van A, Tondut J, Grynfeldt M. Chondroitin sulfate in osteoarthritis of the knee: a prospective, double blind, placebo controlled multicenter clinical study. *The Journal of rheumatology* 2001;28: 173-81.
298. Uebelhart D, Malaise M, Marcolongo R, de Vathaire F, Piperno M, Mailleux E, et al. Intermittent treatment of knee osteoarthritis with oral chondroitin sulfate: a one-year, randomized, double-blind, multicenter study versus placebo. *Osteoarthritis and cartilage* 2004;12: 269-76.
299. Michel BA, Stucki G, Frey D, De Vathaire F, Vignon E, Bruehlmann P, et al. Chondroitins 4 and 6 sulfate in osteoarthritis of the knee: a randomized, controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2005;52: 779-86.
300. Mazieres B, Hucher M, Zaim M, Garnerio P. Effect of chondroitin sulphate in symptomatic knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Annals of the rheumatic diseases* 2007;66: 639-45.
301. Kahan A, Uebelhart D, De Vathaire F, Delmas PD, Reginster JY. Long-term effects of chondroitins 4 and 6 sulfate on knee osteoarthritis: the study on osteoarthritis progression prevention, a two-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis and rheumatism* 2009;60: 524-33.
302. Wildi LM, Raynauld JP, Martel-Pelletier J, Beaulieu A, Bessette L, Morin F, et al. Chondroitin sulphate reduces both cartilage volume loss and bone marrow lesions in knee osteoarthritis patients starting as early as 6 months after initiation of therapy: a randomised, double-blind, placebo-controlled pilot study using MRI. *Annals of the rheumatic diseases* 2011;70: 982-9.

303. Zegels B, Crozes P, Uebelhart D, Bruyere O, Reginster JY. Equivalence of a single dose (1200 mg) compared to a three-time a day dose (400 mg) of chondroitin 4&6 sulfate in patients with knee osteoarthritis. Results of a randomized double blind placebo controlled study. *Osteoarthritis and cartilage* 2013;21: 22-7.
304. Reginster JY, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Annals of the rheumatic diseases* 2017;76: 1537-43.
305. Pelletier JP, Raynauld JP, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis research & therapy* 2016;18: 256.
306. Lugo JP, Saiyed ZM, Lane NE. Efficacy and tolerability of an undenatured type II collagen supplement in modulating knee osteoarthritis symptoms: a multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Nutrition journal* 2016;15: 14.
307. Roman-Blas JA, Castaneda S, Sanchez-Pernaute O, Largo R, Herrero-Beaumont G. Combined Treatment With Chondroitin Sulfate and Glucosamine Sulfate Shows No Superiority Over Placebo for Reduction of Joint Pain and Functional Impairment in Patients With Knee Osteoarthritis: A Six-Month Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2017;69: 77-85.
308. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Moller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Annals of the rheumatic diseases* 2016;75: 37-44.
309. Oe M, Tashiro T, Yoshida H, Nishiyama H, Masuda Y, Maruyama K, et al. Oral hyaluronan relieves knee pain: a review. *Nutrition journal* 2016;15: 11.
310. Bao Y, Kong X, Yang L, Liu R, Shi Z, Li W, et al. Complementary and alternative medicine for cancer pain: an overview of systematic reviews. *Evidence-based complementary and alternative medicine : eCAM* 2014;2014: 170396.
311. Cheelo M, Lodge CJ, Dharmage SC, Simpson JA, Matheson M, Heinrich J, et al. Paracetamol exposure in pregnancy and early childhood and development of childhood asthma: a systematic review and meta-analysis. *Archives of disease in childhood* 2015;100: 81-9.
312. Sheehan WJ, Mauger DT, Paul IM, Moy JN, Boehmer SJ, Szeffler SJ, et al. Acetaminophen versus Ibuprofen in Young Children with Mild Persistent Asthma. *The New England journal of medicine* 2016;375: 619-30.
313. Barr RG, Wentowski CC, Curhan GC, Somers SC, Stampfer MJ, Schwartz J, et al. Prospective study of acetaminophen use and newly diagnosed asthma among women. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2004;169: 836-41.
314. Amberbir A, Medhin G, Hanlon C, Britton J, Venn A, Davey G. Frequent use of paracetamol and risk of allergic disease among women in an Ethiopian population. *PloS one* 2011;6: e22551.
315. Ioannides SJ, Williams M, Jefferies S, Perrin K, Weatherall M, Siebers R, et al. Randomised placebo-controlled study of the effect of paracetamol on asthma severity in adults. *BMJ open* 2014;4: e004324.
316. Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27: 1219-30.
317. Castellsague J, Riera-Guardia N, Calingaert B, Varas-Lorenzo C, Fourrier-Reglat A, Nicotra F, et al. Individual NSAIDs and upper gastrointestinal complications: a systematic review and meta-analysis of observational studies (the SOS project). *Drug safety* 2012;35: 1127-46.
318. Martin Arias LH, Martin Gonzalez A, Sanz Fadrique R, Salgueiro Vazquez E. Gastrointestinal safety of coxibs: systematic review and meta-analysis of observational studies on selective inhibitors of cyclo-oxygenase 2. *Fundamental & clinical pharmacology* 2019;33: 134-47.
319. Zhang X, Donnan PT, Bell S, Guthrie B. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology* 2017;18: 256.

320. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *European journal of internal medicine* 2015;26: 285-91.
321. Nderitu P, Doos L, Jones PW, Davies SJ, Kadam UT. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review. *Family practice* 2013;30: 247-55.
322. Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Renal failure* 2016;38: 1328-34.
323. Gunter BR, Butler KA, Wallace RL, Smith SM, Harirforoosh S. Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced cardiovascular adverse events: a meta-analysis. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics* 2017;42: 27-38.
324. BCFI-CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;april.
325. BCFI CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;april.
326. BCFI CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* 2019;mei.
327. BCFI CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;juni.
328. BCFI CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;februari.
329. BCFI CBIP. Nieuwigheden 2008, stand van zaken 5 jaar later. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;januari.
330. BCFI CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;januari.
331. BCFI CBIP. De Transparantiefiches: een update. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;juni.
332. BCFI CBIP. Schrappingen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;maart.





Réunion de Consensus organisée par l'INAMI,  
Service des soins de santé, Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

Impression : INAMI