



Quelle place donner aux médicaments antalgiques dans la lombalgie aiguë chez l'adulte ? Une méta-analyse en réseau comparant leur efficacité et sécurité

Référence

Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380:e072962. DOI: 10.1136/bmj-2022-072962

Analyse de

Jean-Marc Feron, CAMG UCLouvain
Absence de conflits d'intérêt avec le sujet.

Question clinique

Chez les patients adultes souffrant de lombalgie aiguë aspécifique, quelle est l'efficacité sur la douleur et la sécurité des différents médicaments antalgiques autorisés sur le marché, comparés entre eux et au placebo ?

Contexte

La lombalgie aiguë (moins de 6 semaines) est un motif fréquent de recours aux soins de première ligne (médecine générale ou service d'urgence). Dans plus de 90% des cas il s'agit de lombalgies communes (ou aspécifiques) où aucune cause anatomopathologique ne peut être mise en évidence. Le diagnostic reste avant tout clinique et les conseils, la réassurance, l'encouragement au mouvement et à la gestion des symptômes doivent être proposés en première intention (1), l'évolution étant spontanément favorable dans la majorité des cas (2). Les interventions pharmacologiques devraient être réservées seulement en « si nécessaire » (3). Minerva a déjà analysé et montré l'absence d'efficacité et la faible sécurité des médicaments myorelaxants dans la lombalgie aiguë, qu'ils soient prescrits seuls (4,5) ou associé à un AINS (6,7). Aucune analyse comparant l'efficacité (sur la douleur et la fonction) et la sécurité de l'ensemble des médicaments antalgiques pour la lombalgie aiguë n'avait encore été réalisée (8).

Résumé

Méthodologie

Revue systématique avec méta-analyse en réseau.

Sources consultées

- Medline, PubMed, Embase, CINAHL, CENTRAL, ClinicalTrials.gov, clinicaltrialsregister.eu et World Health Organization's International Clinical Trials Registry Platform.

Etudes sélectionnées

- critères d'inclusion :
 - essais cliniques randomisés des médicaments antalgiques (AINS, paracétamol, opioïdes, antiépileptiques, myorelaxants ou corticoïdes)
 - comparés avec un autre antalgique, un placebo ou pas de traitement
 - les médicaments devaient avoir une autorisation de mise sur le marché par la FDA, l'EMA ou les agences anglaises ou australiennes de régulation

- essais évaluant les effets de médicaments administrés pendant au moins 24 heures ou, lorsqu'une administration unique était utilisée, les résultats à la fin du traitement devaient avoir été mesurés au moins 24 heures plus tard
- chez les patients adultes (≥ 18 ans) souffrant de lombalgie aiguë (< 6 semaines) aspécifique
- pas de restriction de langue
- jusqu'à février 2022
- critères d'exclusion :
 - les études de médicaments appliqués localement (épidurale, gel topique) ont été exclues.
 - ont été exclu les essais contrôlés randomisés avec **recrutement enrichi** car cette méthode viole l'hypothèse de transitivité (9)
 - essais qui testaient l'effet analgésique des médicaments uniquement < 24 heures, qui examinaient généralement les soins d'urgence aigus ou les contextes expérimentaux et/ou qui étaient différents des soins primaires
- au total, 98 essais ont été sélectionnés, incluant un total de 15134 patients (49% de femmes) et donnant des résultats à propos de 69 médicaments ou combinaisons de médicaments ; 741 comparaisons d'effet directes ou indirectes par rapport au placebo ont été réalisées.

Mesure des résultats

- critères de jugement primaires :
 - intensité de la douleur (sur une échelle de 0 à 100, évaluée à la fin du traitement)
 - sécurité (nombre de participants ayant présenté au moins un effet indésirable durant la période de traitement)
- critères de jugement secondaires :
 - fonction (sur échelle d'Oswestry (10), de Roland Morris (11) ou sur mesure composite)
 - effets secondaires sérieux
 - acceptabilité (nombre de patients sortis des essais à cause du traitement)
- mesure de la confiance dans les estimations de la taille d'effet par la méthode CINeMa
- définition des nœuds d'analyse par médicament ou par association de médicaments, et en seconde intention par classe de médicament
- pour l'intensité de la douleur et la fonction, les différences entre les groupes étaient considérées comme faibles si 5 à 10 points, modérées si supérieures à 10 à 20 points et importantes si supérieures à 20 points
- des analyses de sensibilité prédéfinies des critères de jugement principaux (intensité de la douleur et sécurité) ont été réalisées si nécessaire (suppression des études à risque de biais élevé, suppression des médicaments dont les doses étaient supérieures aux posologies standards ou autorisées, et cetera)

Résultats

- le tableau ci-dessous reprend les traitements montrant un effet statistiquement significatif sur la douleur, comparé au placebo, et disponibles en Belgique :

Médicament (ou association)	Nombre comparaisons directes avec placebo	Différence moyenne / placebo [avec IC à 95%]	Niveau de preuve
Acéclofénac + tizanidine	0	-26,1 [-38,5 à -13,6]	très faible
Prégabaline	0	-24,7 [-34,6 à -14,7]	faible
Kétoprofène	0	-20,1 [-37,1 à -3,2]	très faible
Etoricoxib	0	-13,2 [-23,7 à -2,7]	très faible
Kétorolac	0	-12,8 [-23,6 à -2,0]	très faible
Acéclofénac	0	-10,8 [-19,4 à -2,2]	très faible
Méloxicam	0	-8,6 [-16,1 à -1,0]	très faible
Piroxicam	1	-8,0 [-14,6 à -1,3]	très faible

- pour les 2 derniers traitements la différence moyenne inférieure à 10 (sur une échelle de 0 à 100) peut être considérée comme cliniquement non significative
- comparés entre eux, les différents traitements ne montraient que très peu de (voire aucune) différence d'efficacité
- des effets indésirables statistiquement significatifs (calculé en risque relatif par rapport au placebo) ont été notés pour :
 - le tramadol (RR de 2,6 avec IC à 95% de 1,5 à 4,5)
 - la combinaison paracétamol – tramadol retard (RR de 2,4 avec IC à 95% de 1,5 à 3,8)
 - le baclofène (RR de 2,3 avec IC à 95% de 1,5 à 3,4)
 - la combinaison paracétamol – tramadol (RR de 2,1 avec IC à 95% de 1,3 à 3,4)
- une analyse par classes de médicaments a été réalisée dans un second temps ; le tableau suivant montre les classes de médicaments avec un effet statistiquement significatif sur la douleur, comparées au placebo :

Classe de médicament	Nombre comparaisons directes avec placebo	Différence moyenne [avec IC à 95%]	Niveau de preuve
Antiépileptiques	0	-18,6 [-30,1 à -7,1]	très faible
Décontractants non benzo	8	-14,3 [-18,8 à -9,7]	très faible
AINS + décontr non benzo	1	-12,7 [-17,9 à -7,5]	très faible
AINS + opioïde fort + paracét	0	-13,1 [-25,0 à -1,1]	faible
AINS + antispastique	0	-13,1 [-25,5 à -0,7]	faible
AINS + antiépileptique	0	-12,3 [-23,3 à -1,3]	très faible
AINS COX-2 sélectifs	0	-8,7 [-16,3 à -1,1]	très faible
AINS	5	-6,7 [-10,9 à -2,5]	très faible

- on peut à nouveau considérer que les deux dernières classes n'atteignent pas une différence cliniquement significative avec une différence moyenne < 10
- au niveau de la sécurité, les classes de médicaments suivantes atteignent un risque relatif statistiquement significatif d'effets indésirables par rapport au placebo :
 - les antispastiques (RR de 2,3 avec IC à 95% de 1,4 à 3,8)
 - les opioïdes faibles (RR de 1,9 avec IC à 95% de 1,3 à 2,9)
 - les AINS + opioïdes fort + paracétamol (RR de 1,9 avec IC à 95% de 1,1 à 3,2)
 - les opioïdes faibles + paracétamol (RR de 1,9 avec IC à 95% de 1,3 à 2,7)
 - les AINS + décontractants non-benzodiazépines (RR de 1,5 avec IC à 95% de 1,1 à 2,1).

Conclusion des auteurs

L'efficacité et la sécurité mutuelles des analgésiques pour la lombalgie aiguë sont incertaines. En attendant la publication d'études randomisées contrôlées de meilleure qualité, il est recommandé aux prestataires de soins de santé et aux patients de faire preuve de prudence lors de l'utilisation d'analgésiques pour le traitement de la lombalgie aiguë non spécifique.

Financement de l'étude

Plusieurs auteurs ont reçu diverses bourses d'études du Conseil national de la santé et de la recherche médicale d'Australie ou de bourses de doctorats.

Conflit d'intérêts des auteurs

Aucun conflit d'intérêts déclaré.

Discussion

Évaluation de la méthodologie

Analyse exhaustive sur le sujet, très ambitieuse, où toutes les sources disponibles ont été sollicitées. Le protocole de l'étude et ses modifications ont été publiées dans Prospero. Les auteurs ont suivi les recommandations PRISMA - NMA. La sélection des articles et l'extraction des données ont été réalisées par deux auteurs de façon indépendante. L'analyse des risques de biais a été évaluée par l'outil Cochrane. Les auteurs ont réalisé une évaluation de la transitivité (si A est comparé à B et à C, la différence d'effet calculée entre B et C paraît-elle cohérente ?) par évaluation des niveaux de douleur avant intervention, des tailles d'échantillon, des doses de médicaments, des traitements reçus avant intervention, tout cela avant de procéder aux analyses indirectes d'effet, en considérant le placebo comme le comparatif étalon. 87% de ces comparaisons montraient un niveau de preuve très faible. La confiance dans les estimations des effets a été jugée à l'aide du cadre méthodologique conceptuel CIneMA, qui prend en compte six domaines : le risque de biais au niveau de l'essai, le biais de déclaration, le caractère indirect, l'imprécision, l'hétérogénéité et l'incohérence. Des analyses de sensibilité prédéfinies ont été réalisées si nécessaire. Les auteurs ont également mené une analyse de sensibilité post hoc dans laquelle deux essais publiés dans des **revues prédatrices** ont été supprimés. Ce qui est justifié vu les préoccupations quant à l'intégrité de la recherche (12).

Malgré la grande rigueur d'analyse statistique, les résultats finaux sont tous d'un niveau de preuve faible à très faible, ce qui s'explique par la grande hétérogénéité des études, les différences de contextes cliniques, et les différences de rapportage des données (beaucoup d'études avec données manquantes, notamment au niveau de effets indésirables). Même si les études étaient sélectionnées sur base d'un type d'intervention et de patients bien définis au départ, le nombre d'interventions différentes étudiées a considérablement complexifié le processus d'analyse. On peut également signaler que la plupart des essais présentaient au moins une limite méthodologique, notamment : manque de clarté, absence de dissimulation de l'attribution et manque de clarté, absence de mise en aveugle.

Évaluation des résultats

A côté du (très) faible niveau de preuve déjà évoqué, on notera que la taille d'effet sur la douleur de tous les traitements considérés dans cette méta-analyse reste de toute façon modeste à très modeste. Au mieux 26% de différence par rapport au placebo, pour de nombreux effets indésirables possibles (classe dépendant). La seconde place de la prégabaline en termes d'efficacité sur la douleur pose question quand on connaît la faible tolérance de ce médicament en début de traitement, sa balance bénéfice risque défavorable dans la lombalgie chronique (13,14) et le risque de mésusage et de dépendance (15). Dans l'analyse par classe de médicaments, on pointera notamment les opioïdes qui montrent toujours des ratios significatifs d'effets indésirables et ne montrent aucune efficacité significative sur la douleur (sauf associés aux AINS, probablement sur biais d'attribution d'effet). La balance bénéfice risque pour cette classe de médicament dans la lombalgie aiguë est donc clairement défavorable.

Pour évaluer l'efficacité des antalgiques sur l'intensité de la douleur et la fonction, les différences entre les groupes étaient considérées comme faibles si 5 à 10 points, modérées si supérieures à 10 à 20 points et importantes si supérieures à 20 points. Pour rappel, 10% est le seuil minimal admis pour les douleurs chroniques et est parfois déjà considéré comme fort bas (16). On ne peut donc pas rejoindre les auteurs quant à ces critères d'efficacité. Pour les douleurs aiguës une différence moyenne de 30% est recommandée (17). Ebpracticenet (18) propose, à côté des conseils essentiels de mobilisation, un traitement antalgique adapté au patient, avec en première intention le paracétamol (dont on sait que l'effet n'est pas supérieur au placebo), en seconde intention un AINS, voire un opioïde (codéine ou tramadol). Les myorelaxants sont plus efficaces que le placebo mais provoquent de nombreux effets indésirables, ils ne sont pas conseillés sauf en cas de contre-indication aux AINS. Rappelons que Prescrire (19) conseille également, quand un médicament antalgique est jugé utile, le paracétamol en premier choix. Son efficacité souvent insuffisante conduit à utiliser d'autres antalgiques, en particulier un AINS tel que l'ibuprofène ou le naproxène qui ont la meilleure balance bénéfice-risque. La revue déconseille explicitement l'usage des corticoïdes, benzodiazépines et autres myorelaxants.

Cette étude ambitieuse confirme la place toute relative des médicaments dans la prise en charge de la lombalgie aiguë aspécifique, en contraste avec les promesses et les attentes souvent démesurées quant à

l'effet du traitement pharmacologique. La priorité du clinicien n'est donc pas tant de soulager à tout prix une douleur dans l'instant que de repérer le patient qui risque de chroniciser cette douleur (20,21) pour lui proposer des soins adaptés. S'il prescrit un médicament, il doit informer son patient de ses effets indésirables et de son effet très relatif sur la douleur par rapport à l'effet du temps et de la remise en mouvement.

Les résultats sont donc cohérents avec la recommandation de réserver les médicaments antalgiques en seconde intention pour la prise en charge de la lombalgie aiguë, d'autant plus en connaissant l'évolution naturelle de la plupart de ces douleurs.

Que disent les guides de pratique clinique?

Le KCE (3) propose un algorithme décisionnel où les médicaments n'ont qu'une place limitée dans la prise en charge, proposés « seulement si nécessaires ». Les AINS en première intention, les morphiniques uniquement si les AINS sont contre-indiqués, non tolérés ou inefficaces, et sur la période la plus courte possible. Les myorelaxants sont explicitement déconseillés, les antiépileptiques aussi sauf si composante neuropathique. NICE (22) est en totale cohérence avec les recommandations du KCE.

Conclusion de Minerva

Cette revue systématique avec méta-analyse en réseau des médicaments proposés pour la douleur et la fonction dans la lombalgie aiguë chez le patient adulte montre un degré énorme d'incertitude quant à leur efficacité comparative. Le fait que certains médicaments, comparés au placebo, pourraient avoir un effet important sur la douleur et que certains médicaments pourraient être plus efficaces que d'autres était associé à un niveau de preuve faible à très faible. Par ailleurs plusieurs médicaments sont associés à un risque accru d'effets indésirables par rapport au placebo.

Références

1. Almeida M, Saragiotto B, Richards B, Maher CG. Primary care management of non-specific low back pain: key messages from recent clinical guidelines. *Med J Aust* 2018;208:272-5. DOI: 10.5694/mja17.01152
2. Bouton C, Bègue C, Petit A, et al. Prendre en charge un patient ayant une lombalgie commune en médecine générale. *Exercer* 2018;139:28-37.
3. Van Wambeke P, Desomer A, Ailliet L, et al. Guide de pratique clinique pour les douleurs lombaire et radiculaire. Résumé. Good Clinical Practice (GCP). Bruxelles: Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé (KCE). 2017. KCE Reports 287Bs. D/2017/10.273/34.
4. Feron J-M. Efficacité, acceptabilité et sécurité des médicaments myorelaxants dans la lombalgie commune ? *MinervaF* 2022;21(1):8-11.
5. Cashin AG, Folly T, Bagg MK, et al. Efficacy, acceptability, and safety of muscle relaxants for adults with non-specific low back pain: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2021;374:n1446. DOI: 10.1136/bmj.n1446
6. Feron J-M. Lombalgies aiguës : associé au naproxène, le diazépam ne donne pas de meilleurs résultats qu'un placebo. *Minerva Analyse* 15/04/2018.
7. Friedman BW, Irizarry E, Solorzano C et al. Diazepam is no better than placebo when added to naproxen for acute low back pain. *Ann Emerg Med* 2017;70:169-176.e1. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2016.10.002
8. Wewege MA, Bagg MK, Jones MD, et al. Comparative effectiveness and safety of analgesic medicines for adults with acute non-specific low back pain: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2023;380 :e072962. DOI: 10.1136/bmj-2022-072962
9. Chevalier P. Une RCT « enrichie » = risque de biais et extrapolabilité appauvrie. *MinervaF* 2012;11(8):103.
10. Fairbank JC, Couper J, Davies JB, O'Brien JP. The Oswestry low back pain disability questionnaire. *Physiotherapy* 1980;66:271-3.
11. Roland M, Morris R. A study of the natural history of back pain. Part I: development of a reliable and sensitive measure of disability in low-back pain. *Spine (Phila Pa 1976)* 1983;8:141-4. DOI: 10.1097/00007632-198303000-00004
12. Sculier JP. Les revues prédatrices. *MinervaF* 2017;16(9):212-3.
13. Feron J-M. Balance bénéfice - risque de la gabapentine et de la prégabaline dans la lombalgie chronique. *Minerva Analyse* 15/02/2019.

14. Shanthanna H, Gilron I, Rajarathinam M, et al. Benefits and safety of gabapentinoids in chronic low back pain: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002369. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002369
15. Opioides ainsi que benzodiazépines et Z-drugs, mais aussi prégabaline et gabapentine : comment bien les utiliser ? CBIP Actualités 27/07/2023.
16. Dworkin RH, Turk DC, Wyrwich KW, et al. Interpreting the clinical importance of treatment outcomes in chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendations. *J Pain* 2008;9:105-21. DOI: 10.1016/j.jpain.2007.09.005
17. Emshoff R, Bertram S, Emshoff, I. Clinically important difference thresholds of the visual analog scale: a conceptual model for identifying meaningful intraindividual changes for pain intensity. *Pain* 2011;152:p 2277-82. DOI: 10.1016/j.pain.2011.06.003
18. Lombalgie. Ebpracticenet. Duodecim Medical Publications 2017. Screené par ebpracticenet: 2017.
19. Lombalgie aiguë chez un adulte. Premiers Choix Prescrire, actualisation juillet 2022. *Rev Prescrire* 2022;42:924-30.
20. Feron J-M. Efficacité pour le patient lombalgique de l'approche combinant dépistage des risques (STarT Back Tool) et traitement ciblé versus soins standard. *MinervaF* 2021;20(7):87-90.
21. Ogbeivor C, Elsabbagh L. Management approach combining prognostic screening and targeted treatment for patients with low back pain compared with standard physiotherapy: a systematic review & meta-analysis. *Musculoskeletal Care* 2021;1-21. DOI: 10.1002/msc.1541
22. National Institute for Health and Care Excellence. Low back pain and sciatica in over 16s: assessment and management. NICE guideline [NG 59]. Published: 30/12/2016. Last updated: 11/12/2020 (site consulté en novembre 2023).