

Une méta-analyse consacrée au traitement analgésique de la gonarthrose et de la coxarthrose : les opioïdes doivent-ils être proscrits ?

Référence

da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321

Analyse de

Jean-Jacques Rombouts, professeur émérite à l'UCL en collaboration avec Michel De Jonghe, médecin généraliste et membre du Centre Académique de Médecine Générale de l'UCLouvain
Aucun conflit d'intérêt déclaré.

Question clinique

Quels sont les bénéfices cliniques des anti-inflammatoires non stéroïdiens, du paracétamol et autres opioïdes pour soulager les douleurs arthrosiques de la hanche et du genou ?

Contexte

Comme cela a été rappelé par le CBIP dans les Folia Pharmacotheapeutica de février 2019 (1), les opioïdes ont des effets indésirables en particulier l'hyperalgésie qui peut persister après l'arrêt des traitements (Fentanyl et autres opioïdes: hyperalgies). Il est donc également important d'évaluer les traitements alternatifs en particulier l'association de paracétamol et d'un anti-inflammatoire. Un éditorial du *BMJ* signé par Jacqui Wise en novembre 2017 (2) rapporte une étude randomisée publiée à la même date dans le *JAMA* par Chang et al. (3) qui ont comparé les opioïdes aux analgésiques usuels pour soulager des douleurs aiguës liées à des traumatismes des membres inférieurs. Ils n'ont pas constaté d'avantage pour les opioïdes. La prescription d'opioïdes y est également déconseillée dans le traitement des douleurs lombaires chroniques (4). Le traitement de la douleur chronique nécessite une prise en charge globale, suivant un modèle biopsychosocial, veillant notamment à un mode de vie actif et à la santé mentale du patient (2). Une étude consacrée aux traitements de la douleur d'origine arthrosique, en particulier la gonarthrose et la coxarthrose est donc la bienvenue (5).

Résumé

Protocole d'étude

Synthèse méthodique avec **méta-analyse en réseau**

- recherche dans CENTRAL, Pubmed et Embase
- sélection des articles d'études randomisées de plus de 100 patients évaluant les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les opioïdes et le paracétamol dans le traitement de l'arthrose
- 192 études ont été sélectionnées totalisant 102829 patients
- patients âgés de 48 à 72 ans ; la répartition selon le sexe varie de 13% à 91% de personnes de sexe féminin ; la durée médiane de la pathologie arthrosique était de 6,64 ans (écarts de 5,3 à 8,6)
- 90 préparations médicamenteuses différentes ont été utilisées : 68 à base d'AINS, 19 à base d'opioïdes et 3 à base de paracétamol ; il y a 56 préparations par voie orale et 10 en application topique.

Mesures des résultats

- la douleur a été évaluée sur une échelle visuelle analogique (EVA) (0 = aucune douleur ; 10 = douleur insupportable)
- le statut fonctionnel et la sécurité ont également été analysés.

Résultats

- concernant la réduction de douleur, les résultats montrent que :
 - cinq préparations orales (diclofénac 150 mg/jour, étoricoxib 60 et 90 mg/jour et rofécoxib 25 et 50 mg/jour) avaient une probabilité $\geq 99\%$ d'efficacité du traitement d'atteindre et dépasser le seuil de réduction minimale cliniquement pertinente
 - le diclofénac topique (70-81 et 140-160 mg/jour) avait une probabilité $\geq 92,3\%$ d'efficacité du traitement d'atteindre et dépasser le seuil de réduction minimale cliniquement pertinente
 - tous les opioïdes avaient une probabilité $\leq 53\%$ d'efficacité du traitement d'atteindre et dépasser le seuil de réduction minimale cliniquement pertinente
- en ce qui concerne l'amélioration de l'activité physique, toutes les interventions ont amené une amélioration par rapport au placebo sauf la nabumétone à 1000 mg/j et le paracétamol en dessous de 2g/j. Les meilleurs scores ont été obtenus par le rofécoxib (25 mg/j) et le naproxénol (AINS de la classe des CINODs) (1500 mg/j)
- 18,5%, 0% et 83,3% des AINS oraux, des AINS topiques et des opioïdes, respectivement, présentaient un risque accru d'abandon en raison d'événements indésirables
- 29,8%, 0% et 89,5% des AINS oraux, des AINS topiques et des opioïdes, respectivement, présentaient un risque accru d'effet indésirable.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que l'étoricoxib à raison de 60 mg/j et le diclofénac à raison de 150 mg/j semblent être les AINS oraux les plus efficaces pour les douleurs arthrosiques, mais ne sont probablement pas adaptés en présence de comorbidités ou pour une utilisation quotidienne à long terme compte tenu de la légère augmentation du risque d'effets indésirables pour les deux médicaments. De plus, un risque accru d'abandon en raison d'événements indésirables a été constaté pour le diclofénac 150 mg/jour. Le diclofénac topique 70-81 mg/jour pourrait être efficace et plus sûr en raison d'une exposition systémique réduite et d'une dose plus faible, et devrait être considéré comme un traitement pharmacologique de première ligne pour l'arthrose du genou. Le bénéfice clinique du traitement aux opioïdes, quelle que soit la préparation ou la dose, ne l'emporte pas sur les effets indésirables qu'ils pourraient causer chez les patients souffrant d'arthrose.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Cette synthèse méthodique présente de bons points méthodologiques. Le compte rendu a été élaboré en suivant les recommandations PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses, éléments préférés pour le rapport dans le cadre d'une synthèse méthodique avec méta-analyse). La recherche dans la littérature a été effectuée dans 3 bases de données et des recherches manuelles dans les listes de référence des articles récupérés et des revues systématiques ont également été réalisées. Elle a été menée par deux chercheurs indépendamment l'un de l'autre. La qualité méthodologique des études incluses a également été évaluée par deux chercheurs indépendants. Le risque de biais des études a été analysé pour sept domaines : génération de séquences aléatoires, dissimulation de l'attribution, mise en aveugle des patients, mise en aveugle du thérapeute, mise en aveugle de l'évaluateur des résultats pour la douleur, mise en aveugle de l'évaluateur des résultats pour la fonction et exhaustivité des données sur les résultats, selon une méthode qui n'est pas clairement décrite. Aucun niveau de certitude des résultats n'est disponible.

Interprétation des résultats

Les principales critiques méthodologiques qui peuvent être faites à cette longue méta-analyse concernent l'hétérogénéité des séries et des médicaments évalués (ils comparent 90 préparations différentes), le fait que la majorité des études (80%) ont été supportées par une structure commerciale, ainsi que la courte période d'observation. En effet, le follow-up a été de 8,6 semaines (écarts de 6 à 12 semaines), ce qui est très peu pour une pathologie chronique, sans précision quant au suivi de possibles « poussées » avec pics douloureux.

Enfin, le paracétamol qui aurait pu être considéré comme une molécule de référence n'est évalué que dans un nombre extrêmement réduit d'études. Le traitement médicamenteux de l'arthrose relève d'une autre dimension temporelle : le traitement analgésique préalable à une arthroplastie du genou dure en moyenne 13 ans (6). Les échecs douloureux d'arthroplasties totales de genou techniquement parfaitement réalisées peuvent être liés à l'hyperalgésie entraînée par la prise chronique d'opioïdes pendant les années qui ont précédé l'arthroplastie (7). Cela a été confirmé par plusieurs études dont une étude comparative parue en 2017 et portant sur 156 patients opérés (8). Ce n'est cependant pas le seul mécanisme en cause (9,10). La conclusion principale, bien dans l'air du temps, est le rejet des opioïdes, même à relativement court terme, dans le traitement de l'arthrose comme dans le traitement des douleurs non cancéreuses (11).

Que disent les guides de pratique ?

La société française de rhumatologie (9) dans ses recommandations au public écrit que pour traiter les douleurs arthrosiques « le paracétamol à la dose de 2 à 3 g par jour doit être essayé. Si la douleur est permanente, il est préférable de les prendre régulièrement tout au long de la journée plutôt que d'attendre que la douleur revienne. La durée du traitement par antalgiques doit être la plus courte possible. Les antalgiques plus puissants avec des dérivés morphiniques ne doivent être qu'exceptionnellement utilisés. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) permettent de soulager la poussée congestive d'arthrose. Ils peuvent être parfois utilisés en première intention. La durée du traitement par les AINS doit être la plus courte possible. »

Le paracétamol utilisé adéquatement en association avec un AINS à action analgésique suffisante, par exemple l'ibuprofène, suffit généralement à aider les patients (9) (c'est l'association recommandée dans l'éditorial de Wise (2)).

L'INAMI a organisé une réunion de consensus sur l'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique dont les travaux ont été publiés le 6 décembre 2018 (12) sous la responsabilité du Comité d'évaluation des pratiques médicales en matière de médicaments. Ce long rapport qui totalise 167 pages décrit abondamment les effets indésirables et la toxicité des opioïdes qui, à notre point de vue, n'ont pas de place dans le traitement de l'arthrose, pas même en association.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique avec méta-analyse en réseau souffre des limites méthodologiques inhérentes à ce type d'exercice. Les résultats semblent montrer qu'un usage topique d'AINS (diclofénac 70-81 mg/j) est efficace sur les douleurs arthrosiques du genou et de la hanche, sans présenter d'effets indésirables trop importants, tout en étant associé à une adhérence optimale. Les AINS oraux (diclofénac 150 mg/j) et les coxibs (étoricoxib 60mg/j) semblent présenter les meilleurs résultats en termes d'efficacité sur la douleur et les fonctions. Leur usage à long terme est à proscrire et les comorbidités restreignent leurs usages. Les opioïdes n'ont aucune place dans cette prise en charge, ni en termes d'efficacité clinique, ni en termes de sécurité.

Références

1. Les opioïdes dans les douleurs chroniques de l'arthrose et du dos. *Folia Pharmacotherapeutica* février 2019.
2. Wise J. No difference in efficacy of opioids and non-opioid analgesics for arm or leg pain. *BMJ* 2017;359: j5146. DOI: 10.1136/bmj.j5146
3. Chang AK, Bijur PE, Esses D, et al. Effect of a single dose of oral opioid and nonopioid analgesics on acute extremity pain in the emergency department: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:1661-7. DOI: 10.1001/jama.2017.16190
4. Ballantyne JC. Avoiding opioid analgesics for treatment of chronic low back pain. *JAMA* 2016;315:2459-60. DOI: 10.1001/jama.2016.6753
5. da Costa BR, Pereira TV, Saadat P, et al. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321. DOI: 10.1136/bmj.n2321

6. Losina E, Paltiel AD, Weinstein AM, et al. Lifetime medical costs of knee osteoarthritis management in the United States : impact of extending indications for total knee arthroplasty. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:203-215. DOI: 10.1002/acr.22412
7. Puolakka PA , Rorarius MG, Roviola M, et al. Persistent pain following knee arthroplasty. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:455-60. DOI: 10.1097/EJA.0b013e328335b31c
8. Smith SR, Bido J, Collins JE, et al. Impact of preoperative opioid use on total knee arthroplasty outcomes. *J Bone Joint Surg Am* 2017; 99:803-8. DOI: 10.2106/JBJS.16.01200
9. Société française de rhumatologie. Comment se traite aujourd’hui l’arthrose ? Modifié le 10/09/2019. URL: <https://public.larhumatologie.fr/grandes-maladies/arthrose/comment-se-traite-aujourd'hui-larthrose>
10. Judge A, Arden NK, Cooper C, et al. Predictors of outcomes of total knee replacement surgery. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51:1804-13. DOI: 10.1093/rheumatology/kes075
11. Wilton J, Abdia Y, Chong M, et al. Prescription opioid treatment for non-cancer pain and initiation of injection drug use: large retrospective cohort study. *BMJ* 2021;375:e066965. DOI: 10.1136/bmj-2021-066965
12. INAMI. L'usage rationnel des opioïdes en cas de douleur chronique. Réunion de consensus du 06/12/018. Rapport du jury – Conclusions – Texte complet version longue.