



Comité d'évaluation des  
pratiques médicales en matière  
de médicaments

Réunion de consensus – 5 décembre 2019

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



### **Rapport du jury**

Texte complet (version longue)

## Promoteur

Madame M. DE BLOCK, Ministre des Affaires Sociales et de la Santé Publique

et

Le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments (CEM)

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS

*Membres* : M. BAUVAL, G. BEUKEN, P. BOGAERTS, A. BOURDA, A. CHASPIERRE, T. CHRISTIAENS, Ch. de GALOCSY, J.-L. DEMEERE, T. DE RIJDT, J. DE SMEDT, V. DE VLEESSCHAUWER, L. DE VROEDE, P. DIELEMAN, P. DRIELSMAN, H. DUBOIS, A. DUPONT, S. GEURTS, L. HERRY, Y. HUSDEN, C. HUYGHEBAERT, S. LUYTEN G.-A. MAFTEI, N. MAVROUDAKIS, J. PEN, T. POELMAN, R. RADERMECKER, L. RENIER, R. RUTSAERT, A. SANTI, A. SMITS, J. STOKX, O. VAN DE VLOED, C. VAN HAECHT, P. VAN HOORDE, G. VERPRAET, X. WITTEBOLE, D. ZAMUROVIC.

## Comité d'organisation

*Président* : G. HANS

*Secrétaire* : H. BEYERS (INAMI)

*Expert* : R. FONTAINE

*Représentant du groupe bibliographique* : A. BAITAR, J.-M. MALOTEAUX, N. MORTIER

*Président du jury* : I. LEUNCKENS

*Membres CEM* : P. DIELEMAN, K. VAN HAECHT

## Groupe bibliographique

BCFI/CBIP + Comité de lecture (V. CALLEBAUT (UA), A. CRISMER (ULg), K. VAN BOXEM (ZOL), A. VAN MEERHAEGHE (CHU Charleroi))

(orateurs lors de la réunion de consensus : A. BAITAR, G. GOESAERT, J.-M. MALOTEAUX)

## Experts (orateurs)

A. CHASPIERRE, G. HANS, J. HANSON, D. LIBBRECHT, B. MORLION, K. VAN BOXEM, M. VAN DE CASTEELE, E. VANDUYNHOFEN, P. VOORDECKER

## Préparation pratique

H. BEYERS, Unité de gestion Politique Pharmaceutique, Service des soins de santé, INAMI

Éditeur responsable: J. DE COCK, INAMI, Av. de Tervueren 211, 1150 Bruxelles

# Réunion de consensus

5 décembre 2019

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

**Rapport du jury**  
Texte complet (version longue)

Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité  
Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments

La recherche systématique des données disponibles dans la littérature scientifique (effectuée par CBIP), les textes des experts et le rapport du jury peuvent être consultés sur le site Web de l'INAMI ([www.inami.fgov.be](http://www.inami.fgov.be) : Thèmes – Qualité des soins – Qualité des soins Médicaments - [Réunions de consensus](#)).

Pour plus d'information, veuillez-vous adresser à Herman Beyers, INAMI, av. de Tervueren, 211 à 1150 Bruxelles (e-mail : [consensus@riziv-inami.fgov.be](mailto:consensus@riziv-inami.fgov.be)).

# Composition du jury

## Représentants des médecins

Virginie Bedoret (médecin généraliste)  
Xavier Finné Lenoir (anesthésiste algologue)  
Ivan Leunckens (médecin généraliste) *Président*  
Marleen Moeremans (gériatre)  
Marie-Anne van Bogaert (médecin généraliste)  
Quentin Verwacht (anesthésiste algologue) *Vice-président*

## Représentants des organismes assureurs

Thomas De Groot  
Elise Derroitte

## Représentants des pharmaciens

Magali Van Steenkiste  
Charlotte Verrue

## Représentants d'autres professionnels de la santé

Nadine Chard'homme (infirmière)  
Bieke Mertens (infirmière)

## Représentants du public

Eddy Claes

## Soutien logistique durant les réunions du jury

Herman Beyers (INAMI)

# Table des matières

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>1</b>
<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>3</b>
i.1. Méthodologie de la réunion de consensus.....	5
i.2. GRADE.....	6
i.3. Aperçu des questions .....	7
i.4. Définitions.....	9
i.5. Aperçu des spécialités .....	11
i.6. Remarques préliminaires du jury .....	12
i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique .....	13
<i>i.7.1. Remarques du comité de lecture .....</i>	<i>13</i>
<i>i.7.2. Types de douleurs chroniques.....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.3. Durée des études .....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.4. Population .....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.5. Interventions.....</i>	<i>14</i>
<i>i.7.6. Critères de jugement .....</i>	<i>15</i>
i.7.6.1. Douleur.....	15
i.7.6.2. Fonctionnement et qualité de vie .....	15
i.7.6.3. Effets indésirables .....	15
<i>i.7.7. Explications de quelque problèmes méthodologiques.....</i>	<i>16</i>
i.7.7.1. Méta-analyses .....	16
i.7.7.2. Statistiquement significatif versus cliniquement pertinent.....	16
i.7.7.3. Critère de jugement primaire – secondaire.....	17
i.8. Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique (Van de Castele 2019) .....	18
<i>i.8.1. Introduction .....</i>	<i>18</i>
<i>i.8.2. Paracétamol .....</i>	<i>18</i>
i.8.2.1. Chiffre d'affaires paracétamol.....	18
i.8.2.2. Volume d'utilisation de paracétamol .....	19
i.8.2.3. Préparation magistrale de paracétamol .....	20
<i>i.8.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) .....</i>	<i>20</i>
i.8.3.1. Chiffre d'affaires AINS .....	20
i.8.3.2. Volume d'utilisation d'AINS.....	21
i.8.3.3. Préparation magistrale d'acide flufénamique .....	22
<i>i.8.4. Lidocaïne topique .....</i>	<i>22</i>
<i>i.8.5. Autres molécules .....</i>	<i>23</i>
<i>i.8.6. Utilisation hospitalière de capsaïcine .....</i>	<i>23</i>
<i>i.8.7. Conclusion.....</i>	<i>24</i>
<b>CONCLUSIONS .....</b>	<b>25</b>
<b>Partie 1. Quelle est la définition de la douleur chronique ?.....</b>	<b>26</b>
1.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ? .....</i>	<i>27</i>
1.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	27
1.1.2. Que disent les études ? .....	27
1.2. <i>Avis de l'expert .....</i>	<i>27</i>
1.3. <i>Conclusion du jury .....</i>	<i>30</i>

<b>Partie 2. Paracétamol et associations à base de paracétamol</b> .....	32
<i>Question 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 ?</i> .....	33
2.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	33
2.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	33
2.1.2. Que disent les études ? .....	34
2.1.2.1. Paracétamol pour la douleur musculo-squelettique .....	34
2.1.2.1.1. Paracétamol versus placebo pour l'ostéo-arthrite .....	34
2.1.2.1.2. Paracétamol versus AINS pour l'ostéo-arthrite .....	34
2.1.2.1.3. Paracétamol versus ibuprofène pour l'ostéo-arthrite .....	35
2.1.2.1.4. Paracétamol versus placebo pour la lombalgie .....	35
2.1.2.1.5. Paracétamol versus ibuprofène pour la lombalgie .....	35
2.1.2.2. Paracétamol pour la douleur neuropathique .....	36
2.1.2.3. Paracétamol pour la douleur cancéreuse .....	36
2.2. Avis de l'expert .....	36
2.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	36
2.2.2. Hanson (Hanson 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	37
2.3. Conclusion du jury .....	37
<i>Question 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 ?</i> .....	37
2a.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	37
2a.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	37
2a.1.2. Que disent les études ? .....	38
2a.2. Avis de l'expert .....	38
2a.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	38
2a.2.2. Van Boxem (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ) .....	38
2a.3. Conclusion du jury .....	39
<i>Question 2b. Quels sont les effets indésirables du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique, tant à court terme qu'à long terme ?</i> .....	39
2b.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	39
2b.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	39
2b.1.2. Que disent les études ? .....	39
2b.1.2.1. Paracétamol et effets indésirables respiratoires .....	39
2b.1.2.2. Paracétamol et effets indésirables hépatiques .....	40
2b.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition) 40	
2b.1.3.1. Contre-indications .....	40
2b.1.3.2. Effets indésirables .....	41
2b.1.3.3. Grossesse et allaitement .....	41
2b.1.3.4. Précautions particulières .....	41
2b.2. Avis de l'expert .....	42
2b.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	42
2b.2.2. Hanson (Hanson 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	42
2b.2.2.1. Effets secondaires .....	42
2b.2.2.2. Aspects de sécurité du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique .....	43
2b.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original Brochure orateurs</i> ) .....	43
2b.3. Conclusion du jury .....	44
<i>Conclusion générale du jury sur l'utilisation du paracétamol dans les douleurs chroniques</i> .....	44
<b>Partie 3. Anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs et acide acétylsalicylique)</b> .....	45
3.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i> .....	46
3.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	46
3.1.2. Que disent les études ? .....	46
3.1.2.1. AINS non sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	46

3.1.2.1.1. Diclofénac versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	46
3.1.2.1.2. Ibuprofène versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	47
3.1.2.1.3. Naproxène versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	48
3.1.2.1.3. Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite.....	49
3.1.2.2. AINS COX-2 sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	49
3.1.2.2.1. Célécoxib versus placebo .....	49
3.1.2.2.2. Étoricoxib versus placebo .....	51
3.1.2.3. AINS COX-2 sélectifs versus AINS non sélectifs dans l'ostéo-arthrite.....	51
3.1.2.3.1. Célécoxib versus ibuprofène .....	52
3.1.2.3.2. Célécoxib versus diclofénac .....	53
3.1.2.3.2. Célécoxib versus naproxène .....	54
3.1.2.4. Acide acétylsalicylique versus placebo pour la lombalgie chronique.....	55
3.1.2.5. AINS COX-2 sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique .....	55
3.1.2.6. AINS non sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique .....	56
3.1.2.7. AINS COX-2 sélectifs versus AINS non sélectifs dans la lombalgie chronique .....	56
3.1.2.8. AINS pour la sciatique .....	56
3.1.2.9. AINS pour la douleur neuropathique .....	57
3.1.2.10. NSAID pour la douleur cancéreuse.....	57
3.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition)..	57
3.2. Avis de l'expert .....	57
3.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	57
3.2.1.1. Rappels : Modalités de prescription d'un traitement antalgique.....	57
3.2.1.2. Les AINS.....	58
3.2.1.3. L'acide acétylsalicylique .....	58
3.2.1.4. Conclusions .....	58
3.2.2. Hanson (Hanson 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	59
3.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ) .....	60
3.3. Conclusion du jury .....	60
<b>Partie 4. Anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs, effets indésirables)</b> .....	62
4.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	63
4.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	63
4.1.2. Que disent les études ? .....	63
4.1.2.1. AINS non sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite .....	63
4.1.2.1.1. Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite.....	63
4.1.2.2. AINS COX-2 sélectifs versus placebo dans l'ostéo-arthrite.....	64
4.1.2.2.1. Célécoxib versus placebo .....	64
4.1.2.3. AINS COX-2 sélectifs versus AINS non sélectifs dans l'ostéo-arthrite.....	64
4.1.2.3.1. Célécoxib versus ibuprofène .....	65
4.1.2.3.2. Célécoxib versus diclofénac .....	65
4.1.2.3.3. Célécoxib versus naproxène .....	66
4.1.2.4. AINS COX-2 sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique .....	66
4.1.2.5. AINS non sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique .....	66
4.1.3. Information supplémentaire provenant d'études observationnelles.....	67
4.1.3.1. AINS et effets indésirables gastro-intestinaux .....	67
4.1.3.2. AINS et effets indésirables rénaux .....	67
4.1.3.3. AINS et effets indésirables cardio-vasculaires.....	68
4.1.4. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition)..	68
4.1.4.1. Contre-indications .....	68
4.1.4.2. Effets indésirables .....	69
4.1.4.3. Grossesse et allaitement .....	70
4.1.4.4. Interactions .....	70
4.1.4.5. Précautions particulières .....	71
4.2. Avis de l'expert .....	72
4.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	72
4.2.2. Hanson (Hanson 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ) .....	74

4.2.1.1.	Système gastro-intestinal.....	74
4.2.1.2.	Système cardiovasculaire.....	74
4.2.1.3.	Toxicité rénale des AINS.....	74
4.2.3.	Van Boxem (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ).....	75
4.2.3.1.	Effets gastro-intestinaux.....	75
4.2.3.2.	Effets cardiovasculaires.....	75
4.2.3.2.1.	Fibrillation auriculaire.....	75
4.2.3.2.2.	Accident vasculaire cérébral.....	75
4.2.3.2.3.	Infarctus du myocarde.....	75
4.2.3.2.4.	Insuffisance cardiaque.....	75
4.2.4.	Chaspierre (Chaspierre 2019) ( <i>texte complet voir Brochure orateurs</i> ).....	76
4.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	77
<b>Partie 5.</b>	<b>Adjuvants</b> .....	79
5.1.	<i>Que dit l'étude de la littérature?</i> .....	80
5.1.1.	Que disent les guides de pratique ?.....	80
5.1.2.	Que disent les études ?.....	80
5.1.2.1.	Duloxétine versus placebo pour l'ostéo-arthrite.....	80
5.1.2.2.	Amitriptyline versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques.....	81
5.1.2.3.	Antidépresseurs versus placebo pour la lombalgie.....	82
5.1.2.4.	ATC versus placebo pour la lombalgie.....	82
5.1.2.5.	ISRS versus placebo pour la lombalgie.....	83
5.1.2.6.	Duloxétine versus placebo pour la lombalgie.....	83
5.1.2.7.	Prégabaline versus placebo pour la lombalgie.....	84
5.1.2.8.	Gabapentine versus placebo pour la lombalgie.....	84
5.1.2.9.	Carbamazépine versus placebo pour la lombalgie.....	84
5.1.2.10.	Amitriptyline versus placebo pour la douleur chronique du cou.....	85
5.1.2.11.	Amitriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique.....	85
5.1.2.12.	Nortriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique.....	86
5.1.2.13.	Duloxétine versus placebo pour la douleur neuropathique.....	86
5.1.2.14.	Venlafaxine versus placebo pour la douleur neuropathique.....	87
5.1.2.15.	Comparaisons directes d'antidépresseurs dans la douleur neuropathique.....	88
5.1.2.16.	Prégabaline versus placebo pour la douleur neuropathique.....	89
5.1.2.17.	Gabapentine versus placebo pour la douleur neuropathique.....	93
5.1.2.18.	Carbamazépine versus placebo pour la douleur neuropathique.....	94
5.1.2.19.	Comparaisons directes d'antiépileptiques pour la douleur neuropathique.....	94
5.1.2.20.	Analgésiques adjuvants dans la douleur cancéreuse.....	95
5.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition).....	95
5.1.3.1.	Antidépresseurs : ATC (amitriptyline et nortriptyline) et ISRN (venlafaxine, duloxétine).....	95
5.1.3.1.1.	Contre-indications des ATC.....	95
5.1.3.1.2.	Contre-indications des ISRN.....	96
5.1.3.1.3.	Effets indésirables des antidépresseurs en général.....	96
5.1.3.1.4.	Effets indésirables des ATC.....	96
5.1.3.1.5.	Grossesse et allaitement, antidépresseurs en général.....	97
5.1.3.1.6.	Interactions des antidépresseurs en général.....	97
5.1.3.1.7.	Interactions des ATC.....	97
5.1.3.1.8.	Interactions des ISRN.....	98
5.1.3.1.9.	Précautions particulières des ISRN.....	98
5.1.3.2.	Antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline).....	98
5.1.3.2.1.	Contre-indications des antiépileptiques.....	98
5.1.3.2.1.1.	Contre-indications de la carbamazépine.....	98
5.1.3.2.2.	Effets indésirables des antiépileptiques.....	98
5.1.3.2.2.1.	Effets indésirables des antiépileptiques en général.....	98
5.1.3.2.2.2.	Effets indésirables de la carbamazépine.....	99
5.1.3.2.2.3.	Effets indésirables de la gabapentine.....	99
5.1.3.2.2.4.	Effets indésirables de la prégabaline.....	99



5.1.3.2.3.	Grossesse et allaitement antiépileptiques.....	99
5.1.3.2.3.1.	Grossesse et allaitement antiépileptiques en général .....	99
5.1.3.2.4.	Interactions des antiépileptiques .....	100
5.1.3.2.4.1.	Interactions des antiépileptiques en général .....	100
5.1.3.2.4.2.	Interactions de la carbamazépine .....	100
5.1.3.2.4.3.	Interactions de la gabapentine .....	100
5.1.3.2.4.4.	Interactions de la prégabaline.....	100
5.1.3.2.5.	Précautions particulières des antiépileptiques.....	100
5.1.3.2.5.1.	Précautions particulières des antiépileptiques en général .....	100
5.1.3.2.5.2.	Précautions particulières de la gabapentine .....	100
5.1.3.2.5.3.	Précautions particulières de la prégabaline .....	100
5.1.3.3.	Autres médicaments : par voie orale .....	101
5.1.3.3.1.	Acide hyaluronique .....	101
5.1.3.3.2.	Curcumine.....	101
5.1.3.3.3.	Glucosamine .....	101
5.1.3.3.3.1.	Contre-indications.....	101
5.1.3.3.3.2.	Effets indésirables .....	101
5.1.3.3.3.3.	Interactions .....	101
5.1.3.3.4.	Chondroïtine .....	101
5.1.3.3.5.	Traumeel.....	101
5.1.3.4.	Autres médicaments topiques .....	102
5.1.3.4.1.	Capsaïcine .....	102
5.1.3.4.1.1.	Effets indésirables .....	102
5.1.3.4.2.	Lidocaïne, prilocaïne, tétracaïne .....	102
5.1.3.4.2.1.	Effets indésirables .....	102
5.1.3.4.2.2.	Grossesse et allaitement.....	102
5.1.3.4.2.3.	Précautions particulières .....	102
5.1.3.4.3.	DMSO (diméthylsulfoxyde).....	102
5.1.3.5.	AINS pour usage topique.....	103
5.1.3.5.1.	Contre-indications .....	103
5.1.3.5.2.	Effets indésirables.....	103
5.1.3.5.3.	Précautions particulières .....	103
5.2.	<i>Avis de l'expert (Voordecker 2019) (texte complet voir Brochure orateurs)</i> .....	103
5.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	104
<b>Partie 6.</b>	<b>Populations de patients spécifiques</b> .....	108
6.1.	<i>Paracétamol</i> .....	109
6.1.1.	Que dit l'étude de la littérature ? .....	109
6.1.1.1.	Que disent les guides de pratique ? .....	109
6.1.1.1.1.	Grossesse .....	109
6.1.1.1.2.	Adolescents.....	109
6.1.1.1.3.	Risque rénal .....	109
6.1.1.1.4.	Risque hépatique .....	109
6.1.1.1.5.	Risque cardio-vasculaire .....	109
6.1.1.1.6.	Risque gastro-intestinal .....	109
6.1.1.1.7.	Personnes âgées .....	109
6.1.1.2.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition) 110	
6.1.2.	<i>Avis de l'expert (Van Boxem 2019) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	110
6.1.2.1.	Introduction .....	110
6.1.2.2.	Grossesse et allaitement .....	110
6.1.2.3.	Adolescents .....	110
6.1.2.4.	Patients en insuffisance rénale .....	111
6.1.2.5.	Patients en insuffisance hépatique .....	111
6.1.2.6.	Patients à risque cardiovasculaire.....	111
6.1.2.7.	Patients à risque gastro-intestinal.....	112

6.1.2.8.    Personnes âgées.....	112
6.1.3. Conclusion du jury .....	112
6.2. AINS.....	115
6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	115
6.2.1.1.    Que disent les guides de pratique ? .....	115
6.2.1.1.1. Grossesse .....	115
6.2.1.1.2. Adolescents.....	115
6.2.1.1.3. Risque rénal .....	115
6.2.1.1.4. Risque hépatique .....	115
6.2.1.1.5. Risque cardio-vasculaire .....	116
6.2.1.1.6. Risque gastro-intestinal .....	116
6.2.1.1.7. Personnes âgées .....	116
6.2.1.2.    Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition) .....	117
6.2.2. Avis de l'expert (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ).....	117
6.2.2.1.    Introduction .....	117
6.2.2.2.    Grossesse et allaitement .....	117
6.2.2.3.    Adolescents .....	117
6.2.2.4.    Patients atteints d'insuffisance rénale .....	117
6.2.2.5.    Patients atteints d'insuffisance hépatique .....	118
6.2.2.6.    Patients à risque cardiovasculaire .....	118
6.2.2.7.    Patients à risque gastro-intestinal.....	118
6.2.2.8.    Personnes âgées.....	119
6.2.3. Conclusion du jury .....	119
6.3. Adjuvants.....	122
6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	122
6.3.1.1.    Que disent les guides de pratique ? .....	122
6.3.1.1.1. Grossesse .....	122
6.3.1.1.2. Adolescents.....	122
6.3.1.1.3. Risque rénal .....	122
6.3.1.1.4. Risque hépatique .....	122
6.3.1.1.5. Risque cardio-vasculaire .....	122
6.3.1.1.6. Risque gastro-intestinal .....	123
6.3.1.1.7. Personnes âgées .....	123
6.3.1.2.    Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition) .....	123
6.3.2. Avis de l'expert .....	123
6.3.2.1.    Van Boxem (Van Boxem 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ) .....	123
6.3.2.1.1. Grossesse et allaitement.....	123
6.3.2.1.2. Adolescents.....	123
6.3.2.1.3. Patients atteints d'insuffisance rénale.....	123
6.3.2.1.4. Patients atteints d'insuffisance hépatique.....	124
6.3.2.1.5. Patients à risque cardiovasculaire .....	124
6.3.2.1.6. Patients à risque gastro-intestinal .....	124
6.3.2.1.7. Personnes âgées .....	124
6.3.2.1.    Hans (Hans 2019) ( <i>traduction : texte original voir Brochure orateurs</i> ).....	126
6.3.3. Conclusion du jury .....	126
<b>Partie 7. Traitements topiques .....</b>	<b>129</b>
7.1. Que dit l'étude de la littérature ? .....	130
7.1.1. Que disent les guides de pratique ? .....	130
7.1.2. Que disent les études ? .....	131
7.1.2.1.    Diclofénac topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique ....	131
7.1.2.2.    Kétoprofène topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique .	132
7.1.2.3.    Autres AINS que le diclofénac/kétoprofène versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques .....	133

7.1.2.4.	AINS topiques versus tout AINS oral pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques .....	133
7.1.2.5.	AINS topiques versus autres AINS topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques 134	
7.1.2.6.	AINS topiques versus autres traitements topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques 134	
7.1.2.7.	DMSO (diméthylsulfoxyde) versus placebo pour l'ostéoartrite .....	134
7.1.2.8.	Capsaïcine topique (8%) versus placebo/témoin topique dans la douleur neuropathique .....	135
7.1.2.9.	Lidocaïne topique versus placebo/témoin actif pour la douleur neuropathique.....	137
7.1.2.10.	Analgésiques non opioïdes topiques versus placebo/analgésiques non opioïdes topiques dans la douleur cancéreuse chronique .....	138
7.1.2.11.	Etudes observationnelles pour des critères de jugement de sécurité rares .....	138
7.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition)	138
7.2.	<i>Avis de l'expert (Hans 2019) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> .....	139
7.2.1.	Introduction.....	139
7.2.2.	Administration topique d'AINS.....	139
7.2.3.	Diméthylsulfoxyde pour l'arthrose.....	140
7.2.4.	Administration de capsaïcine (patch à 8 %) pour le traitement de la douleur neuropathique .....	141
7.2.5.	Lidocaïne topique versus placebo ou contrôle actif de la douleur neuropathique .....	142
7.2.5.	Conclusion de l'expert .....	142
7.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	143
<b>Partie 8.</b>	<b>Suppléments alimentaires et cannabis médical</b> .....	146
8.1.	<i>Que dit la littérature ?</i> .....	147
8.1.1.	Que disent les guides de pratique ? .....	147
8.1.2.	Que disent les études ? .....	147
8.1.2.1.	Curcuminoïdes versus placebo pour l'ostéoartrite .....	147
8.1.2.2.	Curcuminoïdes versus AINS pour l'ostéoartrite .....	148
8.1.2.3.	Curcuminoïdes versus placebo pour la neuropathie diabétique douloureuse.....	148
8.1.2.4.	Glucosamine versus placebo pour l'ostéoartrite.....	149
8.1.2.5.	Glucosamine versus AINS pour l'ostéoartrite.....	149
8.1.2.6.	Glucosamine versus placebo pour la lombalgie .....	150
8.1.2.7.	Chondroïtine versus placebo pour l'ostéoartrite .....	151
8.1.2.8.	Chondroïtine versus NSAID pour l'ostéoartrite .....	152
8.1.2.9.	Glucosamine + chondroïtine versus placebo pour l'ostéoartrite .....	153
8.1.2.10.	Glucosamine + chondroïtine versus AINS pour l'ostéoartrite .....	153
8.1.2.11.	Acide hyaluronique pour la douleur chronique.....	154
8.1.2.12.	Traumeel pour la douleur chronique .....	154
8.1.3.	Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39 <sup>e</sup> édition)	155
8.2.	<i>Avis de l'expert (Hans et Vanduyhoven 2019) (traduction : texte original voir Brochure orateurs)</i> . 155	
8.2.1.1.	Introduction .....	155
8.2.1.2.	Discussion sur les données scientifiques disponibles (basée sur l'étude de la littérature) .....	157
8.2.1.3.	Conclusion de l'expert sur les compléments alimentaires .....	160
8.2.2.	Cannabis médical, en particulier le cannabidiol (CBD) .....	160
8.2.2.2.	Les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde .....	161
8.2.2.2.1.	Phytocannabinoïdes.....	161
8.2.2.2.2.	Endocannabinoïdes.....	161
8.2.2.2.3.	Cannabinoïdes synthétiques .....	161
8.2.2.2.4.	Le système endocannabinoïde (ECS) .....	161
8.2.2.2.5.	Récepteurs cannabinoïdes.....	161
8.2.2.3.	Pharmacologie.....	162
8.2.2.4.	Pratique clinique sur l'usage « médical » .....	162
8.2.2.4.1.	Généralités.....	162
8.2.2.4.2.	Focus sur le CBD.....	163
8.2.2.5.	Conclusion de l'expert sur le CBD.....	164
8.3.	<i>Conclusion du jury</i> .....	164

<b>Partie 9. Analgésiques non opioïdes sur prescription, en vente libre et en préparations magistrales</b>	<b>166</b>
9.1. <i>Que dit l'étude de la littérature ?</i>	167
9.1.1. Que disent les guides de pratique ?	167
9.1.2. Que disent les études ?	167
9.2. <i>Avis de l'expert (Chaspierre 2019) (texte complet voir Brochure orateurs)</i>	167
9.2.1. Y-a-t-il une place en vente libre pour le paracétamol et les AINS ?	167
9.2.1.1. Situation en Belgique	167
9.2.1.2. Situation en Europe (données fournies par la FIP) et mesures prises au niveau européen afin de garantir la sécurité de l'utilisation de ces médicaments	168
9.2.1.3. Indications qui sont dans le champs de l'automédication	170
9.2.1.3.1. Exemples de recommandations d'automédication issues de sources EBM	170
9.2.1.4. Dispensation des analgésiques en ligne	171
9.2.2. Y-a-t-il une place pour des préparations magistrales ?	171
9.2.4. Quelle place occupent les associations fixes ou libres d'analgésiques dans le traitement de la douleur chronique ?	174
9.2.5. Quels avis et suivi pharmacologiques le pharmacien doit-il donner aux patients lors de la délivrance du médicament ?	175
9.2.5.1. Cadre légal de la pratique officinale	175
9.2.5.2. Soins pharmaceutiques	176
9.2.5.2.1. Délivrance de paracétamol	177
9.2.5.2.2. Délivrance d'AINS (dispensation hors prescription)	178
9.2.5.2.3. Délivrance d'acide acétylsalicylique	181
9.2.5.2.4. Délivrance des AINS en topique	181
9.3. <i>Conclusion du jury</i>	182
<b>CONCLUSION GÉNÉRALE</b>	<b>186</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE</b>	<b>190</b>



# Liste des abréviations

AFMPS	Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
AINS	Anti-inflammatoires non-stéroïdiens (NSAID - Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs)
AKI	Acute kidney injury
ANAES	Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé
ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
ATC	Antidépresseur tricyclique (TCA - Tricyclic antidepressants)
ATC (code)	Anatomical Therapeutic Chemical Classification
CBD	Cannabidiol
CBIP	Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique
CEM	Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments
CIM	Classification internationale des maladies (ICD - International Classification of Diseases)
COX	Cyclo-oxygenase
DDD	Defined Daily Dose
DMG	Dossier médical global
EBM	Médecine Factuelle (Evidence-Based Medicine)
EFIC	Fédération européenne de la douleur (European Pain Federation)
eGFR	Estimated glomerular filtration rate (eDFG - Débit de filtration glomérulaire estimé)
EVA	Echelle visuelle analogique (VAS - Visual Analogue Scale)
FBSS	Failed Back Surgery Syndrome
FIP	Fédération Internationale Pharmaceutique
g	Gramme
GAG	Glycosamines glycanes
GI	Gastro-intestinal
HAS	Haute Autorité de Santé
IASP	International Association for the Study of Pain
ICD	International Classification of Diseases (CIM - Classification internationale des maladies)
INAMI	Institut National d'Assurance Maladie-Invalidité
INN	International non-proprietary name (WHO)
IPP	Inhibiteur de la pompe à protons
IRSN	Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (SNRI - Selective Serotonin and Noradrenalin Reuptake Inhibitor)
ISRS	Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (SSRI - Selective serotonin reuptake inhibitor)
m <sup>2</sup>	Mètre carré
mg	Milligramme (10 <sup>-3</sup> g)
mL	Millilitre (10 <sup>-3</sup> L)
mm	Millimètre (10 <sup>-3</sup> m)
mmHG	Millimètre de mercure



NCA	National competent authority
NST	Nombre de Sujets à Traiter (NNT = Number Needed to Treat)
OGYEI	National Institute of Pharmacy and Nutrition
OMS	Organisation mondiale de la santé
OR	Odds Ratio
OTC	Over-the-counter
PGIC	Patient Global Impression of Change
PRP	Plasma riche en plaquettes (Platelet Rich Plasma)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit (SmPC - Summary of the product characteristics)
RCT	Etude clinique randomisée (Randomized Controlled Trial)
RR	Relative risk
SDRC	Syndrome douloureux régional complexe
SF-36	36-item Short Form Health Survey
SFETD	Société Française d'Etude et de Traitement de la Douleur
SSRI	Selective serotonin reuptake inhibitor (ISRS - Inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine)
TENS	Transcutaneous electrical nerve stimulation
TMS	Stimulation magnétique transcranienne
TTH	Tension-type headache
VIH	Virus de l'immuno-déficience humaine
WHO	World Health Organisation (OMS - Organisation mondiale de la Santé)

# Introduction





Le jeudi 5 décembre 2019, l'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des analgésiques non opioïdes en cas de douleur chronique.

La présente réunion de consensus est la 41<sup>e</sup> de la série.

Après l'édition de l'an dernier sur les opioïdes, nous nous focaliserons cette année sur les autres médicaments utilisés dans le traitement de la douleur chronique. À l'échelle mondiale, la douleur constitue pour les patients le principal motif de consultation d'un médecin. À ce propos, il convient de faire une distinction entre la douleur aiguë (durée inférieure à trois mois) et la douleur chronique (durée supérieure à trois mois). L'enquête de santé de Sciensano en 2018 a montré que pas moins de 28,5 % de la population belge âgée de 15 ans et plus souffre de douleurs physiques modérées à très sévères. Le score moyen de douleur est passé de 23 à 26,7 (sur 50) entre 2013 et 2018. Le score de douleur augmente aussi clairement avec l'âge : les jeunes (16,7) sont les moins affectés par la douleur, mais ce score peut atteindre 35,1 chez les plus de 75 ans.

Cette réunion de consensus se limitera aux syndromes de la douleur chronique. La douleur chronique nécessite une approche tout à fait différente de celle de la douleur aiguë. Le thème de cette réunion de consensus concerne spécifiquement les analgésiques non opioïdes (tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou le paracétamol ou analgésiques dits de palier I), ainsi que les adjuvants (non-analgésiques tels que les anti-épileptiques et les antidépresseurs utilisés pour des syndromes de douleur spécifiques). Le phénotypage des symptômes actuels de la douleur est donc essentiel. Cette réunion de consensus débutera par un aperçu de la pharmacologie de ces analgésiques non opioïdes et non analgésiques. Les preuves scientifiques concernant l'application de ces médicaments contre la douleur chronique seront expliquées et discutées. Une attention particulière sera accordée à l'application dans les populations à risque telles que les jeunes, les personnes âgées et les femmes enceintes. Ces dernières années, l'accent a été mis davantage sur l'application topique d'analgésiques dans certains syndromes de douleur neuropathiques. Les analgésiques topiques disponibles en Belgique seront donc également discutés dans le cadre de cette réunion de consensus. Nous essayons également de formuler une réponse à la question de savoir quelles sont les preuves scientifiques de l'utilisation de substances telles que la curcumine, la chondroïtine ou autres, dans le traitement de la douleur chronique. En raison de sa pertinence sociale, l'usage du cannabis médical sera également abordé brièvement. Enfin, nous présentons un point de vue scientifique solide sur l'utilisation des préparations magistrales et la disponibilité over-the-counter (OTC) de certains analgésiques. Nous pensons aussi aux préparations magistrales de combinaisons de différents analgésiques.

Comme ce fut le cas pour les précédentes réunions de consensus organisées par l'INAMI et le CEM, la présente réunion de consensus porte aussi essentiellement sur les soins de première ligne, à savoir les soins par les médecins généralistes. Toutefois, vu la nature du sujet, cette réunion de consensus concerne également de nombreux médecins d'autres spécialités médicales tels que les neurologues, les chirurgiens, les gastroentérologues, les rhumatologues, les gériatres, les anesthésistes algologues etc. De nombreux auxiliaires paramédicaux seront aussi intéressés par ce sujet. Dans ce contexte, il faudra tendre vers une amélioration de la collaboration entre les prescripteurs de médicaments analgésiques et tous les autres dispensateurs de soins concernés par le traitement de la douleur chronique.

Certains aspects ne seront donc pas abordés par les orateurs lors de leurs exposés. Cette limite n'est pas leur décision mais celle du Comité d'organisation et elle est liée à des questions de faisabilité pour l'étude de la littérature et la programmation de cette réunion de consensus. Enfin, soulignons que l'étude de la littérature est clôturée au moins deux mois avant la réunion de consensus, si bien que les publications les plus récentes ne figurent pas dans la synthèse de la littérature, mais seront, si nécessaire, présentées et commentées par les experts orateurs (ou annoncées si non publiées au jour de la réunion).





# i.1. Méthodologie de la réunion de consensus

La [méthodologie](#) utilisée pour cette conférence suit les recommandations de l'ANAES française (Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé<sup>1</sup>) (actuellement : HAS - Haute Autorité de Santé).

1. Le **promoteur** est l'INAMI et la conférence est organisée par le Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Cet organisme décide du choix du sujet et définit les objectifs à atteindre.
2. Le **comité d'organisation** est constitué par l'INAMI à l'initiative du Comité mentionné sous le point 1. Il spécifie les thèmes à aborder et nomme les membres du groupe bibliographique, du groupe d'experts et du jury.
3. Le **groupe bibliographique** a établi un aperçu de la littérature sur base de publications ayant prouvé leur valeur scientifique. Les données de littérature sont analysées en fonction du niveau de preuve, selon les principes de l'*Evidence Based Medicine* (EBM). (étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#))
4. Les **experts** ont, chacun sur un sujet spécifique, préparé un exposé et l'ont présenté à la conférence le 5 décembre 2019. Un [texte de synthèse](#) de celui-ci a été mis à disposition.
5. Le **jury** a participé à la conférence et s'est ensuite concerté pour rédiger les conclusions figurant dans le présent rapport. Ces discussions se sont déroulées dans un esprit très constructif et ont débouché sur une position commune formulée dans le présent texte de consensus. Le but était de faire une synthèse des données scientifiques résumées par le groupe bibliographique et exposée par les experts, et de formuler une réponse aux questions posées initialement.

---

<sup>1</sup> Les conférences de consensus: base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 - Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé  
Service communication et diffusion 159, rue Nationale 75640 Paris Cedex 13  
I.S.B.N. :2-910653-45-5



## i.2. GRADE

### Niveaux de preuve

#### GRADE A. Niveau de preuve élevé

Signifie qu'une conclusion est basée sur des Randomized Controlled Trials (RCTs - Etudes cliniques randomisées) d'excellente qualité méthodologique et que les résultats sont concordants pour plusieurs études.

#### GRADE B. Niveau de preuve modéré

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) ou que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

#### GRADE C. Niveau de preuve faible (ou très faible)

Signifie qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de très sérieuses limites méthodologiques (very serious limitations) ou qu'une conclusion est basée sur des RCTs présentant de sérieuses limites méthodologiques (serious limitations) et que plusieurs études montrent des résultats non concordants.

### Niveaux de recommandation

#### Forte recommandation

Les avantages d'une intervention ou action déterminée dépassent nettement les inconvénients ou les risques.

#### Faible recommandation

Il existe un équilibre entre les avantages et les inconvénients ou risques d'une intervention ou action déterminée.



## i.3. Aperçu des questions

**(ctrl + clic sur la question pour accéder directement au chapitre correspondant)**

- 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 ?

## i.4. Définitions

### A la demande

Le traitement à la demande implique de débiter un traitement en cas de problèmes et d'y mettre fin lorsque le contrôle des symptômes est effectif. (Vers Sculier J.P. <http://www.minerva-ebm.be/NL/Article/2164>)

### Déprescription

Une abstention de prescription, appelée déprescription (sans définition consensuelle universelle de ce terme), est recherchée afin de diminuer le risque iatrogénique lié à cette polymédication plus particulièrement encore quand elle est inappropriée (P. Chevalier <http://www.minerva-ebm.be/FR/Article/2099>)

## Effacité théorique, Effacité réelle/Effacité clinique ou pratique, Efficience

### Effacité (en général)

La qualité traduisant l'aptitude qu'a une intervention à produire les effets que l'on attend. (Dictionnaire commenté d'économie de la santé Auray & al. ; 1996)

### Effacité théorique

Le concept « **efficacité théorique** » (« **efficacy** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans un environnement contrôlé.

### Effacité réelle / Efficacité clinique ou pratique

Le concept « **efficacité réelle** » (« **effectiveness** ») se réfère à l'effet d'une intervention dans la pratique clinique quotidienne. L'« efficacité réelle » d'une intervention est en général inférieure à l'« efficacité théorique » en raison de facteurs divers et notamment d'un manque d'observance thérapeutique de la part du patient. Le terme « utilité » est parfois utilisé pour désigner cette efficacité dans la réalité de la pratique.

### Efficience

Une évaluation économique consiste en une analyse d'au minimum deux interventions sur la base aussi bien des coûts que de leur effet sur la santé. Une évaluation économique se prononce sur l'« **efficience** » d'une intervention en comparant les coûts avec l'efficacité réelle. L'efficience est donc le rapport entre les coûts et l'effet sur la santé dans la pratique clinique normale.



Une règle générale veut qu'une intervention à évaluer soit comparée à l'alternative actuellement la plus efficiente, faute de quoi, on augmenterait l'efficacité de l'intervention à évaluer de manière trompeuse.

## Evidence based medicine

Définition de Evidence Based Medicine (EBM) : "le dispensateur de soin affine ses connaissances et sa pratique clinique aux moyens d'éléments probants (evidence) et tient compte des besoins et des choix individuels du patient." (Sackett 1996)

## Incidence

L'incidence est le nombre de nouveaux malades ou de nouvelles maladies dans une population au cours d'une période déterminée (en général, un an). Elle peut être exprimée sous forme d'incidence cumulée ou de taux d'incidence.

L'*incidence cumulée* (synonyme : *le risque*) est la proportion de personnes dans une population qui développe une maladie au cours d'une période déterminée. L'incidence cumulée se calcule en divisant le nombre de nouveaux cas survenus au cours de la période d'étude par le nombre de personnes dans la population n'ayant pas cette maladie au début de cette période d'étude.

Le *taux d'incidence* se calcule en divisant le nombre de nouveaux malades au cours d'une période déterminée par la « population à risque ». La « population à risque » est déterminée par le nombre total d'unités de temps pendant lesquelles la population étudiée est soumise au risque de développer la maladie, par exemple pour 1.000 années-patient.

## Prévalence

La prévalence est le nombre de maladies ou de malades dans une population à un moment donné. La prévalence est exprimée la plupart du temps sous forme de pourcentage, appelé le *chiffre de prévalence*. C'est le nombre de malades ou de maladies divisé par le nombre total de personnes examinées. Pour les faibles prévalences (<5%) en situation non épidémique, on peut estimer la prévalence par l'équation :  $P = I \times D_m$ , soit prévalence égale l'incidence multipliée par la durée moyenne de la maladie.



## i.5. Aperçu des spécialités

Afin d'avoir un aperçu mis à jour en permanence des médicaments autorisés évoqués dans le présent rapport, nous vous renvoyons au site Internet du Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique (CBIP) (<http://www.cbip.be>).

## i.6. Remarques préliminaires du jury

Le jury tient à souligner que peu de RCTs se penchent sur l'usage chronique d'analgésiques dans les populations proposées. Par conséquent, il n'y a pas d'autre choix que de suivre l'avis d'experts. En conséquence, le niveau de la force probante sera généralement très faible.

En plus, le jury constate que le sujet abordé est très vaste et l'évaluation d'une thérapie chez le patient douloureux chronique extrêmement complexe. Vu les remarques du comité de lecture, qu'il partage, et vu que le consensus se base surtout sur les informations et les avis fournis par les experts, le terme de 'réunion d'information' semblerait plus approprié au jury que le terme 'réunion de consensus'.



## i.7. Réflexions critiques du comité de lecture et du groupe de recherche bibliographique

L'étude de la littérature se trouve sur le site web de l'INAMI : [complet \(anglais\)](#), [résumé](#).

### i.7.1. Remarques du comité de lecture

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.



## i.7.2. 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.

## i.7.3. 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.

## i.7.4. 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.

## i.7.5. 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.



## i.7.6. Critères de jugement

### i.7.6.1. 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.

### i.7.6.2. 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.

### i.7.6.3. 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 12 "Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources", nous rapportons l'information du CBIP et de Martindale (39ème édition) en plus de l'information rapportée par les études observationnelles incluses dans notre revue.

## **i.7.7. Explications de quelque problèmes méthodologiques**

### **i.7.7.1. 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.

### **i.7.7.2. 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'(im)précision 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.

### **i.7.7.3. 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.

# i.8. Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique (Van de Castele 2019)

## i.8.1. Introduction

L'utilisation d'analgésiques non opioïdes en Belgique est présentée ci-dessous pour les années 2017 et 2018. Il s'agit aussi bien de données venant de l'assurance-maladie obligatoire que des données hors INAMI. L'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est pas reprise pour des raisons de brièveté.

Les données de consommation portent sur les officines ouvertes au public sauf indiqué autrement. Les bases de données sont Pharmanet INAMI et la banque de données IMS ; ainsi, la distinction entre les analgésiques remboursés et non-remboursés est possible. Les montants Pharmanet INAMI dans les tableaux consistent en l'addition des interventions INAMI plus la quote-part payée par les patients. Les autres paiements de l'INAMI, comme dans le cadre des honoraires aux pharmaciens pour des prescriptions INN ou prescriptions chapitre IV, ont été écartés. En d'autres termes, les chiffres d'affaires de Pharmanet sont exprimés au niveau prix public du médicament.

Une remarque préalable doit être faite sur le fait que les bases de données ne fournissent pas l'indication thérapeutique pour laquelle le médicament a été délivré. Pour le paracétamol p.ex. l'indication pouvait être antidouleur ou antipyrétique ou les deux.

Le code ATC utilisé est le code anatomique-thérapeutique-chimique de l'Organisation de Mondiale de la Santé pour classer des principes actifs pharmacologiques. Le DDD ou Defined Daily Dose est une unité de calcul définie par l'OMS et permet d'additionner des quantités de médicaments, indépendamment du conditionnement, du dosage, de la composition, du prix et de la base de remboursement.

## i.8.2. Paracétamol

### i.8.2.1. Chiffre d'affaires paracétamol

Le chiffre d'affaires annuel de paracétamol en Belgique était de 137 à 139 millions €, montants arrondis. Entre 115 et 118 millions € de paracétamol ont été utilisés hors assurance-maladie et les 22 millions restants via l'assurance-maladie. Le Tableau 1 donne ces montants, ainsi qu'un détail sur le type de remboursement de paracétamol. Il s'agit soit d'un remboursement sans limitation (chapitre I) soit soumis à des autorisations délivrées par le médecin conseil de l'organisme assureur (chapitre IV).

**Tableau 1.** Chiffre d'affaires paracétamol 2017-2018

Code ATC	Paracétamol en officine publique	Chiffre d'affaires total	Hors assurance-maladie	Via l'assurance-maladie	via l'assurance-maladie sans restrictions	via l'assurance-maladie et autorisation pour douleur chronique
	EURO	A + B + C	A	B + C	B	C
<b>2017</b>						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.219.167	3.085.711	133.456	0	133.456
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	15.107.688	733.150	14.374.538	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	101.489.030	93.695.118	7.793.912	5.990.695	1.803.217
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	17.389.399	17.389.399	0	0	0
<b>TOTAL 2017</b>		<b>137.205.284</b>	<b>114.903.378</b>	<b>22.301.906</b>	<b>20.365.233</b>	<b>1.936.673</b>
<b>2018</b>						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	8.755.430	8.632.860	122.570	0	122.570
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	14.414.221	212.659	14.201.562	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	97.775.047	89.969.059	7.805.988	6.408.486	1.397.503
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	17.826.802	17.826.802	0	0	0
<b>TOTAL 2018</b>		<b>138.842.291</b>	<b>116.712.171</b>	<b>22.130.120</b>	<b>20.610.048</b>	<b>1.520.073</b>

## i.8.2.2. Volume d'utilisation de paracétamol

Le volume d'utilisation est exprimé en defined daily doses, c.à.d. doses journalières (voir Introduction). L'OMS/WHO a défini pour le paracétamol une unité de calcul de 3 grammes que ce soit pour prise orale, rectale ou parentérale. Le nombre de doses journalières de paracétamol en Belgique s'élève entre 183 millions et 188 millions arrondis. L'utilisation hors assurance-maladie était de 141 à 145 millions de doses journalières, tandis que via l'assurance-maladie 41 à 43 millions de doses ont été remboursées. Le Tableau 2 reprend ces données ainsi qu'un détail sur le type de remboursement : sans limitations (chapitre I) ou avec limitations et autorisations de l'organisme assureur (chapitre IV).

**Tableau 2.** Volume d'utilisation de paracétamol 2017-2018

Code ATC	Paracétamol en officine publique	Volume total	Hors assurance-maladie	Via l'assurance-maladie	via l'assurance-maladie sans restrictions	via l'assurance-maladie et autorisation pour douleur chronique
	DDD	A + B + C	A	B + C	B	C
<b>2017</b>						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	3.928.999	3.704.659	224.340	0	224.340
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	18.189.318	710.831	17.478.486	14.374.538	0
N02BE01	PARACETAMOL	144.887.609	121.194.567	23.693.042	5.990.695	2.244.015
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	15.718.891	15.718.891	0	0	0
<b>TOTAL 2017</b>		<b>182.724.816</b>	<b>141.328.948</b>	<b>41.395.868</b>	<b>20.365.233</b>	<b>2.468.355</b>



2018						
N02AJ06	CODEINE + PARACETAMOL	11.326.362	11.120.456	205.906	0	205.906
N02AJ13	TRAMADOL + PARACETAMOL	17.628.418	16.038	17.612.380	14.201.562	0
N02BE01	PARACETAMOL	143.841.974	118.762.757	25.079.217	6.408.486	1.738.267
N02BE51	PARACETAMOL ± COFFEINE ± AC.ASCORBIQUE ± AC.SALICYLIQUE	15.050.735	15.050.735	0	0	0
<b>TOTAL 2018</b>		<b>187.847.488</b>	<b>144.949.986</b>	<b>42.897.502</b>	<b>20.610.048</b>	<b>1.944.173</b>

### i.8.2.3. Préparation magistrale de paracétamol

Sous les points 1.1. et 1.2. uniquement des spécialités pharmaceutiques à base de paracétamol étaient prises en considération. Sous le point 1.3., des données sur la préparation magistrale de paracétamol sont mentionnées, venant de la base de médicaments Pharmanet pour l'année 2018 en officine publique.

#### Année 2018

Nombre de préparations magistrales de paracétamol: 77.829

Nombre de modules: 349.145

Nombre de patients uniques: 31.973 patients

Interventions par l'INAMI: 1.143.602 €

Quote-part des patients: 299.334 €.

## i.8.3. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS repris ci-dessous sont à administrer par voie systémique. Des applications topiques d'AINS ne sont donc pas prises en considération.

### i.8.3.1. Chiffre d'affaires AINS

Le chiffre d'affaires annuel d'AINS en Belgique était de 102 millions € et de 95 millions € arrondis, respectivement pour l'année 2017 et 2018. En majorité, les AINS étaient utilisés via l'assurance-maladie pour plus de 52 millions €. La classe la plus utilisée d'AINS était les dérivés propioniques ; par ordre alphabétique, cette classe contient le dexkétoprofène, l'ibuprofène, kétoprofène, naproxène et oxaprozine. La classe des AINS COX-2 sélectifs est composée, en officine publique, de 2 molécules : célécoxib et étoricoxib ; c'est la seule classe des AINS qui est remboursée après autorisation de l'organisme assureur. Le Tableau 3 en reprend les détails.



**Tableau 3.** Chiffre d'affaires AINS

Code ATC	AINS en officine publique EURO	Chiffre d'affaires total A + B	hors assurance-maladie A	via l'assurance-maladie B
<b>2017</b>				
M01AB	DERIVES ACETIQUES <sup>2</sup>	18.680.595	1.031.607	17.648.988
M01AC	OXICAMS <sup>3</sup>	9.750.719	205.079	9.545.640
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES <sup>4</sup>	62.880.293	39.439.574	23.440.719
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS <sup>5</sup>	5.706.452	3.152.925	2.553.527
M01AX	AUTRES AINS	5.462.003	2.114.113	3.347.890
<b>TOTAL 2017</b>		<b>102.480.062</b>	<b>45.943.297</b>	<b>56.536.765</b>
<b>2018</b>				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	17.763.110	962.237	16.800.873
M01AC	OXICAMS	7.768.947	608.508	7.160.439
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	58.999.845	35.701.442	23.298.403
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	5.198.976	3.312.400	1.886.576
M01AX	AUTRES AINS	4.971.868	1.745.163	3.226.705
<b>TOTAL 2018</b>		<b>94.702.746</b>	<b>42.329.749</b>	<b>52.372.997</b>

## i.8.3.2. Volume d'utilisation d'AINS

Le volume d'utilisation annuel d'AINS était de 202 et 192 millions de DDD, respectivement en 2017 et 2018. La plus grande partie du volume portait sur une utilisation d'AINS via l'assurance-maladie, chiffre d'au moins 142 millions de DDD. La classe d'AINS la plus utilisée était celle des dérivés propioniques. Le Tableau 4 en reprend les détails.

**Tableau 4.** Volume d'utilisation AINS

Code ATC	AINS en officine publique DDD	Volume total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
<b>2017</b>				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	49.034.342	2.809.072	46.225.270
M01AC	OXICAMS	25.268.941	664.463	24.604.478
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	104.639.387	41.142.176	63.497.211
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	10.351.648	5.275.875	5.075.773
M01AX	AUTRES AINS	12.320.091	4.378.777	7.941.314
<b>TOTAL 2017</b>		<b>201.614.409</b>	<b>54.270.363</b>	<b>147.344.046</b>
<b>2018</b>				
M01AB	DERIVES ACETIQUES	47.902.938	2.449.160	45.453.779
M01AC	OXICAMS	22.563.889	1.340.558	21.223.331
M01AE	DERIVES PROPIONIQUES	98.969.915	35.968.558	63.001.357
M01AH	INH.COX-2 SELECTIFS	11.235.826	6.101.598	5.134.228
M01AX	AUTRES AINS	11.252.269	3.642.044	7.610.225
<b>TOTAL 2018</b>		<b>191.924.837</b>	<b>49.501.918</b>	<b>142.422.919</b>

<sup>2</sup> Les dérivés acétiques et molécules apparentées sont acéclofénac, diclofénac, kétorolac et indométhacine.

<sup>3</sup> Les oxicams sont méloxicam, piroxicam et ténoxicam.

<sup>4</sup> Les dérivés propioniques et molécules apparentées sont dexkétoprofène, ibuprofène, ketoprofène, naproxène et oxaprozine.

<sup>5</sup> Les inhibiteurs COX-2 sélectifs en officine publique sont célécoxib et étoricoxib.

## i.8.3.3. Préparation magistrale d'acide flufénamique

Sous les points i.8.3.1. et i.8.3.2. uniquement des spécialités pharmaceutiques d'AINS étaient prises en considération. Sous le point i.8.3.3., des données sur la préparation magistrale d'acide flufénamique sont mentionnées, venant de la base de données médicaments Pharmanet pour l'année 2018 en officine publique. L'acide flufénamique n'existe pas en spécialité pour usage oral.

### Année 2018

Nombre de préparations magistrales d'acide flufénamique: 49.017

Nombre de modules: 96.222

Nombre de patients uniques: 26.672 patients

Interventions INAMI: 1.125.247 €

Quote-part des patients: 77.654 €.

## i.8.4. Lidocaïne topique

Les données suivantes concernent l'utilisation de l'anesthésique local lidocaïne délivré par les officines publiques du pays.

Hors assurance-maladie, il s'agit de EMLA (firme Aspen), ROPYDAN (firme Eurocept), XYLOCAINE spray (firme Aspen) et XYLOCAINE pommade (firme Aspen). Il est peu probable que les médicaments précités sont utilisés pour des douleurs chroniques. Pour l'assurance-maladie, il s'agit d'une seule spécialité pharmaceutique, à savoir VERSATIS (firme Grünenthal).

**Tableau 5.** Chiffre d'affaires de lidocaïne topique

Code ATC	Lidocaïne local en officine publique EURO	Chiffre total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
<b>2017</b>				
N01BB02	LIDOCAÏNE	2.471.957	1.734.488	737.469
<b>2018</b>				
M01AB	LIDOCAÏNE	2.500.012	1.756.400	743.612

**Tableau 6.** Volume d'utilisation de lidocaïne topique

Code ATC	Lidocaïne local en officine publique DDD	Volume total A + B	hors assurance-maladie A	via assurance-maladie B
<b>2017</b>				
N01BB02	LIDOCAÏNE	866.662	654.342	212.320
<b>2018</b>				
M01AB	LIDOCAÏNE	1.076.212	862.112	214.100

## i.8.5. Autres molécules

Il existe quelques molécules qui peuvent également être utilisées pour leur effet analgésique. Ce sont quelques anti-épileptiques et antidépresseurs. Le Tableau 7 les donne pour les officines publiques, sur base de leur remboursement en catégorie B, en se basant sur Pharmanet.

**Tableau 7.** Autres molécules

Code ATC	Remboursé en catégorie B en officine publique	2017	2018	2017	2018
		Dépenses INAMI (€)	Dépenses INAMI (€)	Nombre de DDD	Nombre de DDD
N03AF01	prégabaline	1.126.309	1.117.499	2.179.900	2.175.073
N03AX12	gabapentine	3.285.271	3.198.270	3.258.376	3.245.452
N03AX16	carbamazépine	11.739.323	11.734.473	15.395.967	17.503.333
N06AA09	duloxétine	2.825.769	2.144.963	8.947.760	8.022.961
N06AA10	amitriptyline	398.714	435.370	1.105.587	1.204.493
N06AX21	nortriptyline	12.000.930	10.415.875	28.276.287	29.062.727
<b>TOTAL</b>		<b>31.376.317</b>	<b>29.046.450</b>	<b>59.163.875</b>	<b>61.214.039</b>

## i.8.6. Utilisation hospitalière de capsaïcine

Cette partie concerne l'utilisation de la spécialité QUTENZA (firme Grünenthal) dans les hôpitaux belges. Le principe actif est la capsaïcine dosée à 179 mg par emplâtre et il n'est pas remboursé. L'OMS/WHO n'a pas défini une dose journalière (DDD) ; d'où l'expression de volumes en nombre d'emplâtres par an.

**Tableau 8.** Chiffre d'affaires de capsaïcine locale

Code ATC	Capsaïcine locale en officine hospitalière	Chiffre d'affaires hors assurance-maladie
	EURO	
<b>2017</b>		
N01BX04	CAPSAÏCINE	82.169
<b>2018</b>		
M01AB	CAPSAÏCINE	91.450

**Tableau 9.** Volume d'utilisation de capsaïcine locale

Code ATC	Capsaïcine locale en officine hospitalière	Volume hors assurance-maladie
	Nombre d'emplâtres	
<b>2017</b>		
N01BX04	CAPSAÏCINE	289
<b>2018</b>		
M01AB	CAPSAÏCINE	322

## i.8.7. Conclusion

Le paracétamol et les AINS prennent une place prépondérante en tant qu'analgésiques non opioïdes, exprimés aussi bien en coûts, plus de 230 millions €, qu'en volume avec plus de 375 millions de doses journalières délivrées annuellement en Belgique. Une partie importante est utilisée en dehors de l'assurance-maladie, avec ou sans ordonnance. L'utilisation d'autres molécules est nettement moindre.

# Conclusions

Après avoir étudié la littérature et entendu les exposés des experts lors de la réunion de consensus du 5 décembre 2019, le jury est parvenu aux conclusions suivantes.





## Partie 1. Quelle est la définition de la douleur chronique ?





## 1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

L'étude de la littérature ne comprend aucune donnée sur les guides de pratique qui peuvent être utiles pour répondre à cette question.

### 1.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne comprend aucune donnée sur les études cliniques qui peuvent être utiles pour répondre à cette question.

## 1.2. Avis de l'expert (Morlion 2019) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

**1.2.1.** Cette question a été expliquée en détail lors de la conférence de consensus sur l'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. (RIZIV 2018) Malgré cette explication claire, les spécialistes de la douleur notent quotidiennement que le concept de douleur chronique ne convainc que difficilement les prestataires de soins de santé. C'est encore plus flagrant parmi le grand public. Il est donc judicieux de l'expliquer à nouveau en détail.

Avant d'aborder la définition de la douleur chronique, il convient tout d'abord de s'arrêter sur la définition générale de la douleur. À l'heure actuelle, il n'existe aucun consensus clair sur la définition de la douleur, mais dans le monde médical, la définition de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) est la plus largement utilisée. Selon la définition de l'IASP, la douleur est « ... une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en des termes évoquant une telle lésion ». (Turk 2001) Cette définition montre clairement que la douleur est plus qu'une expérience purement émotionnelle, mais qu'elle a aussi toujours un impact émotionnel.

Toutefois, au cours des dernières décennies, il est également apparu plus clairement que la douleur est un phénomène biopsychosocial multidimensionnel et que la définition actuelle ne tient pas suffisamment compte des connaissances modernes. Par conséquent, l'attention a récemment été focalisée sur la révision de la définition et la formulation d'une première proposition qui tient compte des différentes dimensions de la douleur, à savoir « Pain is a distressing experience associated with actual or potential tissue damage, with sensory, emotional, cognitive and social components ». (Williams 2016) La traduction en français du mot « distressing » n'est pas si claire et pourrait être tenaillante, lancinante, inquiétante ou préoccupante. Donc, « la douleur est une expérience tenaillante associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, avec des composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et sociales ». Ces auteurs soutiennent que la douleur clinique est toujours plus qu'une « expérience désagréable ».

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un facteur comportemental et un état motivationnel. Très récemment, la « Definition of Pain Taskforce van IASP » a proposé une adaptation de la définition de la douleur et un vaste cycle de consultation a été amorcé : *"Pain is an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury."* (IASP 2019) En français : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle aversive généralement causée par une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou y ressemblant ». Toutefois, début novembre 2019, cette proposition n'a pas encore été adoptée.



L'explication du groupe de travail reprend les éléments suivants :

- La douleur est toujours une expérience subjective plus ou moins influencée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.
- La douleur et la nociception sont des phénomènes différents : l'expérience de la douleur ne peut pas être réduite à une activité dans les voies nociceptives.
- Grâce à leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur et ses applications.
- Le signalement personnel d'une expérience douloureuse doit être accepté et respecté.
- Bien que la douleur joue habituellement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets néfastes sur le fonctionnement, le bien-être social et psychologique.
- La description verbale n'est qu'un comportement parmi d'autres pour exprimer la douleur. L'impossibilité de communiquer n'empêche pas un être humain ou un animal de ressentir de la douleur.

**1.2.2. La douleur chronique** est définie comme une « Douleur d'une durée supérieure à 3 mois ». (Turk 2001) Bien que le délai de 3 mois ait été fixé plutôt arbitrairement, cette définition est claire et peut être utilisée de façon opérationnelle. Un délai de 6 à même 12 mois est plutôt courant pour les essais cliniques. Une définition moins opérationnelle est la suivante : « Douleur qui dure plus longtemps que le temps de récupération prévu ». (Turk 2001) Bien que la douleur aiguë présente souvent une cause réversible et disparaisse après la guérison ou la résolution du problème sous-jacent, la douleur chronique est plutôt une affection physiopathologique complexe qu'un symptôme. La douleur chronique s'accompagne habituellement d'une comorbidité typique, comme les troubles du sommeil, la fatigue et les troubles de l'humeur. D'un point de vue psychologique, la douleur chronique est une forme de comportement appris et une maladie neuropathologique inadaptée qui est largement indépendante de l'apport nociceptif. (Woolf 2004)

C'est la raison pour laquelle la Fédération européenne de la douleur demande que la douleur chronique soit considérée comme une « maladie à part entière ». (EFIC 2018)

Jusqu'à présent, la douleur chronique n'a guère été documentée dans les classifications actuelles des maladies, comme les CIM 9 et 10. Par conséquent, une nouvelle classification des syndromes de douleur chronique a été proposée dans la version de la CIM-11 sous l'impulsion des organisations scientifiques de lutte contre la douleur. Le 25 mai 2019, l'OMS a approuvé la CIM-11, y compris la nouvelle classification de la douleur chronique.

À l'avenir, l'inclusion de la douleur chronique dans la CIM-11 permettra un meilleur enregistrement et fournira de précieuses données épidémiologiques. (Treede 2015)

La CIM-11 définit la douleur chronique comme « **une douleur persistante ou récurrente d'une durée supérieure à 3 mois** » et fait la distinction entre les types de douleur chronique suivants: (CIM OMS - Acc. 2019)

**MG30** Douleur chronique

**MG30.0** Douleur chronique primaire

**MG30.1** Douleur chronique liée aux cancers

**MG30.2** Douleur chronique post-chirurgicale ou post-traumatique

**MG30.3** Douleur musculo-squelettique chronique secondaire

**MG30.4** Douleur viscérale chronique secondaire

**MG30.5** Douleur neuropathique chronique

**MG30.6** Céphalées ou douleurs orofaciales chroniques

**MG30.Y** Autre douleur chronique spécifiée

**MG30.Z** Douleur chronique, sans précision





La terminologie choisie est claire et explicite, à l'exception de la douleur primaire chronique. Cela inclut les syndromes de douleur nociplastique, comme la fibromyalgie, mais également la plupart des formes de lombalgie chronique. Dans cette classification, plusieurs types de douleur peuvent également être codés et des références croisées deviennent possibles.

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un facteur comportemental et un état motivationnel. La douleur chronique est un comportement appris et une maladie neuropathologique inadaptée qui est largement indépendante de l'apport nociceptif.

Les syndromes douloureux peuvent être décrits et classés de diverses manières : selon la durée (aiguë, chronique), le mécanisme sous-jacent (nociceptif, neuropathique, nociplastique), la relation avec les systèmes organiques (par ex. musculo-squelettique, viscéral), les troubles (par ex. douleur cancéreuse, douleur non cancéreuse) ou les traitements médicaux (par ex. postopératoire, post-chimiothérapie).

Trois types de douleur peuvent être distingués d'un point de vue mécanistique : la douleur nociceptive, neuropathique et nociplastique. (Woolf 2004)

La **douleur nociceptive** (douleur tissulaire) est causée par la stimulation directe des nocicepteurs (récepteurs de la douleur) par des stimuli nocifs. Il peut s'agir de stimuli mécaniques, chimiques ou thermiques. Si cette douleur se produit au niveau des récepteurs de la douleur dans la peau, les os, les muscles ou le tissu conjonctif, on parle de *douleur somatique*. On relève également des récepteurs de la douleur au niveau des organes creux comme l'estomac, le système intestinal, le cœur et les uretères. La douleur provenant de ces organes est appelée *douleur viscérale*. Étant donné que la plupart des formes de douleur nociceptive sont associées à des processus inflammatoires, on appelle bien souvent cette douleur « douleur inflammatoire » et pour certains auteurs, la douleur nociceptive n'est que la brève douleur d'avertissement avec laquelle aucune inflammation n'est générée. En résumé, nous pouvons donc dire que la douleur nociceptive est causée par la stimulation du système d'avertissement normal.

En revanche, la **douleur neuropathique** est mieux connue sous le nom de « douleur nerveuse ». Cette douleur survient après une lésion des nerfs, de la moelle épinière ou du cerveau. Nous ne parlons donc plus d'un processus d'avertissement normal. Exemples types de douleur nerveuse : douleur brûlante après une poussée de zona, pieds brûlants douloureux chez les diabétiques, douleur au toucher après un accident ou une chirurgie, douleur sciatique permanente après une hernie discale, etc. La douleur nerveuse évolue généralement en un problème de douleur chronique et, dans de nombreux cas, ne peut être guérie.

Le troisième et dernier type de douleur mécanistique, la **douleur nociplastique**, fait encore l'objet de nombreuses discussions aujourd'hui. Parfois, les avis scientifiques et médicaux sont même diamétralement opposés. C'est ce que l'on peut remarquer dans les différents termes utilisés ces dernières années : douleur fonctionnelle, douleur dysfonctionnelle, syndrome d'hypersensibilité central. L'IASP n'est parvenue à une décision formelle sur la terminologie que fin 2017 et a opté pour le terme « douleur nociplastique ». (Kosek 2016) La douleur nociplastique est une douleur causée par des changements dans les processus nociceptifs (nociception) alors qu'aucune preuve de l'activation des nocicepteurs due à des stimuli nocifs, à une maladie ou à des dommages au système somatosensoriel n'a été trouvée. En d'autres termes, les syndromes douloureux qui n'ont pas de caractéristiques mécanistiques de la douleur nociceptive ou neuropathique. Il faudra encore quelques années avant que ce nouveau terme ne soit adopté par le monde médical.

Les patients présentant des douleurs nociplastiques expriment souvent des douleurs dans tout le corps (douleurs chroniques généralisées) alors que dans la plupart des cas, aucune cause organique ne peut être démontrée dans l'état actuel du diagnostic médical. Les mécanismes nociplastiques jouent également un rôle important dans les douleurs lombaires non spécifiques très fréquentes. Il s'agit d'une lombalgie qui n'est pas causée par une pathologie grave spécifique sous-jacente.



## 1.3. Conclusion du jury

Le jury se réfère en l'occurrence à la réponse détaillée du jury lors de la réunion de consensus qui s'est tenue le [6 décembre 2018 sur « L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique »](#).

Le jury se limite donc à citer les nouveaux éléments cités par l'expert.

Il rejoint l'expert dans sa remarque selon laquelle le concept de douleur chronique ne convainc que difficilement les prestataires de soins de santé. C'est encore plus flagrant parmi le grand public.

La « Definition of Pain » du Groupe de travail de l'IASP a été mise à jour très récemment : « *Pain is an aversive sensory and emotional experience typically caused by, or resembling that caused by, actual or potential tissue injury.* » (IASP 2019)

*En français : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle aversive généralement causée par une lésion tissulaire réelle ou potentielle ou y ressemblant ».*

Le jury se joint également à l'expert quand il regrette que la proposition de définition selon laquelle la « douleur est une expérience tenaillante associée à des lésions tissulaires réelles ou potentielles, avec des composantes sensorielles, émotionnelles, cognitives et sociales » n'ait pas été retenue du fait que la définition approuvée ne couvre pas les aspects cognitifs et sociaux de la douleur.

L'explication du groupe de travail reprend les éléments suivants :

- La douleur est toujours une expérience subjective plus ou moins influencée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux.
- La douleur et la nociception sont des phénomènes différents : l'expérience de la douleur ne peut pas être réduite à une activité dans les voies nociceptives.
- Grâce à leurs expériences de vie, les individus apprennent le concept de la douleur et ses applications.
- Le signalement personnel d'une expérience douloureuse doit être accepté et respecté.
- Bien que la douleur joue habituellement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets néfastes sur le fonctionnement, le bien-être social et psychologique.
- La description verbale n'est qu'un comportement parmi d'autres pour exprimer la douleur. L'impossibilité de communiquer n'empêche pas un être humain ou un animal de ressentir de la douleur.

Bien que la douleur aiguë présente souvent une cause réversible et disparaisse après la guérison ou la résolution du problème sous-jacent, la douleur chronique est plutôt une affection physiopathologique complexe qu'un symptôme. La douleur chronique s'accompagne habituellement d'une comorbidité typique, comme des troubles du sommeil, de la fatigue et des troubles de l'humeur. D'un point de vue psychologique, la douleur chronique est une forme de comportement appris et une maladie neuropathologique inadaptée qui est largement indépendante de l'apport nociceptif. (Woolf 2004)

C'est la raison pour laquelle la Fédération européenne de la douleur demande que la douleur chronique soit considérée comme une « maladie à part entière ». (EFIC 2018)

Le 25 mai 2019, l'OMS a approuvé la CIM-11, y compris la nouvelle classification de la douleur chronique.

À l'avenir, l'inclusion de la douleur chronique dans la CIM-11 permettra un meilleur enregistrement et fournira de précieuses données épidémiologiques. (Treede 2015)



La CIM-11 définit la douleur chronique comme « **une douleur persistante ou récurrente d'une durée supérieure à 3 mois** » et fait la distinction entre les types de douleur chronique suivants: (CIM OMS - Acc. 2019)

- MG30** *Douleur chronique*
- MG30.0** *Douleur chronique primaire*
- MG30.1** *Douleur chronique liée aux cancers*
- MG30.2** *Douleur chronique post-chirurgicale ou post-traumatique*
- MG30.3** *Douleur musculo-squelettique chronique secondaire*
- MG30.4** *Douleur viscérale chronique secondaire*
- MG30.5** *Douleur neuropathique chronique*
- MG30.6** *Céphalées ou douleurs orofaciales chroniques*
- MG30.Y** *Autre douleur chronique spécifiée*
- MG30.Z** *Douleur chronique, sans précision*

La terminologie choisie est claire et explicite, à l'exception de la douleur primaire chronique. Cela inclut les syndromes de douleur nociplastique, comme la fibromyalgie, mais également la plupart des formes de lombalgie chronique. Dans cette classification, plusieurs types de douleur peuvent également être codés et des références croisées deviennent possibles.

D'un point de vue psychologique, la douleur est considérée comme un facteur comportemental et un état motivationnel. La douleur chronique est un comportement appris et une maladie neuropathologique inadaptée qui est largement indépendante de l'apport nociceptif.



## Partie 2. Paracétamol et associations à base de paracétamol

### Questions pour le jury :

**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 ?





## **Question 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 ?**

### **2.1. Que dit l'étude de la littérature ?**

#### **2.1.1. Que disent les guides de pratique ?**

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'ostéo-arthrite 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'ostéo-arthrite. 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.



## 2.1.2. Que disent les études ?

### 2.1.2.1. Paracétamol pour la douleur musculo-squelettique

#### 2.1.2.1.1. 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 (voir étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#) – chapitre 13). 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, le groupe bibliographique ne rapportera que la synthèse des résultats de Leopoldino 2019 (voir ci-dessous).

Paracetamol vs placebo for osteoarthritis of the knee or hip
--

Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019, containing:
---

Altman 2007, Amadio 1983, Case 2003, Golden 2004, Herrero-Beaumont 2007, Miceli-Richard 2004, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Prior 2014, Zoppi 1995
--

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.

La confiance du groupe bibliographique 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 B*)

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 B*)

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 B*)

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 C*)

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 B*)

#### 2.1.2.1.2. Paracétamol versus AINS pour l'ostéo-arthrite

NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib and naproxen) versus paracetamol
---

Bibliography: Cochrane Towheed 2006, containing:
--



Bradley 1991a, Bradley 1991b, Boureau 2004, Case 2003, Geba 2002a, Geba 2002b, Geba 2002 c, Golden 2004, Pincus 2001, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Schnitzer 2005a, Shen 2003, Williams 1993

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 2.400 mg, le diclofénac, Arthrotec®, 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 C)

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 C)

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 C)

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 C)

#### 2.1.2.1.3. Paracétamol versus ibuprofène pour l'ostéo-arthrite

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

Une synthèse méthodique avec méta-analyse (Da Costa 2016) a retrouvé 2 RCTs pour cette comparaison. Une RCT ne correspondait pas aux critères d'inclusion, l'autre n'a pas effectué d'analyse statistique de cette comparaison. Plus de détails sont repris dans les tableaux supplémentaires (voir étude de la littérature : [complet \(anglais\)](#)).

#### 2.1.2.1.4. Paracétamol versus placebo pour la lombalgie

Une Cochrane Review par Saragiotto 2016 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". Le groupe bibliographique n'a donc pas pu inclure d'étude pour cette comparaison.

#### 2.1.2.1.5. Paracétamol versus ibuprofène pour la lombalgie

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



### 2.1.2.2. Paracétamol pour la douleur neuropathique

Une Cochrane Review par Wiffen 2016 n'a pas trouvé d'étude correspondant aux critères d'inclusion.

### 2.1.2.3. Paracétamol pour la douleur cancéreuse

Une Cochrane Review par Wiffen 2017 a retrouvé 3 études sur le paracétamol pour les douleurs cancéreuses. Aucune ne correspondait aux critères d'inclusion, en raison de leur courte durée.

## 2.2. Avis de l'expert

### 2.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) *(texte complet voir [Brochure orateurs](#))*

#### Modalités de prescription d'un traitement antalgique

En cas de douleur chronique, le traitement sera administré à heures fixes en respectant les intervalles de prise liés à la demi-vie des médicaments (SFETD - Standards, Options et Recommandations 2002), et ce afin de se trouver dans un corridor analgésique qui permettra d'améliorer la qualité de l'analgésie en conservant des taux plasmatiques fixes.

Le choix du traitement antalgique sera guidé par l'intensité de la douleur, son étiologie, et tiendra compte de l'âge du patient, de ses capacités métaboliques, de ses pathologies (contre-indications à l'utilisation de certains médicaments) et des traitements concomitants.

Les précautions d'emploi et les effets secondaires seront signifiés au patient.

Par la suite, la douleur sera réévaluée non seulement au niveau de son intensité, mais surtout au niveau de son impact sur la qualité de vie (travail, vie sociale, vie familiale, sommeil). Le traitement antalgique sera éventuellement arrêté ou modifié.

La forme orale (qui est celle préférée par plus de 80% des patients) sera privilégiée chez le patient ne souffrant pas de trouble de déglutition (facilité d'utilisation, coût).

Les formes injectables seront évitées en cas de douleur chronique.

#### Efficacité réelle

Le Paracétamol a montré son efficacité dans de nombreuses douleurs chroniques par excès de nociception (douleur cancéreuse et non cancéreuse). Il n'est pas recommandé dans la douleur neuropathique ni dans la fibromyalgie.

Etant donné sa bonne tolérance, il est donc le traitement de premier choix pour toute douleur chronique par excès de nociception chez l'adulte.

Les associations médicamenteuses dans une seule forme galénique sont idéales pour améliorer la compliance médicamenteuse mais sont aussi une source de mésusage et d'effets secondaires.

Néanmoins, certaines associations (caféine, paracétamol, acide acétylsalicylique) peuvent être utilisées efficacement comme dans les crises migraineuses de patients ne pouvant utiliser des triptans. (Davoine 2016).





## 2.2.2. Hanson (Hanson 2019) *(texte complet voir [Brochure orateurs](#))*

Malgré une utilisation très répandue du paracétamol, son mode d'action reste inconnu. Il est généralement admis que le paracétamol n'est pas un inhibiteur direct des COX et que c'est la raison pour laquelle il n'a pas d'effet significatif sur l'inflammation (Grosser 2018). Son action analgésique semble être liée indirectement à l'activité des COX au niveau cérébral. En 2002, certains auteurs proposèrent que le paracétamol agissait de manière sélective et spécifique sur une troisième isoforme de la COX (COX-3) (Chandrasekharan 2002) exprimée au niveau du cerveau. Cependant, cette découverte a été réfutée ultérieurement (Kis 2005, Graham 2005). D'autres théories ont été avancées, par exemple un effet sur le système cannabinoïde (Bertolini 2006) ou sur la COX-2 (Graham 2005), sans toutefois faire l'objet d'un large consensus au sein de la communauté scientifique.

## 2.3. Conclusion du jury

Le jury recommande le paracétamol comme première étape dans le traitement des douleurs ostéoarticulaires et nociceptives chroniques (genou ou hanche) et des douleurs dues à un cancer. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le paracétamol n'a pas sa place dans le traitement des douleurs neuropathiques, de la fibromyalgie ou du syndrome de douleur régionale complexe. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

# Question 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 ?

## 2a.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 2a.1.1. Que disent les guides de pratique ?

**NHG 2018:** 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.

**Worel 2017:** Il mentionne un dosage journalier maximum de 3 g.

**DOH\_Ireland 2015:** pour la douleur cancéreuse. L'ajout du paracétamol à des doses élevées d'opioïdes du troisième palier n'est pas recommandé.



## 2a.1.2. Que disent les études ?

### Paracetamol vs placebo for osteoarthritis of the knee or hip

Bibliography: Cochrane Leopoldino 2019, containing:  
Altman 2007, Amadio 1983, Case 2003, Golden 2004, Herrero-Beaumont 2007, Miceli-Richard 2004, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Prior 2014, Zoppi 1995

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.

### NSAID (ibuprofen 2400 mg, diclofenac, arthrotec, celecoxib and naproxen) versus paracetamol

Bibliography: Cochrane Towheed 2006, containing:  
Bradley 1991a, Bradley 1991b, Boureau 2004, Case 2003, Geba 2002a, Geba 2002b, Geba 2002 c, Golden 2004, Pincus 2001, Pincus a 2004, Pincus b 2004, Schnitzer 2005a, Shen 2003, Williams 1993

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 2.400 mg, le diclofénac, Arthrotec®, le célécoxib et le naproxène. La dose de paracétamol utilisée dans ces études était généralement de 4 g par jour.

## 2a.2. Avis de l'expert

### 2a.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Il est primordial de respecter la dose maximale journalière de 3 à 4 grammes par jour chez l'adulte pour éviter les atteintes hépatiques.

En cas d'usage prolongé, il est recommandé de ne pas dépasser la dose de 2,5 grammes.

Il permet une épargne en opioïdes.

Il faut se rappeler la dose toxique de 10 grammes en une prise.

La forme galénique (comprimé effervescent, poudre, comprimé à avaler) doit être choisie en fonction de la préférence du patient, ceci afin de garantir la meilleure observance thérapeutique.

La rapidité d'action est semblable pour les différentes formes orales. La résorption par voie rectale est plus aléatoire.

La forme injectable n'est pas recommandée sauf chez un patient incapable d'avaler, par exemple chez un patient en fin de vie.

### 2a.2.2. Van Boxem (Van Boxem 2019) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

**Tableau 10.** Posologie du paracétamol dans le traitement des douleurs nociceptives aiguës et chroniques

Médicament	Voie orale ou cutanée	Voie rectale
Paracétamol	3-4 fois 500-1.000 mg par jour (1-2 comprimés) Max. 4 g/jour lorsqu'il est utilisé < 1 mois et en l'absence de facteurs de risque En cas d'utilisation > 1 mois max. 2,5 g/jour Enfants 4 fois 15 mg/kg par jour	3-4 suppositoires de 1.000 mg par jour  Enfants 2 à 3 fois 20 mg/kg par jour



## 2a.3. Conclusion du jury

Pour les douleurs chroniques, le jury recommande une dose standard de 2,5 à 3 g par jour pour un adulte. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Il convient de tenir compte de la demi-vie pour veiller à ce qu'il n'y ait ni intoxication ni douleur paroxystique.

Le jury tient à souligner que l'administration orale est préférée.

Il n'y a pas de différence d'efficacité selon la forme galénique orale.

Néanmoins, il est préférable de tenir compte de la préférence du patient, de ses caractéristiques spécifiques et de son état, par ex. :

- il est préférable de ne pas utiliser de comprimés effervescents chez les patients présentant un reflux gastro-intestinal et ils sont formellement contre-indiqués chez les patients souffrant d'une insuffisance cardiaque, d'une hypertension et d'une insuffisance rénale avancée en raison d'une charge élevée en sodium (jusqu'à +/- 500 mg/comprimé effervescent).
- impossibilité d'avaler des comprimés.

## Question 2b. Quels sont les effets indésirables du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique, tant à court terme qu'à long terme ?

### 2b.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 2b.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Aucune donnée sur cette question n'a été trouvée dans les guides de pratique répondant aux critères proposés.

#### 2b.1.2. Que disent les études ?

##### 2b.1.2.1. Paracétamol et effets indésirables respiratoires

###### Utilisation du paracétamol et asthme incident dans l'enfance

Une synthèse méthodique de Cheelo 2015 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 ; 6 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 la recherche. Le groupe bibliographique a trouvé des résultats contradictoires.  
(GRADE C (Qualité de preuve FAIBLE à TRÈS FAIBLE))

#### **Utilisation du paracétamol dans l'asthme juvénile**

Une RCT de Sheehan 2016 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 C)

#### **Utilisation du paracétamol et asthme incident chez l'adulte**

Deux études de cohorte (Barr 2004, Amberbir 2011) 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 C (Qualité de preuve FAIBLE à TRÈS FAIBLE))

#### **Utilisation du paracétamol dans l'asthme chez l'adulte**

Une petite RCT de Ioannides 2014 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 C)

### **2b.1.2.2. Paracétamol et effets indésirables hépatiques**

#### **Utilisation thérapeutique du paracétamol et insuffisance hépatique aiguë chez l'adulte**

Une synthèse méthodique de Dart 2007 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 RCTs 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.

### **2b.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)**

#### **2b.1.3.1. Contre-indications**

- Insuffisance rénale sévère (BCFI 2019a)



### 2b.1.3.2. Effets indésirables

- Les effets indésirables du paracétamol sont rares et habituellement bénins (Brayfield 2017)
- Peu ou pas d'irritation du tractus gastro-intestinal. (BCFI 2019a)
- 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'hépatotoxicité est réel, il y a lieu d'administrer aussi rapidement que possible de l'acétylcystéine par voie intraveineuse à titre préventif. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
  - 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. (BCFI 2017)
  - 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. (BCFI 2015a)
- Rarement : Des réactions hématologiques et des réactions cutanées sévères ont été signalées. (Brayfield 2017).
- Des cas rares d'hypersensibilité ont également été signalés. (Brayfield 2017)

### 2b.1.3.3. Grossesse et allaitement

- Le paracétamol paraît sans danger pendant la grossesse et la période d'allaitement. (BCFI 2019a)

### 2b.1.3.4. 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. (BCFI 2019a)



- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Les patients souffrant de maux de dents semblent constituer un groupe à risque important d'intoxication accidentelle au paracétamol. (BCFI 2019a)
- L'absorption du paracétamol administré en suppositoire est inconstante ; la voie orale est à préférer, y compris chez les nourrissons. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Les préparations à base de paracétamol à libération modifiée ont été retirées du marché en raison des risques de surdosage. (BCFI 2019a)

## 2b.2. Avis de l'expert

### 2b.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (*texte complet voir [Brochure orateurs](#)*)

Le paracétamol n'a quasi pas d'effet secondaire s'il est utilisé aux doses recommandées.  
Les allergies sont rares.

Un surdosage peut conduire à une cytolyse hépatique pouvant conduire au décès.

La toxicité est plus marquée chez les patients éthyliques.

Le médecin sera attentif aux risques de surdosage en cas d'associations médicamenteuses suite notamment à la prise de médicaments en vente libre.

Chez les patients à risque de rétention hydrosodée, on préférera les formes pauvres en sel ; en cas de reflux gastro-œsophagien on privilégiera les formes non effervescentes.

### 2b.2.2. Hanson (Hanson 2019) (*texte complet voir [Brochure orateurs](#)*)

#### 2b.2.2.1. Effets secondaires

Le paracétamol est une molécule relativement sûre mais qui nécessite quelques précautions car elle peut induire en cas de surdosage des hépatites fulminantes parfois mortelles (Grosser 2018, Bertolini 2006). La survenue de cet effet secondaire aux doses thérapeutiques est extrêmement rare. Le mécanisme de ce phénomène est bien compris et est la conséquence du métabolisme du paracétamol. En effet, ce dernier est transformé, par le cytochrome P450 (CYP3A4 et CYP2E1), en NAPQI (N-acétyl-p-benzoquinone imine) qui est toxique pour le foie et peut provoquer des lésions irréversibles. L'antidote de référence est la N-acétylcystéine qui promeut la production de glutathion qui permet d'éliminer le NAPQI (Grosser 2018, Bertolini 2006).



### 2b.2.2.2. Aspects de sécurité du paracétamol dans le traitement de la douleur chronique

Etant donné la toxicité relative du paracétamol, la dose maximale par jour doit être limitée à 4 g (Grosser 2018). Lors d'un traitement chronique durant une période de plus d'un mois, cette dose maximale doit être abaissée à 2,5 - 3 g/jours (De Jong 2018, Henrard 2017). Chez les patients à risques de dommages hépatiques, la dose peut être éventuellement adaptée à 2 g/jours, voire 1,5 g si plusieurs facteurs de risques sont présents (De Jong 2018). Chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique la dose recommandée est de 2 g/jours (DOH 2015).

Le paracétamol ne pose pas de problèmes particuliers au niveau rénal et cardiovasculaire. Il n'y a pas de contre-indications absolues chez la femme enceinte. Chez les adolescents et les enfants, la dose maximale doit être adaptée.

Chez les patients âgés, la dose maximale peut éventuellement être réduite à 2 g/jours (1,5 g s'il existe des facteurs de risques d'atteinte hépatique) (De Jong 2018).

### 2b.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (*traduction : texte original [Brochure orateurs](#)*)

Bien que le paracétamol occupe une place établie à travers le monde pour le soulagement de la douleur, les effets à long terme sont peu connus. Il est réputé sûr à des doses adaptées. (Jozwiak-Bebenista 2014) Il est toutefois prouvé que des doses plus élevées ou une utilisation prolongée du paracétamol peuvent entraîner des lésions hépatiques, des maladies cardiovasculaires et même la mort. (Saragiotto 2016) Ceci s'appuie partiellement sur une synthèse méthodique dans laquelle ont été retenues 8 études de cohortes qui ont enregistré la toxicité du paracétamol. Lorsque l'on a comparé le paracétamol à la non-utilisation, dans 2 études sur la mortalité, 1 étude a montré une relation dose-réponse et rapporté une augmentation du risque relatif de mortalité de 0,95 (0,92 à 0,98) à 1,63 (1,58 à 1,68). Sur les 4 études ayant rapporté des effets indésirables cardiovasculaires, toutes ont montré une réponse à la dose, 1 étude ayant rapporté une augmentation du *rapport de risque* pour tous les effets indésirables cardiovasculaires de 1,19 (0,81 à 1,75) à 1,68 (1,10 à 2,57). (Roberts 2016) Les auteurs concluent qu'il existe toutefois une toxicité significative du paracétamol pour la portion supérieure des doses thérapeutiques. En raison du manque de clarté des doses de paracétamol dans les études retenues, aucune dose maximale sûre n'a pu être retenue.

Dans la pratique, il est raisonnable d'administrer temporairement jusqu'à 4 g par jour chez les patients sans comorbidité (jusqu'à 1 mois selon la notice) puis de réduire la dose jusqu'à 3 g par jour. Il est important de réduire cette dose en présence d'autres facteurs de risque, à savoir maladie hépatique existante, âge élevé, utilisation de carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, isoniazide, rifampicine, <50 kg de poids corporel, malnutrition, >2 unités d'alcool par jour, tabagisme et utilisation d'analgésiques multiples. La dose maximale est alors limitée à 1,5 à 2 g/jour.



## 2b.3. Conclusion du jury

Le paracétamol a peu d'effets indésirables et ceux-ci sont généralement modérés. *(Avis d'expert)*

En ce qui concerne les complications à long terme et/ou l'accoutumance, il n'existe aucune donnée scientifique, puisque la pharmacodynamique du paracétamol est en fait basée sur un mécanisme encore inconnu et étant donné l'absence d'études à long terme.

Le paracétamol peut générer de la somnolence chez les patients. *(Avis d'expert)*

Une dose thérapeutique à court terme de paracétamol n'a aucun effet toxique sur le foie, car l'organisme contient normalement suffisamment de glutathion. Des doses excessives de paracétamol (à partir de >6 g en phase aiguë ou prolongée >4 g/jour) peuvent entraîner une hépatotoxicité qui est rare, mais très grave. Par conséquent, un surdosage, qu'il soit aigu ou chronique, nécessite une hospitalisation en raison de cette hépatotoxicité et d'une nécrose hépatique potentiellement létale.

Les effets indésirables gastro-intestinaux sont très rares.

Rien n'indique que l'utilisation du paracétamol provoque de l'asthme pendant la grossesse ou plus tard dans la vie.

Si l'on soupçonne des maux de tête dus à l'utilisation chronique de paracétamol, le jury suit les conseils de l'expert pour arrêter progressivement le paracétamol.

Les réactions hématologiques et cutanées sont rares ainsi que l'hypersensibilité.

## Conclusion générale du jury sur l'utilisation du paracétamol dans les douleurs chroniques

Le jury propose que le paracétamol soit toujours utilisé comme première étape en cas de douleur chronique.

Le profil d'innocuité du paracétamol est bon.

Le jury tient à souligner que cette sécurité est déterminée par le respect d'une posologie appropriée. Elle ne peut pas dépasser la dose maximale de 3 g par jour en cas d'administration supérieure à 1 mois. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Pour certains profils de risque, la dose doit encore être réduite. Voir question 6.

La priorité est accordée à une administration orale. La forme galénique doit être adaptée aux caractéristiques du patient. Voir ci-dessus.





## Partie 3. Anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs et acide acétylsalicylique)

### Questions pour le jury :

**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 ?





## 3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

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

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

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.

### 3.1.2. Que disent les études ?

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

##### 3.1.2.1.1. Diclofénac versus placebo dans l'ostéo-arthrite

###### **diclofenac vs placebo in osteoarthritis**

Bibliography:

Systematic review Jevsevar 2018, containing: Gibofsky 2014, Sandelin 1997, Sangdee 2002, Simon 2009, Dickson 2001, McKenna 2001

Systematic review da Costa 2016, containing Bocanegra 1998, Yocum 2000

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

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

Deux RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (durée). Une RCT avait des incertitudes quant au secret de l'attribution, 2 quant à la randomisation, 4 un taux de migration important.



Une autre synthèse méthodique a recherché des RCTs 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 RCTs 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 2 RCTs, 2 avaient des incertitudes au sujet du secret de l'attribution, 2 au sujet de la mise en aveugle des chercheurs et 1 avait un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par le diclofénac a entraîné **une réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Le traitement par le diclofénac a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.1.2. Ibuprofène versus placebo dans l'ostéo-arthrite

<b>ibuprofen vs placebo in osteoarthritis</b>
Bibliography: Systematic review Jevsevar 2018, containing: Davies 1999, Puopolo 2007
Systematic review da Costa 2016 , containing: Day 2000, Hawkey 2000, Saag 2000, Wiesenhutter 2005
Additional RCT: Gordo 2017

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

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

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

Une autre synthèse méthodique a recherché des RCTs 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. Quatre RCTs 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 RCTs 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.

Trois des 4 RCTs avait des incertitudes au sujet du secret de l'attribution, et toutes les 4 avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.



Enfin, 1 RCT supplémentaire a été retrouvée par la 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par l'ibuprofène a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.1.3. Naproxène versus placebo dans l'ostéo-arthrite

#### naproxen vs placebo in osteoarthritis

##### Bibliography:

Systematic review Jevsevar 2018, containing: Essex 2014, Hochberg 2011 a, Hochberg 2011 b, Schnitzer 2010, Schnitzer 2011, Svensson 2006

Systematic review da Costa 2016, containing Baerwald 2010, Bensen 1999, Essex 2012a (1), Lohmander 2005, Makarowski 2002, Reginster 2007, Schnitzer 2005

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

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

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

Une autre synthèse méthodique a recherché des RCTs 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. Six RCTs 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 6 RCTs, toutes avaient des incertitudes au sujet du secret de l'attribution et 4 avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes. Dans 4 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par le naproxène a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.1.3. Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite

#### **Nabumetone vs placebo for osteoarthritis**

Le groupe bibliographique a trouvé 4 RCTs comparant la nabumétone au placebo pour l'ostéo-arthrite: Blechman 1987, Weaver 1995, Makarowski 1996, et Kivitz 2004.

Toutes les études avaient une durée de 6 semaines.

Trois études ont évalué la nabumétone 1.000 mg/jour et 1 étude a évalué la nabumétone à une dose supérieure à la dose recommandée de 1.500 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 la confiance du groupe bibliographique 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 1.000 mg/jour et le placebo.

Il y avait **plus d'effets indésirables** avec la nabumétone **1.500 mg/jour** qu'avec le placebo.

(*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

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

### 3.1.2.2.1. Célécoxib versus placebo

#### **celecoxib vs placebo in osteoarthritis**

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:

Asmus 2014 study 1, Asmus 2014 study 2, Bensen 1999, Bingham 2006 study 1, Bingham 2006 study 2, Birbara 2006 study 1, Birbara 2006 study 2, Boswell 2008 study a, Boswell 2008 study b, Clegg 2006, Conaghan 2013, DeLemos 2011, Essex 2012b (1), Essex 2014, Fleischmann 2006, Gibofsky 2003, Hochberg 2011 study 307, Hochberg 2011 study 309, Kivitz 2001, Lehmann 2005, McKenna 2001a, McKenna 2001b, Pincus 2004 PACES-a, Pincus 2004 PACES-b, Rother 2007, Schnitzer 2011, Sheldon 2005, Smugar 2006 study 1, Smugar 2006 study 2, Tannenbaum 2004, Williams 2000, Williams 2001

Additional RCTs:

Essex 2016, RCT Gordo 2017, Lee 2017



Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCTs 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 RCTs avec un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle.

Quatre RCTs 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 RCTs supplémentaires ont été retrouvées. Une 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par le célécoxib a entraîné une **réduction de la douleur plus importante** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.2. Étoricoxib versus placebo

#### etoricoxib vs placebo in osteoarthritis

Bibliography:

Systematic review da Costa 2016, containing Gottesdiener 2002, Leung 2002, Puopolo 2007, Reginster 2007, Wiesenhutter 2005

Cette synthèse méthodique a cherché des RCTs 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 5 RCTs, d'une durée située entre 12 et 14 semaines, qui comparaient l'étoricoxib au placebo.

Deux des 5 études avaient des incertitudes quant au secret de l'attribution, 5 avaient un risque élevé de données des critères de jugement incomplètes.

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

La douleur était évaluée dans toutes les 5 RCTs 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 4 études et dans toutes ces études, le traitement par l'étoricoxib a entraîné un **meilleur fonctionnement physique** par comparaison au placebo.

(*GRADE C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

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

#### COX-2-selective NSAID vs nonselective NSAID for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:

Bensen 1999, Dahlberg 2009, Emery 2008, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, McKenna 2001b, Sowers 2005

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCTs 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 RCTs avec un risque faible de biais de randomisation, de secret de l'attribution et de mise en aveugle.

Deux RCTs 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 la confiance du groupe bibliographique 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 B – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.3.1. Célécoxib versus ibuprofène

<b>Celecoxib vs ibuprofen for osteoarthritis</b>
Bibliography: RCT Gordo 2017

Le groupe bibliographique a retrouvé 1 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et l'ibuprofène. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 3.1.2.3.2. Célécoxib versus diclofénac

<b>Celecoxib 200 mg vs diclofenac 100 mg for osteoarthritis</b>
---

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Dahlberg 2009
---

<b>Celecoxib 200 mg vs diclofenac 150 mg for osteoarthritis</b>
---

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Emery 2008, McKenna 2001b
---

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCTs 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 RCTs 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 la confiance du groupe bibliographique 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 B – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

### 3.1.2.3.2. Célécoxib versus naproxène

#### COX-2-selective NSAID vs naproxen for osteoarthritis

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Bensen 1999, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005

Additional RCTs: Essex 2016

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché les RCTs 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 RCTs 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.

Trois RCTs 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **réduction de la douleur** entre le célécoxib et le naproxène. (GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

### 3.1.2.4. Acide acétylsalicylique versus placebo pour la lombalgie chronique

Une synthèse méthodique (Enthoven 2016) a recherché des RCTs 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.

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

<b>COX2-selective NSAID vs placebo in chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Birbara 2003, Coats 2004
--

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

Deux RCTs 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. 1 RCT ne correspondait pas aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



### 3.1.2.6. AINS non sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique

#### Nonselective NSAID vs placebo in chronic low back pain

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Allegrini 2009, Berry 1982, Katz 2011, Kivitz 2013

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

Quatre RCTs 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 2 RCTs 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par des AINS non sélectifs entraînait une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

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

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

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

### 3.1.2.8. AINS pour la sciatique

Une synthèse méthodique (Rasmussen-Barr 2016) a recherché des RCTs comparant des AINS (y compris l'acide acétylsalicylique) au placebo, aux autres AINS, ou aux autres médicaments 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 RCTs comparant les AINS non sélectifs au placebo ont été retrouvées, mais aucune ne correspondait aux critères d'inclusion.
- Aucune RCT comparant les AINS COX-2 sélectifs aux AINS non sélectifs n'a été retrouvée.

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'RCTs supplémentaires évaluant les AINS dans la sciatique.



### 3.1.2.9. AINS pour la douleur neuropathique

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

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

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé d'RCTs supplémentaires évaluant les AINS dans la douleur neuropathique.

### 3.1.2.10. NSAID pour la douleur cancéreuse

Une synthèse méthodique (Derry 2017a) a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

Le groupe bibliographique n'a pas retrouvé des RCTs supplémentaires évaluant les AINS dans la douleur cancéreuse.

## 3.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

### Précautions particulières

En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfique/risque semble positif.

## 3.2. Avis de l'expert

### 3.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

#### 3.2.1.1. Rappels : Modalités de prescription d'un traitement antalgique

La forme orale (qui est celle préférée par plus de 80% des patients) sera privilégiée chez le patient ne souffrant pas de trouble de déglutition (facilité d'utilisation, coût).

Les formes injectables seront évitées en cas de douleur chronique.



### 3.2.1.2. Les AINS

Les AINS (anti-inflammatoires non stéroïdiens) ont un effet antalgique et un effet anti-inflammatoire ; ils sont efficaces dans les douleurs par excès de nociception (douleurs arthrosiques, inflammatoires, cancéreuses).

Ils ne seront pas utilisés en cas de douleurs neuropathiques ni dans la fibromyalgie.

Il existe différentes classes avec une dose plafond pour chaque classe, dose qu'il ne faut pas dépasser au risque de majorer les effets secondaires.

Il ne faut pas associer des molécules de différentes classes (interroger le patient sur son automédication).

Les Coxibs ont aussi un effet antihyperalgésique.

Les AINS seront utilisés en cas d'analgésie insuffisante avec le Paracétamol étant donné leurs nombreux effets secondaires.

Si l'on ne tient compte que de l'effet antalgique, la dose la plus faible possible sera prescrite (dose interindividuelle), sur la période la plus courte possible.

### 3.2.1.3. L'acide acétylsalicylique

L'utilisation de l'acide acétylsalicylique au long cours n'est pas recommandée à cause de ses effets anti-agrégants et anti-inflammatoires.

L'effet anti-inflammatoire est présent à la dose de 3 grammes par 24 heures.

Son efficacité était rappelée dans le traitement des crises migraineuses (à un prix nettement inférieur aux triptans), dans la douleur liée aux ostéomes ostéoïdes.

### 3.2.1.4. Conclusions

L'incidence de la douleur chronique est élevée dans notre population (25 à 30%).

Avec le vieillissement de la population, l'incidence de la douleur chronique va encore augmenter.

Une question cruciale est de savoir comment nous pouvons la prendre en charge de façon optimale sans grever le budget de la sécurité sociale.

La formation des médecins devrait être adaptée dans ce sens.

L'arsenal thérapeutique pharmacologique actuel reste limité en fonction de la complexité des douleurs (certains patients présentent des pathologies douloureuses multiples) et de leur physiopathologie différente ; les antalgiques dont nous disposons aujourd'hui ne sont efficaces que sur un petit nombre de nocicepteurs impliqués dans la genèse de la douleur.

Seules des associations médicamenteuses soulagent parfois correctement certains patients, mais avec un risque d'effets secondaires plus important.



Les patients présentent par ailleurs des pathologies non douloureuses multiples dont les traitements peuvent induire des interactions médicamenteuses avec les traitements antalgiques.

Les études cliniques étudient peu - voire pas - les associations idéales ; elles ne portent habituellement que sur de courtes périodes qui ne sont pas toujours suffisantes pour observer des effets secondaires sévères.

Les patients inclus dans ces études sont souvent moins malades que la plupart des patients que nous rencontrons chaque jour.

Chacun a des droits et des devoirs. Le médecin a l'obligation de moyens mais pas de résultats. Le patient a le droit d'être soulagé mais il doit aussi devenir acteur de sa prise en charge.

Les AINS peuvent soulager certains patients.

Les risques et bénéfices doivent être pris en compte et expliqués au patient lors de chaque prescription.

L'utilisation des médicaments en vente libre peut conduire à des surdosages, à des associations dangereuses comme la prise concomitante de plusieurs AINS. La publicité médiatique minimalise les risques.

Il serait intéressant que le médecin traitant puisse être averti de ces pratiques (collaboration médecins/pharmaciens).

La prise en charge de la douleur chronique devrait systématiquement comporter un volet éducation thérapeutique, privilégiant des moyens non médicamenteux (activité physique, distraction, ...).

Pour être plus efficace, cette éducation thérapeutique devrait commencer dès le plus jeune âge. Une pilule ou des associations de médicaments ne peuvent en effet pas régler tous les problèmes.

En attendant cette situation idéale, la prescription électronique pourra peut-être nous aider à détecter des patients « grands consommateurs » chez qui l'éducation devra être une priorité.

Chez certains patients, il faudrait réaliser une désescalade thérapeutique mais cela nécessite du temps, un soutien psychologique, qui ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

Enfin, nous ne devons pas oublier que la médecine est un art et que chaque patient est unique.

### **3.2.2. Hanson** (Hanson 2019) *(texte complet voir [Brochure orateurs](#))*

#### **Aspects de sécurité des AINS dans le traitement de la douleur chronique**

Dans le cadre du traitement de la douleur chronique par des AINS, il faut d'abord considérer le rapport bénéfice/risque d'une part et l'amélioration réelle de la qualité de vie au regard des effets secondaires. C'est pourquoi il est recommandé d'utiliser la plus petite dose d'AINS pour la période de temps la plus courte possible (Kearney 2006, Cheng 2002, De Jong 2018).





### 3.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#))

**Question 3b. Médicaments anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs et acide acétylsalicylique) : Quelle est l'importance d'une posologie correcte pour l'effet clinique et le profil de sécurité ?**

Les AINS et l'acide acétylsalicylique ont généralement une courbe dose-réponse. Dès lors, des doses plus élevées indiquent une efficacité clinique plus élevée. Ce point est bien illustré par l'Oxford Analgesic League Table. Pour chaque dose d'un produit, la valeur ajoutée par rapport au placebo est prise en compte. Ce « Nombre de Sujets à Traiter » (NST) (Number Needed to Treat (NNT)) reflète dès lors le nombre de patients à traiter pour obtenir une réduction de 50 % de la douleur chez 1 patient pendant 4 à 6 heures. Plus le nombre est élevé, plus il faut traiter de patients pour obtenir 1 seul résultat satisfaisant. Plus le nombre est élevé, moins le produit est efficace.

Dès lors, l'effet clinique de l'ibuprofène augmente (diminution du NST) quand on augmente la dose. Inversement, on relève davantage d'effets indésirables avec des doses plus élevées. Une dose allant jusqu'à 1200 mg d'ibuprofène par jour présente le plus faible risque de complications gastro-intestinales par rapport aux autres AINS classiques que sont le diclofénac et le naproxène. Toutefois, en augmentant la dose, cet avantage relatif disparaît. Il convient dès lors de trouver un équilibre dans la pratique entre efficacité clinique et effets indésirables.

En règle générale, la dose doit donc être maintenue la plus faible possible et la durée du traitement la plus courte possible.

## 3.3. Conclusion du jury

**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 ?**

L'utilisation d'AINS est recommandée pour certains types de douleurs chroniques lorsque le paracétamol s'avère inefficace en monothérapie. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Il n'y a pas de différence significative d'effet entre les différents AINS, qu'ils soient sélectifs ou non sélectifs.

Le choix de l'AINS doit se faire en fonction des caractéristiques du patient (voir également la question 4). (*Forte recommandation*)

En cas d'inefficacité d'un AINS, un AINS d'une autre classe peut être tenté. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Il ne faut toutefois pas associer des molécules de différentes classes: interroger le patient sur son automédication.

Les AINS sont recommandés pour le traitement des pathologies **ostéo-articulaires et des lombalgies chroniques**. (*GRADE C*) Ils peuvent également être utilisés chez les **survivants du cancer**. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En cas de **douleur cancéreuse**, ils peuvent être envisagés seuls ou en association avec des opioïdes. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Les AINS ne sont pas efficaces et ne conviennent donc pas pour la **douleur neuropathique**. (*Avis d'expert, forte recommandation*)





Les Coxibs auraient une place dans la gestion d'une hyperalgésie (sevrage de médicaments, crise inflammatoire). (*Avis d'expert, faible recommandation*)

L'utilisation de l'acide acétylsalicylique n'est pas recommandée dans le traitement de la douleur chronique. (*Forte recommandation*) Son efficacité était rappelée dans le traitement des crises migraineuses, dans la douleur liée aux ostéomes ostéoïdes. (*Avis d'expert*)

### Quelle est l'importance de la forme galénique utilisée ?

La forme galénique affectera la vitesse de l'effet, mais pas son ampleur.

La forme orale sera privilégiée chez le patient ne souffrant pas de trouble de déglutition (facilité d'utilisation, coût).

Le choix de la galénique dépendra de la préférence du patient afin d'optimiser l'adhérence thérapeutique.

Les formes injectables seront évitées en cas de douleur chronique.

(*Avis d'expert, forte recommandation*)

### Quelle est l'importance d'une posologie correcte pour l'effet clinique et le profil de sécurité?

Les AINS et l'acide acétylsalicylique ont généralement une courbe dose-réponse. Dès lors, des doses plus élevées indiquent une efficacité clinique plus élevée. De même, on relève davantage d'effets indésirables avec des doses plus élevées. Dans la pratique, il convient de trouver un équilibre entre efficacité clinique et effets indésirables.

La dose efficace d'AINS la plus faible doit être utilisée pendant la période la plus courte possible afin de garder les symptômes sous contrôle. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Une des modalités d'administration pourrait être une semaine de traitement par AINS par mois. (*Avis d'expert, faible recommandation*)

Les risques et bénéfices doivent être pris en compte et expliqués au patient lors de chaque prescription. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



## Partie 4. Anti-inflammatoires (AINS sélectifs et non sélectifs, effets indésirables)

### Questions pour le jury :

**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 » ?





## 4.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 4.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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 :

- 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 DOH\_Ireland 2015 :

- 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.

### 4.1.2. Que disent les études ?

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

##### 4.1.2.1.1. Nabumétone versus placebo dans l'ostéo-arthrite

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** pour (tous) les effets indésirables entre la nabumétone 1.000 mg/jour et le placebo.

Il y avait **plus d'effets indésirables** avec la nabumétone **1.500 mg/jour** qu'avec le placebo.

*(GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)*



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

### 4.1.2.2.1. Célécoxib versus placebo

celecoxib vs placebo in osteoarthritis
Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing:  Asmus 2014 study 1, Asmus 2014 study 2, Bensen 1999, Bingham 2006 study 1, Bingham 2006 study 2, Birbara 2006 study 1, Birbara 2006 study 2, Boswell 2008 study a, Boswell 2008 study b, Clegg 2006, Conaghan 2013, DeLemos 2011, Essex 2012b (1), Essex 2014, Fleischmann 2006, Gibofsky 2003, Hochberg 2011 study 307, Hochberg 2011 study 309, Kivitz 2001, Lehmann 2005, McKenna 2001a, McKenna 2001b, Pincus 2004 PACES-a, Pincus 2004 PACES-b, Rother 2007, Schnitzer 2011, Sheldon 2005, Smugar 2006 study 1, Smugar 2006 study 2, Tannenbaum 2004, Williams 2000, Williams 2001  Additional RCTs: Essex 2016, RCT Gordo 2017, Lee 2017

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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

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

COX-2-selective NSAID vs nonselective NSAID for osteoarthritis
Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Bensen 1999, Dahlberg 2009, Emery 2008, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, McKenna 2001b, Sowers 2005

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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

#### 4.1.2.3.1. Célécoxib versus ibuprofène

<b>Celecoxib vs ibuprofen for osteoarthritis</b>
Bibliography: RCT Gordo 2017

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en nombre d'**effets indésirables gastro-intestinaux supérieurs** entre le célécoxib et l'ibuprofène. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

#### 4.1.2.3.2. Célécoxib versus diclofénac

<b>Celecoxib 200 mg vs diclofenac 100 mg for osteoarthritis</b>
Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Dahlberg 2009

<b>celecoxib 200 mg vs diclofenac 150 mg for osteoarthritis</b>
Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Emery 2008, McKenna 2001b

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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

#### 4.1.2.3.3. Célécoxib versus naproxène

<b>COX-2-selective NSAID vs naproxen for osteoarthritis</b>
---

Bibliography: Cochrane Puljak 2017, containing: Bensen 1999, Essex 2012a (2), Essex 2012b (1), Essex 2014, Kivitz 2001, Sowers 2005
---

Additional RCTs: Essex 2016
-----------------------------

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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

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

<b>COX2-selective NSAID vs placebo in chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Birbara 2003, Coats 2004
--

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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

#### 4.1.2.5. AINS non sélectifs versus placebo pour la lombalgie chronique

<b>Nonselective NSAID vs placebo in chronic low back pain</b>
---

Bibliography: Cochrane Enthoven 2016, containing: Allegrini 2009, Berry 1982, Katz 2011, Kivitz 2013
--

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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



## 4.1.3. Information supplémentaire provenant d'études observationnelles

### 4.1.3.1. AINS et effets indésirables gastro-intestinaux

#### Utilisation des AINS et risque de complications gastro-intestinales supérieures

La synthèse méthodique Castellsague 2012 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)**

La synthèse méthodique Arias 2019 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.

### 4.1.3.2. AINS et effets indésirables rénaux

#### Utilisation d'AINS et lésions rénales aiguës (AKI, acute kidney injury)

La synthèse méthodique Zhang 2017 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. Le groupe bibliographique ne mentionne pas les détails de ces études parce qu'elles ne correspondaient pas aux 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) 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 4 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) 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) a recherché des études observationnelles évaluant l'association entre l'emploi prolongé d'AINS à haute dose et l'insuffisance rénale.

Cinq 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.

## 4.1.3.3. AINS et effets indésirables cardio-vasculaires

Une synthèse méthodique de Gunter 2017 a recherché des RCT et des études prospectives de cohortes évaluant le risque cardio-vasculaire de 8 AINS (**ibuprofène**, **diclofénac**, **naproxène**, méloxicam, **étoricoxib**, **célécoxib**, lumiracoxib, rofécoxib) par rapport à d'autres AINS ou placebo.

Huit RCTs 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 cardiovasculaire ou un composite de ces trois critères de jugement cardiovasculaires 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 diclofénac).

## 4.1.4. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

### 4.1.4.1. Contre-indications

- Ulcère gastroduodéal actif. (BCFI 2019a)
- Antécédents d'asthme ou d'urticaire secondaires à la prise d'acide acétylsalicylique ou d'un AINS. (BCFI 2019a)
- Insuffisance hépatique. (BCFI 2019a)
- Insuffisance cardiaque grave. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Etoricoxib : aussi hypertension non contrôlée. (BCFI 2019a)

#### 4.1.4.2. Effets indésirables

- Les troubles gastro-intestinaux (GI) sont les plus fréquents (inconfort GI, nausées, diarrhée ; habituellement légers et réversibles) (Brayfield 2017). (2). Chez certains patients, lésions de la muqueuse GI : ulcération, hémorragie, perforation. (BCFI 2019a)
  - Tous les AINS peuvent provoquer des effets indésirables GI sévères, parfois sans symptômes préalables. (BCFI 2019a)
  - Des lésions GI peuvent survenir quelle que soit la voie d'administration des AINS, y compris par voie parentérale et rectale. (BCFI 2019a)
  - 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. (BCFI 2019a)
- Risque accru d'infarctus du myocarde et d'accidents vasculaires cérébraux. (BCFI 2019a)
  - 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. (BCFI 2019a)
  - Le risque augmente vraisemblablement avec la dose et la durée du traitement. (BCFI 2019a)
- Rétention hydrique avec aggravation de l'insuffisance cardiaque : tous les AINS augmentent le risque d'insuffisance cardiaque aiguë. (BCFI 2019a)
- Prudence chez les personnes âgées, en cas d'antécédents d'insuffisance cardiaque, de doses élevées et de demi-vie prolongée (Brayfield 2017).
- Élévation de la pression artérielle. (Brayfield 2017)

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 (Brayfield 2017).
- Insuffisance rénale aiguë et chronique. (BCFI 2019a)
  - 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 (Brayfield 2017).
- Hémorragies, troubles hématologiques. (Brayfield 2017)



- 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. (BCFI 2019a)
- Suspicion d'une diminution réversible de la fertilité chez la femme en cas d'usage chronique. (BCFI 2019a, Brayfield 2017)
- 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 (Brayfield 2017).
- 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. (BCFI 2019a)
- 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). (BCFI 2019b)
- Les AINS (notamment l'ibuprofène) ont également été associés à une hyponatrémie. L'incidence est probablement faible. (BCFI 2016)
- Une neuropathie optique a été décrite avec les AINS. (BCFI 2015b)
- 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. (BCFI 2014)

### 4.1.4.3. Grossesse et allaitement

- Les AINS sont à déconseiller pendant la grossesse. (BCFI 2019a)
- Premier trimestre : risque d'avortement spontané et suspicion d'un effet tératogène. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 4.1.4.4. 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. (BCFI 2019a)
- En cas d'association à l'acide acétylsalicylique, même à faible dose, le bénéfice GI des AINS COX-2 sélectifs disparaît complètement. (BCFI 2019a)
- 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). (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)



- Risque accru de néphrotoxicité de la ciclosporine. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Risque accru d'acidose lactique provoquée par la metformine. (BCFI 2019a)
- Diminution de l'effet des diurétiques et de la plupart des antihypertenseurs. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Risque accru d'insuffisance cardiaque en association à la pioglitazone. (BCFI 2019a)
- Augmentation de la lithémie par diminution de l'excrétion rénale.
- Le diclofénac, l'ibuprofène, le naproxène et le piroxicam sont des substrats du CYP2C9. (BCFI 2019a)
- Le célécoxib est un substrat du CYP2C9 et un inhibiteur du CYP2D6. (BCFI 2019a)

#### 4.1.4.5. Précautions particulières

- En raison de leurs effets indésirables, les AINS ne peuvent être utilisés que lorsque le rapport bénéfice/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). (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)



- 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 (Brayfield 2017).

## 4.2. Avis de l'expert

### 4.2.1. Libbrecht (Libbrecht 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les effets secondaires des AINS sont connus de longue date. Afin de les limiter, ils seront utilisés à la dose efficace la plus basse possible et pour des périodes les plus courtes possibles.

Ils peuvent être utilisés seuls ou en association avec le paracétamol.

Il faut rester vigilant chez les patients ayant présenté de l'asthme après prise d'acide acétylsalicylique et aux allergies croisées entre AINS. Les AINS en topique ne doivent pas être utilisés lors de l'exposition au soleil. Il existe une résorption cutanée susceptible de majorer une hypertension artérielle mal stabilisée.

En pratique clinique il faut rester vigilant en ce qui concerne les interactions médicamenteuses.

Certaines sont reprises dans le tableau 11.

**Tableau 11.** Interactions médicamenteuses (Collège National de Pharmacologie Médicale 2017)

Interactions médicamenteuses de l'aspirine et des AINS	Mécanisme et conséquences de l'interaction
anticoagulants oraux pour les salicylés à fortes doses : association contre-indiquée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale, déplacement de l'anticoagulant de ses liaisons aux protéines plasmatiques)
méthotrexate (doses supérieures ou égales à 15 mg/semaine) : association contre-indiquée	augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate
méthotrexate (doses inférieures à 15 mg/semaine) : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de la toxicité hématologique du méthotrexate. Il est nécessaire de contrôler de façon hebdomadaire l'hémogramme durant les premières semaines de l'association ou en cas de modification de l'état rénal.
anticoagulants oraux pour l'aspirine à faibles doses : association déconseillée	augmentation du risque hémorragique (inhibition de la fonction plaquettaire, agression de la muqueuse gastroduodénale)
autres AINS : association déconseillée	augmentation du risque ulcérogène et hémorragique digestive
Probénécide : association déconseillée avec l'aspirine	diminution de l'effet uricosurique par compétition de l'élimination de l'acide urique au niveau des tubules rénaux



héparines : association déconseillée	l'aspirine à doses fortes augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
glucocorticoïdes : association nécessitant des précautions d'emploi	augmentation de l'élimination de l'aspirine par les corticoïdes. Cette interaction nécessite une adaptation des doses d'aspirine pendant l'association et après l'arrêt du traitement par les glucocorticoïdes.
diurétiques, IEC et antagonistes de l'angiotensine II : association nécessitant des précautions d'emploi	insuffisance rénale aiguë chez le malade déshydraté par diminution de la filtration glomérulaire. Ces interactions nécessitent une bonne hydratation du patient et la surveillance de sa fonction rénale en début de traitement.
insulines : association nécessitant des précautions d'emploi	majoration de l'effet hypoglycémiant par de fortes doses d'aspirine. Il est important d'informer le patient et de renforcer l'autosurveillance glycémique
dispositif intra-utérin : pour l'aspirine à fortes doses : association à prendre en compte	diminution de l'efficacité du DIU
Héparines et aspirine à faible dose: association à prendre en compte	augmente le risque hémorragique par inhibition de la fonction plaquettaire et agression de la muqueuse gastroduodénale
topiques gastro-intestinaux : association à prendre en compte	augmentation de l'excrétion rénale de l'aspirine par alcalinisation des urines

## Conclusions

Les risques et bénéfices doivent être pris en compte et expliqués au patient lors de chaque prescription.

L'utilisation des médicaments en vente libre peut conduire à des surdosages, à des associations dangereuses comme la prise concomitante de plusieurs AINS. La publicité médiatique minimise les risques.

Il serait intéressant que le médecin traitant puisse être averti de ces pratiques (collaboration médecins/pharmaciens).

La prise en charge de la douleur chronique devrait systématiquement comporter un volet éducation thérapeutique, privilégiant des moyens non médicamenteux (activité physique, distraction, ...).

Pour être plus efficace, cette éducation thérapeutique devrait commencer dès le plus jeune âge. Une pilule ou des associations de médicaments ne peuvent en effet pas régler tous les problèmes.

En attendant cette situation idéale, la prescription électronique pourra peut-être nous aider à détecter des patients « grands consommateurs » chez qui l'éducation devra être une priorité.

Chez certains patients, il faudrait réaliser une désescalade thérapeutique mais cela nécessite du temps, un soutien psychologique, qui ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.



Enfin, nous ne devons pas oublier que la médecine est un art et que chaque patient est unique.

## 4.2.2. Hanson (Hanson 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

Les AINS sont des médicaments considérés comme relativement sûrs. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires qui doivent être pris en considérations lors de leur usage.

Les effets indésirables des AINS sont pour la plupart la conséquence de l'inhibition des COX. En effet, les prostanoides ne sont pas impliqués uniquement dans les processus inflammatoires et la perception de la douleur mais aussi dans de nombreux processus physiologiques et homéostasiques. Les principaux effets secondaires de la classe des AINS sont listés ci-dessous.

### 4.2.1.1. Système gastro-intestinal

La majorité des effets secondaires liés aux AINS concernent la sphère gastro-intestinale (40% des patients) (Grosser 2018). Cela inclut la dyspepsie, les douleurs abdominales, l'anorexie, les nausées et la diarrhée. Des lésions gastriques ou intestinales (hémorragies subépithéliales, érosions, ulcères) peuvent apparaître dans 30-50% des patients après un usage chronique. Des complications plus graves telles que saignement, perforation ou obstructions peuvent apparaître chez 1-2% des usagers réguliers (Grosser 2018). La COX-1 est impliquée dans la protection physiologique de la muqueuse gastrique. C'est une des raisons pour lesquelles les AINS COX-2 sélectifs ont été développés. Ils seraient mieux tolérés à ce niveau mais ne montrent pas d'améliorations de l'efficacité (Grosser 2018).

### 4.2.1.2. Système cardiovasculaire

Tous les AINS augmentent, à des degrés divers, le risque de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, thromboses, AVC) (Kearney 2006). Cet effet est la conséquence de la perturbation de l'homéostasie des plaquettes, dont l'activation est régulée par certains prostanoides. En effet, la prostacycline inhibe l'activation plaquettaire et est produite par la COX-2 présente de manière constitutive au niveau de l'endothélium vasculaire (Cheng 2002). Le thromboxane est un puissant activateur de l'agrégation plaquettaire et est produite par la COX-1 directement par celles-ci. C'est la perturbation de cet équilibre thromboxane/prostacycline qui explique la survenue des accidents vasculaires chez les patients traités par des AINS, en particulier les COX-2 sélectifs (Cheng 2002). La prise d'acide acétylsalicylique à faible dose permet de diminuer le risque thrombo-embolique par inhibition irréversible de la COX-1 plaquettaire qui ne peut être renouvelée car elles sont dépourvues de la capacité de synthétiser de nouvelles protéines, n'ayant pas de noyaux (Grosser 2018). En usage chronique, le naproxène présente une incidence moindre de survenue d'accidents cardio-vasculaires (Kearney 2006).

### 4.2.1.3. Toxicité rénale des AINS

Les prostaglandines sont particulièrement importantes dans la physiologie rénale. C'est pourquoi l'inhibition des COX peut perturber certaines fonctions à ce niveau. 5% des patients traités par des AINS peuvent développer une hypertension (Grosser 2018). La COX-2 étant présente de manière constitutive au niveau rénal, les AINS COX-2 sélectifs présentent un risque accru d'hypertension, ce qui contribue à leur profil négatif d'un point de vue de la survenue d'accidents cardio-vasculaires (Grosser 2018).

De plus, les AINS peuvent provoquer une néphropathie aux analgésiques qui se caractérise par une insuffisance rénale progressive (Grosser 2018).



### 4.2.3. Van Boxem (Van Boxem 2019) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

**Quel est le profil des effets indésirables des divers AINS sélectifs et non sélectifs dans le traitement de la douleur chronique ?**

#### 4.2.3.1. Effets gastro-intestinaux

Les inhibiteurs sélectifs de COX-2 (coxib) induisent moins d'*effets indésirables* gastro-intestinaux en cas d'utilisation à long terme que tous les AINS non sélectifs traditionnels. (Zhu 2018) Une méta-analyse a comparé les coxibs avec le diclofénac, l'ibuprofène et le naproxène. Une incidence similaire de *complications* gastro-intestinales (perforation, obstruction, hémorragie) a été observée. (Bhala 2013)

#### 4.2.3.2. Effets cardiovasculaires

##### 4.2.3.2.1. Fibrillation auriculaire

Une méta-analyse (Liu 2014) a montré que l'utilisation des AINS s'accompagne généralement d'une augmentation du risque de fibrillation auriculaire de 12 %. Ce risque était principalement présent chez les nouveaux utilisateurs d'AINS. Il pourrait être dû au risque accru d'insuffisance cardiaque et d'insuffisance rénale.

##### 4.2.3.2.2. Accident vasculaire cérébral

Une étude portant sur une vaste population a révélé un risque plus élevé d'accident vasculaire cérébral parmi les non-utilisateurs d'AINS et les utilisateurs d'AINS non sélectifs et d'AINS sélectifs de la COX-2. Le risque d'accident vasculaire cérébral n'était donc pas limité aux utilisateurs d'AINS sélectifs de la COX-2. (La Haye 2008)

##### 4.2.3.2.3. Infarctus du myocarde

Une synthèse méthodique, suivie d'une méta-analyse bayésienne des données de chaque patient, a été menée dans une population âgée et dans la population générale avec un infarctus aigu du myocarde comme paramètre de résultat spécifique. Cette étude a montré que l'utilisation de chaque AINS (y compris le naproxène) pendant 1 semaine, 1 mois ou plus d'un mois est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde. Le risque augmente avec l'utilisation de doses plus élevées, mais ne semble pas augmenter à l'utilisation pendant plus d'1 mois par rapport à des périodes plus courtes. (Bally 2017)

##### 4.2.3.2.4. Insuffisance cardiaque

L'analyse des bases de données sur la santé de 4 pays européens a examiné l'incidence des hospitalisations pour insuffisance cardiaque chez les patients de plus de 18 ans prenant des AINS et a comparé ces chiffres avec les données de témoins correspondants. Plus précisément, on a évalué le risque de 23 AINS classiques et de 4 inhibiteurs sélectifs de la COX-2.

L'utilisation d'AINS au cours des deux semaines précédant l'hospitalisation a été associée à une augmentation de 19 % du risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque par rapport à une utilisation antérieure d'AINS (à plus de 183 jours). Un risque accru d'insuffisance cardiaque a été





observé avec le diclofénac, l'ibuprofène, l'indométacine, le kétorolac, le naproxène, le nimésulide, le piroxicam et deux inhibiteurs de la COX-2, l'étoricoxib et le rofécoxib. L'effet est dose-dépendant. Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque n'a pas été augmenté avec des doses normales de célécoxib. (Arfe 2016)

#### 4.2.4. Chaspierre (Chaspierre 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

##### **Situation en Europe (données fournies par la FIP) et mesures prises au niveau européen afin de garantir la sécurité de l'utilisation de ces médicaments**

Lorsqu'on réfléchit à la dispensation libre des analgésiques (paracétamol et AINS) en Belgique, on ne peut éviter de jeter un regard sur l'accessibilité de ces médicaments dans les autres pays européens. On constate qu'un vent de libéralisme a soufflé ces dernières années pour donner accès dans certains pays à ces médicaments hors circuit officinal. La situation est très hétérogène. Toutefois, on constate également depuis quelques années un retour en arrière dans la plupart d'entre eux pour garantir la sécurité de la population et certains conditionnements ou dosages ont été réintroduits exclusivement dans le canal officinal ou sur prescription médicale. Des mesures sont également encore à venir notamment en France.

- Dans les pays suivants, seulement certains conditionnements peuvent être vendus en dehors de la pharmacie en fonction de la forme, du dosage, du type de patients (adulte/enfant): Suède (uniquement les autres formes que les comprimés), Irlande (en fonction de la forme et dosage), Danemark (petits conditionnements et au-dessus de 18 ans), Royaume-Uni (taille du conditionnement), Hongrie (en fonction de la forme et dosage), Pays-Bas (limitation grandeur conditionnement).
  - Une étude transversale néerlandaise montre cependant que de nombreuses personnes utilisent les AINS disponibles en accès libre (diclofénac, ibuprofène, naproxène). De plus, cette automédication est souvent utilisée par les personnes présentant un risque accru de complications graves. Près d'une personne sur trois utilise un ou plusieurs AINS en vente libre et près d'un utilisateur sur dix prend plus que la dose maximale quotidienne recommandée. Converti à l'ensemble de la population néerlandaise, cela concerne environ 333 000 personnes (Koffeman 2014).
  - Le Royaume-Uni a publié un guide reprenant une série de conseils à suivre lors de la délivrance, y compris par Internet.
- Dans les pays suivants, le paracétamol et AINS sont vendus également en dehors de la pharmacie, sans limitation : Macédoine, Portugal.
- Dans les pays suivants, uniquement en pharmacie : Malte (pas de self-service), Espagne (pas de self-service), Allemagne (pas de self-service), Chypre, Estonie (self-service), Bulgarie (self-service), France (self-service).
- En Slovénie (pas de self-service) en pharmacie ou en magasins spécialisés en médicaments.
- En Irlande, Slovénie et en Allemagne, certaines formes/dosages ne peuvent être délivrés que sur prescription.
- En Finlande, tous les médicaments, y compris le paracétamol et les AINS, ne sont disponibles que dans les pharmacies. Le pharmacien a l'obligation de garantir l'utilisation correcte et sûre des médicaments. Cette obligation s'applique également aux médicaments en vente libre. Le naproxène est disponible en tant que médicament en vente libre et il existe un système de conseil spécifique pour le naproxène.
- Au Portugal, on peut trouver ces médicaments en dehors de la pharmacie, mais il existe une liste d'OTC qui ne peuvent être délivrés qu'en pharmacie dont paracétamol (monothérapie et associations), AINS.





## 4.3. Conclusion du jury

### Quel est le profil des effets indésirables des différents AINS sélectifs et non sélectifs dans le traitement de la douleur chronique ?

Les AINS, utilisés à court terme, sont des médicaments considérés comme relativement sûrs. Cependant, ils ne sont pas dénués d'effets secondaires qui doivent être pris en considération lors de leur usage.

Tous les AINS sont associés à un risque d'effets indésirables gastro-intestinaux, cardiovasculaires et rénaux. Le choix d'un AINS doit s'appuyer sur les caractéristiques du patient. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

#### Système gastro-intestinal

Des lésions gastriques ou intestinales peuvent apparaître dans 30-50% des patients après un usage chronique d'AINS. Des complications plus graves telles que saignement, perforation ou obstruction peuvent apparaître chez 1-2% des usagers réguliers. Les AINS COX-2 sélectifs seraient en théorie mieux tolérés à ce niveau mais ne montrent pas d'améliorations de l'efficacité. *(GRADE C)* L'ibuprofène à une dose <1200 mg par jour présente le risque gastro-intestinal le plus faible par rapport à d'autres AINS classiques, comme le diclofénac et le naproxène. *(GRADE C)*

#### Système cardiovasculaire

Tous les AINS augmentent, à des degrés divers, le risque de maladies cardiovasculaires (infarctus du myocarde, thromboses, AVC). Le risque maximal est observé principalement pendant le premier mois de traitement. Ce risque survient principalement avec les inhibiteurs sélectifs de la COX-2, le diclofénac à dose élevée et l'ibuprofène à une dose > 1200 mg par jour. En usage chronique, le naproxène présente une incidence moindre de survenue d'accidents cardiovasculaires. *(GRADE C)*

#### Toxicité rénale des AINS

5% des patients traités par des AINS peuvent développer une hypertension. Ce risque est accru pour les AINS COX-2 sélectifs. De plus, les AINS peuvent provoquer une néphropathie aux analgésiques qui se caractérise par une insuffisance rénale progressive.

Une insuffisance rénale aiguë peut principalement apparaître lors d'une déplétion volumique due à des diurétiques ou à une restriction en sel, à une insuffisance cardiaque préexistante, à une insuffisance rénale chronique, à une cirrhose avec ascite, à un syndrome néphrotique ou à des troubles vasculaires périphériques, ou à l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de l'ECA ou de sartans.

Une insuffisance rénale aiguë peut survenir dès le début du traitement.

#### Photosensibilité

Tous les AINS de toutes les formes galéniques peuvent causer une photosensibilité.

#### Allergie (croisée)

Il faut rester vigilant chez les patients ayant présenté de l'asthme après prise d'acide acétylsalicylique et aux allergies croisées entre AINS.

*(Avis d'expert)*



### Quelle est l'importance de la forme galénique utilisée ?

La galénique n'a pas d'incidence sur le profil des effets secondaires. La forme topique peut aussi en occasionner.

### Quel est le risque d'une utilisation chronique « off-label » ?

Le jury comprend que cette question porte sur l'utilisation chronique de **médicaments en vente libre**.

De nombreuses personnes utilisent les AINS disponibles en accès libre et cette automédication est souvent utilisée par les personnes présentant un risque accru de complications graves. De plus, près d'un utilisateur sur dix prend plus que la dose maximale quotidienne recommandée. (GRADE C)

Le jury est d'avis que la délivrance libre d'AINS doit s'accompagner de conseils spécialisés par le pharmacien. (*Forte recommandation*) Voir également la question 9 à cet égard.

Le risque de l'utilisation des AINS disponibles en accès libre comprend la surconsommation et l'absence de traces de l'utilisation dans le dossier médical du patient d'un médicament qui comprend des risques liés à sa nature, à la durée de son utilisation et de son dosage.

Le jury conseille toujours aux médecins de s'informer auprès du patient de toute utilisation de médicaments en vente libre. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Le jury est favorable à l'intégration de toutes les données disponibles sur les médicaments, y compris les médicaments en vente libre, dans le dossier pharmaceutique et dans le dossier médical du patient (DMG, SUMEHR, etc.). (*Avis d'expert, forte recommandation*)

## Partie 5. Adjuvants

### Questions pour le jury :

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 ?





## 5.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 5.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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).

### 5.1.2. Que disent les études ?

#### 5.1.2.1. Duloxétine versus placebo pour l'ostéo-arthrite

<b>Duloxetine versus placebo in osteoarthritis</b>
Bibliography: Osani 2019, containing: Chappel 2009, Chappel 2011, Frakes 2011, Uchio 2018 Wang 2017

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

Cinq RCTs 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 3 RCTs.



Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement à la duloxétine a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une très faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.2. Amitriptyline versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques

### Amitriptyline versus placebo in musculoskeletal disorders

Bibliography: van den Driest 2017, containing: Goldman 2010

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

Sept RCTs ont été retrouvées ; 4 études ont évalué l'amitriptyline dans la lombalgie, 2 dans la polyarthrite rhumatoïde et 1 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 aux critères d'inclusion. Le groupe bibliographique ne rapporte 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 5.1.2.3. Antidépresseurs versus placebo pour la lombalgie

#### Antidépresseurs versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999a, Atkinson 1999b, Atkinson 2007a, Atkinson 2007b, Atkinson 2007c, Dickens 2000, Goodkin 1990, Jenkins 1976, Katz 2005

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

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

Huit études ne correspondaient pas aux 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre les antidépresseurs et le placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 5.1.2.4. ATC versus placebo pour la lombalgie

#### Tricyclic antidepressants versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999a, Atkinson 2007a, Atkinson 2007b, Jenkins 1976

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

Quatre RCTs 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 aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon).

Ceci pouvait conduire à un biais et limite la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre les antidépresseurs tricycliques et le placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



## 5.1.2.5. ISRS versus placebo pour la lombalgie

### SSRI versus placebo for non-specific back pain

Bibliography: Urquhart 2008, containing: Atkinson 1999b, Atkinson 2007c, Dickens 2000

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

trois RCTs 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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre les ISRS et le placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.6. Duloxétine versus placebo pour la lombalgie

### Duloxetine versus placebo for low back pain

Bibliography: SR Chou 2016, containing: Skljarevksi 2009, Skljarevksi 2010a, Skljarevksi 2010b  
Additional RCT: Konno 2016

Cette synthèse méthodique a recherché des synthèses méthodiques et des RCTs de traitement pharmacologique ou non pour les lombalgies radiculaires ou non radiculaires.

Trois RCTs 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. 3 études comportaient un risque incertain de notification sélective des données.

Le groupe bibliographique a trouvé 1 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement à la duloxétine a entraîné une **réduction plus importante de la douleur** par comparaison au placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

### 5.1.2.7. Prégabaline versus placebo pour la lombalgie

La synthèse méthodique Shanthanna 2017 a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion, n'a été retrouvée.

### 5.1.2.8. Gabapentine versus placebo pour la lombalgie

<b>Gabapentin versus placebo low back pain</b>
--

Bibliography: Shanthanna 2017, containing: Atkinson 2016, McCleane 2000, McCleane 2001
--

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs 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 RCTs ont été retrouvées, avec un suivi de 6 à 12 semaines.

Deux de ces RCTs avaient une taille de l'échantillon très petite et ne correspondaient pas aux critères d'inclusion.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la gabapentine et le placebo. (GRADE B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

### 5.1.2.9. Carbamazépine versus placebo pour la lombalgie

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

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





## 5.1.2.10. Amitriptyline versus placebo pour la douleur chronique du cou

### Amitriptyline versus placebo in chronic neck pain

Bibliography: RCT Maarrawi 2018

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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par l'amitriptyline a entraîné **plus de soulagement de la douleur** par comparaison au traitement placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.11. Amitriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique

### Amitriptyline versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Moore 2015, containing: Anon. 2000, Cardenas 2002, Kautio 2008, Leijon 1989, Max 1988, Rintala 2007, Shlay 1998, Vrethem 1997

Additional RCT: Dinat 2015

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

Sept RCTs ont été retrouvées, qui comparaient l'amitriptyline au placebo. La durée des études variait de 4 à 9 semaines. 4 étaient des études croisées. Cinq RCTs sur les sept ne correspondaient pas aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon ou la durée. Le groupe bibliographique n'a 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. Le groupe bibliographique n'a 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 2 RCTs 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.

Le groupe bibliographique a 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.12. Nortriptyline versus placebo pour la douleur neuropathique

La Cochrane Derry 2015 a retrouvé 3 petites RCTs croisées comparant la nortriptyline au placebo. Aucune ne correspondait aux critères d'inclusion (durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 5.1.2.13. Duloxétine versus placebo pour la douleur neuropathique

### Duloxetine versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Lunn 2014, containing: Arnold 2004, Arnold 2005, Arnold 2010, Arnold 2012, Brecht 2007, Chappell 2008, Gao 2010, Gaynor 2011a, Gaynor 2011b, Goldstein 2005, Raskin 2005, Rowbotham 2012, Russel 2008, Tesfaye 2013, Vranken 2011, Wernicke 2006, Yasuda 2011

Additional RCT: Gao 2015

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

Six RCTs 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. Deux RCTs avaient un taux d'abandon de plus de 20%. 1 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. Le groupe bibliographique n'a pas fait état des résultats d'efficacité de ces études.



Le groupe bibliographique a retrouvé 1 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 la confiance du groupe bibliographique 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

## 5.1.2.14. Venlafaxine versus placebo pour la douleur neuropathique

<b>Venlafaxine versus placebo in neuropathic pain</b>
Bibliography: Cochrane Gallagher 2015, containing RCT Rowbotham 2004

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



Cinq RCTs ont été retrouvées qui comparaient la venlafaxine au placebo. Quatre RCTs ne correspondaient pas aux 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 aux 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.15. Comparaisons directes d'antidépresseurs dans la douleur neuropathique

### Duloxetine versus amitriptyline in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Lunn 2014, containing Kaur 2011

Cochrane Lunn 2014 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 1 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C (Qualité de preuve*



*TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 2014 a cherché des RCTs évaluant la duloxétine pour les neuropathies périphériques douloureuses ou les douleurs chroniques. Elle a trouvé 1 RCT comparant la duloxétine à l'amitriptyline : celle de Kaur 2011, mentionnée précédemment.

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

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

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

Cochrane Gallagher 2015 a recherché des RCTs 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 a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon et durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## **5.1.2.16. Prégabaline versus placebo pour la douleur neuropathique**

Bibliography: Cochrane Derry 2019, containing:

Anon. 1008-030, Anon. 1008-040, Anon. A0081071, Anon. A0081244, Anon. A0081279, Anon. A9011015, Arezzo 2008, Cardenas 2013, Dworkin 2003, Freynhagen 2005, Guan 2011, Holbech 2015, Huffman 2015, Kim 2011, Lesser 2004, Liu 2017, Moon 2010, Mu 2018, Anon. NCT00785577, Ogawa 2010, Raskin 2016, Rauck 2013, Richter 2005, Rosenstock 2004, Sabatowski 2004, Satoh 2011, Siddal 2006, Simpson 2010, Smith 2014, Stacey 2008, Tölle 2008, van Seventer 2006, van Seventer 2010, Vinik 2014, Ziegler 2015

**Pregabalin 150 mg versus placebo in neuropathic pain**

Bibliography: Cochrane Derry 2019

**Pregabaline 300 mg versus placebo in neuropathic pain**

Bibliography: Cochrane Derry 2019

**Pregabaline 600 mg versus placebo in neuropathic pain**

Bibliography: Cochrane Derry 2019

**Pregabaline 150- 600 mg/day versus placebo in post-traumatic neuropathic pain**

Additional RCT: Markman 2018

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs 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 synthèse méthodique 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 RCTs 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.

Le groupe bibliographique a trouvé 1 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 la confiance du groupe bibliographique 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 5.1.2.17. Gabapentine versus placebo pour la douleur neuropathique

#### **Gabapentin versus placebo in neuropathic pain**

Bibliography: Cochrane Wiffen 2017, containing: Backonja 1998, Backonja 2011, CTR 945-1008, CTR 945-224, Gong 2008, Irving 2009, Perez 2000, Rauck 2013a, Rice 2001, Sandercock 2012, Sang 2013, Serpell 2002, Wallace 2010, Zhang 2013

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

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

Sept RCTs 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, 2 ne correspondaient pas aux 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.

Six RCTs 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, 2 ne correspondaient pas aux 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.

Une 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

La Cochrane Review n'a pas rapporté quelles études étaient incluses dans les analyses sommées de sécurité. Il était dès lors impossible pour le groupe bibliographique d'évaluer la qualité des preuves. Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.18. Carbamazépine versus placebo pour la douleur neuropathique

### Carbamazepine versus placebo in neuropathic pain

Bibliography: Cochrane Wiffen 2014, containing: Campbell 1966, Killian 1968, Lechin 1989, Leijon 1989, Nicol 1969, Rull 1969, Wilton 1974

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

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

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

Ces problèmes méthodologiques pouvaient conduire à un biais et limitent la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Le traitement par la carbamazépine a entraîné **une amélioration plus fréquente de la douleur** par rapport au placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 5.1.2.19. Comparaisons directes d'antiépileptiques pour la douleur neuropathique

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

Cochrane Derry 2019 a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion (durée). Aucune RCT comparant la prégabaline versus la carbamazépine n'a été retrouvée.



Cochrane Wiffen 2017 a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion (durée).

Cochrane Wiffen 2014 a recherché des RCTs 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 aux critères d'inclusion n'a été retrouvée.

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 5.1.2.20. Analgésiques adjuvants dans la douleur cancéreuse

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

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

Une RCT comparant la duloxétine versus placebo a été retrouvée. Elle ne correspondait pas aux critères d'inclusion (durée).

Aucune RCT n'a été retrouvée comparant directement l'amitriptyline, la duloxétine, la nortriptyline ou la venlafaxine.

Deux RCTs comparant la gabapentine versus placebo ont été retrouvées. Elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (durée).

Deux RCTs comparant la prégabaline versus placebo ont été retrouvées. Elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (durée).

Une RCT comparant la gabapentine versus la prégabaline a été retrouvée. Elle ne correspondait pas aux critères d'inclusion (durée).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 5.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

### 5.1.3.1. Antidépresseurs : ATC (amitriptyline et nortriptyline) et ISRN (venlafaxine, duloxétine)

#### 5.1.3.1.1. Contre-indications des ATC

- Association avec des inhibiteurs des MAO. (BCFI 2019a)
- Infarctus du myocarde récent. (BCFI 2019a)



- Arythmies cardiaques (surtout bloc auriculo-ventriculaire). (BCFI 2019a)
- Celles des anticholinergiques pour les produits avec un effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline). (BCFI 2019a)
- Insuffisance hépatique. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.1.2. Contre-indications des ISRN

- Association d'inhibiteurs des MAO. (BCFI 2019a)
- Duloxétine : aussi hypertension non contrôlée, insuffisance rénale sévère, insuffisance hépatique. (BCFI 2019a)
- Venlafaxine : aussi hypertension non contrôlée. Risque accru d'arythmie ventriculaire (Brayfield 2017)

### 5.1.3.1.3. Effets indésirables des antidépresseurs en général

- Troubles sexuels fréquents (troubles de l'éjaculation et de l'érection, problèmes de libido et d'orgasme). (BCFI 2019a)
- Tremblements et sudation exagérée. (BCFI 2019a)  
Les ATC et la venlafaxine peuvent aggraver des tremblements physiologiques. (BCFI 2018a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Abaissement du seuil convulsif, surtout avec les ATC, les ISRS et la bupropione. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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 (BCFI 2019a)

### 5.1.3.1.4. Effets indésirables des ATC

- Prise de poids. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Effets anticholinergiques (surtout l'amitriptyline). (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

- Symptômes neurologiques comme une neuropathie périphérique, tremblements, ataxie, rarement des symptômes extrapyramidaux. Confusion, hallucinations, en particulier chez la personne âgée. (Brayfield 2017)
- En cas de surdosage (tentative de suicide), les ATC présentent un risque léthal plus élevé que les autres antidépresseurs. (BCFI 2019a)
- Rarement : réactions d'hypersensibilité, photosensibilisation, anomalies sanguines. (Brayfield 2017)
- Effets endocriniens, dysfonctionnement sexuel (Brayfield 2017)

### 5.1.3.1.5. Grossesse et allaitement, antidépresseurs en général

- Il convient d'éviter autant que possible l'utilisation d'antidépresseurs pendant toute la durée de la grossesse. (BCFI 2019a)
- Un effet tératogène ne peut être exclu avec aucun antidépresseur. (BCFI 2019a)
- Problèmes chez le nouveau-né en cas d'utilisation peu de temps avant l'accouchement (BCFI 2019a):
  - 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.

### 5.1.3.1.6. Interactions des antidépresseurs en général

- Risque accru de convulsions en cas d'association à d'autres médicaments pouvant provoquer des convulsions. (BCFI 2019a)
- Risque accru de syndrome sérotoninergique en cas d'association à d'autres médicaments à effet sérotoninergique : l'amitriptyline, la venlafaxine, la duloxétine (BCFI 2019a)
- Sédation exagérée en cas d'association d'antidépresseurs à effet sédatif (amitriptyline) avec d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.1.7. Interactions des ATC

- Diminution de l'effet des antihypertenseurs à action centrale avec la plupart des ATC et apparentés. (BCFI 2019a)



- Renforcement de l'effet des sympathicomimétiques, utilisés par exemple comme décongestionnants, avec la plupart des ATC ou apparentés. (BCFI 2019a)
- Risque accru d'effets indésirables anticholinergiques en cas d'association à d'autres médicaments à effet anticholinergique. (BCFI 2019a)
- L'amitriptyline, et la nortriptyline sont des substrats du CYP2D6. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.1.8. Interactions des ISRN

- Risque accru d'hémorragie en cas d'association à des médicaments antithrombotiques, des AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (BCFI 2019a)
- Risque accru d'hyponatrémie en cas d'association à des diurétiques. (BCFI 2019a)
- La duloxétine est un substrat du CYP1A2 et du CYP2D6, et un inhibiteur du CYP2D6. (BCFI 2019a)
- La venlafaxine est un substrat et un inhibiteur du CYP2D6. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.1.9. Précautions particulières des ISRN

- Vérifier la pression artérielle pendant le traitement (Brayfield 2017)
- Venlafaxine : prudence en cas d'insuffisance hépatique ou rénale modérée à sévère (Brayfield 2017)
- Prudence en cas d'anamnèse de convulsions, d'hémorragies, de manie (Brayfield 2017)
- Suivi des patients avec une pression intra-oculaire accrue ou risque de glaucome à angle fermé (Brayfield 2017)

## 5.1.3.2. Antiépileptiques (carbamazépine, gabapentine, prégabaline)

### 5.1.3.2.1. Contre-indications des antiépileptiques

#### 5.1.3.2.1.1. Contre-indications de la carbamazépine

- Bloc auriculo-ventriculaire. (BCFI 2019a)
- Utilisation concomitante d'un inhibiteur des MAO. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.2. Effets indésirables des antiépileptiques

#### 5.1.3.2.2.1. Effets indésirables des antiépileptiques en général

- Les antiépileptiques sont des médicaments avec une marge thérapeutique-toxique étroite. (BCFI 2019a)
- Troubles hématologiques, troubles électrolytiques, troubles hépatiques, atteintes ostéo-articulaires et, surtout chez les personnes âgées, troubles cognitifs : fréquents. (BCFI 2019a)
- Troubles du comportement et de l'humeur, y compris des idées suicidaires.
- Troubles du rythme cardiaque ou de la conduction avec plusieurs antiépileptiques. (BCFI 2019a)
- Troubles oculaires sévères (restriction du champ visuel périphérique, glaucome, dépôts pigmentaires au niveau de la rétine) avec certains antiépileptiques. (BCFI 2019a)



- Syndrome de Stevens-Johnson et syndrome de Lyell avec plusieurs antiépileptiques. (BCFI 2019a)
- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms-syndrome (Syndrome DRESS), surtout avec la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et la lamotrigine. (BCFI 2019a)

#### 5.1.3.2.2. Effets indésirables de la carbamazépine

- Fréquent : vertiges, somnolence, ataxie, plaintes gastro-intestinales, réactions cutanées légères. (BCFI 2019a, Brayfield 2017)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Anémie aplasique, leucopénie et thrombopénie. (BCFI 2019a)
- Troubles de la fonction hépatique, dyslipidémie. (BCFI 2019a)
- Hyponatrémie, plus fréquente chez les personnes âgées. (BCFI 2019a)

#### 5.1.3.2.3. Effets indésirables de la gabapentine

- Fréquent : prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements et troubles visuels. (BCFI 2019a)
- Rare : pancréatite, érythème multiforme, fluctuations de la glycémie (Brayfield 2017)

#### 5.1.3.2.4. Effets indésirables de la prégabaline

- Fréquent : prise de poids, vertiges, somnolence, ataxie, fatigue, céphalées, tremblements et troubles visuels, troubles du rythme cardiaque. (BCFI 2019a)
- Également troubles sexuels (Brayfield 2017)
- Moins fréquent : syncope et insuffisance cardiaque congestive (Brayfield 2017)
- Rare : insuffisance rénale réversible, rhabdomyolyse (Brayfield 2017)

### 5.1.3.2.3. Grossesse et allaitement antiépileptiques

#### 5.1.3.2.3.1. Grossesse et allaitement antiépileptiques en général

- Beaucoup d'antiépileptiques présentent un risque de tératogénicité. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)





## 5.1.3.2.4. Interactions des antiépileptiques

### 5.1.3.2.4.1. Interactions des antiépileptiques en général

- Sédatation exagérée en cas d'association à d'autres médicaments à effet sédatif ou à l'alcool. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.4.2. 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 une 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. (BCFI 2019a)
- Diminution de la concentration plasmatique de la carbamazépine en cas de consommation alcoolique chronique exagérée. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.4.3. Interactions de la gabapentine

- La gabapentine renforce l'effet euphorique des opioïdes. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.4.4. Interactions de la prégabaline

- La prégabaline renforce l'effet euphorique des opioïdes. (BCFI 2019a)

## 5.1.3.2.5. Précautions particulières des antiépileptiques

### 5.1.3.2.5.1. 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.5.2. Précautions particulières de la gabapentine

- Prudence chez les personnes âgées. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.2.5.3. Précautions particulières de la prégabaline

- Prudence chez les personnes âgées. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)





### 5.1.3.3. Autres médicaments : par voie orale

#### 5.1.3.3.1. Acide hyaluronique

Aucune donnée sur les préparations orales dans nos sources.

#### 5.1.3.3.2. Curcumine

Aucune donnée dans le Répertoire Commenté des Médicaments ni dans les Folia Pharmacotherapeutica

Oléorésine de curcuma : dysfonction thyroïdienne chez le porc (Brayfield 2017)

#### 5.1.3.3.3. 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. (BCFI 2019a)

##### 5.1.3.3.3.1. Contre-indications

- Allergie aux crustacés. (BCFI 2019a)

##### 5.1.3.3.3.2. Effets indésirables

- Troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue. (BCFI 2019a)
- Réactions allergiques tels rash, œdème angioneurotique ou urticaire : rare. (BCFI 2019a)
- 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. (Brayfield 2017)

##### 5.1.3.3.3.3. Interactions

La possibilité d'interactions, en particulier avec les antagonistes de la vitamine K (avec risque hémorragique) demande quelque attention. (BCFI 2019a)

#### 5.1.3.3.4. Chondroïtine

Aucune donnée dans nos sources.

#### 5.1.3.3.5. Traumeel

Pas de données sur les préparations orales dans nos sources.



## 5.1.3.4. Autres médicaments topiques

### 5.1.3.4.1. Capsaïcine

#### 5.1.3.4.1.1. 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. (BCFI 2019a)
  - Cette sensation disparaît généralement après quelques jours. (Brayfield 2017)
  - La capsaïcine topique produit une douleur brûlante sur le site d'application chez plus de la moitié des patients. (BCFI 2015c)
- Risque de troubles neurologiques à long terme (BCFI 2018b)
- Toux, éternuement et autres signes d'irritation lors de l'inhalation de vapeurs ou de résidus séchés des préparations topiques. (Brayfield 2017)

### 5.1.3.4.2. Lidocaïne, prilocaïne, tétracaïne

#### 5.1.3.4.2.1. 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. (BCFI 2019a)
- Réactions (pseudo)allergiques avec les agents conservateurs tels que les parabènes et les bisulfites. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Risque de lésions de la cornée en cas de contact avec les yeux. (BCFI 2019a)
- Prilocaïne : aussi méthémoglobinémie, surtout chez l'enfant et lors de l'application de grandes quantités. (BCFI 2019a)

#### 5.1.3.4.2.2. Grossesse et allaitement

- Les anesthésiques locaux traversent la barrière placentaire avec possibilité d'effets indésirables chez le fœtus ou le nouveau-né. (BCFI 2019a)
- La lidocaïne est la plus étudiée et semble sûre ; il existe très peu de données en ce qui concerne les autres anesthésiques locaux. (BCFI 2019a)

#### 5.1.3.4.2.3. Précautions particulières

- Anesthésiques locaux cutanés : éviter le contact avec les yeux. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.4.3. DMSO (diméthylsulfoxyde)

Aucune donnée dans nos sources



## 5.1.3.5. AINS pour usage topique

### 5.1.3.5.1. Contre-indications

- Hypersensibilité (locale ou systémique) au produit lui-même, à d'autres AINS ou à l'acide acétylsalicylique. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)

### 5.1.3.5.2. Effets indésirables

- Irritation cutanée. (BCFI 2019a)
- Réactions allergiques. (BCFI 2019a)
- 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. (BCFI 2019a)
- Lors de l'application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Cependant, la prudence s'impose chez les insuffisants rénaux (voir 7.1.2.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens) ainsi que lors de traitement prolongé sur de grandes surfaces. (BCFI 2019a)
- Un syndrome néphrotique et une néphrite interstitielle sont apparus après l'utilisation du gel de piroxicam. (Brayfield 2017)

### 5.1.3.5.3. 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. (BCFI 2019a)

## 5.2. Avis de l'expert (Voordecker 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

### Question 5. Quelle place occupent les adjuvants dans le traitement multimodal de la douleur chronique ?

1) Selon l'expert, il paraît important de rappeler que ce n'est pas la douleur chronique que l'on traite de façon multimodale, mais un patient souffrant de douleur chronique, c'est-à-dire depuis au moins 3 mois, en termes de durée. Quelles que soient les recommandations en termes d'évaluation statistique, le traitement adjuvant doit s'inscrire dans un contexte d'« évidence based medicine » incluant les compétences du praticien ainsi que les croyances, attentes et demandes du patient, bien informé, en termes de traitement. Dans ce contexte précis, les antiépileptiques et les antidépresseurs peuvent trouver leur place dans le projet thérapeutique global au même titre que des techniques de traitement de nature non médicamenteuse ; ces techniques dont font partie des techniques dites psychologiques dont l'hypnose par exemple font également l'objet d'évaluations régulières en termes d'efficacité ; elles s'adressent au contexte psycho social du patient douloureux, contexte dont l'évaluation précise est un préalable obligatoire à tout traitement. Il ne faut également pas quitter de vue que si le fait d'user de traitements adjuvants pharmacologiques peut donner l'impression de s'adresser au contexte « bio » du patient, l'efficacité de ces traitements ne s'adresse pas nécessairement directement au processus douloureux et à son intensité mais souvent également aux diverses comorbidités qui l'accompagnent : prenons l'exemple de la prégabaline et son effet sur le



sommeil. Sommeil et douleur ont des relations de mutuelles influences ; agir sur le sommeil de façon bénéfique permettra d'agir indirectement sur le processus douloureux. On peut arriver au même résultat par des suggestions post hypnotiques judicieusement placées dans la séance d'apprentissage de l'autohypnose, par ailleurs.

**Question 5a. L'efficacité réelle et les effets indésirables dépendent-ils du type de douleur à traiter ?**

Les traitements adjuvants de types antiépileptiques et antidépresseurs sont généralement recommandés en première intention dans le traitement de patient souffrant de douleur neuropathique chronique. La puissance des recommandations en la matière a été amplement discutée (cf. l'actuelle étude et celle publiée par Finnerup en 2015 par exemple (Finnerup 2015)). La tendance actuelle en ce qui concerne la douleur neuropathique est l'identification de phénotypes distincts d'expression des plaintes ; l'usage de questionnaires appropriés et d'un examen physique (et de « QST ») soigné permettent d'identifier certains groupes de patients qui pourraient préférentiellement bénéficier de telle molécule plutôt que d'une autre ; ceci a déjà été montré dans une étude (RCT) récente concernant des patients présentant une douleur neuropathique chronique et pour lesquels la molécule évaluée était l'oxcarbazépine (Demant 2014). L'idée qui sous tend ce processus est de pouvoir identifier des mécanismes concourant à l'apparition d'une composante neuropathique et de mieux pouvoir cibler les patients pour lesquels telle molécule serait plus efficace que telle autre.

La tolérance médicamenteuse est un phénomène individuel, des déterminant génétiques entrant parfois en ligne de compte ; les interactions médicamenteuses sont également à considérer lors de la prescription de médicaments en association notamment (processus de métabolisme et cytochrome P450, transport par la glycoprotéine P).

Apparemment peu d'études ont étudié systématiquement la tolérance de telle ou telle molécule en fonction de la pathologie (en l'occurrence ici le type de douleur) ; récemment (Caruso 2019) une équipe s'est intéressée à faire une telle analyse : les antidépresseurs peuvent-ils améliorer les symptômes dépressifs et la qualité de vie de patients souffrant de douleur neuropathique ? Connaissant les interactions mutuelles existant entre dépression et douleur chronique (ici neuropathique), il est évidemment tentant de faire « d'une pierre deux coups » et de traiter à la fois la plainte douloureuse et le trouble de l'humeur au moyen de la même molécule. Leurs observations suggèrent que « malgré leur potentiels bénéfiques chez des patients souffrant de douleur neuropathique, les antidépresseurs devraient être prescrits avec beaucoup de précautions car ils pourraient être mal tolérés » (par rapport au placebo) « dans une population aussi fragile ».

## 5.3. Conclusion du jury

Aujourd'hui, nous n'avons pas de données probantes pour confirmer l'efficacité des adjuvants dans la douleur chronique. Les études actuelles présentent des problèmes méthodologiques (incertitudes de la randomisation, du secret de l'attribution, un risque incertain de notification des données, des échantillons trop petits).

Selon la revue de la littérature, avec ses inclusions et exclusions, dans une approche multimodale de la douleur chronique, des adjuvants sont cependant prescrits pour certaines pathologies. Le niveau de preuve est cependant faible à très faible. Ils sont repris dans le tableau 12.

**Tableau 12.** Revue de la littérature: les adjuvants prescrits pour certaines douleurs chroniques

Lombalgie et /ou radiculalgie	Duloxétine
Douleur chronique du cou	Amitriptyline
Douleur neuropathique diabétique	Duloxétine 20mg, 60mg, 120mg
	Venlafaxine 150mg, 225 mg
	Prégabaline 150mg, 300mg, 600mg
	Gabapentine
Névralgie post zona	Prégabaline 150 mg, 300mg et 600mg
	Gabapentine
Douleur neuropathique centrale	Prégabaline 600mg
Neuropathie mixte	Prégabaline 600mg
Douleur neuropathique périphérique	Carbamazépine

Le tableau 13 du CBIP résume l'ordre de sélection pour le traitement de la douleur neuropathique dans les différents guides de pratiques.

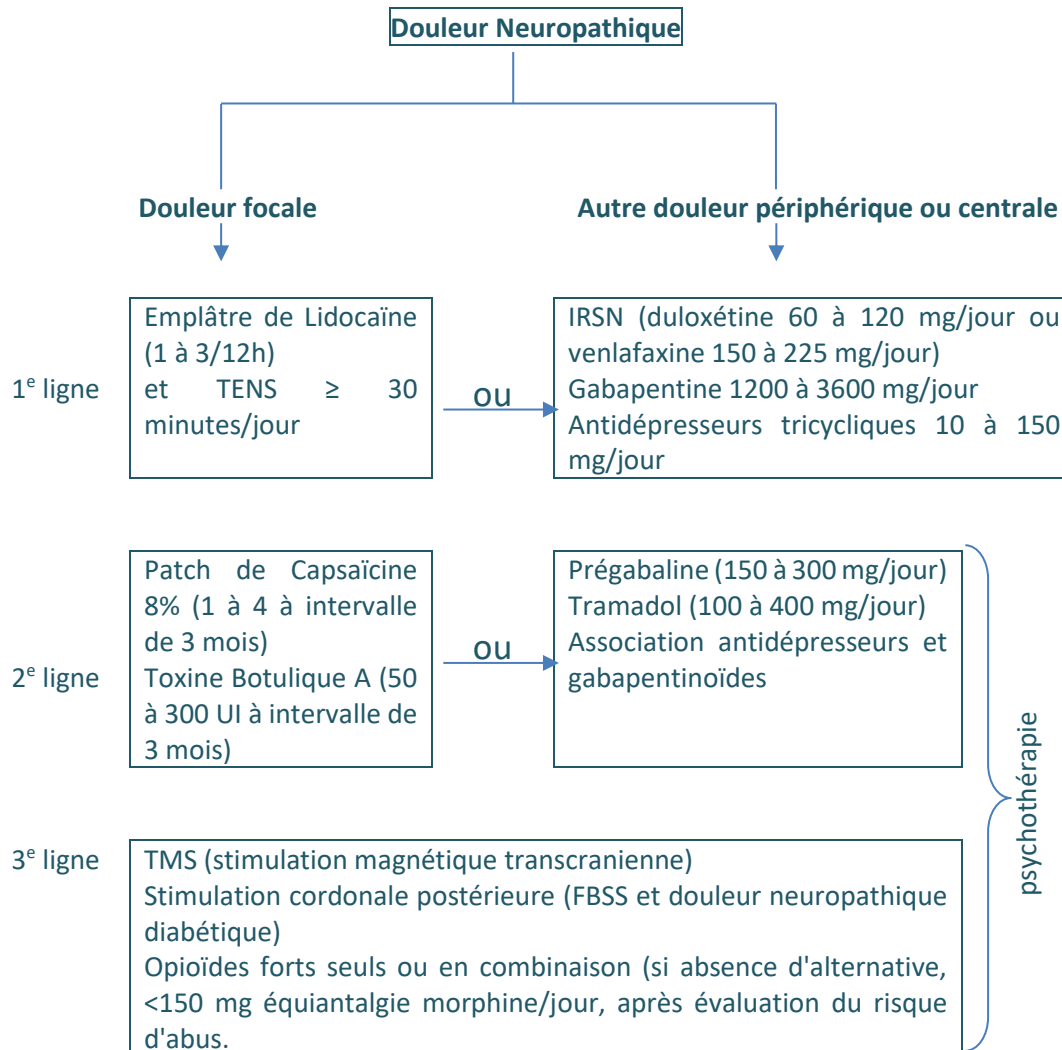
**Tableau 13.** Guides de pratique : douleur neuropathique (présentation Goesaert (CBIP))

	NHG 2018	Worel 2017	NICE 2017	ASCO 2016	DOH Ireland 2015
1 <sup>e</sup> choix	ATC: Amitriptyline Nortriptyline (personnes âgées)  Carbamazépine (névralgie du trijumeau)	Amitriptyline	Amitriptyline ou duloxétine ou gabapentine ou prégabaline  Carbamazépine (névralgie du trijumeau)	Pas de préférence	Pas de préférence
2 <sup>e</sup> choix	Gabapentine	Gabapentine			
3 <sup>e</sup> choix	Prégabaline Duloxétine	Prégabaline Duloxétine			
	Envisagez une combinaison				



Pour le traitement des douleurs neuropathiques, l'expert nous relaie la proposition suivante de la SFETD :

**Tableau 14.** Douleur Neuropathique : Recommandation SFETD 2019



Le traitement adjuvant doit s'inscrire dans un contexte d'évidence based medicine incluant les compétences du praticien ainsi que les attentes et demandes du patient. Les adjuvants antalgiques interviennent surtout sur les diverses comorbidités qui les accompagnent (exemple : le sommeil, l'humeur, le statut fonctionnel) et, au fond, pas directement sur la douleur même.

Des antiépileptiques et des antidépresseurs sont prescrits dans la douleur neuropathique chronique. Ils seront évalués par une équipe multidisciplinaire selon une approche biopsychosociale.



Les adjuvants ci-dessous diminuent donc, indirectement, l'intensité de la douleur et améliorent la fonctionnalité et/ou la qualité de vie. Pour les autres molécules, il manque des études.

**Tableau 15.** Tableau d'efficacité des adjuvants pour certaines douleurs chroniques (Données EBM)

Pathologies de douleurs chroniques	Molécules	Réduction de la douleur	Amélioration fonctionnelle	Qualité de vie	Niveau de preuve
Ostéoarthrite	Duloxétine/placebo	Non indiqué	oui	oui	5 RCT Faible à très faible
Douleurs musculosquelettiques Lombalgies, Polyarthrite rhumatoïde Douleur du bras	Amitriptyline/placebo	Non	oui		7 RCT faible
Lombalgie radiculaire ou pas	duloxétine	oui	oui	oui	3 RCT Faible

Des sous-groupes de patients, déterminés selon leurs caractéristiques cliniques (QST (Quantitative Sensory Testing), examen clinique précis) doivent être identifiés pour mieux cibler les patients susceptibles d'obtenir une meilleure réponse thérapeutique.

La tolérance médicamenteuse est individuelle, le prescripteur tiendra compte des interactions médicamenteuses (métabolisme, Cytochrome P450, transport par la glycoprotéine P). Il est important d'améliorer les connaissances des soignants dans ce domaine.

Une étude récente (Caroso et al 2019) montre une efficacité des antidépresseurs sur la douleur chronique et l'humeur, elle invite aussi le prescripteur à prendre des précautions pour cette population fragile (risque de problèmes de tolérance).



## Partie 6. Populations de patients spécifiques

### Questions pour le jury :

**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, ...) ?







## 6.1. Paracétamol

### 6.1.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 6.1.1.1. Que disent les guides de pratique ?

##### 6.1.1.1.1. Grossesse

Aucune recommandation spécifique dans les guides de pratique sélectionnés.

##### 6.1.1.1.2. 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.

##### 6.1.1.1.3. Risque rénal

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

##### 6.1.1.1.4. Risque hépatique

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.

##### 6.1.1.1.5. Risque cardio-vasculaire

Aucune recommandation spécifique n'est formulée.

##### 6.1.1.1.6. Risque gastro-intestinal

Aucune recommandation spécifique n'est formulée.

##### 6.1.1.1.7. Personnes âgées

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).

### 6.1.1.2. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

Voir [chapitre 2b.1.3.](#)

## 6.1.2. Avis de l'expert (Van Boxem 2019) (*traduction* : *texte original voir Brochure orateurs*)

### 6.1.2.1. Introduction

L'utilisation chronique d'analgésiques n'est pas sans risque s'il existe une comorbidité, comme une insuffisance rénale ou hépatique, une insuffisance cardiaque, ou dans des groupes de patients particuliers, comme les femmes enceintes et les personnes âgées. Dans ce chapitre, nous examinons plus en détail les conséquences possibles pour la pratique quotidienne. La majorité des informations proviennent de l'aperçu bibliographique fourni par l'INAMI ; Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. (Étude de la littérature : [version complète \(en anglais\)](#))

### 6.1.2.2. Grossesse et allaitement

Les études prospectives de cohortes n'ont montré aucune augmentation de la prévalence des anomalies fœtales chez les femmes qui ont pris du paracétamol à des doses thérapeutiques pendant leur grossesse. Des études expérimentales animales ont toutefois décrit un effet toxique sur les embryons à des doses deux fois supérieures aux doses maximales. (Jozwiak-Bebenista 2014) Après administration orale, le paracétamol est excrété en petites quantités dans le lait maternel. Aucun effet indésirable n'a été rapporté chez les enfants allaités. Le paracétamol peut donc être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

### 6.1.2.3. Adolescents

La dose recommandée de paracétamol pour les enfants est reprise dans les tableaux ci-dessous (tableaux 16 et 17).

Chez les jeunes enfants, le processus de glucurono-conjugaison n'est pas encore mature. Des doses plus faibles sont donc recommandées. (Jozwiak-Bebenista 2014) La moitié de la dose est donc recommandée pour les enfants jusqu'à 10 kg (maximum 30 mg/kg/jour en 4 doses de 7,5 mg/kg).



**Tableau 16.** Posologie du paracétamol chez l'enfant/adolescent

Poids (et âge)	Voie orale (comprimé, comprimé soluble, comprimé à croquer, solution buvable 24 mg/mL)	Voie rectale (suppositoire)
Poids	60 mg/kg/jour en 4 doses : 4 fois 15 mg/kg par jour	60 mg/kg/jour en 3 doses : 2 à 3 fois 20 mg/kg par jour
43-70 kg (12 à 18 ans)	4 fois 650-1.000 mg	2-3 fois 1 suppositoire de 1.000 mg par jour
	Occasionnellement max. 90 mg/kg/jour en 4 doses : 4 fois 22,5 mg/kg par jour pendant 3 jours maximum	Occasionnellement max. 90 mg/kg/jour en 3 doses : 3 fois 30 mg/kg par jour pendant 3 jours maximum

**Tableau 17.** Posologie du paracétamol dans le traitement des douleurs nociceptives aiguës et chroniques

Médicament	Voie orale ou cutanée	Voie rectale
Paracétamol	3-4 fois 500-1.000 mg par jour (1-2 comprimés) Max. 4 g/jour lorsqu'il est utilisé < 1 mois et en l'absence de facteurs de risque En cas d'utilisation > 1 mois max. 2,5 g/jour Enfants 4 fois 15 mg/kg par jour	3-4 suppositoires de 1.000 mg par jour  Enfants 2 à 3 fois 20 mg/kg par jour

### 6.1.2.4. Patients en insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Toutefois, la dose de 3 g par jour ne doit pas être dépassée.

### 6.1.2.5. Patients en insuffisance hépatique

Un surdosage induit une carence en glutathion, ce qui empêche la métabolisation du paracétamol et peut entraîner une nécrose hépatique. Cela peut survenir de façon aiguë lorsque l'on prend plus de 6 g à la fois, mais cela peut également rarement arriver lorsque l'on prend de 3 à 4 g/jour de façon chronique. (Jozwiak-Bebenista 2014)

La dose maximale en cas d'insuffisance hépatique est donc de 2 g/jour ou de 1,5 g/jour en présence d'autres facteurs de risque. Les facteurs de risque de lésions hépatiques sont les suivants : maladie hépatique existante, âge élevé, utilisation de carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, isoniazide, rifampicine, < 50 kg de poids corporel, malnutrition, > 2 consommations d'alcool par jour, tabagisme et utilisation d'analgésiques multiples.

### 6.1.2.6. Patients à risque cardiovasculaire

Il n'y a aucune recommandation spécifique pour l'utilisation du paracétamol chez les patients à risque cardiovasculaire.



## 6.1.2.7. Patients à risque gastro-intestinal

Aucune recommandation spécifique n'a été émise pour le paracétamol.

## 6.1.2.8. Personnes âgées

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

## 6.1.3. Conclusion du jury

**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 ?**

### 1) Grossesse

Le paracétamol est sans danger pendant la grossesse et l'allaitement. Le jury tient à souligner que la dose la plus faible doit toujours être appliquée, et ce, pendant la période la plus courte possible. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

### 2) Adolescents/enfants<sup>6</sup>

Le paracétamol a également une posologie maximale pour les enfants : pour un enfant de moins de 10 kg dont le système de glucuronidase ne fonctionne pas encore de manière optimale (en raison d'une maturité insuffisante), la dose maximale est de 30 mg/kg/jour et de 60 mg/kg/jour au-delà de 10 kg. Une administration par voie orale est préférée à une administration par voie anale, car la biodisponibilité des suppositoires n'est pas fiable et peut être dosée de façon plus précise per os. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

### 3) Risque au niveau rénal

En cas d'insuffisance rénale sévère eGFR <10, l'intervalle posologique est prolongé jusqu'à 8 heures. Dans tous les autres cas, aucun ajustement ne doit être effectué. La dose maximale de 2,5 à 3 g par jour pour le traitement chronique de la douleur doit toujours être respectée. Les comprimés effervescents à forte teneur en sodium doivent être utilisés avec prudence chez les patients suivant un régime hyposodé (jusqu'à +/- 500 mg de sodium/comprimé effervescent) (*Avis d'expert, forte recommandation*)

### 4) Risque au niveau hépatique

Chez les patients atteints d'une maladie hépatique, la dose est réduite à 1,5 à 2 g/jour, en particulier en cas de facteurs de risque supplémentaires :

- faible poids <50 kg
- malnutrition
- éthanol >2 unités par jour

---

<sup>6</sup> Le jury constate qu'il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les adolescents alors qu'il y en a pour les enfants



- tabagisme
- utilisation de multiples analgésiques métabolisés par le foie
- âge élevé >75 ans
- utilisation de carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, isoniazide, rifampicine.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 5) Risque cardiovasculaire

Le paracétamol en tant que molécule ne présente aucun effet indésirable cardiovasculaire. Surcharge sodique par certains comprimés effervescents.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 6) Risque gastro-intestinal

Aucune contre-indication spécifique Il est également préférable d'éviter les comprimés effervescents chez les patients présentant un reflux/œsophagite. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 7) Personnes âgées

Chez les personnes âgées, il convient de prendre en compte l'état nutritionnel et la pathologie concomitante. De préférence, on utilise la dose la plus faible, qui a un effet clinique. En cas d'utilisation chronique, ne pas dépasser la dose de 2 g par jour. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 8) Comorbidité psychiatrique

Compte tenu de l'absence de données dans l'étude de la littérature et dans les commentaires des experts, le jury ne peut se prononcer à ce sujet.

## Y a-t-il des contre-indications spécifiques ?

L'utilisation de paracétamol en cas d'insuffisance rénale terminale (eGFR < 10 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>) ou de dialyse requiert un intervalle plus long entre les doses. L'insuffisance hépatique aiguë est une contre-indication et toute maladie hépatique chronique nécessite une réduction de dose.

La présence d'un ou de plusieurs facteurs de risque induisant une toxicité hépatique aiguë ou chronique chez le patient doit toujours être examinée. Ces facteurs sont les suivants :

- maladie hépatique existante
- faible poids <50 kg
- malnutrition
- éthanol >2 unités par jour
- âge élevé >75 ans
- tabagisme
- utilisation de multiples analgésiques métabolisés par le foie
- utilisation de carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, isoniazide, rifampicine.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

## Certaines mesures de protection doivent-elles être prises en compte (moment de prise, utilisation d'IPP, ...) ?

Aucune mesure supplémentaire ne doit être prise par rapport à la prise de paracétamol, à l'exception d'une augmentation de l'intervalle en cas d'insuffisance rénale chronique (eGFR < 10).

*(Avis d'expert, forte recommandation)*



### Que conclut le jury sur le paracétamol pour la question 6 ?

Le paracétamol est généralement un produit sûr.

Les femmes enceintes et les enfants peuvent le prendre, en respectant les doses maximales.

Il n'y a aucun effet indésirable cardiovasculaire et néphrologique connu propre à la molécule de paracétamol.

Il n'existe aucune contre-indication absolue à l'utilisation du paracétamol. Le jury tient à insister fortement sur le fait que l'existence d'un ou de plusieurs facteurs de risque pour induire une toxicité hépatique aiguë ou chronique chez le patient doit toujours être vérifiée.

Ils sont à nouveau énumérés ci-dessous :

- troubles hépatiques existants : faut-il se demander s'il existe une meilleure alternative ?
- âge élevé >75 ans : dose chronique maximale de 2 g par jour
- faible poids <50 kg
- malnutrition
- éthanol >2 unités par jour
- tabagisme

En outre, il convient de toujours envisager la nécessité d'ajustement de la dose ou de l'intervalle.

- En cas d'utilisation de plusieurs analgésiques métabolisés par le foie
- En cas d'utilisation de carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, isoniazide, rifampicine.

et les interactions possibles doivent être prises en compte.

Il faut également toujours craindre un surdosage involontaire en association avec du paracétamol acheté en vente libre.

*(Avis d'expert, forte recommandation)*



## 6.2. AINS

### 6.2.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 6.2.1.1. Que disent les guides de pratique ?

##### 6.2.1.1.1. Grossesse

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.

##### 6.2.1.1.2. Adolescents

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.

##### 6.2.1.1.3. Risque rénal

Le guide de pratique NHG 2018 demande d'éviter les AINS en cas :

- de fonction rénale altérée (eGFR < 60 mL/minute/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/minute/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.

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

##### 6.2.1.1.4. Risque hépatique

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.



### 6.2.1.1.5. Risque cardio-vasculaire

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" (étude de la littérature [résumé](#)) pour plus de détails sur la sélection des AINS avec le risque cardio-vasculaire le plus faible.

### 6.2.1.1.6. Risque gastro-intestinal

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" (étude de la littérature [résumé](#)).

### 6.2.1.1.7. Personnes âgées

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.





## 6.2.1.2. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

Voir [chapitre 4.1.4.](#)

## 6.2.2. Avis de l'expert (Van Boxem 2019) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

### 6.2.2.1. Introduction

L'utilisation chronique d'analgésiques n'est pas sans risque s'il existe une comorbidité, comme une insuffisance rénale ou hépatique, une insuffisance cardiaque, ou dans des groupes de patients particuliers, comme les femmes enceintes et les personnes âgées. Dans ce chapitre, l'expert examine plus en détail les conséquences possibles pour la pratique quotidienne. La majorité des informations proviennent de l'aperçu bibliographique fourni par l'INAMI ; Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. (Étude de la littérature : [version complète \(en anglais\)](#))

### 6.2.2.2. Grossesse et allaitement

Les AINS ne sont pas recommandés pendant la grossesse. L'utilisation répétée peut provoquer une fermeture prématurée du canal artériel, des saignements chez la mère, le fœtus et le nouveau-né ainsi qu'une hypertension pulmonaire. Les AINS sont présents en faibles concentrations dans le lait maternel. L'ibuprofène et le diclofénac peuvent toutefois être utilisés pendant l'allaitement conformément aux directives du NHG.

### 6.2.2.3. Adolescents

Si le paracétamol ne donne pas de résultats suffisants, un AINS peut être ajouté. Le NHG recommande alors l'ibuprofène. Ne donnez pas d'ibuprofène en cas de varicelle ou de zona, car cela peut entraîner des complications cutanées graves.

La dose orale recommandée est :

- $\geq 6$  kg : 3-4 fois 7 à 10 mg/kg par jour (source : CBIP)
- 12-18 ans (43-70 kg) : 2-3 fois 400 mg par jour
- Adultes : 3-4 fois 400-600 mg

### 6.2.2.4. Patients atteints d'insuffisance rénale

Les AINS peuvent causer une insuffisance rénale ou l'aggraver. Les directives du NHG déconseillent l'utilisation d'AINS en cas de :

- eGFR < 60 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>
- Utilisation concomitante de médicaments qui réduisent la fonction rénale (par ex. diurétiques ou inhibiteurs de l'ECA)
- Utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques (cyclosporine et tacrolimus)

Une contre-indication absolue est un eGFR < 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>.



Les doses doivent toujours être maintenues les plus faibles possible et être utilisées pendant une courte période de temps avec une surveillance de la fonction rénale si nécessaire.

### 6.2.2.5. Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'hépatotoxicité est un phénomène connu des AINS. Il convient donc de les éviter.

### 6.2.2.6. Patients à risque cardiovasculaire

Les AINS doivent être utilisés avec précaution chez tous les patients (WOREL 2017 et DOH\_Ireland 2015). Le guide de pratique du NHG recommande que les AINS soient utilisés avec prudence chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru (hypertension, insuffisance cardiaque, athérosclérose). Le risque de thromboembolie, même à court terme, augmente de façon dose-dépendante. L'utilisation d'AINS n'est pas recommandée chez les patients prenant des anticoagulants. L'association ibuprofène/acide acétylsalicylique n'est pas recommandée.

Une méta-analyse d'études randomisées a montré que les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent un risque accru de réactions cardiovasculaires thrombotiques, en particulier d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral. Le comité des médicaments à usage humain a indiqué qu'en cas d'utilisation prolongée de tout AINS à fortes doses, il existe un risque légèrement supérieur d'événements thromboemboliques. Toutefois, ce risque est plus élevé avec l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs de la COX-2, de fortes doses de diclofénac et d'ibuprofène (> 1200 mg par jour). Le naproxène présente le risque cardiovasculaire le plus faible. Une méta-analyse complémentaire a été effectuée dans une population âgée et dans la population générale avec l'infarctus aigu du myocarde comme paramètre de résultat spécifique. Cette étude a montré que l'utilisation de tout AINS (y compris le naproxène) est associée à un risque accru d'infarctus du myocarde. (Bally 2017) Il y avait également un risque accru d'hospitalisation en raison d'une insuffisance cardiaque notée avec des AINS (y compris le naproxène), ce qui n'a pas été constaté avec des doses normales de célécoxib. (Arfe 2016)

En règle générale, les AINS ne sont donc pas recommandés chez les patients souffrant d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse.

### 6.2.2.7. Patients à risque gastro-intestinal

Les complications gastro-intestinales sont des effets indésirables connus des AINS. Le risque de toxicité gastro-intestinale des AINS est augmenté par un certain nombre de facteurs comme l'âge (>65 ans), les antécédents d'ulcère peptique et l'utilisation concomitante de médicaments qui peuvent augmenter le risque de saignement gastro-intestinal et d'ulcération. Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 présentent un risque moindre d'effets indésirables gastro-intestinaux. Cet avantage est réduit par l'administration concomitante d'acide acétylsalicylique.

Le guide de pratique du NHG recommande d'éviter les AINS chez les patients présentant un risque gastro-intestinal accru. Les AINS ne sont pas recommandés chez les patients qui prennent des anticoagulants. L'association ibuprofène/acide acétylsalicylique n'est pas recommandée. Les AINS sélectifs de la COX-2 ne sont pas recommandés. Chez les patients présentant un risque gastro-intestinal accru, il est indiqué d'associer un IPP à un AINS classique. Il faut éviter d'associer des AINS à des produits contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'ulcère peptique (par ex. clopidogrel, prasugrel, ticagrélol, glucocorticostéroïdes, spironolactone). Si l'utilisation d'AINS s'avère nécessaire, il faut opter pour le diclofénac ou l'ibuprofène (les deux en association avec un IPP).



Le guide de pratique DOH\_Ireland 2015 recommande d'utiliser des doses doublées d'antagonistes H2 ou d'IPP en association avec des AINS chez les patients à haut risque de complications gastro-intestinales. Selon le profil de risque cardiovasculaire, un inhibiteur de la COX-2 peut être envisagé chez ces patients.

À faibles doses, l'ibuprofène (< 1.200 mg/jour) présente le plus faible risque de complications gastro-intestinales par rapport aux autres AINS classiques que sont le diclofénac et le naproxène.

Pour le traitement des douleurs chroniques localisées, comme l'arthrose, un traitement topique par AINS peut être envisagé. (Derry 2017) Un traitement topique par AINS présente autant d'effets indésirables gastro-intestinaux qu'un placebo. (Honvo 2019)

### 6.2.2.8. Personnes âgées

Une étude de cohorte rétrospective chez des patients de plus de 65 ans ayant des antécédents d'hypertension, d'insuffisance cardiaque ou de maladie rénale chronique a montré que des AINS étaient prescrits chez environ 10 % de ces patients. La comparaison avec des paires appariées a montré que le rapport de complications (cardiaques, rénales et létales) ne différait pas entre les patients ayant reçu des AINS et ceux n'en ayant pas reçu. Il convient de noter que l'innocuité des AINS a été évaluée à court terme. Du reste, en règle générale, il est recommandé, très certainement chez les patients à risque que la dose soit maintenue la plus faible possible et que la durée du traitement soit la plus courte possible. (Bouck 2018)

Le guide de pratique NHG 2018 ne recommande pas d'AINS pour les personnes âgées vulnérables. En raison du profil de toxicité plus sûr des AINS topiques, ils peuvent être utilisés chez les personnes âgées souffrant d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance cardiaque.

## 6.2.3. Conclusion du jury

**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 ?**

### 1) Grossesse (et allaitement)

Les AINS ne sont pas recommandés pendant la grossesse. (*Avis d'expert, forte recommandation*) En cas d'urgence, ils ne peuvent être utilisés que sporadiquement et uniquement au cours du premier trimestre sur avis médical. L'ibuprofène et le diclofénac sont alors préférés.

Il n'y a pas de contre-indications pendant l'allaitement.

### 2) Adolescents/enfants<sup>7</sup>

Si le paracétamol est insuffisant, une dose plus faible d'ibuprofène est recommandée chez les enfants, y compris les adolescents âgés de 12 à 18 ans. (*Avis d'expert, forte recommandation*) L'ibuprofène est contre-indiqué en cas de (varicelle et de) zona, car il peut induire des complications cutanées graves. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

---

<sup>7</sup> Le jury constate qu'il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les adolescents alors qu'il y en a pour les enfants



### 3) Risque au niveau des reins

Les AINS doivent être utilisés avec prudence chez les patients présentant (ayant un risque élevé de développer) une insuffisance rénale ou prenant simultanément des médicaments potentiellement néphrotoxiques. Un ajustement posologique et une surveillance de la fonction rénale sont nécessaires à un eGFR < 60 mL/minute. En cas de eGFR < 30 mL/minute, les AINS sont absolument contre-indiqués. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 4) Risque au niveau du foie

Les AINS doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique en raison de leur hépatotoxicité. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 5) Risque cardiovasculaire

Les AINS doivent être évités chez les patients présentant un risque cardiovasculaire accru (hypertension, insuffisance cardiaque, athérosclérose). *(Avis d'expert, forte recommandation)* Si un traitement par AINS s'avère nécessaire, il convient d'en limiter la dose et la durée.

Le jury tient à souligner que les AINS sont contre-indiqués chez les patients prenant des anticoagulants ou des antiagrégants.

### 6) Risque gastro-intestinal

Les AINS doivent être évités chez les patients présentant un risque gastro-intestinal accru.

Les AINS sélectifs de la COX-2 ne sont pas recommandés.

Les AINS doivent également être évités en association avec des médicaments contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'ulcère peptique (par ex. clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, glucocorticoïdes, ISRS, spironolactone). Si des AINS sont nécessaires chez des patients ayant des antécédents d'ulcère peptique, le diclofénac ou l'ibuprofène sont préférables (les deux en association avec un IPP). *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 7) Personnes âgées

Les AINS doivent être limités en dose et en durée chez les personnes âgées, en particulier en cas de fragilité, de comorbidité et de comédication. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### 8) Comorbidité psychiatrique

Compte tenu de l'absence de données dans l'étude de la littérature et dans les commentaires des experts, le jury ne peut se prononcer à ce sujet.

## Y a-t-il des contre-indications spécifiques ?

Contre-indications absolues :

- Grossesse après 1<sup>er</sup> trimestre.
- Insuffisance rénale (eGFR < 30 mL/minute/1,73 m<sup>2</sup>).
- Varicelle ou zona

*(Avis d'expert, forte recommandation)*

Contre-indications relatives :

- Personnes âgées
- Insuffisance rénale (eGFR < 60 mL/minute)
- Insuffisance hépatique
- Risque cardiovasculaire accru



- Patients prenant des anticoagulants ou des antiagrégants
- Risque gastro-intestinal accru
- Association avec des médicaments contre-indiqués chez les patients ayant des antécédents d'ulcère peptique (par ex. clopidogrel, prasugrel, ticagrélor, glucocorticoïdes, ISRS, spironolactone).

**Certaines mesures de protection doivent-elles être prises en compte (moment de prise, utilisation d'IPP, ...) ?**

L'ajout d'IPP aux AINS classiques est recommandé chez les patients présentant un risque gastro-intestinal accru pendant la durée du traitement par AINS. Le jury tient à souligner que les IPP ne font que réduire le risque de complications gastro-intestinales mais ne les éliminent pas.

Le jury souhaite également faire référence à la [réunion de consensus du 31 mai 2018 sur « L'usage rationnel des Inhibiteurs de la pompe à protons \(IPP\) en cas de pathologie gastro-œsophagienne non ulcéreuse \(ulcère gastroduodéal exclu\) »](#) (question 7 - p. 18-19).



## 6.3. Adjuvants

### 6.3.1. Que dit l'étude de la littérature ?

#### 6.3.1.1. Que disent les guides de pratique ?

##### 6.3.1.1.1. Grossesse

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 (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)" pour plus d'informations.

##### 6.3.1.1.2. Adolescents

Pas de recommandations.

##### 6.3.1.1.3. Risque rénal

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.

##### 6.3.1.1.4. Risque hépatique

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

##### 6.3.1.1.5. Risque cardio-vasculaire

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.



### 6.3.1.1.6. Risque gastro-intestinal

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

### 6.3.1.1.1.7. Personnes âgées

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.

## 6.3.1.2. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

Voir [chapitre 5.1.3](#) :

- [Antidépresseurs : ATC \(amitriptyline et nortriptyline\) et ISRN \(venlafaxine, duloxétine\)](#)
- [Antiépileptiques \(carbamazépine, gabapentine, prégabaline\)](#)
- [Autres médicaments : par voie orale](#)
- [Autres médicaments topiques](#)
- [AINS pour usage topique](#)

## 6.3.2. Avis de l'expert

### 6.3.2.1. Van Boxem (Van Boxem 2019) (*traduction : texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

#### 6.3.2.1.1. Grossesse et allaitement

Aucune recommandation spécifique ne peut être trouvée, mais les antiépileptiques sont connus pour leur tératogénéité.

#### 6.3.2.1.2. Adolescents

Aucune recommandation n'a été retrouvée.

#### 6.3.2.1.3. Patients atteints d'insuffisance rénale

Le guide de pratique NHG propose un ajustement posologique de la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose avec les ATC (antidépresseurs tricycliques).



### 6.3.2.1.4. Patients atteints d'insuffisance hépatique

ATC : à éviter en cas d'insuffisance hépatique.

### 6.3.2.1.5. Patients à risque cardiovasculaire

Le guide de pratique NHG indique que les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués chez les patients ayant récemment eu une crise cardiaque et des arythmies. Ces médicaments doivent être évités chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (par ex. insuffisance cardiaque). Cette directive recommande d'envisager un ECG chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires avant d'initier le traitement par ces médicaments.

Le guide de pratique WOREL 2017 mentionne également des arythmies et des troubles de la conduction cardiaque significatifs comme effet indésirable de l'amitriptyline.

La gabapentine/prégabaline peut être envisagée chez les patients pour lesquels des ATC ne sont pas indiqués en raison de risques cardiovasculaires.

### 6.3.2.1.6. Patients à risque gastro-intestinal

Le guide de pratique WOREL 2017 recommande la prudence lors de l'utilisation d'amitriptyline chez les patients souffrant de constipation chronique.

### 6.3.2.1.7. Personnes âgées

Le guide de pratique NHG 2018 recommande la nortriptyline pour le traitement de la douleur neuropathique chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables anticholinergiques moins centraux qu'avec l'amitriptyline. La posologie des adjuvants doit être ajustée chez les personnes âgées. (voir tableau 18)

**Tableau 18.** Dosage des adjuvants

Médicament	Dosage de départ	Dosage d'entretien	Dosage journalier maximum
Névralgie du trijumeau			
<i>Carbamazépine</i> (enregistrée pour la névralgie du trijumeau)	Adultes jusqu'à 60-70 ans : 2 fois/jour 100-200 mg ; si nécessaire, augmentation hebdomadaire de 100 mg par administration pour les plus de 60-70 ans : 2 fois/jour 100 mg.	3-4 fois/jour 200 mg  Maintenez le dosage (d'entretien) aussi bas que possible.  en cas d'insuffisance rénale : eGFR < 30 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup>  Soyez particulièrement attentif à l'apparition d'effets indésirables.  Dosez éventuellement à l'aide d'un miroir	1.200 mg





Conclusions : Partie 6. Populations de patients spécifiques (Adjuvants)

Autre douleur neuropathique (à l'exception de la neuropathie VIH)			
<i>Amitriptyline*</i> (off-label)	Commencez par 10-25 mg avant le coucher. Augmentez de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines si nécessaire.		125 mg
<i>Nortriptyline</i> *, † (off-label)	Commencez par 10-25 mg. Augmentez de 25 mg toutes les 1 à 2 semaines si nécessaire.		100 mg
<i>Gabapentine</i> (enregistrée pour les douleurs neuropathiques périphériques telles que la neuropathie diabétique et la névralgie post-herpétique)	900 mg ou 1.200 mg par jour, répartie sur 3 jours. Jour 1 : 1 fois/jour 300 mg Jour 2 : 2 fois/jour 300 mg Jour 3 : 3 fois/jour 300 mg Si nécessaire, augmenter tous les 2-3 jours par paliers de 300 mg jusqu'à un maximum de 3 fois 1.200 mg par jour. Il faut au moins une semaine pour constituer une dose journalière de 1.800 mg, au moins deux semaines pour une dose journalière de 2400 mg et au moins trois semaines pour la dose journalière maximale de 3.600 mg.	900-3.600 mg par jour en 3 administrations. En cas d'insuffisance rénale : 50-80 mL/minute/1,73m <sup>2</sup> : 600-2.400 mg/jour 30-50 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> : 300-1.200 mg/jour 10-30 mL/minute/1,73 m <sup>2</sup> : 150-600 mg/jour (un dosage de 150 mg est autorisé si les 300 mg sont pris tous les 2 jours).	3.600 mg
<i>Prégabaline</i> (enregistrée en cas de douleur neuropathique périphérique et centrale)	150 mg par jour en 2 ou 3 administrations, en fonction de la réaction et de la tolérance individuelles, après 3 à 7 jours, augmentez jusqu'à 300 mg par jour. Après une semaine supplémentaire, il est possible, si nécessaire, de passer à 600 mg par jour.	150-300 mg par jour en 2-3 administrations. En cas d'insuffisance rénale : 30-50 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 50 % du dosage normal ; 10-30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 25 % du dosage normal.	600 mg
<i>Duloxétine</i> (uniquement enregistrée pour la neuropathie diabétique périphérique)	60 mg 1x/jour, max. 120 mg/jour divisé en administrations égales	60 mg 1x/jour, max. 120 mg/jour divisé en administrations égales	120 mg

\*chez les personnes âgées et en cas d'effets indésirables, commencez par un faible dosage et augmentez-le progressivement.

† en cas d'éventuelle insomnie, ne pas faire ingérer avant le coucher.



### 6.3.2.1. Hans (Hans 2019) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

L'utilisation de la glucosamine est fortement déconseillée :

- Pour les personnes allergiques aux crustacés, du fait que la glucosamine peut être préparée à partir de crustacés. Il existe également sur le marché des comprimés végétariens de glucosamine fabriqués à partir d'un champignon.
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Chez les sujets de moins de 18 ans
- Chez les diabétiques : la glucosamine pourrait affecter la glycémie et réduire l'effet de l'insuline
- Chez les personnes présentant des troubles de la coagulation sanguine ou qui prennent un anticoagulant
- En cas d'insuffisance rénale et de régime hypopotassique
- Quand vous devez prendre des antibiotiques : La glucosamine peut affecter négativement l'effet de certains antibiotiques, comme la pénicilline

### 6.3.3. Conclusion du jury

**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 ?**

#### 1) Grossesse

Les antidépresseurs doivent être évités autant que possible tout au long de la grossesse. (*Avis d'expert, forte recommandation*) En effet, un effet tératogène ne peut être exclu pour aucun antidépresseur.

Il existe un risque de tératogénicité pour de nombreux antiépileptiques.

Une contraception efficace est indiquée chez les femmes sous antiépileptiques en âge de procréer qui ne souhaitent pas tomber enceintes, en tenant compte des interactions potentielles. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Chez les femmes sous antiépileptiques en âge de procréer qui souhaitent tomber enceintes, l'évaluation du traitement est importante, en concertation avec la femme et de préférence suffisamment longtemps avant la conception.

En cas de traitement par antiépileptiques, 4 mg d'acide folique par jour doivent être administrés dès l'arrêt de la contraception et certainement périconceptionnellement.

Concernant les anesthésiques locaux, la lidocaïne a été le mieux étudiée et elle s'avère sûre.

Pour les autres anesthésiques locaux, il y a très peu de données.

Les anesthésiques locaux peuvent traverser la barrière placentaire par absorption générale, avec la possibilité d'effets indésirables chez le fœtus et le nouveau-né.

L'utilisation de la glucosamine est fortement déconseillée pendant la grossesse et l'allaitement. (*Avis d'expert, forte recommandation*)



## 2) Adolescents/enfants<sup>8</sup>

Chez les adolescents, aucune recommandation spécifique n'a été retrouvée dans la littérature ni auprès de l'expert.

La seule recommandation retrouvée est que l'utilisation de la glucosamine est fortement déconseillée chez les enfants de moins de 18 ans. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

## 3) Risque au niveau des reins

Le guide de pratique NHG propose un ajustement posologique de la carbamazépine, la gabapentine et la prégabaline chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La prudence s'impose avec les ATC (antidépresseurs tricycliques). *(Avis d'expert, forte recommandation)*

En application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Toutefois, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Des syndromes néphrotiques et des néphrites interstitielles sont survenus après l'application de gel de piroxicam.

L'utilisation de la glucosamine est fortement déconseillée en cas d'insuffisance rénale. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

## 4) Risque au niveau du foie

Les ATC doivent être évités chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La duloxétine et la venlafaxine sont également contre-indiquées. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

## 5) Risque cardiovasculaire

Les guides de pratiques du NHG indiquent que les antidépresseurs tricycliques sont contre-indiqués chez les patients ayant récemment eu une crise cardiaque et des arythmies. Ces médicaments doivent être évités chez les patients souffrant d'une maladie cardiovasculaire (par ex. insuffisance cardiaque). *(Avis d'expert, forte recommandation)* Ce guide de pratique recommande d'envisager un ECG chez les patients présentant un risque accru d'effets indésirables cardiovasculaires avant d'initier le traitement par ces médicaments. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

Le guide de pratique WOREL 2017 mentionne également des arythmies et des troubles de la conduction cardiaque significatifs comme effet indésirable de l'amitriptyline.

La gabapentine/prégabaline peut être envisagée chez les patients pour lesquels des ATC ne sont pas indiqués en raison de risques cardiovasculaires. *(Avis d'expert, faible recommandation)*

La duloxétine et la venlafaxine sont contre-indiquées en cas d'hypertension non contrôlée. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

L'utilisation de glucosamine est fortement déconseillée chez les personnes présentant des troubles de la coagulation sanguine ou qui prennent un anticoagulant. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

## 6) Risque gastro-intestinal

Le guide de pratique WOREL 2017 recommande la prudence lors de l'utilisation d'amitriptyline chez les patients souffrant de constipation chronique. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

---

<sup>8</sup> Le jury constate qu'il n'y a pas de recommandations spécifiques pour les adolescents alors qu'il y en a pour les enfants



## 7) Personnes âgées

Le guide de pratique NHG 2018 recommande la nortriptyline pour le traitement de la douleur neuropathique chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables anticholinergiques moins centraux qu'avec l'amitriptyline. La posologie des adjuvants doit être ajustée chez les personnes âgées : « start low, go slow ». (*Avis d'expert, forte recommandation*)

## 8) Comorbidité psychiatrique

Tant l'étude de la littérature que les commentaires des experts manquent de données sur ce point. Toutefois, le jury recommande, sur la base d'interactions entre les différents antidépresseurs, de ne pas les ajouter chez les patients atteints de troubles psychiatriques qui suivent une médication pour les traiter. Il en va de même pour la carbamazépine. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

## Y a-t-il des contre-indications spécifiques ?

### 1) Antidépresseurs tricycliques

- Association avec les inhibiteurs de la MAO.
- Infarctus du myocarde récent,
- Arythmies cardiaques (surtout bloc atrio-ventriculaire).
- Effets indésirables des anticholinergiques pour les produits avec effet anticholinergique (en particulier l'amitriptyline).
- Insuffisance hépatique

### 2) Antidépresseurs IRSN

- Association avec les inhibiteurs de la MAO.
- Duloxétine : également hypertension non contrôlée ; insuffisance rénale sévère ; insuffisance hépatique.
- Venlafaxine : également hypertension non contrôlée. Risque accru d'arythmie ventriculaire

### 3) Antiépileptiques Carbamazépine

- Bloc auriculo-ventriculaire.
- Association avec un inhibiteur de la MAO.

### 4) Glucosamine

- Allergie aux crustacés.

### 5) AINS à usage topique

- Hypersensibilité (locale ou systémique) par rapport au médicament même, autres AINS ou acide acétylsalicylique.
- Kétoprofène localement : exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.

## Certaines mesures de protection doivent-elles être prises en compte (moment de prise, utilisation d'IPP, ...) ?

Aucune mesure de protection spécifique liée aux adjuvants n'a été retrouvée.



## Partie 7. Traitements topiques

### Questions pour le jury :

**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 ?





## 7.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 7.1.1. Que disent les guides de pratique ?

#### AINS topiques

Le guide de pratique NHG 2018 recommande le paracétamol ou un AINS topique pour la douleur chronique due à l'**ostéoarthrite** 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.

## 7.1.2. Que disent les études ?

### 7.1.2.1. Diclofénac topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique

#### **Topical diclofenac versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain**

Bibliography: Derry 2016, including 102-93-1, Altman 2009, Baer 2005, Baraf 2011, Bookman 2004, Bruhlmann 2003, Dreiser 1993, Galeazzi 1993, Grace 1999, Niethard 2005, Roth 1995, Roth 2004, Simon 2009

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'ostéoarthrite. Il n'existe pas de preuves pour d'autres affections douloureuses chroniques. 3 études concernaient l'ostéoarthrite du genou (Baer 2005, Baraf 2011, Roth 2004) et 1 étude l'ostéoarthrite de la main (Altman 2009). 2 études ont fait appel à une formulation en gel (Altman 2009, Baraf 2011) et 2 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). Le groupe bibliographique renvoie 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'ostéoarthrite. (*GRADE B – Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

Cette Cochrane Review a inclus des études qui ne correspondaient pas aux critères d'inclusion pour la durée d'étude (≥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, le groupe bibliographique a décidé d'inclure les résultats sommés de l'analyse Cochrane, incluant ainsi des études d'une durée de ≤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'ostéoarthrite. 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 B – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 7.1.2.2. Kétoprofène topique versus placebo topique pour la douleur musculo-squelettique chronique

### Topical ketoprofen versus topical placebo for chronic musculoskeletal pain

Bibliography: Derry 2016; including Conaghan 2013, Kneer 2013, Rother 2007, Rother 2013

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'ostéoarthrite 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. Le groupe bibliographique réfère 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'ostéoarthrite. (*GRADE B – Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)





Les 4 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 7.1.2.3. Autres AINS que le diclofénac/kétoprofène versus placebo pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 a trouvé pour le critère de jugement succès clinique 1 étude sur l'ibuprofène (Gui 1982), 2 études sur le piroxicam (Rose 1991, van Haselen 2000) et quelques études supplémentaires pour d'autres AINS topiques non disponibles en Belgique. Aucune de ces études ne correspondait aux critères d'inclusion pour la durée d'étude.

Derry 2016 a trouvé pour les effets indésirables locaux 2 études avec l'ibuprofène (Gui 1982, Varadi 2013), 2 études avec le piroxicam (Rose 1991, van Haselen 2000), et quelques études avec d'autres AINS topiques non disponibles en Belgique. Aucune de ces études ne correspondait aux critères d'inclusion pour la durée d'étude.

*GRADE: preuves insuffisantes*

### 7.1.2.4. 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, including Dickson 1991, Rother 2007, Sandelin 1997, Simon 2009, Tugwell 2004, Zacher 2001
---

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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

### 7.1.2.5. AINS topiques versus autres AINS topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 a retrouvé une étude comparant les AINS topiques à d'autres AINS topiques. Cette étude a comparé des AINS topiques qui ne sont pas disponibles en Belgique et cette étude ne correspondait pas aux critères d'inclusion pour la durée d'étude.

*GRADE: preuves insuffisantes*

### 7.1.2.6. AINS topiques versus autres traitements topiques pour les douleurs musculo-squelettiques chroniques

La synthèse méthodique Cochrane avec méta-analyse par Derry 2016 a retrouvé 3 études comparant les AINS topiques à différents traitements topiques (McCleane 2000, van Haselen 2000, Widrig 2007). Les données étaient insuffisantes pour une méta-analyse d'aucune de ces comparaisons. Aucune de ces études ne correspondait au critère d'inclusion pour la durée d'étude.

*GRADE: preuves insuffisantes*

### 7.1.2.7. DMSO (diméthylsulfoxyde) versus placebo pour l'ostéoarthrite

La synthèse méthodique de Brien 2008 a retrouvé 4 études comparant le DMSO au placebo (Vuopala 1969, Eberhardt 1995, Bookman 2004, Koenen 1996). Aucune de ces études ne correspondait au critère d'inclusion pour la durée d'étude.



Le but de la Cochrane Review de Derry 2016 (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 4 ont entrepris une analyse séparée du placebo avec ou sans DMSO (102-93-1, 108-97, Bookman 2004, Simon 2009). Toutes les 4 études ont été effectuées sur l'ostéoarthrite. 1 étude (Bookman 2004), qui ne correspondait pas au critère d'inclusion pour la durée d'étude, était également incluse dans la synthèse de Brian 2008. Deux études (102-93-1, 108-97) 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 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*

## 7.1.2.8. 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 2017b including Backonja 2008, Irving 2011, Webster 2010a, Webster 2010b

### Capsaïcine topique versus placebo/témoin dans la neuropathie par VIH

<b>Topical capsaicin (8%) versus topical placebo/control in HIV neuropathy</b>
Bibliography: Derry 2017b including Clifford 2012, Simpson 2008

### 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 2017b including STEP 2014

### 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 2017b including Backonja 2008, Bischoff 2014, Clifford 2012, Irving 2011, Simpson 2008, STEP 2014, Webster 2010a, Webster 2010b

Cette Cochrane Review de Derry 2017b 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 piqûre 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 C – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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%. Le groupe bibliographique réfère à son 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 B – Le groupe bibliographique a 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 A – Le groupe bibliographique a une confiance élevée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## **7.1.2.9. Lidocaïne topique versus placebo/témoin actif pour la douleur neuropathique**

<b>Topical lidocaine versus placebo/active control for neuropathic pain</b>
---

Bibliography: Palladini 2019
------------------------------

Une Cochrane Review de Derry 2014 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 aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon et/ou la durée d'étude. Le groupe bibliographique a trouvé 1 étude supplémentaire (Palladini 2019) postérieure à la publication de Derry 2014.

Cette RCT de Palladini 2019 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 B – Le groupe bibliographique a 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](#).

### 7.1.2.10. Analgésiques non opioïdes topiques versus placebo/analgésiques non opioïdes topiques dans la douleur cancéreuse chronique

La méta-analyse de Huang 2019 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

### 7.1.2.11. Etudes observationnelles pour des critères de jugement de sécurité rares

#### **AINS topiques versus AINS oraux**

Le groupe bibliographique n'a 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.

### 7.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

Voir [chapitre 5.1.3](#) :

- [Autres médicaments topiques](#)
  - [Capsaïcine](#)
  - [Lidocaïne, prilocaïne, tétracaïne](#)
  - [DMSO \(diméthylsulfoxyde\)](#)
- [AINS pour usage topique](#)





## 7.2. Avis de l'expert (Hans 2019) (*traduction* : texte original voir [Brochure orateurs](#))

### 7.2.1. Introduction

Au cours des dernières années, l'application topique d'analgésiques a fait l'objet d'une attention croissante. Il convient de bien différencier une telle administration de l'administration transdermique de médicaments. Dans ce dernier cas, l'effet clinique résultera de l'absorption systémique de l'analgésique en question. Par contre, dans le cas d'une administration topique, l'absorption systémique est minimale et la cible se situe dans la peau (nocicepteurs). L'avantage de l'administration topique d'analgésiques se situe donc essentiellement dans un profil des effets indésirables plus favorable par rapport à l'administration systémique.

### 7.2.2. Administration topique d'AINS

#### 7.2.2.1. Diclofénac

Une synthèse méthodique et une méta-analyse de Cochrane ont comparé le diclofénac topique et un placebo topique dans le **traitement de douleurs musculo-squelettiques** (intensité modérée à grave). Quatre études ont été incluses d'une durée allant de 6 à 12 semaines avec un succès clinique (analgésie) comme critère d'évaluation.

- Toutes les études portaient sur l'arthrose. Il n'y a aucune donnée sur d'autres affections douloureuses chroniques (ou d'autres types de douleur sauf la douleur somatique).
- 3 études pour l'arthrose du genou et 1 de la main
- Différentes formulations ont été appliquées, y compris un gel et une solution.
- Le placebo topique était constitué d'excipients sans substance active ou d'excipients à base de DMSO (au lieu de AINS).
- Les résultats indiquent un effet statistiquement significatif du diclofénac topique par rapport au placebo topique sur le succès clinique chez les patients atteints d'arthrose (données de qualité modérée).
- Mais cette analyse de Cochrane a également montré la survenue d'effets indésirables significativement plus locaux avec le diclofénac topique par rapport au placebo topique (données de qualité modérée).
- 7 études ont également examiné le critère d'évaluation des effets indésirables systémiques. Les études ont montré que les effets indésirables (systémiques) globaux des AINS topiques sont nombreux, notamment les maux de tête, la diarrhée, la somnolence et la dyspepsie. L'intensité est généralement décrite comme légère. Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre le diclofénac topique et le placebo topique.

#### 7.2.2.2. Kétoprofène

Une synthèse méthodique et une méta-analyse de Cochrane dans lesquelles le kétoprofène topique a été comparé à un placebo topique pour le traitement de douleurs musculo-squelettiques d'une intensité modérée à grave (douleur somatique). Quatre études au résultat clinique positif (décrit comme un soulagement de 50 % de la douleur).

- Utilisation de la même formulation de gel dans toutes les études.
- Le placebo topique était constitué de l'excipient sans kétoprofène (sauf 1 étude utilisant un excipient à base de DMSO).
- Pourcentage très élevé de réussite clinique avec l'utilisation d'un placebo topique (effet de biolubrification)



- Effet statistiquement significatif sur le succès clinique du kétoprofène topique par rapport au placebo topique chez les patients souffrant d'arthrose (qualité modérée)
- Aucune différence significative pour les effets indésirables locaux par rapport au placebo (données de qualité modérée)
- Aucune différence significative dans l'incidence des effets indésirables gastro-intestinaux (données de qualité modérée), ni pour le taux d'abandon dû aux effets indésirables ni pour le taux d'abandon dû au manque d'efficacité.

**7.2.2.3.** En ce qui concerne la comparaison entre les AINS topiques et d'autres AINS topiques ou d'autres traitements topiques pour la douleur musculo-squelettique chronique, on peut affirmer qu'il n'y a pas suffisamment de données à cet égard.

L'analyse Cochrane de Derry (2016) a trouvé 1 étude avec l'ibuprofène, deux études avec le piroxicam et quelques autres études avec d'autres AINS topiques non disponibles en Belgique. Toutefois, aucune étude ne répondait à nos critères d'inclusion pour la durée de l'étude. Par conséquent, les données scientifiques sont insuffisantes.

#### **7.2.2.4. AINS topiques par rapport aux AINS oraux, quels qu'ils soient**

Comparaison pour l'indication de douleurs musculo-squelettiques.

- Au total, 5 études ont été trouvées pour le critère d'évaluation de réussite clinique.
- Toutes les études concernent des patients atteints d'arthrose.
- En ce qui concerne la mise en aveugle, toutes les études ont utilisé la méthode de double placebo (double-dummy).
- Plusieurs AINS topiques ont été comparés à plusieurs AINS oraux.
- Les résultats du pooling montrent qu'il n'y a pas de différence dans la réussite clinique entre les AINS topiques et les AINS oraux (données de faible qualité).
- Toutefois, bien plus d'effets indésirables locaux ont été observés avec les AINS topiques par rapport aux AINS oraux (données de très faible qualité)
- Moins d'effets indésirables gastro-intestinaux avec les AINS topiques par rapport aux AINS oraux (données de très faible qualité)
- Aucune différence significative en ce qui concerne le taux d'abandon dû aux effets indésirables par rapport aux AINS oraux (données de faible qualité)

### **7.2.3. Diméthylsulfoxyde pour l'arthrose**

Le DMSO (diméthylsulfoxyde) est souvent utilisé dans le traitement du SDRC. La synthèse méthodique de Brien (2008) a trouvé 4 études qui comparent le DMSO à un placebo, mais dans le contexte d'arthrose. Toutefois, aucune de ces études ne répond aux critères d'inclusion de la durée de l'étude. En 2009, Simon a publié une étude de 12 semaines comparant le DMSO au placebo. L'étude ne comportait toutefois pas de tests statistiques portant sur l'efficacité et l'innocuité. Dans la section Résultats, les auteurs n'ont indiqué aucun bénéfice significatif de l'efficacité de l'excipient DMSO par rapport au placebo pour les variables primaires ou secondaires, sauf pour l'évaluation globale de la santé du patient.

L'efficacité est donc insuffisante pour proposer l'utilisation de solutions DMSO aux patients dans le cadre du traitement de l'arthrose (GRADE C).





## 7.2.4. Administration de capsaïcine (patch à 8 %) pour le traitement de la douleur neuropathique

On trouve en l'occurrence des études utilisant 8% de capsaïcine dans le traitement de la névralgie post-herpétique, de la neuropathie liée au VIH et de la neuropathie diabétique périphérique.

La synthèse de Cochrane par Derry (2017) a analysé séparément les études pour la névralgie post-herpétique, la neuropathie liée au VIH et la neuropathie périphérique. Au total, 8 études ont été incluses dans cet aperçu, toutes d'une durée de 12 semaines. Dans toutes les études, la douleur était d'une intensité au moins modérée. La plupart des études ont permis un traitement stable avec la poursuite de médicaments oraux ou transdermiques concomitants pour la douleur neuropathique sous-jacente sans changement de dose ni de fréquence. À l'exception de 2 études, toutes les autres ont utilisé une faible dose (0,04%) de capsaïcine dans le patch témoin pour provoquer un même niveau d'irritation cutanée sans analgésie efficace.

- La capsaïcine à 8 % a réduit la douleur de plus de 50% aux semaines 8 et 12 chez les patients atteints de névralgie post-herpétique (NPH) par rapport au placebo (données de très faible qualité).
  - o Davantage de patients avec une impression globale de changement par le patient (PGIC) très ou très fortement améliorée aux semaines 8 et 12 avec la capsaïcine par rapport au placebo topique (données de très faible qualité).
- La capsaïcine à 8% a réduit la douleur de plus de 30% à la semaine 12 par rapport au placebo topique chez les patients souffrant de neuropathie liée au VIH (données de très faible qualité).
  - o On a recensé davantage de patients avec une PGIC très ou très fortement améliorée à la semaine 12 chez les patients avec capsaïcine à 8% par rapport au placebo topique (données de faible qualité).
- Aucune différence statistiquement significative pour au moins 30% ou 50% de soulagement de la douleur chez les patients atteints de neuropathie diabétique périphérique (données de faible qualité).
  - o Davantage de patients avec PGIC très ou très fortement améliorée à la semaine 8 chez les patients avec capsaïcine à 8% par rapport au placebo topique (données de très faible qualité).
  - o Aucune différence pour PGIC à la semaine 12 entre la capsaïcine 8% et le placebo (données de faible qualité).
- Il n'y a pas eu de différence significative entre la capsaïcine à 8% et le placebo topique pour le taux d'abandon dû au manque d'efficacité (données de faible qualité).
- Il n'y a pas eu de différence significative entre la capsaïcine à 8% et le placebo pour les effets indésirables graves (données de qualité modérée).
- Il y avait significativement plus de patients avec capsaïcine à 8% qui n'ont pas terminé au moins 90% de la durée d'application prévue par rapport au placebo et également significativement plus de patients avec de la capsaïcine à 8 % qui affichaient un score d'irritation cutanée >2 après 0 heure ou après 2 heures par rapport au placebo topique (données de qualité modérée).
- Il y avait significativement plus de patients avec capsaïcine à 8% qui prenaient des médicaments pour l'inconfort lié au traitement aux jours 0 à 5 par rapport au placebo (données de haute qualité)



Une méta-analyse de réseau réalisée chez des patients atteints de polyneuropathie diabétique (PND) a montré que le patch de capsaïcine à 8% était tout aussi efficace que les agents à action centrale (analgésiques), mais affichait une supériorité sur les effets indésirables systémiques. (van Nooten 2017)

Très récemment, une première étude, de faible ampleur certes, portant sur l'efficacité de la capsaïcine à 8% chez des patients atteints de neuropathie induite par la chimiothérapie a été publiée. (Anand 2019) Les patients ont rapporté une réduction significative de la douleur spontanée et des douleurs provoquées (frôlement et froid). De même, nette diminution de la problématique neuropathique avec une amélioration significative de la PGIC. Fait intéressant de cette étude : après administration de capsaïcine à 8%, les biopsies ont montré une augmentation significative du nombre de fibres nerveuses intra-épidermiques et sous-épidermiques par rapport à la dénervation observée avant l'initiation de ce traitement. Une autre publication a identifié ce traitement par patchs de capsaïcine à 8% comme traitement 2<sup>e</sup> ou 3<sup>e</sup> intention pour la polyneuropathie induite par la chimiothérapie. (Fradkin 2019)

## 7.2.5. Lidocaïne topique versus placebo ou contrôle actif de la douleur neuropathique

Une synthèse de Cochrane par Derry (2014) a recherché les études qui ont comparé toutes les formulations possibles de lidocaïne topique pour la douleur neuropathique chronique par rapport au placebo ou un autre traitement actif. Au total, 12 études ont été trouvées, mais aucune ne répondait à nos critères d'inclusion de la taille de l'échantillon et/ou de la durée de l'étude.

Le groupe de littérature a trouvé 1 étude supplémentaire en 2019 (Palladini). Cette RCT a comparé la lidocaïne topique à un placebo topique chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques postopératoires chroniques modérées à sévères.

- Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour le critère d'évaluation principal « changement par rapport à l'intensité moyenne initiale de la douleur sur 24 heures à la semaine 12 » (données de qualité modérée).
- Toutefois, les auteurs soutiennent que la lidocaïne topique a permis de soulager la douleur de façon cliniquement pertinente et que l'absence de différence significative avec le placebo topique peut être en partie liée à la protection mécanique offerte par le patch placebo.

Il convient de noter qu'une synthèse de 2019 (Xi-Ding Yang) a étudié l'application de lidocaïne topique en cas de polyneuropathie diabétique. (Yang 2019) Les auteurs ont inclus 5 études. Dans une seule étude, la lidocaïne topique a été utilisée en monothérapie pour le traitement de la PND. Dans cette synthèse, la lidocaïne topique a montré un effet analgésique (similaire à un traitement systémique comme la prégabaline), mais moins d'effets indésirables liés au médicament et beaucoup moins d'abandons dus aux effets indésirables. L'effet semble également présent après 2 à 3 semaines.

Dans le cadre de l'application de tels traitements analgésiques topiques, il est également important de bien définir et cartographier les troubles neuropathiques localisés. Peut-être existe-t-il un domaine d'application possible, notamment pour la lidocaïne topique, avec des avantages par rapport aux traitements systémiques. (Baron 2016)

## 7.2.5. Conclusion de l'expert

Afin de répondre aux questions posées par le jury, les conclusions suivantes peuvent être formulées :

- L'administration topique d'AINS n'a été étudiée que pour l'arthrose (pas pour d'autres syndromes douloureux ou types de douleur).



- Meilleur soulagement de la douleur par rapport au placebo, mais pas de différence significative par rapport aux AINS oraux
  - Effets indésirables plus locaux, mais moins systémiques
  - Données principalement disponibles pour le diclofénac et le kétoprofène
- Administration topique de DMSO étudiée uniquement en cas d'arthrose. Ce qui contraste avec les directives selon lesquelles l'utilisation se fait essentiellement dans le cas du syndrome douloureux régional complexe (SDRC).
- Administration topique de capsaïcine et de lidocaïne étudiée uniquement dans les syndromes douloureux neuropathiques (PND, NPH, neuropathie liée au VIH, etc.)
- Pour la capsaïcine, un effet analgésique dans différents types de syndromes de douleur neuropathique, mais pour la polyneuropathie diabétique, les résultats d'études antérieures font encore l'objet de quelques doutes.
    - Moins d'effets indésirables par rapport au traitement systémique
    - Facteurs prédictifs : la littérature récente donne quelques indications à cet égard (cf. modalités de remboursement récemment proposées)
  - Moins de données scientifiques pour la lidocaïne en raison des limites méthodologiques des études réalisées et de l'effet protecteur mécanique du patch même (notamment une protection contre l'allodynie)

Au cours de la présentation orale, l'expert a ajouté la remarque suivante :

Une absorption systémique a été observée à l'administration topique d'AINS. Ceci élimine le bénéfice des effets indésirables moindres de l'administration topique. L'expert indique que l'administration orale d'AINS est préférable à l'administration topique.

## 7.3. Conclusion du jury

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

En premier lieu, le jury juge important d'attirer l'attention sur la différence entre l'application topique et l'application transdermique. Un traitement topique reste local et fonctionne sur site. Il n'y a pratiquement pas d'absorption systémique, ce qui limite les effets indésirables systémiques.

Les analgésiques topiques peuvent induire un effet analgésique et sont donc inclus dans les modalités de traitement en raison de leurs effets indésirables limités.

*(Forte recommandation)*

### L'efficacité réelle diffère-t-elle selon le type de douleur à traiter ?

Le jury conclut que les études existantes, d'une qualité de donnée faible à modérée, démontrent une efficacité pour certains types de douleur :

- L'administration topique d'AINS n'a été étudiée que pour l'arthrose (pas pour d'autres syndromes douloureux ou types de douleur). Il n'y a pas de différence significative dans l'effet analgésique par rapport aux AINS oraux. *(GRADE C)*
- L'administration topique de DMSO a été étudiée uniquement en cas d'arthrose. Ce qui contraste avec les directives selon lesquelles l'utilisation se fait essentiellement dans le cas du syndrome douloureux régional complexe (SDRC). *(Avis d'expert)*



Les études montrent que les données sont insuffisantes pour utiliser le DMSO en cas d'arthrose. Le jury y adhère. (*Avis d'expert*)

- L'administration topique de capsaïcine et de lidocaïne n'a été étudiée que dans des syndromes de douleur neuropathique.
  - Pour la capsaïcine, un effet analgésique a été démontré dans différents types de syndromes de douleur neuropathique, mais pour la polyneuropathie diabétique, les résultats d'études antérieures font encore l'objet de quelques doutes.
  - Il y a moins de données scientifiques pour la lidocaïne en raison des limites méthodologiques des études réalisées et de l'effet protecteur mécanique du patch même (notamment une protection contre l'allodynie).
  - L'expert ne met pas en évidence de supériorité de la lidocaïne sur la capsaïcine. Néanmoins il propose en première intention l'usage de la lidocaïne pour sa facilité d'utilisation et son coût plus faible. En cas d'échec de la lidocaïne, l'expert propose de passer à la capsaïcine. La capsaïcine à hautes doses est réservée aux centres de douleur agréés selon des modalités spécifiques. La superficie maximale à traiter ne peut excéder 4 patches. Le jury marque son accord, (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Enfin l'expert insiste sur l'efficacité des traitements topiques via l'effet placebo de l'application sur la douleur et par ailleurs l'effet bénéfique du contact de l'emplâtre froid sur la peau chez certains patients.

### Quel est le profil de sécurité des traitements topiques par rapport aux traitements systémiques ?

En général, d'une part, des effets indésirables plus locaux sont identifiés par les traitements topiques. D'autre part, en raison de l'apport limité, on observe moins d'effets indésirables systémiques.

- Capsaïcine : Les effets indésirables possibles sont des rougeurs et des douleurs brûlantes ou piquantes au niveau du site d'application. Ces sensations disparaissent généralement au bout de quelques jours. Il existe un risque de troubles neurologiques à long terme. Toux, éternuements ou autres signes d'irritation lorsque de la vapeur ou des résidus secs de préparations topiques sont inhalés.

L'expert insiste sur les précautions à prendre lors de l'application de la capsaïcine : protection des yeux, des muqueuses et contre-indiqué sur un épiderme lésé ou irradié.

- Lidocaïne, prilocaïne, tétracaïne :
  - Réactions allergiques avec les esters (tétracaïne) (et rarement avec les amides (lidocaïne, prilocaïne)) : réactions essentiellement locales ; les réactions anaphylactiques sont rares.
  - Réactions (pseudo)allergiques aux conservateurs comme les parabènes et les bisulfites. Toxicité au niveau du système nerveux central (agitation, anxiété, tremblements, convulsions) suivie d'un collapsus cardiovasculaire, bradycardie, troubles de la conduction cardiaque, arrêt cardiaque : en cas de surdosage. Un surdosage peut également survenir avec des produits utilisés localement.
  - Risque de lésions cornéennes en cas de contact avec les yeux.
  - Prilocaïne : également méthémoglobinémie, en particulier chez l'enfant et à l'application de grandes quantités.

En cas de grossesse : les anesthésiques locaux peuvent traverser la barrière placentaire, avec la possibilité d'effets indésirables chez le fœtus et le nouveau-né. La lidocaïne a été le mieux étudiée et s'avère sans danger ; très peu de données sont disponibles pour les autres anesthésiques locaux.



- AINS topiques:
  - Contre-indications : Hypersensibilité (locale ou systémique) par rapport au médicament même, autres AINS. Kétoprofène localement : exposition au soleil (même par temps couvert) et aux rayons UV pendant le traitement et jusqu'à 2 semaines après l'arrêt du traitement.
  - Effets indésirables :
    - Irritation de la peau, réactions allergiques.
    - Étofénamate, piroxicam et surtout kétoprofène [voir Folia juillet 2011] : allergie de contact fréquente et photosensibilité parfois persistante. Une photoallergie à l'extérieur de la zone d'application est également possible.
    - En application locale, les effets indésirables systémiques des AINS sont rares. Il convient toutefois de garder à l'esprit que des effets systémiques peuvent toujours survenir en cas d'utilisation chronique. Le jury adhère à l'avertissement de l'expert concernant ces effets indésirables. Il convient de faire preuve de la même vigilance qu'avec l'utilisation d'AINS oraux.

Le jury prend note de la communication de l'expert que le Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE) planifie une étude de grande envergure à fin de pouvoir faire des recommandations sur l'utilisation des suppléments et les usages topiques.



## Partie 8. Suppléments alimentaires et cannabis médical

### Questions pour le jury :

**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 ?





## 8.1. Que dit la littérature ?

### 8.1.1. Que disent les guides de pratique ?

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.

### 8.1.2. Que disent les études ?

#### 8.1.2.1. Curcuminoïdes versus placebo pour l'ostéoarthrite

##### Curcuminoids versus placebo for knee osteoarthritis

Bibliography: SR Bannuru 2018, containing: Haroyan 2018, Madhu 2013, Moharamzad 2011, Nakagawa 2014, Panahi 2014.

Additional RCT: Srivastava 2016

La synthèse méthodique Bannuru 2018 a recherché des RCTs 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 ostéoarthrite du genou.

Cinq RCTs ont été retrouvées qui comparaient les curcuminoïdes au placebo. La durée des RCTs variait de 6 à 12 semaines.

Quatre de ces 5 RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon.

Le groupe bibliographique a retrouvé 1 RCT supplémentaire avec 17 semaines de suivi, comparant curcuma au placebo dans l'ostéoarthrite du genou. Elle avait été exclue de synthèse méthodique 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 la revue de la littérature, le groupe bibliographique a également évalué cette étude.

Le traitement par des curcuminoïdes a entraîné **plus de réduction de la douleur** par rapport au traitement placebo. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



## 8.1.2.2. Curcuminoïdes versus AINS pour l'ostéoarthrite

### Curcuminoids versus NSAIDs for knee osteoarthritis

Bibliography: SR Bannuru 2018, containing: Kuptniratsaikul 2009, Kuptniratsaikul 2014, Kizhakkedath 2013

La synthèse méthodique Bannuru 2018 a recherché des RCTs comparant des curcuminoïdes ou des formulations de Boswellia (seule ou en association) au placebo ou aux AINS, chez des sujets avec une ostéoarthrite du genou.

Trois RCTs ont été retrouvées qui comparaient les curcuminoïdes aux AINS. La durée des RCTs variait de 4 à 12 semaines. Deux RCTs ont comparé les curcuminoïdes à l'ibuprofène. Une RCT a comparé les curcuminoïdes au célécoxib.

Une de ces 3 RCTs ne correspondait pas aux critères d'inclusion pour la taille de l'échantillon. Une RCT ne correspondait pas aux 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement** significative en **réduction de la douleur** entre les curcuminoïdes et les AINS. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 8.1.2.3. Curcuminoïdes versus placebo pour la neuropathie diabétique douloureuse

### Curcuminoids versus placebo for painful diabetic neuropathy

Bibliography: Asadi 2019

Une RCT a été retrouvée et 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement** significative en **douleur aux pieds** entre les curcuminoïdes et le placebo. (*GRADE C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une confiance très faible que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)





## 8.1.2.4. Glucosamine versus placebo pour l'ostéoarthrite

### Glucosamine versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing:

Noack 1994, Hout 1999, Reginster 2001, Pavelka 2002, Braham 2003, McAlindon 2004, Cibere 2004, Usha 2004, Clegg 2006, Herrero-Beaumont 2007, Rozendaal 2008, Giordano 2009, Fransen 2015, Kwok 2014

Additional RCT: Sawitzke 2010

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs comparant la glucosamine, la chondroïtine ou les deux en association au placebo chez des patients avec une ostéoarthrite du genou et/ou de la hanche.

Quatorze RCTs 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 RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon ou durée). Parmi les RCTs restantes, 3 avaient une randomisation incertaine et 6 avaient un secret de l'attribution incertain.

Une RCT supplémentaire a été retrouvée et 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 8.1.2.5. Glucosamine versus AINS pour l'ostéoarthrite

### Glucosamine versus NSAID in osteoarthritis

Bibliography: Towheed 2005, containing: Clegg 2006, Muller-Fassbender 1994, Qiu 1998, Rovati 1997, Lopez Vaz 1982

Additional RCT: Chopra 2013

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs comparant les préparations comportant exclusivement de la glucosamine au placebo ou d'autres comparateurs chez des patients présentant de l'ostéoarthrite.



Cinq RCTs ont été retrouvées et comparaient la glucosamine à un AINS. La durée des études variait entre 4 et 24 semaines. Trois RCTs ont comparé la glucosamine à l'ibuprofène, une au célécoxib, et une au piroxicam.

Deux RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon ou durée). Une des RCTs 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)

## 8.1.2.6. Glucosamine versus placebo pour la lombalgie

### Glucosamine versus placebo in low back pain

Bibliography: SR Sodha 2013 containing: RCT Wilkens 2010

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs évaluant la glucosamine chez des adultes avec une lombalgie chronique.

Trois RCTs ont été retrouvées. Deux RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon <40 participants par groupe étudié). Seule 1 RCT (Wilkens 2010) correspondait aux 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 8.1.2.7. Chondroïtine versus placebo pour l'ostéoarthrite

### Chondroitin versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing: Bucsi 1998, Bourgeois 1998, Uebelhart 1998, Mazieres 2001, Uebelhart 2004, Michel 2005, Clegg 2006, Mazieres 2007, Kahan 2009, Wildi 2011, Zegels 2013, Franssen 2015

Additional RCTs: Sawitzke 2010, Reginster 2017

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs comparant la glucosamine, la chondroïtine ou les 2 substances en association au placebo chez des patients avec une ostéoarthrite du genou ou de la hanche.

Douze RCTs comparant la chondroïtine au placebo ont été retrouvées. La durée des études variait entre 12 et 96 semaines.

Trois RCTs ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon). Parmi les RCTs restantes, 2 avaient des incertitudes au sujet de la randomisation et 8 des incertitudes au sujet du secret de l'attribution.

Deux RCTs supplémentaires ont été retrouvées et 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)



## 8.1.2.8. Chondroïtine versus NSAID pour l'ostéoarthrite

### Chondroïtine versus celecoxib in osteoarthritis

Bibliography: Singh 2015(10)

Additional RCTs: Pelletier 2016, Reginster 2017

Une synthèse méthodique a recherché les RCTs comparant la chondroïtine au placebo ou à un témoin actif (médication ou supplément) chez des adultes présentant une ostéoarthrite.

Trois RCTs ont été retrouvées qui comparaient la chondroïtine à un témoin actif, mais aucune ne correspondait aux critères d'inclusion.

Deux RCTs supplémentaires ont été retrouvées dans la recherche de littérature. Toutes 2 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la chondroïtine et le célécoxib. (GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.)



## 8.1.2.9. Glucosamine + chondroïtine versus placebo pour l'ostéoarthrite

### Glucosamine+ chondroitin versus placebo in osteoarthritis

Bibliography: Zhu 2018, containing: Clegg 2006, Fransen 2015, Lugo 2016, Roman-Blas 2017

Additional RCT: Sawitzke 2010

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse a recherché des RCTs qui comparaient la glucosamine, la chondroïtine, ou les deux en association au placebo chez des patients avec une ostéoarthrite du genou et/ou de la hanche.

Quatre RCTs 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 C - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a 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 B - Le groupe bibliographique a une confiance modérée que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 8.1.2.10. Glucosamine + chondroïtine versus AINS pour l'ostéoarthrite

### Chondroitin sulfate + glucosamine versus celecoxib in osteoarthritis

Bibliography: Singh 2015

Additional RCTs: Hochberg 2016

Une synthèse méthodique a recherché des RCTs comparant la chondroïtine au placebo ou à un témoin actif (médication ou suppléments) chez des adultes avec une ostéoarthrite.

Elle a retrouvé 4 études ; 2 d'entre elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon). Les 2 RCTs 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 la 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 la confiance du groupe bibliographique dans les résultats.

Il n'y avait **pas de différence statistiquement significative** en **douleur** entre la chondroïtine + glucosamine et le célécoxib. (*GRADE C - Le groupe bibliographique a 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 C (Qualité de preuve TRÈS FAIBLE) - Le groupe bibliographique a une confiance très faible 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a 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 C - Le groupe bibliographique a une faible confiance que les résultats des études reflètent l'effet réel.*)

## 8.1.2.11. Acide hyaluronique pour la douleur chronique

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de synthèse méthodique ni de RCT correspondant aux critères d'inclusion et évaluant l'acide hyaluronique oral pour la douleur chronique.

Oe 2016 "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 RCTs rapportés dans cette revue ne correspondent pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon <40 par groupe d'étude).

*GRADE : preuves insuffisantes*

## 8.1.2.12. Traumeel pour la douleur chronique

Le groupe bibliographique a trouvé une synthèse méthodique (Bao 2014) 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 synthèse méthodique incluant deux RCTs qui évaluaient le traumeel pour la douleur cancéreuse. Elles ne correspondaient pas aux critères d'inclusion (taille de l'échantillon <40 par groupe étudié).

Le groupe bibliographique n'a pas trouvé de synthèses méthodiques ni de RCTs (correspondant aux critères d'inclusion) évaluant le traumeel dans d'autres contextes.

*GRADE : preuves insuffisantes*



## 8.1.3. Information de sécurité supplémentaire provenant d'autres sources (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition)

Voir [chapitre 5.1.3.3](#) :

- [Acide hyaluronique](#)
- [Curcumine](#)
- [Glucosamine](#)
- [Chondroïtine](#)
- [Traumeel](#)

## 8.2. Avis de l'expert (Hans et Vanduyhoven 2019) (*traduction* : *texte original voir [Brochure orateurs](#)*)

### 8.2.1. Suppléments

#### 8.2.1.1. Introduction

La **glucosamine** est un sucre aminé naturellement présent dans les structures de nos articulations, dans des concentrations élevées. Le corps humain produit de la glucosamine-6-phosphate et l'utilise pour la synthèse du cartilage. Elle stimule la formation et la réparation du cartilage. Le cartilage est en grande partie constitué d'un type de gel aqueux, de collagène, de protéines et de longues chaînes de molécules de sucre liées, ce que l'on appelle les « glycosamines glycanes » (GAG) et les « protéoglycanes ». Puisque la glucosamine est un élément constitutif ou un précurseur de ces GAG, on suppose que l'administration de glucosamine pourrait aider à réparer le cartilage et à traiter l'usure des articulations (arthrose). La glucosamine utilisée en complément alimentaire est préparée à partir des carcasses de crustacés (!!) et d'un champignon génétiquement modifié, *Aspergillus niger*.

En revanche, la **chondroïtine** est un polysaccharide naturellement présent dans divers types de tissus conjonctifs, comme le cartilage, les os, la peau, les tendons et les ligaments. Les protéoglycanes du cartilage sont constitués en grande partie de sulfate de chondroïtine. Elle joue également un rôle dans la liaison des GAG aux fibres de collagène. La résistance du cartilage en dépend partiellement. L'administration de chondroïtine supplémentaire stimulerait la production de protéoglycane dans le cartilage et inhiberait la dégradation du cartilage. La chondroïtine provient essentiellement de cartilage de bœufs et de veaux.

La glucosamine et la chondroïtine n'étant pas enregistrées comme médicaments en Belgique (aux Pays-Bas, seules des marques de glucosamine sont enregistrées comme médicaments contre l'arthrose du genou), la composition exacte des préparations disponibles sur le marché n'est pas contrôlée. La glucosamine est disponible sous trois formes :

- sulfate de glucosamine
- chlorhydrate de glucosamine
- n-acétylglucosamine

Le sulfate de glucosamine est la seule forme dont l'effet aurait été démontré (voir ci-dessous). À l'achat de la préparation de glucosamine, prêtez une attention particulière à la quantité de (sulfate de) glucosamine présente. La dose quotidienne recommandée est de 1500 mg (ou de 2000 mg pour





le sulfate de glucosamine, car il ne contient que 75 % de glucosamine). Les préparations auxquelles des substances (manganèse, extrait de boswellia, sélénium, vitamine B, vitamine C ou acides gras oméga-3, par exemple) ont été ajoutées ne font qu'élever le prix du produit sans en élever le niveau de qualité. Rien n'indique que la glucosamine injectable fonctionne mieux que celle sous forme de comprimé.

La chondroïtine est très peu commercialisée comme préparation unique, mais elle est presque toujours associée à la glucosamine. Pour la chondroïtine, une dose de 1200 mg par jour est généralement recommandée. Cependant, il n'a pas été démontré que l'association sulfate de glucosamine/chondroïtine a plus d'effet que le sulfate de glucosamine seul.

Par ailleurs, l'utilisation de **la glucosamine est fortement déconseillée** :

- Pour les personnes allergiques aux crustacés, du fait que la glucosamine peut être préparée à partir de crustacés. Il existe également sur le marché des comprimés végétariens de glucosamine fabriqués à partir d'un champignon.
- Pendant la grossesse et l'allaitement
- Chez les sujets de moins de 18 ans
- Chez les diabétiques : la glucosamine pourrait affecter la glycémie et réduire l'effet de l'insuline.
- Chez les personnes présentant des troubles de la coagulation sanguine ou qui prennent un anticoagulant.
- En cas d'insuffisance rénale et de régime hypopotassique
- Quand vous devez prendre des antibiotiques : La glucosamine peut affecter négativement l'effet de certains antibiotiques, comme la pénicilline.

**L'hyaluronane** (selon l'ancienne nomenclature également nommé **acide hyaluronique** ou **hyaluronate**) est un glycosaminoglycane très présent dans le tissu conjonctif, le tissu épithélial et le tissu nerveux. C'est l'un des principaux composants de la matrice extracellulaire et il contribue de manière significative à la prolifération et à la migration cellulaires, et est peut-être également impliqué dans la progression de certaines tumeurs.

L'hyaluronane est une chaîne macromoléculaire de disaccharides, eux-mêmes constitués de deux dérivés du glucose : acide D-glucuronique et n-acétyl-D-glucosamine. Les deux ne diffèrent du  $\beta$ -D-glucose que par substitution au niveau du sixième ou du deuxième atome de carbone. Dans le disaccharide, l'acide glucuronique  $\beta$  (1  $\rightarrow$ 3) est lié à la n-acétylglucosamine, elle-même liée à l'acide glucuronique suivant dans la chaîne polymère  $\beta$  (1 $\rightarrow$ 4). Une chaîne compte entre 250 et 50 000 unités disaccharidiques. Des ponts hydrogène se forment dans une solution aqueuse neutre, principalement avec les groupes carboxyle et n-acétyle.

Contrairement à tous les autres glycosaminoglycanes, l'hyaluronane n'est pas produit dans le réticulum endoplasmique ni dans l'appareil de Golgi, mais par des protéines membranaires intégrales. Les vertébrés comptent trois types de ces *hyaluronanes synthases* : HAS1, HAS2 et HAS3. À l'intérieur de la cellule, ces enzymes accrochent toujours de nouveaux blocs monosaccharidiques (acide glucuronique et n-acétylglucosamine) sur la chaîne, qui s'allonge de plus en plus et croît hors de la cellule à travers la membrane. L'hyaluronane est décomposé par les dites enzymes hyaluronidases, dont plusieurs sont des supprimeurs de tumeurs. Les produits de dégradation de l'hyaluronane, à savoir des oligosaccharides et de l'hyaluronane de faible poids moléculaire présentent des propriétés pro-angiogéniques.

On injecte des préparations à base d'hyaluronane dans des articulations malades depuis 1990 environ. En 2003, cette utilisation a également été autorisée par la Food and Drug Administration aux États-Unis. L'efficacité varie. Il est difficile d'en prévoir les résultats. Parfois, on relève des réactions allergiques dramatiques avec de lourdes douleurs articulaires. Les réactions allergiques tiennent au fait que les produits hyaluroniques étaient autrefois fabriqués à partir de crêtes de





coq qui contiennent donc des traces de protéines de poulet. On relève très peu de réactions allergiques depuis que les produits hyaluroniques sont fabriqués à l'aide de la biotechnologie.

Les sprays nasaux contre le rhume contiennent parfois de l'hyaluronane pour empêcher tout dessèchement de la muqueuse nasale. L'hyaluronane est également utilisé dans le collyre pour traiter les yeux secs. La propriété viscoélastique de l'hyaluronane assure un film lacrymal stable et durable, sans réduction de la vision. Dans certaines formes de cancer, les taux d'hyaluronane sont en corrélation avec un mauvais pronostic. L'hyaluronane est donc couramment utilisé comme marqueur tumoral du cancer de la prostate et du cancer du sein. Il peut également être utilisé pour surveiller la progression de la maladie.

Dans le traitement d'une gingivite et d'une parodontite, on utilise également l'hyaluronane.

**Traumeel** (Tr14) est un médicament homéopathique sans indication thérapeutique spécifique. L'utilisation de Traumeel s'appuie exclusivement sur l'homéopathie. Traumeel se compose d'une combinaison de 12 composants végétaux et de 2 minéraux. Il existe différentes formes d'administration dans notre pays, notamment les comprimés, le gel, la crème et les gouttes. Le mécanisme d'action exact de Traumeel n'est pas encore connu. Divers mécanismes d'action cellulaires et biochimiques semblent être affectés par les ingrédients de Traumeel. En tout état de cause, l'action de Traumeel ne semble pas s'appuyer sur l'inhibition des enzymes cyclooxygénases ou lipoxygénases, comme c'est le cas avec les AINS. En revanche, le mécanisme d'action de Traumeel semble être basé sur la libération de radicaux d'oxygène par les neutrophiles activés combinés à l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires (éventuellement l'interleukine-1 à partir de macrophages activés) et de neuropeptides.

Le curcuma, une herbe réputée depuis longtemps pour ses propriétés médicinales, a suscité l'intérêt du monde médical/scientifique et des amateurs de cuisine, car il est la principale source de **curcumine** polyphénolique. Il aide à contrôler les états oxydatifs et inflammatoires, le syndrome métabolique, l'arthrite, l'anxiété et l'hyperlipidémie. Il pourrait également être important pour contrôler l'inflammation et les douleurs musculaires induites par l'exercice, améliorer la récupération et les performances chez les personnes actives. La plupart de ces avantages pourraient être attribués à des effets antioxydants et anti-inflammatoires. La prise de curcumine seule n'entraîne pas les bienfaits pour la santé en raison d'une *mauvaise biodisponibilité*, qui semble être essentiellement due à une mauvaise absorption, un métabolisme rapide et une élimination rapide. Plusieurs adjuvants peuvent augmenter la biodisponibilité. La pipérine, par exemple, est la principale substance active du poivre noir et, en association avec une curcumine, il a été démontré qu'elle augmente la biodisponibilité d'au moins 2000 %.

### 8.2.1.2. Discussion sur les données scientifiques disponibles (basée sur l'étude de la littérature)

Bannuru (2018) a examiné les études disponibles comparant des **curcuminoïdes** administrés oralement ou d'autres formulations à un placebo ou des AINS chez des sujets souffrant d'arthrose du genou.

- 5 RCTs qui comparent les curcuminoïdes à un placebo ont été trouvées. Le délai d'étude variait en de 6 à 12 semaines. 4/5 des RCTs étaient très petites et ne répondaient donc pas aux critères d'inclusion de la taille de l'échantillon. En résumé, sur la base de ces études, on peut affirmer que les curcuminoïdes entraînent un effet analgésique plus important que le placebo. Toutefois, les données sont de piètre qualité en raison des importantes limites méthodologiques. Les curcuminoïdes induisent également un meilleur résultat fonctionnel par



rapport au placebo (données de faible qualité). Et aucune différence statistiquement significative n'a été observée en termes de taux d'abandon dans les études dû aux effets indésirables par rapport au placebo (mais les données sont également de faible qualité).

- Si l'on compare les curcuminoïdes par rapport aux AINS dans le traitement de l'arthrose, on constate certaines limites méthodologiques dans les 3 RCTs qui ont été écartées pour cette raison, comme une RCT qui n'a pas été menée en aveugle ou une autre où une dose très atypique d'ibuprofène a été administrée (200 mg 6 fois par jour !). Une étude a comparé les curcuminoïdes au célécoxib et 2 autres RCTs, à l'ibuprofène. Il est ressorti de l'ensemble des études qu'il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans l'analgésie entre les curcuminoïdes et les AINS (toutefois : données de très faible qualité). L'évaluation GRADE révèle également une donnée disponible de très faible qualité. Le traitement par curcuminoïdes compte moins d'abandons dus aux effets indésirables par rapport à un traitement par ibuprofène ou célécoxib (données de très faible qualité).

Les curcuminoïdes ont également été étudiés dans le traitement de la neuropathie diabétique douloureuse (1 RCT d'une durée de traitement de 8 semaines). Mais aucune différence statistiquement significative n'a été observée dans les douleurs au niveau des pieds, avec de nombreuses limites méthodologiques dans cette étude, notamment la petite taille de l'échantillon, le taux d'abandon déséquilibré entre les groupes et la possibilité d'une déclaration sélective pour les critères d'évaluation. Il est donc question de données d'une très faible qualité.

Une publication très récente (non incluse dans l'aperçu bibliographique) a étudié l'application d'un extrait bio-optimisé de curcuma longa dans le traitement de l'arthrose du genou. Cette étude multicentrique randomisée, menée en double aveugle et contrôlée par placebo, a montré que l'utilisation de cette préparation a induit un soulagement rapide et significatif de la douleur. Cela semble être principalement dû à une biodisponibilité bien meilleure. Dans d'autres préparations (antérieures), un effet clinique possible est affecté négativement par la très faible biodisponibilité.

Si nous examinons ensuite la glucosamine dans le traitement de l'arthrose (versus placebo), nous pouvons utiliser une méta-analyse et une synthèse méthodique récentes de Zhu (2018).

- 14 études ont été trouvées comparant la glucosamine au placebo. La durée variait énormément, allant de 4 à 144 semaines avec une durée de 12 ou 24 semaines pour la plupart des études. Là aussi, certaines limites méthodologiques sont observées avec une randomisation imprécise dans 3 études et une 'allocation concealment' floue dans 6 autres études. De plus, quatre études ne répondaient pas aux critères d'inclusion définis (taille de l'échantillon ou durée). Une étude supplémentaire a examiné la glucosamine par rapport au placebo dans le cadre d'un suivi de 2 ans. Cependant, on a également relevé un risque élevé de biais en raison d'un certain nombre de problèmes méthodologiques, notamment une randomisation imprécise et un taux d'abandon très élevé de pas moins de 53 %. La méta-analyse n'a montré aucune différence statistiquement significative dans le soulagement de la douleur entre la glucosamine et le placebo (données de faible qualité) : ni une différence statistiquement significative dans le fonctionnement entre la glucosamine et le placebo (données de qualité modérée) ni une différence significative dans les effets indésirables entre la glucosamine et le placebo (données de qualité modérée).
- Quand la glucosamine est comparée aux AINS dans le traitement de l'arthrose, on trouve une revue systématique et une méta-analyse comptant 5 RCTs (3 comparaisons avec l'ibuprofène, une avec le célécoxib et une avec le piroxicam). La durée des études variait de 4 à 24 semaines. Toutefois, des limites méthodologiques importantes peuvent être formulées pour 3 RCTs, allant de la taille de l'échantillon et de la durée à la randomisation imprécise. En fin de compte, aucune différence statistiquement significative dans le



soulagement de la douleur n'a été observée entre la glucosamine et les AINS (données de faible qualité). Le traitement par glucosamine a entraîné moins de patients ayant rapporté des effets indésirables (données de qualité modérée) et moins d'abandons dus aux effets indésirables (données de qualité modérée).

La glucosamine a également été étudiée pour les douleurs lombaires. Pour la comparaison avec le placebo, nous ne trouvons qu'une RCT qui répond aux critères d'inclusion. Dans cette étude, 250 patients souffrant de lombalgie chronique ont été traités pendant 6 mois (glucosamine ou placebo) puis ont fait l'objet d'un suivi de 12 mois. Les résultats à 6 mois et 12 mois étaient cohérents et n'ont montré aucune différence statistiquement significative dans la douleur, la qualité de vie et les effets indésirables (données de qualité modérée).

La chondroïtine a été comparée aux AINS dans le traitement de l'arthrose. Les données disponibles (certes rares) n'ont montré aucune différence statistiquement significative pour l'analgésie entre la chondroïtine et le célécoxib, aucune différence fonctionnelle ni dans la qualité de vie, les effets indésirables ou le taux d'abandon de l'étude (toutes des données de faible qualité).

Il est cliniquement pertinent d'envisager l'effet clinique possible de l'association chondroïtine/glucosamine. À cette fin, nous examinons une synthèse méthodique et une méta-analyse de 2018 comptant 4 RCTs dans lesquelles l'association avec le placebo a été comparée. Une RCT supplémentaire peut encore être retenue (avec un suivi de 24 mois), mais avec un risque de biais élevé. Cependant, les résultats n'ont montré aucune différence statistiquement significative entre l'association et le placebo pour le soulagement de la douleur, le fonctionnement et les effets indésirables (données de qualité faible à modérée). Lorsque l'on compare l'association de glucosamine et de chondroïtine avec des AINS dans le traitement de l'arthrose, on observe une synthèse méthodique comprenant 4 études. Toutefois, les études incluses semblent ne pas examiner l'association ou ne pas répondre aux critères d'inclusion. Une RCT supplémentaire a comparé l'association avec le célécoxib dans le cadre d'un suivi de 6 mois. Là aussi, les résultats indiquent l'absence de différence statistiquement significative (analgésie, fonctionnement, qualité de vie, effets indésirables) avec, en outre, des données d'une qualité très faible à faible.

### **Autres suppléments**

Si l'on prend l'**acide hyaluronique** pour la douleur chronique, aucune synthèse méthodique ou RCT ayant étudié l'acide hyaluronique administré oralement pour la douleur chronique (et qui répond aux critères d'inclusion définis) n'a été trouvée. Il convient donc de préciser qu'il n'existe pas de données suffisantes de l'administration (orale) d'acide hyaluronique dans le traitement de la douleur chronique.

Dans l'étude documentaire, une seule synthèse méthodique visant à recueillir des données sur l'application de **traumeel** dans le traitement de la douleur chronique a été trouvée. Toutefois, les 2 études rencontrées dans cette synthèse ne répondent pas aux critères d'inclusion (très petit groupe d'étude). Par conséquent, il convient également de souligner qu'il n'y a, pour l'instant, pas suffisamment de données pour Traumeel.

### **Profil de sécurité (autres sources : (BCFI/CBIP, Martindale 39<sup>e</sup> édition))**

Pour l'acide hyaluronique, aucune donnée n'a été trouvée sur les préparations orales. La curcumine n'a pas non plus été rapportée malgré la survenue d'un dysfonctionnement thyroïdien rapportée chez le porc. Aucune donnée sur la chondroïtine ou Traumeel dans les sources disponibles. Cependant, un certain nombre d'aspects importants d'innocuité se posent en ce qui concerne la glucosamine.



### 8.2.1.3. Conclusion de l'expert sur les compléments alimentaires

Sur la base de la littérature, les réponses suivantes peuvent être apportées aux questions posées par le jury concernant l'application de compléments alimentaires dans le traitement de la douleur chronique.

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

- Les données scientifiques montrent qu'il n'existe aucune preuve scientifique pour l'utilisation d'acide hyaluronique ou de Traumeel dans le traitement de la douleur chronique.
- Pour la glucosamine et la chondroïtine, il existe toutefois des preuves scientifiques d'un certain effet analgésique, d'une amélioration fonctionnelle, mais avec des données faibles à modérées tout au plus. Pour les associations chondroïtine et glucosamine, il n'y a pas de preuve de valeur ajoutée ni d'effet synergique.
- Pour la glucosamine, il convient toutefois d'être vigilant aux réactions allergiques.

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

- Pour aucun des compléments alimentaires étudiés, il n'existe pas de données indiquant un effet analgésique significativement plus favorable dans certains types de douleur. L'essentiel des données (si disponibles) concerne l'arthrose (genou). Il est donc question d'une douleur somatique.

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

- Là aussi, il est question de données scientifiques faibles à modérées, mais comparés, notamment aux AINS, ces compléments alimentaires présentent un profil d'effets indésirables favorable. Toutefois, pour la glucosamine, on peut craindre d'éventuelles réactions allergiques.

## 8.2.2. Cannabis médical, en particulier le cannabidiol (CBD)

### 8.2.2.1. Introduction

Du fait que l'AFMPS a approuvé l'introduction du cannabidiol (CBD) en Belgique le 9 août 2019, et ce, après l'achèvement de l'étude documentaire sur l'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique, nous pensons qu'une certaine interprétation est appropriée à cet égard, car il existe beaucoup de questions et de malentendus au sujet de l'effet analgésique supposé du CBD.

Premièrement, il convient de faire une distinction claire entre le cannabis, généralement à usage récréatif, et le cannabis médicinal, c'est-à-dire les cannabinoïdes. Le premier n'est pas abordé dans cet exposé.



## 8.2.2.2. Les cannabinoïdes et le système endocannabinoïde

Les principaux cannabinoïdes sont le  $\Delta^9$ -tétrahydrocannabinol psychoactif et le cannabidiol non psychoactif. En fonction de leur origine, les cannabinoïdes sont classés en 3 catégories : phytocannabinoïdes (d'origine végétale), endocannabinoïdes (endogènes dans les tissus humains ou animaux) et cannabinoïdes synthétiques.

### 8.2.2.2.1. Phytocannabinoïdes

Le THC et le CBD, les principaux phytocannabinoïdes, ont un précurseur commun. Le rapport entre la THCA synthase et la CBDA synthase détermine si une plante produit ou non beaucoup de THC ou de CBD à partir de la quantité disponible de CBGA (acide cannabigérolique). Ce rapport est déterminé génétiquement. Le THC, une puissante substance lipophile et psychotrope, active principalement le récepteur CB1. Il influence les processus physiopathologiques et possède des propriétés antinociceptives. Le CBD a une faible affinité pour les récepteurs CB1 et CB2 et n'a AUCUNE action psychotrope.

### 8.2.2.2.2. Endocannabinoïdes

On a trouvé deux endocannabinoïdes qui jouent un rôle important dans le système endocannabinoïde. « Anandamide » trouvé dans le cerveau du porc. Un second a été trouvé dans les intestins d'un chien et a reçu le nom scientifique « arachidonoylglycérol » ou 2-AG, en abrégé. Ces molécules présentent une structure chimique différente de celle des cannabinoïdes végétaux. Ils sont seulement produits à la demande et libérés sur place en cas de besoin. Ils sont ensuite rapidement décomposés par des enzymes spécifiques. Ces endocannabinoïdes sont des molécules hautement liposolubles. On peut en l'occurrence faire une comparaison avec nos enképhalines et nos endorphines.

### 8.2.2.2.3. Cannabinoïdes synthétiques

En médecine, outre le cannabis et l'extrait de cannabis, le dronabinol pur est parfois également utilisé, vendu dans certains pays comme médicament palliatif sous le nom Marinol<sup>®</sup>. Cependant, selon de nombreux patients, ce médicament fonctionne moins bien que le cannabis.

### 8.2.2.2.4. Le système endocannabinoïde (ECS)

L'ECS est un système de communication endogène complexe entre cellules. Il se compose de récepteurs endocannabinoïdes, de leurs ligands ou de cannabinoïdes endogènes et de protéines impliquées dans le métabolisme et le transport de ces endocannabinoïdes. Il joue un rôle protecteur important et est essentiel pour équilibrer l'homéostasie. Les endocannabinoïdes sont neuroprotecteurs et protègent contre divers types de facteurs de stress ou de stress cellulaires. L'ECS peut être défini comme un système de régulation et une modulation active au moins aux niveaux suivants : mental, neurologique et immunologique.

### 8.2.2.2.5. Récepteurs cannabinoïdes

Les récepteurs cannabinoïdes se trouvent principalement dans le système nerveux central. Le récepteur CB1 est très présent dans les régions responsables de la coordination motrice et du



mouvement. Mais aussi, dans les régions responsables de l'attention, des fonctions cognitives complexes, de l'apprentissage, de la mémoire et des émotions, ainsi que dans les zones responsables de la gestion de la douleur. Les récepteurs CB2 sont principalement présents dans les cellules immunitaires, notamment les leucocytes, la rate et les amygdales, dans la moelle osseuse ainsi que dans le pancréas. La vaste action de l'ECS est également liée à l'action synergique sur les récepteurs vanilloïdes (TRPV1, TRPV2, TRPV3, TRPV4, TRPV5 et TRPV6). Ils se trouvent dans le système nerveux central et périphérique.

### 8.2.2.3. Pharmacologie

Les cannabinoïdes, en particulier le THC, ont un effet antinociceptif en raison de leur activité sur deux récepteurs différents : le récepteur CB-1, essentiellement présent dans les systèmes nerveux central et périphérique, et le récepteur CB-2, présent dans les cellules immunitaires, comme les lymphocytes et les granulocytes neutrophiles, ainsi que dans les cellules inflammatoires du système nerveux central.

Le cannabidiol (CBD) est un cannabinoïde non psychoactif présent dans le cannabis. Le mécanisme d'action est totalement indépendant des récepteurs cannabinoïdes. Certaines études ont montré que le CBD peut réduire ou contrer certains effets du THC. Le mécanisme n'en est pas tout à fait clair. Certains suggèrent qu'il peut être un faible antagoniste du CB1. Le CBD peut également interagir avec le système endocannabinoïde par l'intermédiaire de mécanismes indirects, comme une action renforcée du ligand endogène cannabinoïde qu'est l'anandamide.

Certaines études rapportent une hyperalgésie lorsqu'elle est utilisée en cas de douleur aiguë. Avec une quantité relativement importante de CBD par rapport au THC, le CBD réduirait l'effet du THC. Avec des quantités à peu près égales, le CBD a un effet renforçant sur le THC.

Les cannabinoïdes se fixeraient également aux récepteurs susmentionnés comme le TRPV1. Le récepteur Transient Receptor Potential Vanilloïd 1 (TRPV1) est présent sur les neurones sensoriels et répond aux stimuli nociceptifs. Il est toutefois également présent dans le cerveau où il se lie à l'anandamide. L'anandamide est un neurotransmetteur qui joue un rôle dans la nociception, la dépression, la mémoire, la fertilité et l'apparition de la sensation de faim.

### 8.2.2.4. Pratique clinique sur l'usage « médical »

#### 8.2.2.4.1. Généralités

Pour un certain nombre de raisons, il n'est pas facile de mener des recherches randomisées sur le cannabis ou les cannabinoïdes et d'évaluer adéquatement les résultats des études :

Le cannabis est une plante médicinale complexe. Il s'agit d'un mélange de différentes substances actives qui agissent les unes sur les autres, comme le CBD, le THC et les terpènes.

En conséquence, l'effet en tant que plante est différent et parfois meilleur que celui d'un cannabinoïde isolé.

Réponse individuelle du patient

Il n'y a pas de DDD (defined daily dose) comme avec les médicaments classiques.

Formes d'application diverses : évaporation, huile, thé



De 5 méta-analyses et d'une synthèse de Cochrane réalisée avec différentes formes de cannabis dans un grand groupe de plusieurs milliers de patients souffrant de douleurs hétérogènes, seule une réduction modérée à généralement insignifiante de la douleur a pu être démontrée. Il n'y a donc pas d'« Evidence Based Medicine » avec le cannabis ou les cannabinoïdes dans le traitement de la douleur chronique (neuropathique).

Aspect important en matière de sécurité, en particulier chez les enfants et les adolescents :

Des études expérimentales chez des personnes en bonne santé ont montré que le cannabis et son principal composant psychoactif, le delta-9-tétrahydrocannabinol (THC), peuvent provoquer des symptômes psychotiques transitoires dose-dépendants et des effets cognitifs, qui peuvent être atténués par le cannabidiol (CBD). Le système endocannabinoïde joue un rôle important dans la maturation du cerveau. Sa suractivation par des agonistes CB1R (par ex. le THC) pendant l'adolescence et les changements qui en résultent dans la neuroplasticité peuvent avoir un impact sur la maturation du cerveau. Cela peut mener à des anomalies permanentes de certaines structures cérébrales.

Le seul médicament officiellement homologué à base d'une composition de cannabinoïdes (THC et CBD) est Sativex (nabiximols). Sativex, développé par GW Pharmaceuticals, est un spray oromucosaux à base de deux extraits de cannabis. 100 microlitres de spray contiennent 2,7 mg de THC (tétrahydrocannabinol) et 2,5 mg de CBD (cannabidiol). Il n'est homologué que pour le traitement de la douleur (neuropathique) chez les patients atteints de SEP.

D'autres recherches avec des associations THC/CBD dans un rapport optimal pourraient être utiles.

#### 8.2.2.4.2. Focus sur le CBD

Point de vue de l'EFIC publié dans le European Journal of Pain 2018.

La forte demande des citoyens et des patients a conduit à la décision d'autoriser des produits à base de cannabis à usage médical dans certains pays européens, malgré l'absence de preuves cliniques solides. Il existe un écart important entre la perception du public de l'efficacité et de l'innocuité du cannabis à usage médical et la position du monde médical (académique). Des études à grande échelle avec un nombre de patients adéquat et des périodes de traitement d'au moins 12 semaines sont nécessaires pour satisfaire aux normes actuelles de l'Agence européenne des médicaments (EMA) pour l'approbation d'un médicament.

L'AFMPS a récemment (le 9 août 2019) approuvé l'introduction de poudre de cannabidiol (CBD) produite par l'entreprise Fagron. Le cannabidiol est le seul cannabinoïde qui peut être officiellement prescrit par les médecins en Belgique et livré au patient par l'intermédiaire du pharmacien. Cette poudre peut être préparée par le pharmacien sous une certaine forme galénique. La forme huileuse est habituellement préférée. Elle permet en effet un titrage flexible de la dose. En raison de la lourdeur des procédures d'extraction, le coût de la poudre de CBD est relativement élevé (100 €/gramme) et n'est pas remboursé. APB estime la dose journalière à entre 350 et 1500 mg. L'AFMPS impose des normes strictes sur la présence du tétrahydrocannabinol (THC), qui est le composant psychoactif du cannabis. Seule une concentration < 1 µg/kg/jour est autorisée.

Des recherches dans la littérature montrent qu'il n'existe actuellement pour le CBD aucun essai clinique randomisé disponible dans le traitement de la douleur neuropathique chronique. Il n'y a donc pas d'« Evidence Based Medicine » !

En fin de compte, l'épilepsie est la seule indication officiellement enregistrée pour le CBD. Des études menées chez des patients épileptiques ont montré que le CBD n'a pas d'effets indésirables significatifs. Toutefois, il convient de prêter une attention particulière à la fonction hépatique





(transaminases), en particulier à des doses élevées > 1400 mg/jour, et aux éventuelles interactions médicamenteuses via l'action du CYP 450. Par ailleurs, aucune dépendance physique ou toxicité n'a été signalée.

Le cannabidiol est le principe actif de l'Epidiolex. Ce médicament a été développé par GW Pharmaceuticals pour le traitement de l'épilepsie résistante, en particulier dans le syndrome de Lennox-Gastaut et le syndrome de Dravet, pour les enfants de plus de deux ans, qui présentent des résultats cliniques insuffisants sur les antiépileptiques classiques. L'Epidiolex est utilisé comme médicament adjuvant.

### 8.2.2.5. Conclusion de l'expert sur le CBD

Le CBD est une molécule actuellement sujette à une étude intensive dans la phase préclinique dans divers domaines thérapeutiques, mais malheureusement, cela n'a pas encore été traduit en données cliniques. Il en résulte les réponses suivantes aux questions posées par le jury.

#### **Quelle est la place du cannabis médicinal ou du cannabidiol dans le traitement multimodal de la douleur chronique ?**

- Le cannabidiol n'a pas sa place dans le traitement de la douleur chronique ni en tant qu'agent thérapeutique adjuvant.

#### **Existe-t-il des données relatives à une différence d'efficacité selon le type de douleur ?**

- Non. Il y a des études en cours pour la douleur neuropathique, en particulier en association avec le THC.

#### **Quels sont les effets indésirables de l'utilisation à long terme dans le cadre de la douleur chronique ?**

- Des augmentations des transaminases et une sédation ont été observées à des doses plus élevées de CBD (en cas d'épilepsie). Une éventuelle interaction médicamenteuse via le CYP450 doit être envisagée.

## 8.3. Conclusion du jury

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

En accord avec l'expert, le jury conclut, sur la base des données documentaires, qu'il

- N'existe à ce jour aucune donnée scientifique justifiant une administration (orale) d'acide hyaluronique ou de Traumeel dans le traitement de la douleur chronique.
- Toutefois, il existe une évidence scientifique faible à (maximum) modérée pour la glucosamine et la chondroïtine, pour l'effet analgésique et l'amélioration fonctionnelle.
- Pour l'association chondroïtine/glucosamine, il n'existe aucune preuve de valeur ajoutée ni d'effet synergique. Pour la glucosamine, il y a un risque important d'allergie croisée avec les crustacés.
- Que pour le curcuma, il y a peu de biodisponibilité, il faut donc des doses très élevées pour constater un effet (celle-ci augmente, selon la réponse de l'expert à la question posée pendant la conférence, si on le combine au poivre noir ou à l'huile). Le curcuma a un assez bon profil de sécurité. La question se pose cependant de savoir s'il n'engendre pas des interactions médicamenteuses potentiellement dangereuses. L'expert insiste sur le besoin d'études plus approfondies dans ce domaine. Dans le cas du curcuma, on peut l'essayer





quelques semaines notamment dans les cas d'arthrose et en cas d'intolérance aux AINS. La dose ayant prouvé son efficacité dans les études est 2 g de curcumine/jour. *(Avis d'expert)*  
Le jury suit l'opinion de l'expert.

En absence de preuves scientifiques convaincantes, de données suffisantes sur la sécurité et les interactions médicamenteuses et en l'absence également de recherches approfondies à leur sujet, le jury ne peut recommander l'utilisation systématique de ces compléments alimentaires *(avis d'expert, forte recommandation)*.

Le jury conclut également que le **cannabidiol** n'a pas sa place dans le traitement de la douleur chronique ni en tant qu'agent thérapeutique adjuvant.

La perception publique est différente et les patients sont très demandeurs d'un usage du cannabidiol pour le traitement de la douleur. A titre d'exemple, l'EFIC (European Pain Federation) suggérait de prendre en compte le cannabidiol dans le traitement de la douleur neuropathique.

Le Sativex® est un traitement uniquement reconnu pour la spasticité dans la sclérose en plaque en Belgique.

Dans l'état de la connaissance actuel et compte tenu du cadre juridique, le jury ne peut recommander l'utilisation de cannabinoïde dans le traitement de la douleur chronique. *(Avis d'expert, forte recommandation)*

### Existe-t-il des faits probants d'une efficacité réelle différente selon le type de douleur ?

Le jury, en accord avec l'expert, constate que :

- Pour aucun des compléments alimentaires étudiés, il n'existe de preuve indiquant un effet analgésique significativement plus favorable dans certains types de douleur.
- L'essentiel des données (si disponibles) concerne l'arthrose (genou). Il s'agit donc d'une douleur somatique.
- Des recherches sont en cours pour la douleur neuropathique, en particulier en association avec le THC.

Le jury conclut donc qu'il n'y a pas de données justifiant une différence d'efficacité selon le type de douleur.

### Quels sont les effets indésirables en cas d'utilisation prolongée dans le cadre de la douleur ?

De concert avec l'expert, le jury conclut que, bien qu'avec des données scientifiques faibles à modérées, ces compléments alimentaires présentent un profil d'effets indésirables favorable par rapport aux AINS, entre autres.

Toutefois, pour la glucosamine, on peut craindre d'éventuelles réactions allergiques.

Des augmentations des transaminases et de la sédation ont été observées à des doses plus élevées de CBD. Une éventuelle interaction médicamenteuse via le CYP450 doit être envisagée.

Dans les suppléments alimentaires, il y a aussi des risques d'interactions médicamenteuses. Pour ces raisons, le jury estime que ces produits devraient également être indiqués dans les dossiers des patients.



## Partie 9. Analgésiques non opioïdes sur prescription, en vente libre et en préparations magistrales

### Questions pour le jury :

- 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 ?





## 9.1. Que dit l'étude de la littérature ?

### 9.1.1. Que disent les guides de pratique ?

Dans l'étude de la littérature, le jury ne trouve qu'une seule note connexe sur l'utilisation d'AINS en vente libre. Cette réponse peut être liée à la réponse donnée à la question 9a. Y-a-t-il une place pour le paracétamol et les AINS en vente libre ? 9a. Y-a-t-il une place pour le paracétamol et les AINS en vente libre ?

#### 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.

### 9.1.2. Que disent les études ?

L'étude de la littérature ne comprend aucune donnée sur les études cliniques qui peuvent être utiles pour répondre à cette question.

## 9.2. Avis de l'expert (Chaspierre 2019) (texte complet voir [Brochure orateurs](#))

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

Le paracétamol et les AINS sont les médicaments les plus utilisés en automédication comme antalgiques ou antipyrétiques chez les adultes et les enfants.

#### 9.2.1.1. Situation en Belgique

Les analgésiques disponibles en Belgique en dispensation libre sont :

- **Le paracétamol**

Les préparations qui contiennent 10,05 g ou moins de paracétamol par conditionnement peuvent être délivrées librement par le pharmacien.

Par ex. 20 comprimés à 500 mg ou 10 comprimés à 1 g.

Les préparations qui contiennent plus de 10,05 g de paracétamol par conditionnement ne peuvent être délivrées que sur demande écrite du patient ou sur prescription médicale (Arrêté du Régent portant réglementation de la conservation et de la vente de substances toxiques 6 février 1946). Cet arrêté reprend des listes de substances auxquelles des doses maximales par prise et par jour sont attribuées. Le paracétamol appartient à la liste II. Les substances de la liste II peuvent être délivrées librement si la quantité maximale présente dans la préparation est inférieure à trois fois la dose journalière maximale (également appelée « dose massive »).



Pour le paracétamol, la dose journalière maximale est de 3,35 grammes, et la « dose massive » est donc de 10,05 grammes.

Il faut reconnaître qu'à l'heure de la digitalisation, la demande écrite « papier » devient obsolète et est finalement peu utilisée sur le terrain. Un encodage obligatoire dans le Dossier Pharmaceutique de la personne (et donc du Dossier pharmaceutique partagé (DPP)) est sans doute une mesure à prendre.

Il existe également des formes pédiatriques en dispensation libre :

- Sirop ou solution
  - 90 et 150 mL à 150 mg/5mL
  - 200 mL à 160 mg/5 mL
  - 85 mL à 200 mg/5 mL
- Suppositoires
  - 12 suppositoires à 80, 100, 150, 200, 300 et 350 mg
- Sachets
  - 24 sachets à 250 mg

○ **L'acide acétylsalicylique (AAS)**

(100 mg 30 sachets, 250 mg 30 sachets, 324 mg 20 comprimés; 325 mg 20 comprimés ; 500 mg 20, 30, 40 et 60 comprimés et 1000 mg 20 comprimés)

○ **Les associations suivantes :**

- Paracétamol + caféine (400 à 500 mg de paracétamol et 50 à 65 mg de caféine). En ce qui concerne les règles de dispensation, elles sont définies par l'Arrêté du Régent 6 février 1946
- AAS + caféine (650 mg d'AAS et 65 mg de caféine)
- Paracétamol + AAS + caféine (200, 250, 400 mg de paracétamol + 200, 250, 400 mg de AAS + 50, 65, 92 mg de caféine suivant les spécialités)
- Paracétamol + AAS + acide ascorbique (200 mg de paracétamol + 300 mg d'AAS + 300 mg d'acide ascorbique)
- Il existe également des associations de paracétamol et d'ibuprofène avec de la codéine soumises à prescriptions médicales qui ne sont pas abordées ici.

○ **AINS :**

- L'ibuprofène : uniquement dosage 200 mg (24,30 et 48 unités) et 400 mg (24, 30, 100 unités) et formes pédiatriques (100 mL sirop suspension à 100 mg/5mL ; 200 mL sirop suspension à 100 mg/5 mL et 100 à 150 mL de sirop suspension à 200 mg/5 mL ainsi que des suppositoires 10 unités à 60 et 125 mg.
- Le naproxène sodique : uniquement la spécialité Alève 24 comprimés à 220 mg
- L'indométacine : uniquement Dolcidium forme suppositoire 50 mg et Dolcidium 100 mg (demande écrite cfr Arrêté du Régent 6/2/1946)

## 9.2.1.2. Situation en Europe (données fournies par la FIP) et mesures prises au niveau européen afin de garantir la sécurité de l'utilisation de ces médicaments

Lorsqu'on réfléchit à la dispensation libre des analgésiques (paracétamol et AINS) en Belgique, on ne peut éviter de jeter un regard sur l'accessibilité de ces médicaments dans les autres pays européens.



On constate qu'un vent de libéralisme a soufflé ces dernières années pour donner accès dans certains pays à ces médicaments hors circuit officinal. La situation est très hétérogène. Toutefois, on constate également depuis quelques années un retour en arrière dans la plupart d'entre eux pour garantir la sécurité de la population et certains conditionnements ou dosages ont été réintroduits exclusivement dans le canal officinal ou sur prescription médicale. Des mesures sont également encore à venir notamment en France.

- Dans les pays suivants, **seulement certains conditionnements** peuvent être vendus **en dehors de la pharmacie** en fonction de la forme, du dosage, du type de patients (adulte/enfant): Suède (uniquement les autres formes que les comprimés), Irlande (en fonction de la forme et dosage), Danemark (petits conditionnements et au-dessus de 18 ans), Royaume-Uni (taille du conditionnement), Hongrie (en fonction de la forme et dosage), Pays-Bas (limitation grandeur conditionnement)
  - Une étude transversale néerlandaise montre cependant que de nombreuses personnes utilisent les AINS disponibles en accès libre (diclofénac, ibuprofène, naproxène). De plus, cette automédication est souvent utilisée par les personnes présentant un risque accru de complications graves. Près d'une personne sur trois utilise un ou plusieurs AINS en vente libre et près d'un utilisateur sur dix prend plus que la dose maximale quotidienne recommandée. Converti à l'ensemble de la population néerlandaise, cela concerne environ 333.000 personnes (Koffeman 2014).
  - Le Royaume-Uni a publié un guide reprenant une série de conseils à suivre lors de la délivrance, y compris par Internet.
- Dans les pays suivants, le paracétamol et AINS sont vendus également **en dehors de la pharmacie, sans limitation** : Macédoine, Portugal
- Dans les pays suivants, **uniquement en pharmacie** : Malte (pas de self-service), Espagne (pas de self-service), Allemagne (pas de self-service), Chypre, Estonie (self-service), Bulgarie (self-service), France (self-service)
- En Slovénie (pas de self-service) en pharmacie ou en magasins spécialisés en médicaments.
- En Irlande, Slovénie et en Allemagne, certaines formes/dosages ne peuvent être délivrés que sur prescription.
- En Finlande, tous les médicaments, y compris le paracétamol et les AINS, ne sont disponibles que dans les pharmacies. Le pharmacien a l'obligation de garantir l'utilisation correcte et sûre des médicaments. Cette obligation s'applique également aux médicaments en vente libre. Le naproxène est disponible en tant que médicament en vente libre et il existe un système de conseil spécifique pour le naproxène.
- Au Portugal, on peut trouver ces médicaments en dehors de la pharmacie, mais il existe une liste d'OTC qui ne peuvent être délivrés qu'en pharmacie dont paracétamol (monothérapie et associations), AINS.

En détail :

**Suède** : paracétamol, AINS et AAS sont disponibles en dehors des pharmacies (max une boîte, la liste des conditionnements disponibles hors pharmacie est publiée sur le site de l'agence suédoise ; dans ce contexte hors pharmacie, il est interdit de conseiller). Pour le paracétamol, les formes comprimés ne sont disponibles qu'en pharmacie en libre accès. Cette mesure a été prise en 2015. Les comprimés de paracétamol ont été reclassés uniquement en pharmacie. Il s'agissait de mettre un terme à l'intensification de l'intoxication au paracétamol signalée après la nouvelle réglementation en 2009, lorsque les premiers médicaments en vente libre ont été autorisés en dehors des pharmacies en Suède.

**Irlande** : la vente de paracétamol peut avoir lieu en dehors et dans les pharmacies suivant certaines règles. La taille des conditionnements est limitée en accès libre, toutefois, tous les conditionnements doivent être délivrés sous la supervision d'un pharmacien. Toutefois, si un pharmacien estime que la dispensation de paracétamol est sans danger après questionnement du patient, il peut délivrer max. 50 unités.



En dehors de la pharmacie, la taille des conditionnements est assez limitée (par ex. maximum 6 comprimés si dosage compris entre 600 mg et 1000 mg). L'ibuprofène ne peut être délivré qu'en pharmacie.

**Macédoine** : libéralisation complète. Toutefois, le volume de dispensation en dehors des pharmacies est très faible, la population préférant se fournir en pharmacie.

**France** (extrait d'un communiqué de l'ANSM du 3 octobre 2019) :

« L'ANSM veut renforcer le rôle de conseil du pharmacien pour l'utilisation des médicaments contenant du paracétamol et certains anti-inflammatoires non stéroïdiens (ibuprofène et aspirine). Ainsi, l'ANSM souhaite que ces médicaments, toujours disponibles sans ordonnance, ne soient plus présentés en libre accès dans les pharmacies à compter de janvier 2020. Cette mesure viserait à sécuriser l'utilisation de ces médicaments. Dans ce contexte, une phase contradictoire vient d'être initiée par l'ANSM auprès des laboratoires concernés... Afin de favoriser le bon usage de ces médicaments d'utilisation courante, l'ANSM souhaite qu'ils ne soient plus en libre accès et soient tous placés derrière le comptoir du pharmacien, renforçant ainsi son rôle de conseil auprès des patients qui souhaitent en disposer en particulier sans ordonnance. Cette mesure s'inscrit dans la continuité des actions menées par l'Agence pour sécuriser l'utilisation de ces médicaments, notamment l'arrivée dans les prochains mois d'un message sur les boîtes des médicaments contenant du paracétamol afin d'alerter sur le risque pour le foie en cas de surdosage...

**Hongrie** : En 2017, la NCA hongroise (OGYEI) a retiré tous les granulés, poudres pour solutions orales contenant du paracétamol, de la liste des produits pharmaceutiques vendus à l'extérieur de la pharmacie par mesure de sécurité pour le patient

### 9.2.1.3. Indications qui sont dans le champs de l'automédication

- Une large part de problèmes douloureux sont bénins et requièrent un accès rapide aux médicaments antidouleurs. La pharmacie est un lieu de bas seuil d'accessibilité pour l'ensemble de la population avec service immédiat. En période de garde, ce bas seuil existe aussi. La vente en ligne est un autre canal mais le délai de livraison peut être trop long dans ce contexte et les mesures d'accompagnement ne sont pas toujours optimales (voir plus bas).
- La dispensation en pharmacie permet de confronter la demande à l'analyse d'un pharmacien (voir plus bas)
- D'autre part, la concertation médico-pharmaceutiques soutenue par l'INAMI peut être un endroit de discussion entre pharmaciens et médecins sur un accompagnement qualitatif de la prescription et de la dispensation des médicaments analgésiques et antipyrétiques.

#### 9.2.1.3.1. Exemples de recommandations d'automédication issues de sources EBM

- **Mal de gorge aigu**. Recommandation : « Si vous avez mal à la gorge sans symptômes d'alarme (fièvre élevée, problèmes respiratoires, troubles de la déglutition graves), vous pouvez prendre en toute sécurité un antidouleur à base de paracétamol et attendre quelques jours. » (Gezondheid-en-Wetenschap 2019)
- **Premiers secours en cas de mal de dents sévère**. Recommandation « Si vous avez mal aux dents. Vous pouvez toujours prendre du paracétamol. Si cela ne vous aide pas, vous devriez aller chez le dentiste » (Gezondheid-en-Wetenschap 2017)
- **Premier secours en cas de fièvre**. Recommandation : « Si la fièvre dépasse 38,5°C, donnez un médicament fébrifuge » (Gezondheid-en-Wetenschap 2018)



- **Céphalées de tension.** A European systematic review concluded that the fixed-dose combination of acetaminophen, acetylsalicylic acid and caffeine, and the fixed-dose combination of acetaminophen and caffeine are first-line therapies for self-medication in TTH (UpToDate 2019)
- **Douleurs menstruelles.** « L'exercice et une source de chaleur dans la zone douloureuse (par exemple, une bouillotte d'eau sur l'abdomen) peuvent atténuer les symptômes. Un antidouleur de type anti-inflammatoire peut également aider, par exemple 400 mg d'ibuprofène, si nécessaire toutes les 6 heures. » (Gezondheid-en-Wetenschap 2013)

### 9.2.1.4. Dispensation des analgésiques en ligne

Le développement des pharmacies en ligne est un phénomène en croissance. Toutefois, des questions se sont posées sur la qualité de l'accompagnement lors de la vente de ces médicaments (Test Santé 2017). Un étudiant de l'UCL a consacré son mémoire sur la vente en ligne des médicaments (Lapôte 2017). Il a commandé sur 6 sites de pharmacie en ligne différents médicaments en accès libre dont des analgésiques. Différentes vignettes ont été créées, demande d'ibuprofène pour une femme enceinte, demande d'aspirine chez une femme avec insuffisance cardiaque et commande d'ibuprofène pour une personne sous piroxicam 20 mg. L'analyse des résultats montrent de graves déficiences.

... « En ce qui concerne les Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales, tout d'abord, dans la partie « analyse », aucun site, avant la commande, ne demande d'information sur l'état de santé du patient concerné. De plus, ces informations ne doivent pas être obligatoirement données et si le patient veut les transmettre, cela se passe dans une section « commentaire » dont les données ne sont pas prises en considération (confer sites B, D et F). Ceci pose le problème de la non-prise en charge du patient que ce soit avant la commande, pendant la commande, avant et pendant le paiement.

Ensuite, la « décision » pour chaque site est donc l'accord avec la commande souhaitée. Le patient est dès lors seul face à son état de santé et peut commander ce qu'il lui semble être bon pour lui.

Enfin, dans la partie « information », les sites A et E conseillent au patient de demander conseil à leur pharmacien pour l'utilisation du médicament. Or dans la loi (Arrêté royal du 21 janvier 2009, article 29), la pharmacie en ligne doit être un prolongement d'une pharmacie ouverte au public et les BPPO doivent être respectées et menées par un pharmacien ou sous sa responsabilité. Le pharmacien, via le site, doit alors analyser les informations données par le patient pour gérer sa demande et y répondre dans une démarche explicative en donnant des informations et des conseils nécessaires à un usage rationnel du médicament par le patient. Il n'est pas permis qu'un pharmacien dispense un MSNP et envoie le patient demander conseil à son médecin ou pharmacien pour son utilisation. ... À côté de cela, les seules informations données par ces sites sont une invitation à lire la notice et à contacter son médecin. Seul le site E entame une démarche plus personnelle en donnant des indications plus précises quant aux précautions d'utilisation et aux posologies, mais uniquement après avoir validé la commande et sans avoir de vision globale de la plainte exprimée par le patient. Et malheureusement, s'il s'avère que le médicament est déconseillé pour le patient, il ne pourra pas le renvoyer. Les autres sites, quant à eux, ne donnent aucune information quant au schéma de posologie, à la durée de traitement, aux mises en garde et au suivi. » ...

### 9.2.2. Y-a-t-il une place pour des préparations magistrales ?

Il n'y a pas de situation particulière où une adaptation de dose est nécessaire par rapport aux différents dosages existants en spécialité.

Les différentes molécules existent en général sous différentes formes galéniques, y compris en pédiatrie qui permettent d'adapter les doses par rapport au poids ou à la situation clinique.





Toutefois, certains prescripteurs :

- peuvent être sensibles à personnaliser une posologie optimale dans certaines situations
- être sensibles à certaines recommandations et prescrire des associations d'analgésiques (cfr par ex. paracétamol/ibuprofène)
- dans des contextes spécifiques (douleurs chroniques) recourir à la demande de remboursement pour des préparations magistrales de paracétamol.
- souhaiter dans un but d'adhésion thérapeutique associer des principes actifs entre eux dont un analgésique. (voir plus bas)

Par ex. Paracétamol/ibuprofène

"Overall, the fixed-dose combination of acetaminophen and ibuprofen provided greater and more rapid analgesia than comparable doses of either agent alone or placebo in adults after removal of impacted third molars." (Daniels 2018)

"The lowest (best) NNT values were for combinations of ibuprofen plus paracetamol, with NNT values below 2. (...) Again combinations of ibuprofen plus paracetamol have the highest success rates, at almost 70%, with dipyron 500 mg, fast acting ibuprofen formulations 200 mg and 400 mg, ibuprofen 200 mg plus caffeine 100 mg, and diclofenac potassium 50 mg having success rates above 50%. Again, doses of aspirin plus paracetamol tended to have the lowest success rates." (Moore 2015)

## 9.2.3. Le système de remboursement actuel pour les analgésiques non opioïdes est-il adéquat ?

### 1. Remboursement des préparations magistrales dans le contexte de douleurs chroniques (voir site web de l'INAMI: [www.inami.be](http://www.inami.be) )

Le remboursement est accepté sur base d'une autorisation du médecin-conseil.

Condition : algies chroniques

Remboursement : le bénéficiaire paie un ticket modérateur par module (1 module = 10 gélules) - Bénéficiaire actif : 1,20 € / module - Bénéficiaire BIM : 0,32 € / module

Réglementation : Arrêté royal du 12 octobre 2004 fixant les conditions dans lesquelles l'assurance obligatoire soins de santé et indemnités intervient dans le coût des préparations magistrales et des produits assimilés chapitre IV, § 4 : « Les matières premières suivantes ne sont remboursables que si elles sont incorporées dans une préparation qui est utilisée pour traiter des algies chroniques, seules ou associées entre elles. Le médecin traitant établit un rapport motivé qui confirme le diagnostic. Il envoie ce rapport au médecin conseil.

Sur base de ce rapport, le médecin-conseil délivre au bénéficiaire l'autorisation dont le modèle est fixé à l'annexe II du présent arrêté et dont la durée de validité est limitée à 12 mois maximum.

L'autorisation peut être prolongée pour de nouvelles périodes de 12 mois maximum à la demande motivée du médecin traitant.

Le bénéficiaire remet l'autorisation au pharmacien qui délivre. Celui-ci mentionne sur la prescription de médicaments le numéro d'ordre qui y figure. Le pharmacien qui délivre est autorisé à appliquer le régime du tiers payant. L'autorisation reste en la possession du bénéficiaire.





**Tableau19.** Liste des molécules concernées

Nom
Acétylsalicylique (acide)
Caféine anhydre
Codéine
Codéine (phosphate de) hémihydrate
Paracétamol [Uniquement en suppositoires]
Paracétamol (cristaux)

Actuellement, des analgésiques non opioïdes sont remboursés selon 2 systèmes différents :

**Le premier date de 2007 (AR du 3 juin 2007), lorsqu'il a été décidé de rembourser certains analgésiques pour des douleurs chroniques**

Il s'agit d'une intervention correspondant à 20% du prix public. Une autorisation du médecin conseil est accordée, sur demande du médecin traitant, aux patients atteints de douleurs chroniques persistantes. Par douleur chronique persistante, on entend une douleur qui, après un traitement curatif optimal, persiste pendant au moins trois mois, ou qui persiste après le traitement curatif d'un syndrome de douleur chronique maligne. La sélection des produits remboursables se fait sur base du prix par DDD. Celui-ci ne peut pas dépasser 1,2 €. Actuellement (septembre 2019), la liste publiée sur le site de l'INAMI reprend 45 spécialités, toutes à base de **paracétamol** à 500mg ou 1g et 4 d'entre elles sont associées à la **codéine** (30 mg).

L'intervention du patient (80%) est repris dans le MAF.

**Le second est l'AR du 1<sup>er</sup> février 2018.**

- a. Soit au chap. IV, en catégorie B, sous le § 5460000, dans le cadre d'un traitement de douleur chronique persistante (douleur qui, après un traitement curatif optimal, persiste pendant au moins 6 mois ou qui persiste après le traitement curatif d'un syndrome de douleur maligne) provoquée par une affection chronique (Douleur liée au cancer (douleur maligne); Douleur chronique liée à l'arthrose/l'arthrite; Douleur neurogène ou neuropathique d'origine centrale ou périphérique (y compris la sclérose en plaques); Douleur vasculaire périphérique (douleur ischémique); Douleur postchirurgicale (y compris douleur fantôme); Fibromyalgie). Il s'agit ici uniquement des spécialités à base de **paracétamol**, en grands conditionnements.
- b. Soit au chapitre 1, en catégorie B,
  - pour le **Nefopam** (Acupan)
  - pour les **antidépresseurs tricycliques** et la **duloxétine**, la **carbamazépine**, la **gabapentine** et la **prégabaline** qui peuvent être utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques

Il est curieux de garder 2 autorisations différentes, dans le remboursement du paracétamol, pour en fait la même indication. En plus, dans un cas, on autorise le remboursement de l'association du paracétamol avec la codéine et pas dans l'autre situation. De plus, le taux de remboursement est très différent. Quel est donc l'intérêt, pour le patient, de maintenir l'ancien AR de 2007 ?

Cette situation sur le terrain crée la confusion aussi bien pour les médecins et pharmaciens que pour les patients : les spécialités ne sont remboursables que dans un seul des systèmes et avec des interventions bien différentes bien que les indications soient identiques. Par exemple, comment comprendre pour un patient, s'il a une autorisation selon l'AR de 2007, qu'il ne peut avoir le remboursement que de Algostase 20 x 1 g (5,50 €) qu'il doit payer 4,40 € mais qu'il ne peut pas avoir le remboursement de Algostase 60 x 1 g (8,06 €) dont le ticket modérateur n'est que de 1,21 € (non préférentiel).



En cas de suppression du système AR du 3 juin 2007, il faudrait transférer les spécialités associées à la codéine dans le CHIV cat B (AR 1<sup>er</sup> février 2008).

D'autre part, il est aussi curieux de voir que le Nefopam est remboursé sans condition en catégorie B alors que son usage est, contrairement au paracétamol, controversé.

→ L'usage du paracétamol pour les douleurs chroniques nécessite une réglementation uniforme et non équivoque pour les soignants et les patients = supprimer l'AR de juin 2007.

→ Le remboursement du Nefopam n'est plus d'actualité

→ Le remboursement de certains antidépresseurs et antiépileptiques en catégorie B est adéquat.

## 2. Remboursement de grands conditionnements AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés analgésiques et antipyrétiques, anti-inflammatoires et certains aussi des propriétés antiagrégantes. Vu leur profil d'effets indésirables (gastro-intestinal, rénal, cardiaque), la posologie et la durée du traitement doit être limitée autant que possible, en particulier chez les patients âgés.

On peut se demander quelle pertinence, il y a de rembourser de grands conditionnements d'AINS (par ex. piroxicam 20 mg 60 comprimés ; tenoxicam 20 mg 60 comprimés ; ibuprofène 400 mg 100 comprimés, etc.).

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

L'analgésique de premier choix pour les douleurs légères à modérées est le paracétamol à un dosage adéquat. Il convient de privilégier en premier recours des monosubstances par rapport aux associations fixes d'analgésiques.

La combinaison d'AINS entre eux n'est pas recommandée vu le risque accru d'effets indésirables (y compris avec l'aspirine). Un AINS doit être choisi en fonction de son profil de risque cardiovasculaire et gastro-intestinal.

On trouve toutefois dans la littérature que certaines associations pourraient avoir un intérêt (parfois encore à confirmer).

### Paracétamol plus AINS (NHG 2018)

En associant un AINS au paracétamol, il est possible d'obtenir un soulagement efficace de la douleur avec une dose plus faible d'AINS (et également du paracétamol). Cela réduit théoriquement le risque d'effets secondaires.

Recommandation du NHG 2018: Si un effet anti-inflammatoire est souhaité, l'association de paracétamol avec un AINS peut être suffisante avec une dose plus faible d'AINS pour un même effet analgésique.<sup>9</sup>

### Arthrose

Worel 2017 recommande de prendre du paracétamol seul ou en association avec un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) pour le traitement de la douleur liée à l'arthrose. (GRADE 2B)

<sup>9</sup> <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp183888> note 31



La directive SIGN de 2013 cite la directive NICE de 2008 et recommande l'utilisation du paracétamol dans le traitement de l'arthrose, en complément d'autres traitements non médicamenteux et/ou d'association avec un AINS topique. SIGN indique également que le paracétamol est moins efficace que les AINS dans le traitement des douleurs chroniques au bas du dos et que, pour les douleurs au genou, une association d'acétaminophène 1000 mg et d'ibuprofène 400 mg est significativement supérieure à l'acétaminophène 1000 mg seul pendant 13 semaines, mais avec un risque accru de troubles gastriques et de saignements intestinaux. (Henrard 2017) Le CBIP en 2016 avait considéré face à deux méta-analyse qui allient dans le même sens qu'une révision de la place du paracétamol et des AINS dans la prise en charge de l'arthrose ne devaient pas être modifiée (Folia Pharmacotherapeutica 2016).

### **Douleurs neuropathiques**

La douleur neuropathique répond mal aux analgésiques non opioïdes habituels, mais une réponse individuelle est possible<sup>10</sup>. La directive NHG 2018<sup>11</sup> recommande « l'utilisation d'un antidépresseur tricyclique (ATC) comme premier choix pour le traitement de la douleur neuropathique, l'amitriptyline étant le médicament le plus étudié. La nortriptyline est préférable chez les personnes âgées en raison d'effets indésirables anticholinergiques moins centraux. En cas d'insuffisance d'ATC, d'événements indésirables ou de contre-indications cardiovasculaires, envisager l'utilisation de gabapentine. Si cela reste insuffisant ou en cas d'événements indésirables, envisagez la prégabaline ou la duloxétine. Une combinaison de médicaments avec un mécanisme d'action différent peut être envisagée en cas de soulagement insuffisant de la douleur en monothérapie. »

NICE 2017<sup>12</sup> : La thérapie combinée (ATC, ISRS et opiacés) est généralement prescrite pour la douleur neuropathique. Cela peut également être une option utile comme approche progressive si les médicaments initialement utilisés ne suffisent pas à réduire la douleur. La thérapie combinée peut également améliorer la tolérance car des doses plus faibles de médicaments individuels sont souvent utilisées en association avec d'autres médicaments. Cependant, il existe peu de données probantes lors des essais cliniques comparant l'efficacité clinique et l'efficience ainsi que la tolérance de différentes combinaisons de médicaments.

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

### **9.2.5.1. Cadre légal de la pratique officinale**

En Belgique, la loi du 1<sup>er</sup> mai 2006 (modifiant l'arrêté royal n°78 du 10 novembre 1967) place les soins pharmaceutiques au cœur de la pratique professionnelle du pharmacien : « Les actes pharmaceutiques dans l'exercice de la fonction du pharmacien en matière de dispensation de soins pharmaceutiques comprennent la délivrance responsable de médicaments prescrits ou de médicaments qui sont délivrables sans prescription en vue, en concertation avec les autres professionnels de santé et le patient, d'atteindre des objectifs généraux de santé tels que la prévention, l'identification et la résolution de problèmes liés à l'usage de médicaments.

Les soins pharmaceutiques sont destinés à améliorer de façon continue l'usage des médicaments et à conserver ou améliorer la qualité de vie du patient. La concertation interprofessionnelle comprend notamment le renvoi éventuel vers un médecin et l'information du médecin traitant »

<sup>10</sup> <https://farmaka.cbip.be/fr/formulaire-p-a/281#main>

<sup>11</sup> <https://www.nhg.org/standaarden/volledig/nhg-standaard-pijn#idp19904>

<sup>12</sup> <https://www.nice.org.uk/guidance/cg173/resources/neuropathic-pain-in-adults-pharmacological-management-in-nonspecialist-settings-pdf-35109750554053>



L'arrêté royal du 21 janvier 2009 portant instruction pour les pharmaciens et le « Guide des Bonnes Pratiques Pharmaceutiques Officinales », ouvrage contraignant qui y est annexé, constituent des normes nationales décrivant les conditions d'exercice de la pharmacie d'officine ouverte au public.

Les étapes à accomplir par le pharmacien pour réaliser des soins pharmaceutiques de base y sont expliquées :

1. **Accueil et contrôle administratif** : vise à accueillir le patient dans un climat chaleureux et de confiance, et à s'assurer que la demande respecte les obligations légales et les règlements administratifs.
2. **Validation de la demande** : toute demande fait l'objet d'une analyse au niveau pharmacologique, indications, interactions, effets indésirables potentiels, etc. Cette analyse aboutit à un avis, une dispensation, un refus de dispensation ou une modification de la prescription lorsque cela est nécessaire. Dans ce dernier cas, cette décision est préalablement discutée avec le patient et avec le médecin traitant.
3. **Dispensation – Informations et conseils** : la délivrance d'un médicament est accompagnée des informations et conseils ciblés nécessaires à son usage rationnel.
4. **Enregistrement** : il s'agit de constituer un dossier pharmaceutique avec le consentement du patient, reprenant ses données administratives ainsi que son historique médicamenteux dont le but est la recherche de problèmes liés aux médicaments.
5. **Accompagnement de la médication** : le pharmacien doit assurer un accompagnement adéquat de la médication et dans certains cas, installer un « suivi des soins pharmaceutiques ».

Ces dispositions s'appliquent donc aux médicaments analgésiques sous prescription ou en dispensation libre soit sur demande de la personne soit pour répondre à une plainte de santé.

Sur 750 personnes éprouvant un problème de santé, 250 consultent un médecin (Giet 2006). Beaucoup de personnes sont d'abord tentées par l'automédication et font appel aux services d'un pharmacien. Lorsqu'un problème de santé est évoqué à la pharmacie, une méthodologie de questionnement est enseignée au pharmacien. La méthodologie QUIDAM :

- Pour **qui** ?
- **Quoi** ? analyse des signaux d'alarme
- Depuis quand ?
- **Actions** entreprises par la personne
- Autres **Médicaments** utilisés

Cette méthodologie de questionnement permet de référer les patients qui le nécessitent vers une consultation médicale (groupe à risque, signaux d'alarme) et le cas échéant de conseiller un médicament d'automédication adapté.

Les analgésiques non opioïdes font partie d'une classe importante de médicaments d'automédication ou de conseil. Les médicaments analgésiques en délivrance libre en officine ont une balance bénéfices-risques favorables et sont sûrs et efficaces lorsqu'ils sont correctement utilisés, mais présentent des risques lors d'une utilisation inadéquate.

## 9.2.5.2. Soins pharmaceutiques

Les soins pharmaceutiques décrits ci-dessous concernent surtout la délivrance hors prescription médicale. Dans ce contexte, le pharmacien veille à conseiller le médicament le plus approprié pour répondre sans nuire à la demande du patient.



### 9.2.5.2.1. Délivrance de paracétamol

Le paracétamol est considéré comme le traitement de premier choix dans le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre, certainement chez les enfants, les femmes enceintes et les personnes âgées. (CBIP 2019).

#### Validation de la demande

Le pharmacien vérifie si la plainte qui nécessite la prise de paracétamol ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin et si le médicament est adapté. En cas de fièvre ou de douleurs, les causes doivent être évoquées et une consultation médicale peut s'avérer nécessaire. En cas de fièvre, l'administration d'un antipyrétique ne se fera que si la température dépasse 38°C. L'administration préventive d'antipyrétique n'a aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant (Folia Pharmacotherapeutica 2018).

Il conseillera la voie orale de manière prioritaire (dose et résorption plus constante) y compris en pédiatrie.

Il faut être attentif au fait qu'administrer un médicament antidouleur peut masquer la symptomatologie (notamment la fièvre) et retarder ou fausser le diagnostic (par exemple en cas d'infection urinaire basse).

#### Dispensation – Informations et conseils

La posologie sera expliquée de manière claire avec les doses maximales à ne pas dépasser et les intervalles de prises :

- adulte  $\geq 50$  kg: 500 mg à 1 g, jusqu'à 4 x par jour à minimum 4 heures d'intervalle (maximum 4 g par jour)
- enfant et adulte  $< 50$  kg: 15 mg/kg jusqu'à 4 x par jour à minimum 4 heures d'intervalle (maximum 60 mg/kg/jour)

Le pharmacien sera attentif aux groupes à risques suivants :

1. Les enfants
2. Personnes souffrant de douleurs dentaires : groupe à risque de surdosage
3. Les adultes très maigres ( $< 50$  kg) à posologie enfant
4. Les personnes très âgées : limiter la dose. En cas de prise chronique chez une personne âgée ne pas dépasser une dose de 3 g par jour.
5. Les personnes ayant une dépendance à l'alcool 500 mg à 1 g jusqu'à maximum 3 g par jour avec un intervalle de 6 heures entre 2 prises.
6. Les personnes dénutries ou souffrant de malnutrition chronique : idem que 4)
7. Les insuffisants hépatiques : idem que 4). En cas d'insuffisance hépatique sévère, le paracétamol doit être évité.
8. Les insuffisants rénaux : idem que 4). En cas d'insuffisance rénale sévère, un intervalle de 6 à 8 h doit être respecté.
9. Les insuffisants cardiaques ou les patients qui doivent suivre un régime de restriction sodée : éviter les formes effervescentes (un comprimé effervescent peut contenir plus de 500 mg de sodium)

Le pharmacien :

- Conseillera de prendre la dose adéquate, le moins longtemps possible
- Informera sur le risque d'atteinte hépatocellulaire en cas de dépassement des doses recommandées



### Enregistrement

Le pharmacien enregistrera la dispensation dans le dossier pharmaceutique du patient.

Il vérifiera :

- La présence d'interactions potentielles avec des médicaments inducteurs enzymatiques (carbamazépine, isoniazide, phénobarbital, phénytoïne, rifampicine) à diminution des doses
- La présence de délivrance d'autres médicaments à base de paracétamol utilisés pour d'autres indications (fièvre, états grippal, symptômes du rhume, douleurs)

### Accompagnement de la médication

- Le pharmacien expliquera la durée maximale de traitement recommandée (3 jours en cas de fièvre, 5 jours en cas de douleur, en l'absence d'ordonnance) et la nécessité de consulter un médecin en cas d'inefficacité ou d'aggravation des symptômes.
- En cas de céphalée de tension ou de migraine, le pharmacien préviendra qu'une utilisation régulière peut augmenter la fréquence des plaintes.
- Lorsque le paracétamol est utilisé de manière chronique (sur prescription dans le cadre de douleur chronique), les messages de première délivrance concernant la posologie maximale, les intervalles de prise, l'attention à ne pas associer d'autre médicament contenant du paracétamol sont essentiels. L'encodage dans le Dossier Pharmaceutique et le schéma de médication du patient permet d'augmenter la sécurité du traitement et de la dispensation d'autres médicaments.
- L'importance des mesures non médicamenteuses sera soulignée. Malheureusement, les pharmaciens ne sont pas toujours correctement informés de l'indication pour laquelle ces médicaments sont prescrits ce qui limite leur champs d'action. C'est un point d'attention.

## 9.2.5.2.2. Délivrance d'AINS (dispensation hors prescription)

### Validation de la demande

Le pharmacien vérifie si la plainte qui justifie la demande d'AINS ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin. Il vérifie si le médicament est adapté et si le paracétamol ne peut pas être proposé.

La prise d'AINS doit être évitée en cas de :

- grossesse y compris en topique. Une étude de MLOZ de novembre 2018 montre que **dans 7 % des grossesses, les femmes enceintes ont pris des médicaments (prescrits et remboursés) potentiellement dangereux pour le fœtus ou qui pourraient provoquer des anomalies dans son développement**. Dans 4,7 % des cas, il s'agit d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le Diclofénac ou l'Ibuprofène, pris lors du troisième trimestre de grossesse, des médicaments absolument déconseillés à ce stade (MLOZ 2018).
- ulcère évolutif gastrique ou duodéal, maladie de Crohn, rectocolite
- asthme grave ou hypersensibilité à l'aspirine ou aux AINS
- patient avec insuffisance cardiaque et insuffisance rénale
- patient avec zona
- alcoolisme chronique ou consommation excessive d'alcool
- patient dans un contexte d'infection courante comme une angine, une rhinopharyngite, une otite, une toux, une infection pulmonaire, une lésion cutanée ou la varicelle (ANSM 2019)
- patients avec risque d'effets indésirables gastro-intestinaux sévères :
  - o les patients âgés (> 75ans)
  - o les patients avec antécédent d'ulcère gastro-duodéal
  - o les patients utilisant un autre AINS (y compris l'AAS à faible dose)
  - o les patients utilisant un corticoïde
  - o les patients sous anticoagulant ou antiplaquettaire





- les patients sous ISRS (y compris duloxétine)
- les patients souffrant d'une comorbidité grave
- les patients sous biphosphonates

L'utilisation d'un AINS doit se faire de manière prudente chez l'enfant. Elle doit être évitée en cas de :

- varicelle (risque de fasciite nécrosante)
- situation d'hypovolémie (diarrhée abondante, vomissements importants, déshydratation)
- autres maladies infectieuses (ANSM 2019)

En cas de fièvre ou de douleurs, les causes doivent être évoquées et une consultation médicale peut s'avérer nécessaire.

L'enquête réalisée en France par l'ANSM (18/04/2019) mérite une attention :

*« Les centres régionaux de pharmacovigilance de Tours et Marseille ont réalisé une enquête de pharmacovigilance afin d'investiguer le risque de complications infectieuses grave associé à la prise d'un AINS chez l'adulte et l'enfant en se focalisant sur les deux AINS indiqués dans la fièvre et les douleurs légères à modérées les plus utilisés : l'ibuprofène et le kétoprofène.*

*L'objectif de cette enquête était de déterminer si ces complications infectieuses graves étaient favorisées par la prise de l'AINS ou si elles traduisaient l'évolution de la pathologie infectieuse initiale.*

*Résultats de l'enquête :*

*Sur l'ensemble des cas rapportés depuis l'année 2000, 337 cas de complications infectieuses avec l'ibuprofène et 49 cas avec le kétoprofène ont été retenus après avoir pris en compte uniquement les cas les plus graves chez des enfants ou des adultes (souvent jeunes) sans facteur de risque ni comorbidité. Il s'agit d'infections sévères de la peau et des tissus mous (dermohypodermite, fasciites nécrosantes,...), de sepsis, d'infections pleuro-pulmonaires (pneumonies compliquées d'abcès, de pleurésie), d'infections neurologiques (empyèmes, abcès cérébraux,...) ou ORL compliquées (cellulites, médiastinites,...), à l'origine d'hospitalisations, de séquelles voire de décès.*

*Ces complications infectieuses (essentiellement à Streptocoque ou à Pneumocoque) ont été observées après de très courtes durée de traitement (2 à 3 jours), y compris lorsque la prise d'AINS était associée à une antibiothérapie. Elles sont survenues alors que l'ibuprofène ou le kétoprofène étaient prescrits ou pris en automédication dans la fièvre mais également dans de nombreuses autres circonstances telles que des atteintes cutanées bénignes d'aspect inflammatoire (réaction locale, piqure d'insecte,...), des manifestations respiratoires (toux, infection pulmonaire,...) ou ORL (dysphagie, angine, otite,...).*

*L'analyse de ces cas ainsi que l'analyse des données de la littérature (études expérimentales et études de pharmaco-épidémiologie), suggère que ces infections, en particulier à Streptocoque, pourraient être aggravées par la prise de ces AINS.*

*L'enquête met également en évidence qu'il persiste une utilisation de ces AINS en cas de varicelle. L'ANSM rappelle que les AINS sont déjà connus comme pouvant être à l'origine de complications cutanées bactériennes graves (fasciite nécrosante) lorsqu'ils sont utilisés au cours de la varicelle et doivent être évités dans ce cas.*

*Dans ce contexte, l'ANSM souhaite mettre en garde, dès à présent, les professionnels de santé, les patients et les parents sur ce risque de complication infectieuses graves susceptibles d'avoir des conséquences sérieuses pour la santé des patients. »*

En cas de fièvre, l'administration d'un AINS comme antipyrétique doit donc se faire avec prudence, elle doit être déconseillée en automédication, elle ne se fera, de toute manière, que si la température



dépasse 38°C. L'administration préventive d'antipyrétique n'a aucun impact sur l'apparition ou l'évolution des convulsions fébriles chez l'enfant (Folia Pharmacotherapeutica 2018).

### Dispensation – Informations et conseils

Si le choix de l'AINS est validé,

- Le pharmacien expliquera :
  - que ces médicaments ne sont pas dépourvus de toxicité et génèrent beaucoup d'interactions, leur utilisation ne doit se faire qu'en cas d'absolue nécessité.
  - La posologie la plus faible possible et les moments de prise avec les repas
  - Ibuprofène :
    - adulte:
      - douleur et fièvre: jusqu'à 3 x par jour 200 à 400 mg (maximum 2,4 g par jour)
    - enfant:
      - fièvre: jusqu'à 5 mg/kg 3 x par jour (maximum 1,2 g par jour)
      - douleur: jusqu'à 5 à 10 mg/kg 3 x par jour (maximum 1,2 g par jour)
  - Naproxène sodique (suivant RCP)
    - Adultes :
      - Douleur et fièvre : 1 comprimé toutes les 8 à 12 heures, tant que les symptômes persistent
- Le pharmacien recommandera une hydratation suffisante

### Enregistrement

Le pharmacien enregistrera la dispensation dans le dossier pharmaceutique du patient.

Vu les nombreuses interactions médicamenteuses notamment pharmacodynamiques, une analyse attentive du Dossier Pharmaceutique du patient doit être réalisée (complétée le cas échéant par les données du Dossier Pharmaceutique Partagé) et doit conduire à proposer une alternative tel que le paracétamol en cas de dispensation hors prescription, si nécessaire.

**Tableau 20.** AINS : interactions médicamenteuses possibles

IECA, sartans, diurétiques	Risque d'insuffisance rénale fonctionnelle en cas d'hypovolémie
Metformine	Risque d'acidose lactique surtout en cas d'insuffisance rénale fonctionnelle
Sulfamidés hypoglycémiant	Augmentation possible de l'effet hypoglycémiant
Corticoïdes oraux, autre AINS, AAS (même à faible dose)	Augmentation du risque de lésions gastro-intestinales
ISRS, IRSN, Anticoagulants oraux, Antiagrégants plaquettaires	Augmentation du risque hémorragique
AAS faible dose	Possible diminution de l'effet antiagrégant. Administrer l'AINS quelques heures après la prise d'acide acétylsalicylique.
Ciclosporine, tacrolimus	Diminution possible de la fonction rénale, risque accru de néphrotoxicité
Médicaments antihypertenseurs	Diminution de l'effet antihypertenseur en cas de traitement prolongé
Médicaments de l'insuffisance cardiaque	Aggravation possible de l'insuffisance cardiaque
Lithium	Augmentation de la lithémie
Médicaments hyponatrémiant (diurétiques, ISRS, venlafaxine, duloxétine, carbamazépine, IECA, desmopressine, ...)	Risque aggravé d'hyponatrémie (surtout chez les femmes âgées)





Méthotrexate	Augmentation de la toxicité hématologique par diminution de son élimination
IECA, sartans, diurétiques d'épargne potassique, sels de potassium	Risque potentiel d'hyperkaliémie surtout chez les patients à risque : Insuffisance rénale ou surrénalienne, diabète, traumatisme, brûlure, ...
Biphosphonates	Cette combinaison est associée à un plus grand risque de dysfonctionnement rénal et à un plus grand risque de toxicité gastro-intestinale. Les patients utilisant une telle association doivent faire l'objet d'une surveillance étroite quant à l'apparition de symptômes d'érosion / ulcération gastro-intestinale. Pour minimiser le risque de dysfonctionnement rénal, les patients doivent également être maintenus correctement hydratés avant et pendant le traitement, et la fonction rénale doit être surveillée de près <sup>13</sup> .

### Accompagnement de la médication

- Recommander la dose la plus faible possible et la durée d'utilisation la plus courte possible.
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 3 jours en cas de fièvre
- Ne pas prolonger le traitement au-delà de 5 jours en cas de douleur
- Ne pas prendre deux médicaments AINS en même temps
- Arrêter dès amélioration. Si les symptômes ne s'améliorent pas ou s'aggravent consulter un médecin.
- En cas de céphalée de tension et de migraine, le pharmacien préviendra qu'une utilisation régulière peut augmenter la fréquence des plaintes.

L'importance des mesures non médicamenteuses sera soulignée. Malheureusement, les pharmaciens ne sont pas toujours correctement informés de l'indication pour laquelle ces médicaments sont prescrits ce qui limite leur champs d'action. C'est un point d'attention.

### 9.2.5.2.3. Délivrance d'acide acétylsalicylique

L'AAS a une place très limitée dans la fièvre et la douleur chez l'adulte à l'exception du traitement des crises migraineuses où l'AAS peut entrer en considération.

Les recommandations et les BPPO concernant les AINS s'appliquent de manière globale à l'AAS.

En ce qui concerne les interactions, le pharmacien ajoutera celle avec l'acétazolamide où l'administration de dose élevée d'AAS peut provoquer une acidose grave.

L'Agence Anglaise du médicament (MCA) a recommandé, depuis le 23 octobre 2002, de ne pas administrer l'aspirine chez l'enfant de moins de 16 ans sans avis médical. Jusqu'alors, cette recommandation se limitait à l'enfant de moins de 12 ans (entre autres : risque du syndrome de Reye même si celui-ci est encore discuté). L'AAS ne devrait donc plus être administrée en automédication pour les enfants de moins de 16 ans.

### 9.2.5.2.4. Délivrance des AINS en topique

Les AINS en topique sont utilisés pour les traumatismes ou dans le traitement des affections ostéo-articulaires chroniques. NICE recommande l'utilisation des AINS en topique pour l'arthrose des mains et des genoux.

<sup>13</sup> Bisphosphonate Derivatives / Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents uptodate Lexicomp® Drug Interactions 11/04/2019



Les molécules disponibles actuellement sont : l'acide niflumique, le diclofénac, l'étofénamate, l'ibuprofène, l'indométhacine, le kétoprofène (uniquement sur prescription médicale), le piroxicam. Il n'est pas clair s'il existe des différences cliniquement significatives d'efficacité entre les différents AINS à usage local (CBIP).

Il existe différentes formes galéniques : crème, gel, emplâtre, solution.

### **Validation de la demande**

Le pharmacien vérifie si la plainte qui justifie la demande d'AINS ne comporte pas de signes nécessitant le recours à la consultation d'un médecin. Il vérifie si le médicament est adapté et si le paracétamol ne peut pas être proposé.

### **Dispensation – Informations et conseils**

Les AINS à usage local ne seront pas délivrés :

- A des femmes enceintes
- A des enfants de moins de 12 à 15 ans (suivant RCP), 16 ans pour les emplâtres – nourrissons ou petits enfants (RCP ibuprofène)
- A des personnes présentant des peaux lésées à l'endroit de l'application
- A des personnes avec hypersensibilité aux AINS ou à l'AAS
- En cas d'exposition solaire

Le pharmacien expliquera les fréquences d'application et les précautions par rapports aux muqueuses et aux yeux.

Eviter d'appliquer sur les grandes surfaces

Vu la résorption systémique possible, traitement court ou à évaluer chez les personnes insuffisantes rénales, insuffisantes cardiaques surtout si application grandes surfaces et périodes d'application trop longue.

### **Enregistrement**

La dispensation est enregistrée dans le Dossier Pharmaceutique du patient.

### **Accompagnement de la médication**

La durée d'utilisation n'excédera pas 7 jours pour les emplâtres et 2 à 3 semaines pour les gels et crèmes sans avis médical.

## **9.3. Conclusion du jury**

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

Le jury, avec l'expert, constate que le paracétamol et les AINS, comme les analgésiques et les antipyrétiques, sont les automédications les plus utilisées.

Le paracétamol et divers AINS sont « relativement » facilement disponibles en Belgique, même avec des restrictions légales.

Dans les autres pays européens, il apparaît que,

- d'une part, une libéralisation du marché qui s'opère dans certains pays permet d'acheter du paracétamol et des AINS tant en officine qu'en vente libre, y compris sur Internet.
- d'autre part, les préoccupations concernant les risques pour la santé publique sont prises en considération dans certains pays et l'achat sans ordonnance est partiellement voire totalement limité.



Dans le texte de l'expert, le lecteur intéressé trouvera les détails de cette réglementation en Belgique et dans divers autres pays. (*texte complet, voir [Brochure orateurs](#)*)

Le jury convient avec l'expert que pour certains symptômes aigus douloureux et la fièvre, la vente libre peut s'avérer utile.

Le jury conclut que le paracétamol a bel et bien sa place en vente libre en cas de symptômes de douleur aiguë ou en cas de fièvre. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

En accord avec l'expert, le jury se demande si le paracétamol 500 mg en vente libre dans de petits conditionnements n'est pas suffisant ?

Pour les AINS, la recommandation est une dose la plus faible possible pour une durée la plus courte possible. Le jury veut ainsi faire entendre que l'ibuprofène 400 mg ne devrait plus être disponible en vente libre en conditionnement de 100 comprimés.

Le jury tient à souligner que l'expert n'a cité aucun exemple d'utilité quelconque d'une « vente libre » en cas de « douleur chronique ».

En répondant à cette question, le jury souhaite également tenir compte du profil des effets indésirables de ces produits. Pour l'indication « douleur chronique », le jury estime que le pharmacien doit toujours rediriger le patient vers un médecin (*Avis d'expert, forte recommandation*) et qu'en cas de « douleur chronique », tous les analgésiques ne devraient être délivrés que sur ordonnance.

### Y-a-t-il une place pour des préparations magistrales ?

En accord avec l'expert, le jury détermine qu'en principe, il existe suffisamment de formes galéniques différentes pour ajuster les doses au poids et à la pathologie du patient.

Le jury convient également avec l'expert que des préparations magistrales peuvent être utilisées dans certaines situations, en vue d'optimiser la posologie, de faciliter l'utilisation ou de favoriser l'observance.

Le jury en conclut que les préparations magistrales devraient faire exception. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

Pour le moment, en cas de douleur chronique, le remboursement des préparations magistrales de paracétamol, d'acide acétylsalicylique et de codéine est prévu. Le jury s'interroge sur cette réglementation : faut-il la maintenir ? (Voir réponse à la question suivante)

### Le système de remboursement actuel pour les analgésiques non opioïdes est-il adéquat ?

Dans la situation actuelle, un remboursement est prévu pour l'indication « douleur chronique » décrite dans divers arrêtés royaux. (12 octobre 2004) (3 juin 2007) (1<sup>er</sup> février 2018) (pour plus de détails, le jury renvoie au texte de l'expert (*texte complet voir [Brochure orateurs](#)*)).

Avec l'expert, le jury estime que la logique de ce système de remboursement est difficile à trouver.

- Du fait de l'existence de différents systèmes d'autorisation de remboursement du paracétamol pour une même indication
- Du fait du remboursement de l'association paracétamol-codéine dans un système et pas dans l'autre
- Du fait de cas de taux de remboursement différents
- Du fait du remboursement de la catégorie B du néfopam dont l'effet est controversé

En ce qui concerne les AINS, l'expert s'interroge sur la pertinence de rembourser les grands conditionnements de produits aux effets indésirables gastro-intestinaux, rénaux et cardiovasculaires



prononcés, dont la posologie doit être la plus faible possible et la durée de traitement la plus courte possible, en particulier chez les personnes âgées. Le jury y adhère.

Le jury conclut que le système de remboursement actuel des analgésiques non opioïdes n'est plus adéquat et que les modalités de remboursement des analgésiques dans le cadre d'une douleur chronique doivent être revisitées de toute urgence (*Avis d'expert, forte recommandation*).

Concrètement, le jury considère que

- le remboursement du paracétamol en cas de douleur chronique doit être uniformisé
- le remboursement du néfopam n'est plus justifié
- il convient de revoir le remboursement des AINS en grands conditionnements
- il convient de revoir le remboursement de la codéine et de se référer en l'occurrence à l'argumentation de la conférence de consensus du [6 décembre 2018 - L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique](#)

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

Le jury suit l'expert selon lequel les analgésiques en monothérapie doivent être préférés à des associations fixes, les associations de différents AINS doivent être évitées en raison d'un risque accru d'effets indésirables et il convient d'opter pour un AINS en fonction de son profil de risque cardiovasculaire et gastro-intestinal.

L'expert cite le guide de pratique du NHG qui stipule que, si un effet anti-inflammatoire est souhaité, une association de paracétamol/AINS peut efficacement soulager la douleur par une dose d'AINS (et de paracétamol) plus faible avec, en théorie, moins d'effets indésirables.

Le jury y adhère et conclut que les associations fixes doivent être exceptionnelles et que les associations libres peuvent bien sûr être utilisées dans le cadre d'un traitement adéquat et « dans les règles de l'art » de la douleur chronique. (*Avis d'expert, forte recommandation*)

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

Avant la délivrance, le pharmacien doit questionner le patient de façon structurée. Il peut en l'occurrence poser les **questions suivantes** selon la méthodologie QUIDAM :

- Pour **qui** le médicament est-il destiné ?
- **Quoi** ? analyse des signaux d'alarme
- Depuis **combien de temps** les douleurs sont-elles présentes ?
- **Actions** entreprises par le patient ?
- Autres **Médicaments** utilisés par le patient pour ces symptômes ?

Ce questionnaire doit s'appliquer tant à l'automédication qu'à la délivrance de médicaments sur ordonnance. En effet, ce questionnaire permet de détecter des groupes à risque ou des signaux d'alarme et d'orienter ces patients chez le médecin ou de donner des conseils appropriés. Le cas échéant, la bonne automédication peut ainsi être délivrée.

Au moment de la délivrance de chaque médicament, le pharmacien dispense des informations sur la bonne utilisation de médicaments, la posologie, la durée maximale d'utilisation, les précautions d'emploi, les conditions et modalités de remboursement, etc.

Chaque délivrance doit être reprise dans l'historique de délivrance et dans le dossier pharmaceutique du patient. Même en cas d'automédication, le jury recommande formellement qu'elle soit toujours



reprise dans le dossier pharmaceutique (partagé). On peut ainsi détecter des interactions médicamenteuses et d'éventuelles doubles médications.

Le jury est d'avis que le partage des données de délivrance avec tous les autres prestataires de soins concernés peut améliorer la qualité des soins au patient. Par analogie, le jury est favorable au partage des données nécessaires du dossier médical avec les autres prestataires de soins concernés. Des exemples de telles informations peuvent inclure la fonction rénale, l'indication, les médicaments utilisés, etc.

# Conclusion générale





À la suite des conclusions de ce rapport de consensus sur « **L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique** », le jury souhaite également souligner les conclusions générales, les commentaires et les recommandations suivantes :

- La notion de « douleur chronique » est difficile à faire comprendre aux prestataires de soins de santé et certainement au grand public.
- La « douleur chronique » est clairement plus qu'un symptôme et s'accompagne de toute une série d'autres symptômes, comme la dépression, l'anxiété, les troubles du sommeil, la fatigue, la détresse, etc.
- Dans la CIM-11, la « douleur chronique » est classée comme une maladie en soi.
- D'un point de vue psychologique, la douleur chronique est une forme de comportement appris et une maladie neuropathologique inadaptée qui est largement indépendante du stimulus nociceptif.
- L'approche de la douleur chronique doit donc toujours s'appuyer sur un modèle biopsychosocial, multimodal et multidisciplinaire. Une série de praticiens professionnels tels que les médecins généralistes, les spécialistes, les spécialistes de la douleur, les pharmaciens, les infirmiers, les psychologues, les psychothérapeutes, les ergothérapeutes, les kinésithérapeutes, entre autres, y sont impliqués.
- Si un médicament est nécessaire dans le cadre d'une approche biopsychosociale de la douleur chronique, des analgésiques non opioïdes doivent être privilégiés.
- Compte tenu de ses effets indésirables limités, le paracétamol est alors un premier choix.
- En deuxième ligne, on peut alors utiliser des AINS à la dose active la plus faible et pour une période la plus courte possible. Aucune différence d'effet des différentes molécules n'a été démontrée et le choix doit être fait selon le profil du patient.
- L'efficacité du paracétamol et des AINS a été démontrée. Les AINS provoquent toutefois plus d'effets indésirables que le paracétamol.
- A part les ISRS et l'amitriptyline en cas de douleur neuropathique et nociplastique, les adjuvants et les compléments alimentaires peuvent présenter peu d'arguments scientifiques en termes d'effet analgésique direct. Certains peuvent toutefois améliorer la qualité de vie et l'état fonctionnel.
- Les préparations topiques peuvent avoir un effet analgésique. Elles ont leur place dans les modalités de traitement en raison de leurs effets indésirables limités. Cependant, il convient de ne pas perdre de vue qu'en cas d'utilisation chronique, des effets systémiques peuvent toujours survenir. Le jury adhère à l'avertissement de l'expert concernant ces effets indésirables. Il convient de faire preuve de la même vigilance qu'avec l'utilisation d'autres formes d'administration.
- Afin de favoriser l'observance, la préférence du patient peut également être prise en compte lors du choix de la forme galénique.
- Une approche axée sur le patient est toujours nécessaire, en tenant compte des valeurs et priorités du patient, et de l'amélioration de l'état fonctionnel et de la douleur. Le risque d'effets indésirables peut être acceptable si un traitement accroît l'autonomie du patient. L'intention du traitement n'est pas toujours de supprimer tout à fait la douleur. Il peut suffire de la réduire à un niveau qui permet au patient d'atteindre ses principaux objectifs.
- L'attitude et les pensées du patient par rapport à la douleur, les conséquences émotionnelles de la vie avec la douleur, l'importance de ces conséquences et l'influence de la douleur sur ses relations sociales sont des facteurs importants à évaluer lors de la prescription d'analgésiques.
- L'évaluation de l'effet (du médicament) doit être effectuée par une équipe multidisciplinaire spécialisée. À défaut d'effet dans un délai imparti, il convient de pouvoir diminuer progressivement la médication et de l'arrêter.



- À la question 9.a sur la vente libre d'analgésiques par le pharmacien « Y-a-t-il une place pour le paracétamol et les AINS en vente libre ? », le jury a formulé une réponse claire. Il estime que oui pour la douleur aiguë et la fièvre, et que non en cas de « douleur chronique ».
  - Les analgésiques en vente libre en grands conditionnements n'ont aucun sens et sont potentiellement dangereux.
  - En raison de l'absence de conseils d'experts, Internet n'est PAS un moyen approprié pour la vente libre d'analgésiques.
- Tant le médecin que le pharmacien doivent avoir une vision complète des antécédents pharmaceutiques du patient, qu'il s'agisse de médicaments sur ordonnance ou de médicaments en vente libre.
- Les compléments alimentaires peuvent également causer des interactions médicamenteuses. Il est donc recommandé que ces compléments alimentaires soient également repris dans les antécédents pharmaceutiques du patient.
- Inversement, il est également absolument essentiel que le pharmacien dispose d'un minimum de données médicales du patient afin de pouvoir fournir des soins pharmaceutiques de haute qualité (le jury pense à certaines indications ou à la fonction rénale, par ex.).
- Une tâche importante incombe au pharmacien dispensateur. Dans tous les cas, un patient souffrant de douleur chronique doit être orienté vers le médecin (généraliste). De plus, le pharmacien joue un rôle crucial dans la bonne gestion de l'utilisation d'automédications (et donc dans le référencement des patients dans les temps).
- Il est absolument nécessaire d'éduquer les patients sur l'automédication, y compris dans le domaine des analgésiques, dont le danger est souvent lourdement sous-estimé.
- Le jury se demande s'il ne serait pas utile de valoriser par un code INAMI adapté un temps de consultation plus long (de l'ordre d'1 heure) afin de pouvoir écouter la plainte dans son intégralité et y répondre de façon parfois plus adaptée que par une simple prescription de médicaments avec son corollaire d'une escalade thérapeutique et leurs répercussions sur le long cours ? Cette prévention pourrait induire un changement de comportement de prescription et peut-être impacter positivement sur la qualité de vie du patient.
- De même, à la question 9.c. « Le système de remboursement actuel des analgésiques non opioïdes est-il adéquat ? », le jury répond de façon claire par la négative. Il constate certains points illogiques et estime que le système de remboursement actuel doit être révisité.
- Enfin, comme le souligne en introduction le Comité de lecture, l'étude de la littérature montre qu'il n'y a pas suffisamment de données dans les études sélectionnées pour tirer des conclusions appropriées sur le rôle des analgésiques non opioïdes dans le traitement multimodal de la douleur chronique.
- Il y a peu d'informations dans les lignes directrices sur l'approche multidisciplinaire de la douleur chronique dans un contexte bio-psycho-social, qui comprend les psychothérapeutes, les ergothérapeutes, les psychologues, etc.
- Le jury insiste donc sur l'importance de tenir compte du fait que :
  - Le rapport bénéfice / risque n'est souvent pas connu au niveau individuel. C'est pourquoi une approche axée sur le patient est nécessaire, prenant en compte les valeurs et les priorités du patient, ainsi que l'amélioration de la fonction et de la douleur.
  - Le risque d'effets indésirables peut être acceptable si un traitement augmente l'autonomie et la qualité de vie d'un patient souffrant de douleur chronique.





- L'attitude et les pensées du patient envers la douleur, les conséquences émotionnelles de vivre avec la douleur, l'importance de ces conséquences et l'influence de la douleur sur ses relations sociales, sont des facteurs importants à évaluer lors de la prescription de médicaments contre la douleur.
- Des facteurs psychologiques, tels que la dépression, l'anxiété et la détresse, sont associés à l'intensité de la douleur. La dépression est fréquente avec une douleur chronique. Les facteurs psychologiques peuvent être à la fois un pronostic et un facteur majorant de douleur chronique.
- De plus, la douleur est souvent considérée comme un signe de dommage physique, ce qui rend les patients anxieux. Dans certains cas, une déclaration peut suffire à rendre la douleur supportable.
- Il est donc important de faire attention à l'état émotionnel du patient dès la première prescription d'analgésiques. Cela peut rendre une approche multimodale plus acceptable pour le patient et aider à empêcher la douleur de devenir une maladie chronique.
- Le but du traitement n'est donc pas toujours de faire disparaître complètement la douleur. Il peut être suffisant de le réduire à un niveau permettant au patient d'atteindre ses objectifs les plus importants.

# Bibliographie





## Guides de pratique sélectionnés

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> . (De Jong 2018)
<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. (Henrard 2017) 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. (Henrard 2017)
<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). (NICE 2017)
<b>ASCO 2016</b>	Guideline on Chronic Pain Management in Adult Cancer Survivors. (Paice 2016)
<b>DOH_Ireland 2015</b>	Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. (Department of Health 2015)

## Références

(102-93-1) 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.

(108-97) 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.

(Allegrini 2009) 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.

(Altman 2007) 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.

(Altman 2009) 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.

(Amadio 1983) Amadio P, Cummings D. Evaluation of acetaminophen in the management of osteoarthritis of the knee. *Curr Ther Res* 1983;34: 59-66.



- (Amberbir 2011) 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.
- (Anand 2019) Anand P, Elsaifa E, Privitera R, et al. Rational treatment of chemotherapy-induced peripheral neuropathy with capsaicin 8% patch: from pain relief towards disease modification. *J Pain Res* 2019; 12: 2039-52.
- (Anon. 1008-030) Anon. 1008-030. unpublished 2004.
- (Anon. 1008-040) Anon. 1008-040. unpublished 2004.
- (Anon. 2000) 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.
- (Anon. A0081071) 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.
- (Anon. A0081244) 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.
- (Anon. A0081279) 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.
- (Anon. A9011015) 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.
- (Anon. NCT00785577) Anon. A phase 2 study of the effects of LY545694, an iGluR5 antagonist, in the treatment of subjects with painful diabetic neuropathy. unpublished 2008.
- (ANSM 2019) Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et complications infectieuses graves - Point d'Information ANSM 18/04/2019
- (Arezzo 2008) 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.
- (Arfe 2016) Arfe A, Scotti L, Varas-Lorenzo C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of heart failure in four European countries: nested case-control study. *BMJ*. 2016;354:i4857.
- (Arias 2019) 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.
- (Arnold 2004) 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.
- (Arnold 2005) 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.
- (Arnold 2010) 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.



- (Arnold 2012) 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.
- (Asadi 2019) 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.
- (Asmus 2014) 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.
- (Atkinson 1999) 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.
- (Atkinson 2007) 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.
- (Atkinson 2016) 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.
- (Backonja 1998) 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.
- (Backonja 2008) 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.
- (Backonja 2011) 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.
- (Baer 2005) 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.
- (Baerwald 2010) 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.
- (Bally 2017) Bally M, Dendukuri N, Rich B, et al. Risk of acute myocardial infarction with NSAIDs in real world use: bayesian meta-analysis of individual patient data. *BMJ*. 2017;357:j1909.
- (Bannuru 2018) 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.
- (Bao 2014) 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.
- (Baraf 2011) 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.

(Baron 2016) Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther* 2016; 5(2): 149-69.

(Barr 2004) 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.

(BCFI 2014) BCFI CBIP. Nieuwigheden 2008, stand van zaken 5 jaar later. *Folia Pharmacotherapeutica* 2014;januari.

(BCFI 2015a) BCFI CBIP. Recent systematisch overzicht van de literatuur naar de ongewenste effecten van paracetamol. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;april.

(BCFI 2015b) BCFI CBIP. Geneesmiddelen als mogelijke oorzaak van perifere neuropathie. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;februari.

(BCFI 2015c) BCFI CBIP. De Transparantiefiches: een update. *Folia Pharmacotherapeutica* 2015;juni.

(BCFI 2016) BCFI CBIP. Hyponatriëmie van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2016;juni.

(BCFI 2017) BCFI-CBIP. De suggestie van een negatieve invloed van paracetamol op wheezing of astma bij jonge kinderen, wordt verder verzwakt. *Folia Pharmacotherapeutica* 2017;april.

(BCFI 2018a) BCFI CBIP. Tremor van medicamenteuze oorsprong. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;januari.

(BCFI 2018b) BCFI CBIP. Schrappingen. *Folia Pharmacotherapeutica* 2018;maart.

(BCFI 2019a) BCFI CBIP. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019. Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium 2019.

(BCFI 2019b) BCFI CBIP. Reizen en geneesmiddelen: belangrijkste wijzigingen ten opzichte van 2018, en twee nieuwe items (fotodermatosen door geneesmiddelen; hoogteziekte). *Folia Pharmacotherapeutica* 2019;mei.

(Bensen 1999) Bensen WG, Fiechtner JJ, McMillen JI, 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.

(Berry 1982) 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.

(Bertolini 2006) Bertolini, A., Ferrari, A., Ottani, A., et al. Paracetamol: New Vistas of an Old Drug. 2006. *CNS Drug Reviews*. 12, 250–275.

(Bhala 2013) Bhala N, et al. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials. *Lancet*. 2013;382:769-779.

(Bingham 2006) 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.

(Birbara 2003) 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.



- (Birbara 2006) 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.
- (Bischoff 2014) 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.
- (Blechman 1987) Blechman WJ. Nabumetone therapy of osteoarthritis. A six-week, placebo-controlled study. *The American journal of medicine* 1987;83: 70-3.
- (Bocanegra 1998) 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. *Arthrotec Osteoarthritis Study Group. The Journal of rheumatology* 1998;25: 1602-11.
- (Bookman 2004) 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.
- (Boswell 2008) 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.
- (Bouck 2018) Bouck Z, Mecredy GC, Ivers NM, et al. Frequency and Associations of Prescription Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use Among Patients With a Musculoskeletal Disorder and Hypertension, Heart Failure, or Chronic Kidney Disease. *JAMA Intern Med.* 2018;178:1516-1525.
- (Boureau 2004) 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.
- (Bourgeois 1998) 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.
- (Bradley 1991) 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.
- (Braham 2003) 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.
- (Brayfield 2017) Brayfield A. *Martindale: The Complete Drug Reference* (39th ed.). London: Pharmaceutical Press; 2017.
- (Brecht 2007) 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.
- (Brien 2008) 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.





- (Bruhlmann 2003) 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.
- (Bucsi 1998) Bucsi L, Poor G. Efficacy and tolerability of oral chondroitin sulfate as a symptomatic slow-acting drug for osteoarthritis (S) YSADOA) in the treatment of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and cartilage* 1998;6 Suppl A: 31-6.
- (Campbell 1966) Campbell FG, Graham JG, Zilkha KJ. Clinical trial of carbamazepine (tegretol) in trigeminal neuralgia. 1966;29: 265-7.
- (Cardenas 2002) 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.
- (Cardenas 2013) 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.
- (Caruso 2019) Caruso R. et al. Beyond pain : can antidepressants improve depressive symptoms and quality of life in patients with neuropathic pain ? A systematic review and meta-analysis. *Pain*. 160 (2019) ; 2186-2198
- (Case 2003) 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.
- (Castellsague 2012) 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.
- (Chandrasekharan 2002) Chandrasekharan, N. V., Dai, H., Roos, K. L. T., et al. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: Cloning, structure, and expression. 2002. *PNAS*. 99, 13926–13931.
- (Chappell 2008) 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.
- (Chappell 2009) 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.
- (Chappell 2011) 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.
- (Chaspierre 2019) Chaspierre A. Réunion de consensus « L'usage rationnel des analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique ». Réponses aux questions du jury. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019
- (Cheelo 2015) 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.
- (Cheng 2002) Cheng, Y., Austin, S. C., Rocca, B., et al. Role of prostacyclin in the cardiovascular response to thromboxane A2. 2002. *Science*. 296, 539–41.
- (Chopra 2013) 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.

(Chou 2016) 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.

(Cibere 2004) 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.

(Clegg 2006) 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.

(Clifford 2012) 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.

(Coats 2004) 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.

(Collège National de Pharmacologie Médicale 2017) <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antalgiques-non-opiaces-les-points-essentiels>

(Conaghan 2013) 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.

(CTR 945-1008) 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.

(CTR 945-224) 945-224 C. A double-blind placebo-controlled trial with 3 doses of gabapentin for treatment of painful diabetic peripheral neuropathy. unpublished 1999.

(da Costa 2016a) da Costa BR, Reichenbach S, Keller N, Nartey L, Wandel S, Juni P, et al. 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;390: e21-e33.

(da Costa 2016b) 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.

(Dahlberg 2009) 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.

(Daniels 2018) Daniels SE. Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial, September 20, 2018, [https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918\(18\)30382-5/fulltext](https://www.clinicaltherapeutics.com/article/S0149-2918(18)30382-5/fulltext)

(Dart 2007) Dart RC, Bailey E. Does therapeutic use of acetaminophen cause acute liver failure? *Pharmacotherapy* 2007;27: 1219-30.



- (Davies 1999) 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.
- (Davoine 2016) Davoine E. et Kleinschmidt A. : Migraine : des recommandations à la prise en charge thérapeutique. *Rev Med Suisse* 2016, 12:1212-1219
- (Day 2000) 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.
- (De Jong 2018) De Jong L, Janssen PGH, Keizer D, Köke AJA, Schiere S, Van Bommel M, et al. NHG-Standaard Pijn. NHG 2018.
- (DeLemos 2011) 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.
- (Demant 2014) Demant D.T. et al . The effect of oxcarbazepine in peripheral neuropathic pain depends on pain phenotype : A randomised, double-blind, placebo-controlled phenotype-stratified study. *Pain*. 155 (2014) ; 2263-2273
- (Department of Health 2015) Department of Health. Pharmacological management of cancer pain in adults: national clinical guideline no 9. 2015.
- (Derry 2014) Derry S, Wiffen PJ, Moore RA, Quinlan J. Topical lidocaine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD010958.
- (Derry 2015) Derry S, Wiffen PJ, Aldington D, Moore RA. Nortriptyline for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD011209.
- (Derry 2016) 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.
- (Derry 2017a) 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.
- (Derry 2017b) 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.
- (Derry 2017c) Derry S, Wiffen PJ, Kalso EA, et al. Topical analgesics for acute and chronic pain in adults - an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;5:CD008609.
- (Derry 2019) 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.
- (Dickens 2000) 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.
- (Dickson 1991) 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.
- (Dickson 2001) 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.
- (Dinat 2015) 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.



- (DOH 2015) DOH. Pharmacological management of cancer pain in adults. 2015. National Clinical Guideline.
- (Dreiser 1993) 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.
- (Dworkin 2003) 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.
- (Eberhardt 1995) Eberhardt R ZT, Hofmann R. DMSO bei Patienten mit aktivierter Gonarthrose. Eine doppelblinde, plazebokontrollierte Phase III Studie. *Fortschr Med* 1995: 446-50.
- (EFIC 2018) <https://europeanpainfederation.org/wp-content/uploads/2018/10/EFIC-The-first-20-years-Erdine-Kress.pdf> accessed 1 Nov 2019
- (Emery 2008) 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.
- (Enthoven 2016) 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.
- (Essex 2012(1)) 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.
- (Essex 2012(2)) 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.
- (Essex 2014) 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.
- (Essex 2016) 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.
- (Finnerup 2015) 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.
- (Fleischmann 2006) 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.
- (Folia Pharmacotherapeutica 2016) Faut-il revoir la place du paracétamol dans les douleurs liées à l'arthrose ? *Folia Pharmacotherapeutica* 43 novembre 2016 p.82-85
- (Folia Pharmacotherapeutica 2018) Pas de traitement préventif des convulsions fébriles chez l'enfant. *Folia Pharmacotherapeutica* décembre 2018. 45(12) p. 1-2
- (Fradkin 2019) Fradkin M, Batash R, Elmaleh S, et al. Management of Peripheral Neuropathy Induced by Chemotherapy. *Curr Med Chem* 2019; 26(25): 4698-708.
- (Frakes 2011) 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.

(Fransen 2015) Fransen M, Agaliotis 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.

(Freynhagen 2005) 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.

(Galeazzi 1993) 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.

(Gallagher 2015) Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015: CD011091.

(Gao 2010) 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.

(Gao 2015) 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.

(Gaynor 2011a) 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.

(Gaynor 2011b) 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.

(Geba 2002) 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.

(Gezondheid-en-Wetenschap 2013) 2013, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/pijnlijke-menstruatie>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2017) 2017, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/eerste-hulp-bij-ernstige-tandpijn>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2018) 2018, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/eerste-hulp/eerste-hulp-bij-koorts>

(Gezondheid-en-Wetenschap 2019) 2019, <https://www.gezondheidenwetenschap.be/richtlijnen/acute-keelpijn>

(Gibofsky 2003) 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.

(Gibofsky 2014) 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.

(Giet 2006) Giet D. Ecologie des soins médicaux, carré de white, soins primaires et médecine générale. *Rev Med Liege* 2006 ; 61 : 5-6 : 277-284.



- (Giordano 2009) 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.
- (Golden 2004) 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.
- (Goldman 2010) 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.
- (Goldstein 2005) Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain* 2005;116: 109-18.
- (Gong 2008) 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.
- (Goodkin 1990) 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.
- (Gordo 2017) 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.
- (Gottesdiener 2002) 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.
- (Grace 1999) 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.
- (Graham 2005) Graham, G. G. & Scott, K. F. Mechanism of Action of Paracetamol. 2005. *American Journal of Therapeutics*. 12, 46–55.
- (Grosser 2018) Grosser, T., Smyth, E. M. & FitzGerald, G. A. Pharmacotherapy of Inflammation, Fever, Pain, and Gout. (2018). in *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 685–709.
- (Guan 2011) 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.
- (Gui 1982) 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.
- (Gunter 2017) 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.
- (Haag 2008) Haag MD, Bos MJ, Hofman A, et al. Cyclooxygenase selectivity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of stroke. *Arch Intern Med*. 2008;168:1219-1224.
- (Hans 2019) Hans G. Topicale (topische) behandelingen in het kader van chronische pijn. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019
- (Hans et Vanduynhoven 2019) Hans G, Vanduynhoven E. Bespreking van het onderwerp supplementen en medicinale cannabis. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019



(Hanson 2019) Hanson J. Pharmacologie des analgésiques AINS et Paracétamol. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019

(Haroyan 2018) Haroyan A, Mukuchyan V, Mkrtychyan 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.

(Hawkey 2000) 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.

(Henrard 2017) 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.

(Herrero-Beaumont 2007) 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.

(Hochberg 2011) 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.

(Hochberg 2016) 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.

(Holbech 2015) Holbech JV, Bach FW, Finnerup NB, Broesen K, Jensen TS, Sindrup SH. Imipramine and pregabalin combination for painful polyneuropathy: a randomized controlled trial. *Pain* 2015;156: 958-66.

(Honvo 2019) Honvo G, Leclercq V, Geerinck A, et al. Safety of Topical Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging*. 2019;36:45-64.

(Haupt 1999) Haupt 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.

(Huang 2019) 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.

(Huffman 2015) 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.

(IASP 2019) <https://www.iasp-pain.org/PublicationsNews/NewsDetail.aspx?ItemNumber=9218>  
Accessed 4 Nov 2019.

(ICD WHO – Acc. 2019)  
<https://icd.who.int/dev11/lm/en#/http%3a%2f%2fid.who.int%2fid%2fentity%2f1581976053>.  
Accessed 1 Nov 2019.





- (Ioannides 2014) 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.
- (Irving 2009) 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.
- (Irving 2011) Irving GA, Backonja MM, Duntzman 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.
- (Jenkins 1976) Jenkins DG, Ebbutt AF, Evans CD. Tofranil in the treatment of low back pain. *The Journal of international medical research* 1976;4: 28-40.
- (Jevsevar 2018) 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.
- (Jozwiak-Bebenista 2014) Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm.* 2014;71:11-23.
- (Kahan 2009) 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.
- (Katz 2005) 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.
- (Katz 2011) 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.
- (Kaur 2011) 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.
- (Kautio 2008) 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.
- (Kearney 2006) Kearney, P. M., Baigent, C., Godwin, J., et al. Do selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors and traditional non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the risk of atherothrombosis? Meta-analysis of randomised trials. 2006. *BMJ.* 332, 1302–8.
- (Killian 1968) Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the Treatment of Neuralgia: Use and Side Effects. *JAMA Neurology* 1968;19: 129-36.
- (Kim 2011) 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.
- (Kis 2005) Kis, B., Snipes, J. A. & Busija, D. W. Acetaminophen and the Cyclooxygenase-3 Puzzle: Sorting out Facts, Fictions, and Uncertainties. 2005. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics.* 315, 1–7.
- (Kivitz 2001) 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.



- (Kivitz 2004) 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.
- (Kivitz 2013) 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.
- (Kizhakkedath 2013) 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.
- (Kneer 2013) 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.
- (Koenen 1996) Koenen NJ HR, Bia P, Rose P. Perkutane therapie bei aktivierter Gonarthrose. *Munch Med Wochenschr* 1996;138: 534-8.
- (Koffeman 2014) Koffeman AR, Valkhoff VE, Celik S, et al. High-risk use of over-the-counter non-steroidal anti-inflammatory drugs: a population-based cross-sectional study. *Br J Gen Pract.* 2014;64(621):e191–e198. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3964463/>
- (Konno 2016) 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.
- (Kosek 2016) Kosek E, Cohen M, Baron R, Gebhart GF, Mico JA, Rice AS, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain.* 2016;157(7):1382-6.
- (Kuptniratsaikul 2009) 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.
- (Kuptniratsaikul 2014) 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.
- (Kwoh 2014) 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.
- (Lapôte 2017) Vente en ligne de médicaments et démarche de soins pharmaceutiques : limites et opportunités. Mémoire de Guillaume Lapôte. Année académique 2016-2017
- (Lechin 1989) 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.
- (Lee 2017) 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.
- (Lehmann 2005) 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.





- (Leijon 1989) Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36: 27-36.
- (Leopoldino 2019) 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.
- (Lesser 2004) Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63: 2104-10.
- (Leung 2002) Leung AT, Malmstrom K, Gallacher AE, Sarembok 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.
- (Libbrecht 2019) Libbrecht D. Efficacité réelle et effets secondaires. Paracétamol, associations avec Paracétamol, AINS, acide acétylsalicylique. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019
- (Liu 2014) Liu G, Yan YP, Zheng XX, et al. Meta-analysis of nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2014;114:1523-1529.
- (Liu 2017) 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.
- (Lohmander 2005) 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.
- (Lopez Vaz 1982) 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.
- (Lugo 2016) 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.
- (Lunn 2014) Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia. *The Cochrane database of systematic reviews* 2014: CD007115.
- (Maarrawi 2018) 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.
- (Madhu 2013) 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.
- (Makarowski 1996) Makarowski W, Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon 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.
- (Makarowski 2002) 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.
- (Markman 2018) 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.



- (Max 1988) Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. 1988;38: 1427-.
- (Mazieres 2001) 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.
- (Mazieres 2007) 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.
- (McAlindon 2004) 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.
- (McCleane 2000a) McCleane GJ. Gabapentin reduces chronic benign nociceptive pain: a double-blind, placebo-controlled cross-over study. The Pain Clinic 2000;12: 81-5.
- (McCleane 2000b) 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.
- (McCleane 2001) 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.
- (McKenna 2001) 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.
- (Miceli-Richard 2004) 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.
- (Michel 2005) 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.
- (MLOZ 2018) <https://www.mloz.be/fr/communiqués/8-femmes-enceintes-sur-10-prennent-ao-moins-un-medicament>
- (Moharamzad 2011) 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.
- (Moon 2010) 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.
- (Moore 2015a) 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.
- (Moore 2015b) Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. The Cochrane database of systematic reviews 2015: CD008242.
- (Moore 2015c) Moore RA. 2015, Non-prescription (OTC) oral analgesics for acute pain - an overview of Cochrane reviews, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6485506/>
- (Morlion 2019) Morlion B. Het rationeel gebruik van de niet-opioïde analgetica bij chronische pijn. Commentaar van de deskundige over de farmacologie van niet-analgetica gebruikt in pijnbestrijding. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019



- (Mu 2018) 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.
- (Muller-Fassbender 1994) 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.
- (Nakagawa 2014) 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.
- (Nderitu 2013) 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.
- (NICE 2017) 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).
- (Nicol 1969) Nicol CF. A FOUR YEAR DOUBLE-BLIND STUDY OF TEGRETOL(r)IN FACIAL PAIN. 1969;9: 54-7.
- (Niethard 2005) 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.
- (Noack 1994) Noack W, Fischer M, Forster KK, Rovati LC, Setnikar I. Glucosamine sulfate in osteoarthritis of the knee. *Osteoarthritis and cartilage* 1994;2: 51-9.
- (Oe 2016) 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.
- (Ogawa 2010) 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.
- (Osani 2019) Osani MC, Bannuru RR. Efficacy and safety of duloxetine in osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *The Korean journal of internal medicine* 2019.
- (Paice 2016) 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.
- (Palladini 2019) 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.
- (Panahi 2014) 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.
- (Pavelka 2002) Pavelka K, Gatterova J, Olejarova M, Machacek S, Giacobelli 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.
- (Pelletier 2016) 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.



- (Perez 2000) Perez HE, Sanchez GF. Gabapentin therapy for diabetic neuropathic pain. *The American journal of medicine* 2000;108: 689.
- (Pincus 2001) 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.
- (Pincus 2004) 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.
- (Prior 2014) 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.
- (Puljak 2017) Puljak L, Marin A, Vrdoljak D, Markotic F, Utrobicic A, Tugwell P. Celecoxib for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2017;5: CD009865.
- (Puopolo 2007) 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.
- (Qiu 1998) Qiu GX, Gao SN, Giacobelli G, Rovati L, Setnikar I. Efficacy and safety of glucosamine sulfate versus ibuprofen in patients with knee osteoarthritis. *Arzneimittel-Forschung* 1998;48: 469-74.
- (Raskin 2005) 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.
- (Raskin 2016) 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.
- (Rasmussen-Barr 2016) 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.
- (Rauck 2013) 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.
- (Reginster 2001) 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.
- (Reginster 2007) 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.
- (Reginster 2017) 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.
- (Rice 2001) Rice ASC, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. *Pain* 2001;94: 215-24.



- (Richter 2005) 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.
- (Rintala 2007) 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.
- (RIZIV 2018)  
[https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus\\_lange\\_tekst\\_20181206.pdf](https://www.riziv.fgov.be/SiteCollectionDocuments/consensus_lange_tekst_20181206.pdf) Accessed 1 Nov 2019
- (Roberts 2016) Roberts E, Delgado Nunes V, Buckner S, et al. Paracetamol: not as safe as we thought? A systematic literature review of observational studies. *Ann Rheum Dis.* 2016;75:552-559.
- (Roman-Blas 2017) 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.
- (Rose 1991) 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.
- (Rosenstock 2004) 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.
- (Roth 1995) 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.
- (Rother 2007) 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.
- (Rother 2013) 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.
- (Rovati 1997) 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.
- (Rowbotham 2004) 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.
- (Rowbotham 2012) 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.
- (Rozendaal 2008) 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.
- (Rull 1969) 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.



- (Russel 2008) 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.
- (Saag 2000) 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.
- (Sabatowski 2004) 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.
- (Sackett 1996) Sackett DL et al. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312:71-72
- (Sandelin 1997) 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.
- (Sandercock 2012) 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.
- (Sang 2013) 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.
- (Sangdee 2002) 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.
- (Saragiotto 2016) 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.
- (Satoh 2011) 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.
- (Sawitzke 2010) 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.
- (Schnitzer 2005a) 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.
- (Schnitzer 2005b) 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.
- (Schnitzer 2010) Schnitzer TJ, Kivitz A, Frayssinet H, Duquesroix B. Efficacy and safety of naproxen in the treatment of patients with osteoarthritis of the knee: a 13-week prospective, randomized, multicenter study. *Osteoarthritis and cartilage* 2010;18: 629-39.





- (Schnitzer 2011a) Schnitzer TJ, Hochberg MC, Marrero CE, Duquesroix B, Frayssinet H, Beekman M. Efficacy and safety of naproxen in patients with osteoarthritis of the knee: a 53-week prospective randomized multicenter study. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2011;40: 285-97.
- (Schnitzer 2011b) 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.
- (Serpell 2002) Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2002;99: 557-66.
- (SFETD - Standards, Options et Recommandations 2002) Standards, Options et Recommandations 2002 pour les traitements antalgiques médicamenteux des douleurs cancéreuses par excès de nociception chez l'adulte, mise à jour (rapport abrégé): <https://www.sfetd-douleur.org/?s=recommandations>
- (Shanthanna 2017) 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.
- (Sheehan 2016) 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.
- (Sheldon 2005) 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.
- (Shen 2003) 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.
- (Shlay 1998) 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.
- (Siddal 2006) 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.
- (Simon 2009) 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.
- (Simpson 2008) Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70: 2305-13.
- (Simpson 2010) 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.
- (Singh 2015) Singh JA, Nooraloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *The Cochrane database of systematic reviews* 2015;1: CD005614.
- (Skjarevski 2009) Skjarevski 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.
- (Skjarevski 2010a) Skjarevski V, Zhang S, Desai 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.



- (Skljarevski 2010b) Skljarevski V, Desai 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.
- (Smith 2014) 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.
- (Smugar 2006) 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.
- (Sodha 2013) 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.
- (Sowers 2005) 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.
- (Srivastava 2016) 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.
- (Stacey 2008) 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.
- (STEP 2014) 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/compoundresult.aspx?PC=19](http://www.astellasclinicalstudyresults.com/hcp/compoundresult.aspx?PC=19) 2014.
- (Svensson 2006) 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.
- (Tannenbaum 2004) 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.
- (Tesfaye 2013) 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.
- (Test Santé 2017) « Les pharmacies en ligne déçoivent » Test Santé 28 novembre 2017 et « Les failles des pharmacies en ligne » Test Santé - déc. 2017 - N° 142.
- (Tölle 2008) 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.
- (Towheed 2005) 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.
- (Towheed 2006) Towheed T, Maxwell L, Judd M, Catton M, Hochberg MC, Wells GA. Acetaminophen for osteoarthritis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006.





- (Treede 2015) Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. A classification of chronic pain for ICD-11. *Pain*. 2015;156(6):1003-7.
- (Tugwell 2004) 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.
- (Turk 2001) Turk D. Pain terms and taxonomies. In: Loeser JD, Chapman CR, Turk D, editors. *Bonica's Pain Management*: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 18-25.
- (Uchio 2018) 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.
- (Uebelhart 1998) 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.
- (Uebelhart 2004) 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.
- (Ungprasert 2015) 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.
- (UpToDate 2019) 2019, Tension-type headache in adults: Acute treatment, UpToDate
- (Urquhart 2008) 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.
- (Usha 2004) 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.
- (Van Boxem 2019) Van Boxem K. Gebruik van niet-opioïde analgetica in specifieke patiëntengroepen: patiënten met leverinsufficiëntie, nierinsufficiëntie of met cardiale insufficiëntie, adolescenten, zwangeren, ouderen, patiënten met psychiatrische co morbiditeit. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019
- (Van de Castele 2019) Van de Castele M. Chiffres sur les analgésiques non opioïdes dans le traitement de la douleur chronique. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019
- (van den Driest 2017) van den Driest JJ, Bierma-Zeinstra SMA, Bindels PJE, Schiphof D. Amitriptyline for musculoskeletal complaints: a systematic review. *Family practice* 2017;34: 138-46.
- (van Haselen 2000) 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.
- (van Nooten 2017) van Nooten F, Treur M, Pantiri K, Stoker M, Charokopou M. Capsaicin 8% Patch Versus Oral Neuropathic Pain Medications for the Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Literature Review and Network Meta-analysis. *Clin Ther* 2017; 39(4): 787-803 e18.
- (van Seventer 2006) 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.



(van Seventer 2010) 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.

(Varadi 2013) 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.

(Vinik 2014) 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.

(Voordecker 2019) Voordecker P. Antiépileptiques et antidépresseurs. Réunion de consensus INAMI 5 décembre 2019

(Vranken 2011) 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.

(Vrethem 1997) 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.

(Vuopala 1969) 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.

(Wallace 2010) 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.

(Wang 2017) 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.

(Weaver 1995) Weaver A, Rubin B, Caldwell J, McMahon 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.

(Webster 2010a) 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.

(Webster 2010b) 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.

(Wernicke 2006) 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.

(Widrig 2007) 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.



- (Wiesenhutter 2005) Wiesenhutter 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.
- (Wiffen 2014) 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.
- (Wiffen 2016) 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.
- (Wiffen 2017a) 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.
- (Wiffen 2017b) 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.
- (Wildi 2011) 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.
- (Wilkens 2010) 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.
- (Williams 1993) 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.
- (Williams 2000) Williams GW, Ettlinger 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.
- (Williams 2001) 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.
- (Williams 2016) Williams AC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157(11):2420-3.
- (Wilton 1974) Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde* 1974;48: 869-72.
- (Woolf 2004) Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Ann Intern Med*. 2004;140(6):441-51.
- (Yang 2019) Yang XD, Fang PF, Xiang DX, Yang YY. Topical treatments for diabetic neuropathic pain. *Exp Ther Med* 2019; 17(3): 1963-76.
- (Yasuda 2011) 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.
- (Yaxley 2016) Yaxley J, Litfin T. Non-steroidal anti-inflammatories and the development of analgesic nephropathy: a systematic review. *Renal failure* 2016;38: 1328-34.
- (Yocum 2000) 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.



(Zacher 2001) 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.

(Zegels 2013) 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.

(Zhang 2013) 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.

(Zhang 2017) 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.

(Zhu 2018a) Zhu XT, Chen L, Lin JH. Selective COX-2 inhibitor versus non-selective COX-2 inhibitor for the prevention of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e11649.

(Zhu 2018b) 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.

(Ziegler 2015) 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.

(Zoppi 1995) 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.