



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

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>

ANNÉE 2024 N°27

**Efficacité du TRAMADOL et de l'association
TRAMADOL/PARACÉTAMOL dans les douleurs neuropathiques:
revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais
cliniques randomisés.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le **21 mars 2024**
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine

Par **NGUYEN Cathy**

Née le 9 septembre 1992, à TROYES

Sous la direction du Professeur BOUSSAGEON Rémy



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

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

SECTEUR SANTE

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

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

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



Directeur de l'Observatoire de Lyon

Bruno GUIDERDONI

Directeur de l'Institut National Supérieur
du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)

Pierre CHAREYRON

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des
Procédés (GEP)

Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique

Saida BOUAZAK
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique

Marc BUFFAT

Faculté de médecine Lyon-Est Liste des enseignants 2023/2024

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier Hors classe

VILLANI	AXEL	Dermatologie-vénérologie
---------	------	--------------------------

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 2

BLAY	JEAN-YVES	Cancérologie - Radiothérapie
CHASSARD	DOMINIQUE	Anesthésie-réanimation – Médecine d’urgence
CHEVALIER	PHILIPPE	Cardiologie
CLARIS	OLIVIER	Pédiatrie
COLIN	CYRILLE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'AMATO	THIERRY	Psychiatrie d’adulte – Addictologie
DELAHAYE	FRANCOIS	Cardiologie
DENIS	PHILIPPE	Ophtalmologie
DOUEK	CHARLES PHILIPPE	Radiologie et imagerie médicale
DUMONTET	CHARLES	Hématologie - Transfusion
FINET	GERARD	Cardiologie
GAUCHERAND	PASCAL	Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale
HONNORAT	JEROME	Neurologie
LINA	BRUNO	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
MERTENS	Patrick	Anatomie
MIOSSEC	PIERRE	Immunologie
MORELON	EMMANUELLE	Néphrologie
MORNEX	JEAN-FRANÇOIS	Pneumologie - Addictologie
MOULIN	PHILIPPE	Nutrition
OBADIA	JEAN-FRANÇOIS	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
RIVOIRE	MICHEL	Cancérologie - Radiothérapie
RODE	GILLES	Médecine physique et de réadaptation
SCHOTT PETHELAZ	ANNE-MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VANDENESCH	FRANCOIS	Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière
ZOULIM	FABIEN	Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe Exceptionnelle – Echelon 1

ADER	FLORENCE	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
ARGAUD	LAURENT	Réanimation – Médecine intensive
BADET	LIONEL	Urologie

BERTHEZENE	YVES	Radiologie et imagerie médicale
BUZLUCA DARGAUD	GAMZE YESIM	Hématologie - Transfusion
COTTIN	VINCENT	Pneumologie, addictologie
DI FILIPPO	SYLVIE	Cardiologie (disponibilité du 01/06/2022 au 31/05/2024)
DURIEU GUEDON	ISABELLE	Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie
EDERY	CHARLES PATRICK	Génétique
FAUVEL	JEAN-PIERRE	Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie
FROMENT	CAROLINE	Physiologie
GUENOT	MARC	Neurochirurgie
JULLIEN	DENIS	Dermatologie vénéréologie
KODJKIAN	LAURENT	Ophthalmologie
KROLAC-SALMONT	PIERRE	Médecine interne (disponibilité du 01/01/2023 au 31/12/2024)
MABRUT	JEAN-YVES	Chirurgie viscérale et digestive
MICHEL	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PICOT	STEPHANE	Parasitologie et mycologie
ROY	PASCAL	Biostatistique inf.méd.
SCHAEFFER	LAURENT	Biologie cellulaire
TRUY	ERIC	Oto-rhino-laryngologie
TURJMAN	FRANCIS	Radiologie et imagerie médicale
VANHEMS	PHILIPPE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
VUKUSIC	SANDRA	Neurologie

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers Première classe

AUBRUN	FREDERIC	Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence
BACCHETA	JUSTINE	Pédiatrie
BESSEREAU	JEAN-LOUIS	Biologie cellulaire
BOUSSEL	LOIC	Radiologie et imagerie médicale
CALENDER	ALAIN	Génétique
CHAPURLAT	ROLAND	Rhumatologie
CHARBOTEL COING-BOYAT	BARBARA	Médecine et santé au travail
COLOMBEL	MARC	Urologie
COTTON	FRANCOIS	Radiologie et imagerie médicale
DAVID	JEAN-STEPHANE	Anesthésiologie - Réanimation – Médecine d’urgence
DEVOUASSOUX	MOJGAN	Anatomie et cytologie pathologiques
DI ROCCO	FEDERICO	Neurochirurgie
DUBERNARD	GIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
DUBOURG	LAURENCE	Physiologie
DUCLOS	ANTOINE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DUMORTIER	JEROME	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
FANTON	LAURENT	Médecine légale
FELLAHI	JEAN-LUC	Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence
FERRY	TRISTAN	Maladies infectieuses – Maladies tropicales
FOURNERET	PIERRE	Pédopsychiatrie - Addictologie
GUIBAUD	LAURENT	Radiologie et imagerie médicale
HENAINE	ROLAND	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HOT	ARNAUD	Médecine interne
HUISSOUD	CYRIL	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
JACQUIN COURTOIS	SOPHIE	Médecine physique et de réadaptation

JARRAUD	SOPHIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JAVOUHEY	ETIENNE	Pédiatrie
JUILLARD	LAURENT	Néphrologie
LEVRERO	MASSIMO	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MERLE	PHILIPPE	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
MURE	PIERRE-YVES	Chirurgie infantile
NICOLINO	MARC	Pédiatrie
PERETTI	NOËL	Nutrition
PONCET	GILLES	Chirurgie viscérale et digestive
POULET	EMMANUEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
RAVEROT	GERALD	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale
RAY-COQUARD	ISABELLE	Cancérologie - Radiothérapie
RHEIMS	SYLVAIN	Neurologie
RICHARD	JEAN-CHRISTOPHE	Réanimation - Médecine d'urgence
RIMMELE	THOMAS	Anesthésiologie-réanimation-Médecine d'urgence
ROBERT	MAUD	Chirurgie viscérale et digestive
ROMAN	SABINE	Physiologie
ROSSETTI	YVES	Physiologie
ROUVIERE	OLIVIER	Radiologie et imagerie médicale
SAOUD	MOHAMED	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
THAUNAT	OLIVIER	Néphrologie
WATTEL	ERIC	Hématologie - Transfusion

Professeurs des universités – Praticiens Hospitaliers Seconde classe

BOUVET	LIONEL	Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire
BUTIN	MARINE	Pédiatrie
CHARRIERE	SYBIL	Nutrition
CHEDOTAL	ALAIN	Biologie cellulaire
CHENE	GAUTIER	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COLLARDEAU FRACHON	SOPHIE	Anatomie et cytologie pathologiques
CONFAVREUX	CYRILLE	Rhumatologie
COUR	MARTIN	Médecine intensive de réanimation
CROUZET	SEBASTIEN	Urologie
DELLA SCHIAVA	NELLIE	Chirurgie vasculaire
DUCRAY	FRANCOIS	Neurologie
DUPRE	AURELIEN	Cancérologie
DURUISSEAUX	MICHAEL	Pneumologie - Addictologie
EKER	OMER	Radiologie et imagerie médicale
GILLET	YVES	Pédiatrie
GLEIZAL	ARNAUD	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GUEBRE-EGZIABHER	FITSUM	Néphrologie
HAESEBAERT	JULIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HAESEBAERT	FREDERIC	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
HARBAOUI	BRAHIM	Cardiologie
JACQUESSON	TIMOTHEE	Anatomie
JANIER	MARC	Biophysique et médecine nucléaire
JOUBERT	BASTIEN	Neurologie

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

Professeur des universités 1^{ère} classe

CARVALLO PLUS	SARAH	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
---------------	-------	---

Professeur des universités – Médecine Générale Classe exceptionnelle 1

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

Professeurs associés de Médecine Générale

DE LA POIX DE FREMINVILLE	HUMBERT
FARGE	THIERRY
LAINÉ	XAVIER
PIGACHE	CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

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

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers Hors Classe

CHALABREYSSE	LARA	Anatomie et cytologie pathologiques
COZON	GREGOIRE	Immunologie
HERVIEU	VALERIE	Anatomie et cytologie pathologiques
KOLOPP SARDA	MARIE-NATHALIE	Immunologie
MENOTTI	JEAN	Parasitologie et mycologie
PLOTTON	INGRID	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RABILLOUD-FERRAND	MURIEL	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

STREICHENBERGER	NATHALIE	Anatomie et cytologie pathologiques
TARDY GUIDOLLET	VERONIQUE	Biochimie et biologie moléculaire
TRISTAN	ANNE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BENCHAIB	MEHDI	Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale
BRINGUIER	PIERRE	Histologie, embryologie cytogénétique
PERSAT	FLORENCE	Parasitologie et mycologie
PIATON	ERIC	Histologie, embryologie cytogénétique
SAPPEY-MARINIER	DOMINIQUE	Biophysique et médecine nucléaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Première classe

BONTEMPS	LAURENCE	Biophysique et médecine nucléaire
CASALEGNO	JEAN-SEBASTIEN	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
COUTANT	FREDERIC	Immunologie
CURIE	AUORE	Pédiatrie
ESCURET PONCIN	VANESSA	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
JOSSET	LAURENCE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
LACOIN REYNAUD	QUITTERIE	Médecine interne – Gériatrie - Addictologie
ROUCHER BOULEZ	FLORENCE	Biochimie et biologie moléculaire
VASILJEVIC	ALEXANDRE	Anatomie et cytologie pathologiques
VLAEMINCK GUILLEM	VIRGINIE	Biochimie et biologie moléculaire

Maitres de conférences – Praticiens hospitaliers
Seconde classe

BALANCA (stagiaire)	BAPTISTE	Anesthésie, réanimation médecine peri
BARBA (stagiaire)	THOMAS	Médecine interne, gériatrie, addictologie
BAUDIN	FLORENT	Pédiatrie
BENECH	NICOLAS	Gastroentérologie, hépatologie, addictologie
BITKER (stagiaire)	LAURENT	Médecine intensive de réanimation
BOCCALINI (stagiaire)	SARA	Radiologie, imagerie médicale
BOUCHIAT SARABI	CORALIE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
BOUTY-LECAT	AUORE	Chirurgie infantile
CORTET	MARION	Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale
COUTIER-MARIE	LAURIANNE	Pédiatrie
DOREY	JEAN-MICHEL	Psychiatrie d'adultes - Addictologie
DUPIEUX CHABERT (stagiaire)	CELINE	Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière
DUPONT	DAMIEN	Parasitologie et mycologie
GRINBERG (stagiaire)	DANIEL	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
KOENIG	ALICE	Immunologie
LILOT	MARC	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAINBOURG JARDEL (stagiaire)	Sabine	Thérapeutique médecine douleur, addictologie
NGUYEN CHU	HUU KIM	Pharmacologie fondamentale, pharmacie clinique, addiction
PASQUER	ARNAUD	Chirurgie viscérale et digestive

SIMONET	THOMAS	Biologie cellulaire
VIPREY (stagiaire)	MARIE	Epidémiologie, économie de la santé et prévention

Maitres de conférences

Hors classe

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

Maitres de conférences

Classe normale

BAYLAC-PAOULY	BAPTISTE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
DALIBERT	LUCIE	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
FAUVERNIER	MATHIEU	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
LASSERRE	EVELYNE	Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique
LECHOPIER	NICOLAS	Epistémologie Histoire des Sciences et techniques
MATEO	SEBASTIEN	Sciences de rééducation et de réadaptation
NAZARE	JULIE-ANNE	Physiologie
PANTHU	BAPTISTE	Biologie cellulaire
VIALON	VIVIAN	Mathématiques appliquées et applications des mathématiques
VINDRIEUX	DAVID	Physiologie

Maitre de conférences de Médecine Générale

1^{ère} classe

CHANELIERE	MARC
------------	------

Maitre de conférences de Médecine Générale

2^{ème} classe

LAMORT-BOUCHE	MARION
---------------	--------

Maitres de conférences associés de Médecine Générale

BREST	ALEXANDRE
PERROTIN	SOFIA
ZORZI	FREDERIC

Maitre de conférences associé Autres disciplines

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

Professeur Honoraire

DROZ	JEAN-PIERRE	Cancérologie
------	-------------	--------------

Professeurs émérites

BEZIAT	JEAN-LUC	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
BORSON-CHAZOT	FRANCOISE	Endocrinologie diabétologie maladies du métabolisme
COCHAT	PIERRE	Pédiatrie
DALIGAND	LILIANE	Médecine légale et Droit de la santé

ETIENNE	JEROME	Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière
FLORET	DANIEL	Pédiatrie
GHARIB	CLAUDE	Physiologie
GUERIN	CLAUDE	Médecine intensive de réanimation
GUERIN	JEAN-FRANCOIS	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale
GUEYFFIER	FRANCOIS	Pharmacie fondamentale, clinique
LEHOT	JEAN-JACQUES	Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence
MAUGUIERE	FRANCOIS	Neurologie
MELLIER	GEORGES	Gynécologie - Obstétrique
MICHALLET	MAURICETTE	Hématologie - Transfusion
MOREAU	ALAIN	Médecine générale
NEGRIER	CLAUDE	Hématologie - Transfusion
NEGRIER	MARIE-SYLVIE	Cancérologie - Radiothérapie
NIGHOGHOSSIAN	NORBERT	Neurologie
PONCHON	THIERRY	Gastroentérologie, hépatologie
PUGEAT	MICHEL	Endocrinologie et maladies métaboliques
REVEL	DIDIER	Radiologie imagerie médicale
SINDOU	MARC	Neurochirurgie
TOURAINÉ	JEAN-LOUIS	Néphrologie
TREPO	CHRISTIAN	Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie
TROUILLAS	JACQUELINE	Cytologie et Histologie

REMERCIEMENTS

AUX MEMBRES DU JURY,

A **monsieur le Professeur KASSAI**, vous me faites l'honneur de présider le jury de ma thèse, je vous remercie de l'attention accordée à mon travail et de votre retour si réactif et constructif sur mes premières conclusions.

A **Monsieur le Pr BOUSSAGEON**, je vous remercie de m'avoir confié ce sujet de thèse, aussi technique soit-il. Par votre biais, je me suis initiée à la méthode et à la rigueur de la revue littéraire. Merci de m'avoir guidée pendant l'écriture et pour vos remarques avisées. J'espère que la présente thèse est à la hauteur de votre guidance. Puisse-t-elle me permettre de garder un esprit critique pour la suite de ma carrière.

A **Monsieur le Pr JUNG**, merci de votre disponibilité et de l'intérêt porté à ma thèse. Ayant une grande appréciation pour la neurologie dont vous êtes spécialiste, votre présence me rend fière.

A MA FAMILLE BIEN EVIDEMMENT,

Merci **Maman, Tata Thu, Cécile et Chantal** d'avoir été présentes pour moi tout au long de ces années. Merci **Maman** de m'apprendre ta sagesse elle me permet de surpasser les difficultés, de relativiser les échecs et de voir la vie d'un regard particulier.

Merci à mes sœurs pour m'avoir transmis le goût des études: ma sœur **Cécile** pour ton œil de lion pendant mes concours, si j'ai réussi c'est grâce à toi. A **Chantal** pour m'avoir initiée à tellement de choses, à la protection que tu me donnes. Vous êtes mes modèles de vie, indéfectibles.

Merci à **Tata Thu** pour ta présence rassurante et tes plats délicieux qui nous rassemblent.

Tonton Tu, Tata Tram, Tonton Bich et Tonton Dat, j'espère que ce travail vous rend fiers.

A LUDO,

C'est une chance que le destin nous ait rapproché, je savoure chaque jour le bonheur d'avoir rencontré ton esprit tendre et généreux. Merci de m'avoir fait entrer dans ta vie, de m'avoir dévoilé ta famille et tes amis. Je chéris ces deux années passées ensemble aussi passionnantes que singulières. Les prochaines le seront tout autant, tu verras.

À MES AMIES CHEYLAROISES ,

À **Margaux**, j'aime ton discernement et ton honnêteté, grâce à toi je garde les pieds sur terre. Merci pour ta spontanéité rafraichissante et ton amitié précieuse.

À **Sibylle**, ma force tranquille. Merci pour ta présence si bienveillante. Nos discussions me sont chères, autant que la confiance que l'on se partage. J'espère être le témoin de toutes les belles choses qui t'attendent et que tu mérites. Je te serai aussi toujours reconnaissante de m'avoir sauvé la vie, promis ça n'arrivera plus.

À **Marine**, tu es une référence de jeune femme accomplie, brillante, pétillante et humble ! Ton grain de folie m'épate, comme les mensonges sur ton âge et l'existence de tes enfants.

À **Bénédicte**, une amitié toute récente, j'adore ta compagnie mordante et audacieuse. Il me tarde de passer plus de temps avec toi, reviens vite.

À MES AMIS REIMOIS,

À **Hervé**, mon ami de galère. Merci pour ta sagesse qui me rappelle celle des anciens, pour ton rire croustillant, pour ton humilité et ton amitié sincère.

À **Madeline**, je me souviendrai toujours de cette nana en débardeur rayé rouge, trempée jusqu'aux os, les rollers aux bras, affichant un sourire irrésistible. Il était sûr que l'on devait se rencontrer.

À **Adrien**, je crois que l'on peut compter l'un sur l'autre pour se donner des claques.

À **Marie-Claude**, pour ces premières années passées ensemble à la fac, pour m'avoir impressionnée de ta maturité à seulement 17 ans et pour les vidéos de kizomba.

AUX MÉDECINS ARDÉCHOIS,

Merci d'être témoins de mes premiers pas de médecin de campagne **Alexis, Annabelle, Claire Alix, Florian**, pour votre compagnonnage. **Pierre et Charlotte**, merci de m'avoir accordé votre confiance sous votre toit, votre indulgence m'est précieuse.

AUX MENTORS QUE J'AI CROISÉS PENDANT MON PARCOURS,

Aux enseignants du Collège Albert Camus et du Lycée Marie de Champagne: Mme Houvion, Mr Céard, Mme Coudier de la salle 222 et bien d'autres, merci pour la patience accordée à vos élèves.

Aux internes qui m'ont encadré pendant l'externat : aux neurologues Emmanuelle, David et Vignon, merci de m'avoir appris dès mes premiers pas le savoir-être et le courage.

A Clémence pour ta grande empathie et ta bienveillance.

À **JAZZ ET ROMY**, mes deux amis et gardiens, pour ces moments de douceur et de balade.

Le serment d'Hippocrate

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Avant-propos

Cette thèse participe au Projet REB « *Rebuild The Evidence Based medicine* » mené par le Pr Remy BOUSSAGEON visant à transformer des thèses existantes en articles scientifiques, destinés à être publiés dans la revue « Exercer ».

Le projet REB propose une méthode de lecture et d'interprétation des essais cliniques randomisés et de leur méta-analyse afin de produire des données de qualité permettant aux médecins généralistes de se centrer sur l'évaluation du bénéfice-risque dans l'intérêt des patients.

Pour cet article-thèse, nous nous sommes inspirés de la thèse d'exercice en médecine réalisée et soutenue par la Dr Adeline Linde Bouchet le 6 juillet 2021.

Ce travail de thèse est donc présenté sous 2 formats :

- Un format « Thèse » soutenu publiquement le 21 mars.
- Un format « Article » qui sera soumis à la revue Exercer et *Pain*, placé dans les annexes.

Table des matières

INTRODUCTION	13
1. Rationnel	13
2. Objectif	13
METHODE	14
1. Protocole et enregistrement	14
2. Critères d'éligibilité	14
3. Méthode de recherche et extraction des données	14
4. Risques de biais	14
5. Quantification des résultats et synthèse des résultats	14
6. Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve	15
RÉSULTATS	15
1. Sélection des essais	15
2. Caractéristiques des articles sélectionnés	16
3. Résultats des essais	16
➤ Tramadol contre placebo	17
➤ Tramadol-Paracetamol contre placebo	18
4. Méta-analyse des essais	18
➤ Tramadol contre placebo	18
➤ Tramadol-paracétamol contre placebo	19
5. Évaluation du risque de biais selon l'outil ROB2	19
6. Évaluation du niveau de preuve selon la méthode REB	20
➤ Tramadol contre placebo	20
➤ Tramadol-Paracetamol contre placebo	21
7. Évaluation du niveau de preuve selon la méthode GRADE	21
➤ Tramadol contre Placebo	21
➤ Tramadol-Paracetamol contre Placebo	21
DISCUSSION	22
1. Rappel et interprétation des résultats	22
2. Limites de l'étude	22
3. Confrontation à la littérature	23
4. Implication pour la pratique et pour la recherche	24
Bibliographie	30
ANNEXES	32

INTRODUCTION

1. Rationnel

Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques de présentation diverse : elles regroupent une variété de symptômes comme l'hypo-hyperesthésie, l'allodynie, les sensations de picotements, d'engourdissements, de démangeaisons ; tout autant de manifestations polymorphes pouvant être spontanées ou déclenchées par un stimulus non douloureux. Les étiologies sont larges, mais dans les plus fréquentes sont citées les douleurs d'origine canalaire, cancéreuses, les douleurs post-zostériennes, les neuropathies diabétiques ou encore les traumatismes médullaires¹. Elles sont la conséquence de lésions du système somato-sensoriel¹, mais les mécanismes sont mal compris et les rendent difficiles à traiter. Les douleurs neuropathiques toucheraient 7 % de la population française, soit un quart des douleurs chroniques en France¹. Leur impact sur la qualité de vie des patients est considérable et l'efficacité des antalgiques usuels est modeste. Les recommandations de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) préconisent une approche multidisciplinaire mêlant traitement pharmacologique et thérapie cognitive².

Le Tramadol est un antalgique synthétique commercialisé depuis 1977, appartenant à la classe des opioïdes faibles. Il a un mode d'action double : c'est un agoniste des récepteurs μ opioïdes et un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine³. Il est l'antalgique opioïde le plus prescrit en France devant la codéine, sa délivrance a ainsi bondi de 68% entre 2008 et 2017⁴. En France, le primoprescripteur d'opioïdes faible est généralement un médecin généraliste et les consommateurs de Tramadol sont majoritairement des femmes dans le cadre d'une affection longue durée⁴. Ce médicament est sujet à une pharmacovigilance accrue en raison d'effets indésirables fréquents et de risques importants de mésusage. En effet, il existe un risque de dépendance avec une prise persistante par des patients qui ne présentent plus de douleurs. Il est également le premier antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine⁴. L'ANSM a ainsi limité sa durée de prescription à 12 semaines en 2020⁵.

Le paracétamol est un antipyrétique et antalgique de palier 1. Son adjonction au tramadol potentialise l'effet antalgique⁶.

Les recommandations de la Société française de la Douleur proposent le TRAMADOL en seconde ligne dans la prise en charge des douleurs neuropathiques avec un niveau de recommandation faible.²

2. Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du TRAMADOL ou de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL dans les douleurs neuropathiques par une revue systématique avec une méta-analyse des essais cliniques randomisés selon la méthode REB et GRADE.

METHODE

1. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré le 14 juin 2023 sur la plateforme PROSPERO (sous le numéro CRD42023435221).

2. Critères d'éligibilité

Ont été inclus des essais cliniques répondant à ces critères :

- Essais cliniques randomisés en double aveugle
- Comparant l'efficacité du TRAMADOL ou de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL contre placebo sur la douleur neuropathique
- En population adulte
- Douleurs neuropathiques toutes étiologies
- Articles en français ou en anglais

Il n'y a pas eu de restriction quant à la durée du traitement, la posologie ou l'année de publication de l'étude.

3. Méthode de recherche et extraction des données

La recherche s'est déroulée du 28 novembre 2020 au 31 mai 2023 sur trois bases de données : Pubmed, *Cochrane Central Register of Controlled Trials* et *ClinicalTrials*.

Quatre chercheurs (CD, YC, ALB et CN) ont sélectionné les études, un cinquième intervenant (RB) a été sollicité en cas de désaccord. Trois chercheurs (YC, ALB et CN) ont extrait indépendamment les caractéristiques de chaque étude.

L'équation de recherche utilisait les mesh terms « *neuralgia* », « *neuropathic pain* », « *neuropathic pains* », « *neurodynia* » et « *tramadol* » ou « *tramadol acetaminophen* ».

4. Risques de biais

Trois chercheurs (YC, ALB, CN) ont évalué indépendamment la qualité méthodologique des études à l'aide de l'outil «Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials» (ROB2)⁷. En cas de désaccord, le quatrième chercheur (CD) était sollicité. L'avis d'un cinquième intervenant (RB) était demandé en cas de désaccord persistant.

5. Quantification des résultats et synthèse des résultats

L'amélioration de l'intensité de la douleur était présentée sous forme continue (score sur des échelles de douleurs). Les résultats étaient présentés sous forme de moyennes et d'écart-type (SD).

Ces derniers ont été extraits des analyses. La douleur ayant été évaluée différemment dans chaque étude, les différences de moyennes standardisées (SMD) et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés. La signification statistique a été fixée pour un risque alpha à 0,05.

Dans certaines études, ces informations n'étaient pas disponibles, un calcul pour estimer une approximation de la moyenne et de l'écart type a été réalisé à partir de la médiane et de l'écart interquartile à l'aide du Cochrane Handbook et des articles de *Wan et Al 2014*, *Luo et Al 2020* et *Shi et Al 2020*. Pour d'autres études, ce calcul n'a cependant pas été possible du fait d'informations manquantes, elles n'ont pas été incluses dans la méta-analyse.

Un test de Chi2 a été utilisé pour apprécier l'hétérogénéité des études. Si ce test était supérieur ou égal à 50%, l'hétérogénéité était considérée comme forte. Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des études, l'analyse statistique a été réalisée avec un modèle d'effet aléatoire.

6. Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve

Les méthodes GRADE et REB ont été utilisées pour évaluer le niveau de preuve de la méta-analyse. La méthode REB⁸ s'inscrit dans le projet *Rebuild the Evidence Based Medicine* et consiste à n'inclure que les essais cliniques de haute qualité dits « confirmatoires ». Ces ECR confirmatoires réunis dans une méta-analyse permettent de fournir une évaluation solide des bénéfices et des risques d'une thérapeutique. Pour être de haute qualité, l'essai doit avoir les deux caractéristiques suivantes :

- Un risque de biais global faible selon l'outil ROB2.
- Des résultats statistiquement significatifs sur les critères définis a priori (conformément au protocole et au plan d'analyse statistique) et après pris en compte du risque alpha (de première espèce) et de la multiplicité des tests.

La méthode générique du ROB2 figure en annexe (*Annexe 5*).

Une analyse de sensibilité a également été effectuée afin d'apprécier l'effet du traitement sur la base des essais à bas risque de biais et de ceux ne présentant que quelques inquiétudes (« Some concerns » selon le ROB2).

La méthode GRADE⁹ réalise une méta-analyse à partir de tous les ECR inclus, quel que soit leur risque de biais global et catégorise les résultats selon quatre niveaux de preuve : haute, moyenne, basse et très basse qualité.

RÉSULTATS

1. Sélection des essais

Le diagramme de flux résumant le procédé de sélection des études est présenté dans la *Figure 1 - Forest Plot*.

La recherche bibliographique dans les trois bases de données (Medline-PubMed, Cochrane CENTRAL et ClinicalTrials.gov) a permis de repérer 5633 études. Aucune étude n'a été trouvée via d'autres sources (notamment les méta-analyses existantes sur le sujet).

Après suppression des doublons, il restait 3867 résultats. Parmi ces documents, 11 ont été sélectionnés pour lecture du texte intégral. Deux articles présentaient une méthodologie inadaptée et ont été exclus de la synthèse.

Au total, 9 articles ont été inclus : 8¹⁰⁻¹⁷ portant sur l'effet du tramadol seul, et 1¹⁸ portant sur l'effet de l'association tramadol-paracétamol.

Après évaluation des risques de biais selon l'outil ROB2, la quasi-totalité des articles a été exclue et seulement deux articles^{9,10} présentaient un risque de biais global faible.

2. Caractéristiques des articles sélectionnés

La description détaillée de chaque essai figure en annexe (*Annexe 1*).

Sur les 9 essais cliniques, 3¹⁰⁻¹² étaient des études en cross-over. Deux études^{11,13} étaient réalisées dans des cabinets de médecine générale.

Deux essais^{9,13} traitaient de la douleur post zoostérienne, deux concernaient spécifiquement les polyneuropathies diabétiques^{14,15} et deux études étudiaient un ensemble de neuropathies avec une majorité de polyneuropathies diabétiques et de neuropathies alcooliques^{10,12}. Les trois autres essais traitaient respectivement de neuropathies sur lésion médullaire, de douleurs cancéreuses et de la polyneuropathie à petites fibres^{11,6,17}.

L'âge moyen des patients étudiés était de 58 ans avec une proportion assez équilibrée d'hommes 55,5% et de femmes 44,5%.

Selon les données de 6 essais^{10,12-16}, la dose moyenne de tramadol utilisée était de 278mg/jour.

Le recours au paracétamol comme antalgique de secours était autorisé dans la plupart des essais. L'utilisation d'autres classes d'antalgiques indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (duloxétine et venlafaxine) et les antiépileptiques (gabapentine, pregabaline) étaient interdits dans 6 essais.^{10,12-15,17}

Le Tramadol était comparé à un placebo inactif dans la quasi-totalité des essais. Seule l'étude *Ho et al*¹¹ avait recours à un placebo actif dans le but de masquer les effets indésirables du Tramadol.

Sur les trois essais en cross-over^{11,15,16} deux comprenaient un troisième bras avec de la gabapentine¹¹ ou un agoniste des récepteurs opioïdes μ nommé GRT9906¹⁵.

La douleur était mesurée par des échelles numériques dans tous les essais. Dans l'étude *Kawai et al*¹⁷ l'efficacité du tramadol était aussi évaluée de façon indirecte en mesurant la durée de maintien dans l'étude jusqu'à l'abandon pour inefficacité antalgique.

3. Résultats des essais

Tous les essais montraient une différence statistiquement significative sur le critère de jugement principal. Les résultats étaient exprimés sous forme de moyenne et d'écart-type et de différence entre les moyennes. L'essai *Kawai et al*¹⁷ présentait ses douleurs sous forme de taux de survie et de hazard ratio.

La signification clinique était plus modérée car les différences observées étaient de faible importance.

➤ **Tramadol contre placebo**

*Arbaiza et al 2007*⁰

L'efficacité du tramadol était évaluée sur 9 paramètres à des temps différents.

Concernant le critère d'intensité de la douleur, elle était réduite de 57% dans le groupe Tramadol et de 39% dans le groupe placebo à J45 avec une différence significative ($p < 0,001$). Néanmoins, la différence n'est pas pertinente cliniquement, elle diffère de 1 point sur l'échelle numérique entre les deux groupes. Le critère de jugement principal (CJP) était multiple et il n'y avait pas de méthode pour corriger l'inflation du risque alpha. Les résultats des analyses sont donc considérés comme exploratoires.

*Boureau et al 2002*¹³

À la fin de la 6^{ème} semaine, l'intensité moyenne de la douleur diminuait dans les deux groupes passant de 60 mm au départ à 25mm dans le groupe tramadol et à 33mm dans le groupe placebo. Il existait une différence de 9mm sur l'EVA entre le groupe tramadol et groupe placebo. Cette différence était significative dans la population en ITT ($p=0,031$). Cliniquement, la pertinence est discutable car l'écart de point est faible. Le CJP était exploratoire car plusieurs tests statistiques ont été réalisés sans méthode d'ajustement du risque alpha.

*Harati et al 1998*¹²

L'intensité de la douleur était significativement réduite ($p < 0,001$) dans le groupe tramadol $1,4 \pm 0,1$ relativement au groupe placebo $2,2 \pm 0,1$. Le CJP était confirmatoire.

*Ho et al 2008*¹¹

La diminution de la douleur est significativement différente entre les deux groupes ($p=0,018$) en faveur du tramadol, avec un écart de point estimé à 0,97. Le CJP était confirmatoire.

*Norrbrink et al 2007*¹⁴

La douleur était un critère composite avec une évaluation sur plusieurs caractéristiques : la douleur ressentie actuellement, puis de façon générale, la pire douleur et enfin la dimension émotionnelle de la douleur. Pour chaque critère une différence significative entre les deux groupes était démontrée ($p < 0,05$) en faveur du Tramadol. Le CJP était exploratoire, étant composite sans méthode pour gérer l'inflation du risque alpha.

*Kawai et al 2023*¹⁷

Le taux de survie était supérieur de 20% dans le groupe tramadol avec une différence significative ($p = 0,0005$). Le CJP était confirmatoire. L'évaluation de la douleur selon l'échelle numérique était un critère secondaire, exploratoire. Pendant la période en open label où tous les patients reçoivent du tramadol, la valeur du NRS diminue de 2,5 points ($p < 0,0001$). Durant le double aveugle, cette valeur reste stable dans les deux groupes, mais sans que le résultat soit statistiquement significatif ($p > 0,05$) pour le groupe tramadol. Pour le groupe placebo, le résultat n'est plus significatif à partir de la 3^{ème} semaine.

*Sindrup et al 1999*¹⁶

La douleur était un critère composite avec une mesure portant sur la douleur spontanée, la douleur provoquée et les paresthésies. À la fin de la 9^{ème} semaine, il existait une différence significative (douleurs $p < 0,001$; paresthésies $p = 0,001$) de deux points sur la médiane entre les deux groupes en faveur du tramadol. Le CJP était exploratoire.

*Sindrup et al 2011*¹⁵

Il existait une diminution de l'intensité de la douleur plus importante dans le groupe tramadol avec une différence significative dans deux populations PP et FAS ($p < 0,0001$). Le CJP était confirmatoire.

➤ **Tramadol-Paracetamol contre placebo**

*Freeman et al 2007*¹⁸

À l'issue de l'essai, l'intensité de la douleur diminuait de 2,71 points dans le groupe tramadol-paracétamol et de 1,83 points dans le groupe placebo. Cette différence était significative ($p = 0,001$). Le CPJ était confirmatoire.

4. Méta-analyse des essais

➤ **Tramadol contre placebo**

Pour l'efficacité du tramadol contre placebo, seul l'essai *Arbaiza et al*¹⁰ n'a pu être inclus dans la méta-analyse faute de données exploitables. Sur les 8 essais, 3^{11,17,19} sont confirmatoires, et 2^{15,17} sont à faible risque de biais selon le ROB2.

In fine, la méta-analyse comporte 611 patients, 320 dans le groupe TRAMADOL et 291 dans le groupe placebo. La différence de moyenne standardisée (SMD) est calculée à -0.60 avec un intervalle de confiance de [-0.95 ; -0.25]. Ce résultat est donc significatif en faveur du tramadol, mais avec une petite taille d'effet. Le degré d'hétérogénéité I^2 est fort : 76%. Cette hétérogénéité peut s'expliquer principalement par une évaluation de la douleur par des échelles différentes. Il y a également des interventions différentes : cross-over et groupes parallèles, des galéniques de Tramadol différentes : libération immédiate ou prolongée, des populations différentes, des étiologies de douleurs neuropathiques très diverses et de durée différente. Le critère de jugement principal de la douleur qui peut, selon les étiologies (notamment la douleur post-zostérienne), avoir tendance à s'améliorer spontanément.

Trois analyses supplémentaires ont été effectuées :

- Une analyse sur la diminution de la douleur de 50% avec un résultat en faveur du TRAMADOL. Cette analyse comportait 340 patients, 169 dans le groupe Tramadol et 171 dans le groupe Placebo. Le risque relatif (RR) était de 2,38 avec un intervalle de confiance à 95% de [1,13 ; 5,02]. Le résultat est significatif, suggérant que le tramadol baisse la douleur de moitié deux fois plus que le placebo.

L'hétérogénéité était forte $I^2 = 64\%$. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la différence de type d'interventions entre les études.

- Une analyse sur la survenue des effets indésirables avec un résultat en faveur du placebo. L'analyse comportait 437 patients, 222 dans le groupe tramadol et 215 dans le groupe placebo. Le Risque relatif (RR) était de 1,45 avec un intervalle de confiance à 95% de [0,91 ; 2,30]. Le résultat est significatif. L'hétérogénéité est forte $I^2 = 74\%$. Cette hétérogénéité peut s'expliquer par la différence de type d'interventions entre les études. Dans l'essai Kawai et al¹⁷, les effets indésirables concernaient 78,7% des patients pendant la phase en open label pour retomber à 33,7% dans la phase en double aveugle, légèrement moins que le groupe placebo 39,8%. Il y avait un taux d'abandon du aux effets indésirables importants pendant l'open label correspondant à 17% de l'effectif. Cet effectif représente des patients potentiellement plus sensibles aux effets indésirables du Tramadol et ils étaient de ce fait, exclus de l'analyse en double aveugle. Cela a pu diminuer la différence entre les deux groupes. Dans l'étude Boureau, la population était majoritairement féminine, avec en proportion plus de femmes que d'hommes dans le groupe placebo que dans le groupe tramadol.
- Une analyse sur la sortie de l'étude en raison des effets indésirables, en faveur du placebo. L'analyse comportait 713 patients, 358 dans le groupe tramadol et 355 dans le groupe placebo. Le risque relatif (RR) est de 2,91. Le résultat est significatif avec un intervalle de confiance à 95% de [1,47 ; 5,75]. L'hétérogénéité est nulle $I^2 = 0$.

Le Forest plot des analyses effectuées est représenté dans la figure 2 – *Forest Plot Principaux* et en annexe (*Annexe 3 - Forest Plot supplémentaires*).

➤ **Tramadol-paracétamol contre placebo**

Pour l'association tramadol-paracétamol contre placebo, aucune méta-analyse n'a pu être réalisée, la revue ne comportant qu'un article¹⁸.

5. Évaluation du risque de biais selon l'outil ROB2

Sur les 9 articles, deux essais *Kawai et al*¹⁷ et *Sindrup et al* 2011¹⁹ présentaient un faible risque de biais selon le ROB2. Les raisons d'exclusion des huit autres articles se concentraient sur les domaines 2, 3 et 4.

Le domaine 2 « Biais dus aux déviations au protocole » classe quatre essais à fort risque de biais. Pour les études *Arbaiza*¹⁰, *Ho*¹¹ et *Sindrup 1999*¹⁶, il n'y avait pas d'analyse en ITT ou ITT Modifiée. De plus, dans les essais *Arbaiza et al*¹⁰ et *Norrbrink et al*¹⁴, les effets indésirables étaient plus sévères dans le groupe tramadol (vomissements incoercibles) ce qui a pu menacer l'insu.

Le domaine 3 « Biais dû aux données manquantes » classe trois essais^{10,12,18} à fort risque de biais et un essai¹³ avec quelques inquiétudes. Les études sélectionnées avaient d'importantes données manquantes et pas d'analyse de sensibilité pour s'assurer que l'absence de ces données ne changeait pas le résultat final. Certaines méthodes comme le « Last Observation carried Forward » étaient utilisées dans *Boureau*¹³, *Freeman*¹⁸, *Norrbrink*¹⁴ et *Sindrup 1999*¹⁶, mais elles ne sont pas considérées comme suffisantes par le ROB2 pour corriger le biais. Dans les essais *Arbaiza*¹⁰, *Freeman*¹⁸ et *Harati*¹², cela biaisait le résultat final car une des raisons principales de la perte de données était liée à l'efficacité de la molécule. En effet, les participants avaient plus tendance à se retirer du groupe placebo en raison d'un manque d'efficacité que dans le groupe tramadol ou tramadol-paracétamol. Dans l'essai *Boureau*¹³, il n'y a pas suffisamment d'explications sur la sortie de l'étude.

Le domaine 4 « Biais dû à la mesure du critère de jugement » classe l'essai *Arbaiza*¹⁰ à haut risque de biais. En effet, l'insu était menacé par des effets indésirables plus sévères dans le groupe tramadol. Ainsi, les patients pouvaient être influencés par la connaissance du traitement reçu dans la cotation de la douleur.

Le domaine 1 « Biais dû à la randomisation » et le domaine 5 « Biais dû à la présentation des résultats » soulèvent quelques inquiétudes pour l'étude *Norrbrink*¹⁴. En effet, il y a des imprécisions sur la technique de randomisation et les groupes de départ diffèrent sur des facteurs pronostiques. Le critère de jugement principal est multiple et change dans la partie résultat remplaçant certains critères en secondaire.

La version complète du ROB2 de chaque essai figure en annexe (*Annexe 2*) ainsi que les représentations graphiques du ROB2 (*Tableau 2 – ROB2 Global*).

6. Évaluation du niveau de preuve selon la méthode REB

➤ Tramadol contre placebo

Les essais *Kawai et al*¹⁷ et *Sindrup 2011*¹⁹ et al étaient à faible risque de biais selon le ROB2.

Ces deux essais étaient confirmatoires : le résultat était statistiquement significatif, le critère de jugement était unique avec un risque alpha contrôlé.

La méta-analyse comportait 226 patients, 123 dans le groupe tramadol et 103 dans le groupe placebo. La SMD était calculée à -0,36 avec un intervalle de confiance à 95% de [-1,34 ; 0,62]. Le résultat est donc négatif. L'hétérogénéité est forte $I^2 = 92\%$. Il n'y a pas de biais de publication. Selon la méthode REB, on conclut donc à une « Absence de preuve » pour l'efficacité du tramadol dans les douleurs neuropathiques.

Une analyse de sensibilité a été effectuée en prenant en compte les essais qui ne présentaient que quelques inquiétudes « *Some Concerns* » selon le ROB2. Cette analyse basée sur les données de 3 essais^{13,14,17,19} comportait 351 patients, 186 dans le groupe Tramadol et 165 dans le groupe placebo.

La différence de moyenne standardisée est de -0,35 avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,90 ; 0,20]. Cette analyse ne modifie donc pas le résultat qui reste négatif.

➤ **Tramadol-Paracétamol contre placebo**

Dans la mesure où seul l'essai *Freeman et al*¹⁸ a été trouvé, la méta-analyse n'a pas été effectuée. Cet essai évaluait l'efficacité et la sécurité de l'association tramadol-paracétamol sur les neuropathies diabétiques. Les résultats étaient en faveur de l'association paracétamol-tramadol. Ils montraient une baisse de la moyenne des douleurs dans chacun des groupes avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,001$). La pertinence clinique était discutable car la différence n'était que de 0,88 point entre les deux groupes.

Cette étude était à haut risque de biais selon le ROB2 en raison du domaine trois. En effet, il avait d'importantes données manquantes dans chaque groupe. Une des raisons invoquées pour ces données manquantes était le manque d'efficacité qui était déséquilibré entre les groupes (5% des sorties dans le groupe tramadol-paracétamol et 15% dans le groupe placebo).

La conclusion selon la méthode REB est une « absence de preuve ».

7. Évaluation du niveau de preuve selon la méthode GRADE

L'évaluation avec la méthode GRADE est détaillée en annexe (*Annexes – Figure 5*)

➤ **Tramadol contre Placebo**

Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve du tramadol sur les douleurs neuropathiques est de qualité « très faible ».

L'évaluation des risques de biais selon le ROB2 est importante. L'hétérogénéité des études est forte $I^2 = 76\%$, suggérant une variabilité des méthodes d'interventions. L'applicabilité à toute la population adulte est discutable car l'âge des participants était supérieur à 50 ans. Une étude utilisait un critère de jugement indirect pour évaluer l'efficacité du tramadol. Par ailleurs, la méta-analyse était de faible puissance et les intervalles de confiance ne montrent pas de baisse cliniquement pertinente des scores de la douleur. Un biais de publication est suspecté devant des essais de petite taille et un funnel plot semblant asymétrique.

Il n'y avait pas de points supplémentaires attribués.

➤ **Tramadol-Paracétamol contre Placebo**

La méthode GRADE n'a pu être réalisée dans la mesure où un seul article a été trouvé. On conclut donc à une « absence de preuve » pour l'efficacité de l'association tramadol-paracétamol dans les douleurs neuropathiques.

DISCUSSION

1. Rappel et interprétation des résultats

Au total 9 articles ont été sélectionnés pour la revue de la littérature. La synthèse des résultats sur 7 essais^{11-14,16,17,19} montre une efficacité statistique du tramadol sur les douleurs neuropathiques. L'hétérogénéité était forte, suggérant une diversité des modes d'interventions et du type de douleurs neuropathiques étudiées.

Pour chaque essai, la version mise à jour de l'outil ROB « ROB2 » a été utilisée. L'évaluation par quatre personnes (YC, ALB, CN) a permis d'affiner cette analyse. Au total, deux études ont été évaluées à faible risque de biais global. Les données manquantes liées à l'efficacité et l'absence d'analyse en ITT expliquent la plupart des biais retrouvés dans les autres essais.

Il faut souligner la pertinence discutable des résultats cliniques car la différence d'intensité de la douleur est faible entre les groupes tramadol ou tramadol-paracétamol et le groupe placebo. La différence de moyenne standardisée était de -0,60 avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,95 ; 0,25].

Selon la méthode Grade, on conclut à un faible niveau de preuve pour l'efficacité du Tramadol et de l'association Tramadol-Paracetamol sur les douleurs neuropathiques.

Selon la méthode REB, on conclut à une absence de preuve pour l'efficacité du Tramadol et de l'association Tramadol-Paracetamol sur les douleurs neuropathiques.

2. Limites de l'étude

La revue contient un faible nombre d'essais, notamment pour l'association tramadol-paracétamol¹⁸.

La puissance des études était faible. Plusieurs essais^{10,11,17-19} étaient financés par l'industrie pharmaceutique.

Plusieurs essais^{10,13,14,16} avaient un critère de jugement composite sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha.

L'essai Kawai et al¹⁷ qui est à bas risque de biais et montre des résultats positifs en faveur du tramadol a pour critère de jugement principal un « taux de survie lié à l'inefficacité antalgique du tramadol ». Cela correspond à une mesure indirecte de l'efficacité antalgique et les patients pouvaient ne pas arrêter le traitement en raison de l'effet psychotrope du tramadol. La mesure de la douleur par une échelle numérique était un critère secondaire dans l'étude et le design particulier a pu expliquer la grande part de l'hétérogénéité des résultats statistiques. En effet, les patients les plus douloureux et les moins répondeurs au Tramadol étaient éliminés avant la phase en double aveugle avec le placebo. Cela a pu minorer la différence d'efficacité entre les deux groupes. Sur le Forrest Plot, elle montre d'ailleurs un résultat non significatif en faveur du placebo sur la mesure du VRS.

L'effet placebo était important, ce qui peut supposer une moindre efficacité du tramadol pour ses caractéristiques chimiques.

L'effet nocebo était également important, ce qui a permis de maintenir l'insu dans les études, mais a également engendré d'importantes pertes de données. Les participants sous placebo rencontraient des effets indésirables similaires au tramadol, suggérant que le contexte de l'étude interférait avec la perception de la molécule ingérée. En effet, la plupart des études soumettaient le patient à un consentement écrit avec une information sur les potentiels effets indésirables et collectaient régulièrement leur survenue auprès des participants. Ce mécanisme a pu augmenter l'attention portée autour des effets indésirables et générer une attente négative de leur part²⁰. L'étude *Mahr et al*²¹ suggère que sur le total des effets indésirables rencontrés au cours d'essais cliniques randomisés, seulement 20 à 30% seraient réellement imputables au mécanisme d'action de la molécule testée.

De par leur fréquence, la question de la gestion des effets indésirables et de la levée de l'insu peut se poser. Les essais cliniques randomisés impliquent souvent la mise en aveugle comme garantie méthodologique pour éviter les biais. Dans la littérature, des chercheurs ont évalué l'importance de ce maintien de l'insu^{22,23} et affirment que l'absence de mise en aveugle peut être associée à une légère exagération (environ 10%) de l'estimation de l'effet du traitement²². Cependant, le risque de levée de l'insu est peu souvent rapporté dans les essais, en effet, dans une revue de la littérature, 90% des essais ne rapportaient pas ce risque²⁴. Ce manque d'exploration peut impliquer qu'aucune levée d'insu n'a été observée, ou qu'elle n'était pas importante, tout comme le contraire et que les auteurs omettent volontairement de le décrire pour ne pas décrédibiliser leur résultat.²⁵

Un questionnaire pourrait également être soumis aux participants en fin d'étude afin de déterminer si leurs soupçons étaient avérés et corrélés ces résultats aux mesures d'efficacité relevées.

3. Confrontation à la littérature

La société française d'étude et de traitement de la douleur a publié en 2020 des recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques². Cette revue de la littérature regroupait 131 articles, sans préciser toutefois les articles sélectionnés. Les critères d'inclusion étaient l'existence d'une douleur neuropathique de plus de trois mois, des essais contrôlés randomisés en double aveugle, une durée d'essai supérieure à trois semaines et une population supérieure à dix par groupe. Elle conclut également à un faible niveau de preuve sur la base de la méthode GRADE et place le tramadol en seconde intention, seulement sa sous-forme à libération prolongée jusqu'à 400mg/jour.

Une méta-analyse Cochrane publiée en 2017²⁶ recoupe 6 des 9 essais trouvés dans cette présente revue. L'essai *Ho*¹¹ a été éliminé de l'équipe de recherche pour des raisons méthodologiques : durée des douleurs inférieures à trois mois, design d'étude jugé « artificiel » avec une phase de sélection de patients sensibles à la gabapentine et le recours à des antalgiques de secours à haute dose. L'essai *Kawai et al*¹⁷ ne figure pas car il a été publié en 2023. Contrairement à la première méta-analyse effectuée en 2006 par Cochrane²⁷, cette nouvelle étude ne montre pas d'efficacité du Tramadol sur les douleurs neuropathiques. Le changement majeur est l'évaluation de la douleur selon une baisse de 50% à la valeur de base et non pas l'intensité moyenne de la douleur. Ce choix méthodologique s'appuyait sur le postulat que la réduction de la douleur de moitié est corrélée à la qualité de vie et aux

comorbidités en général. Par ailleurs, les biais ont été évalués selon la première version du ROB contrairement à la présente revue.

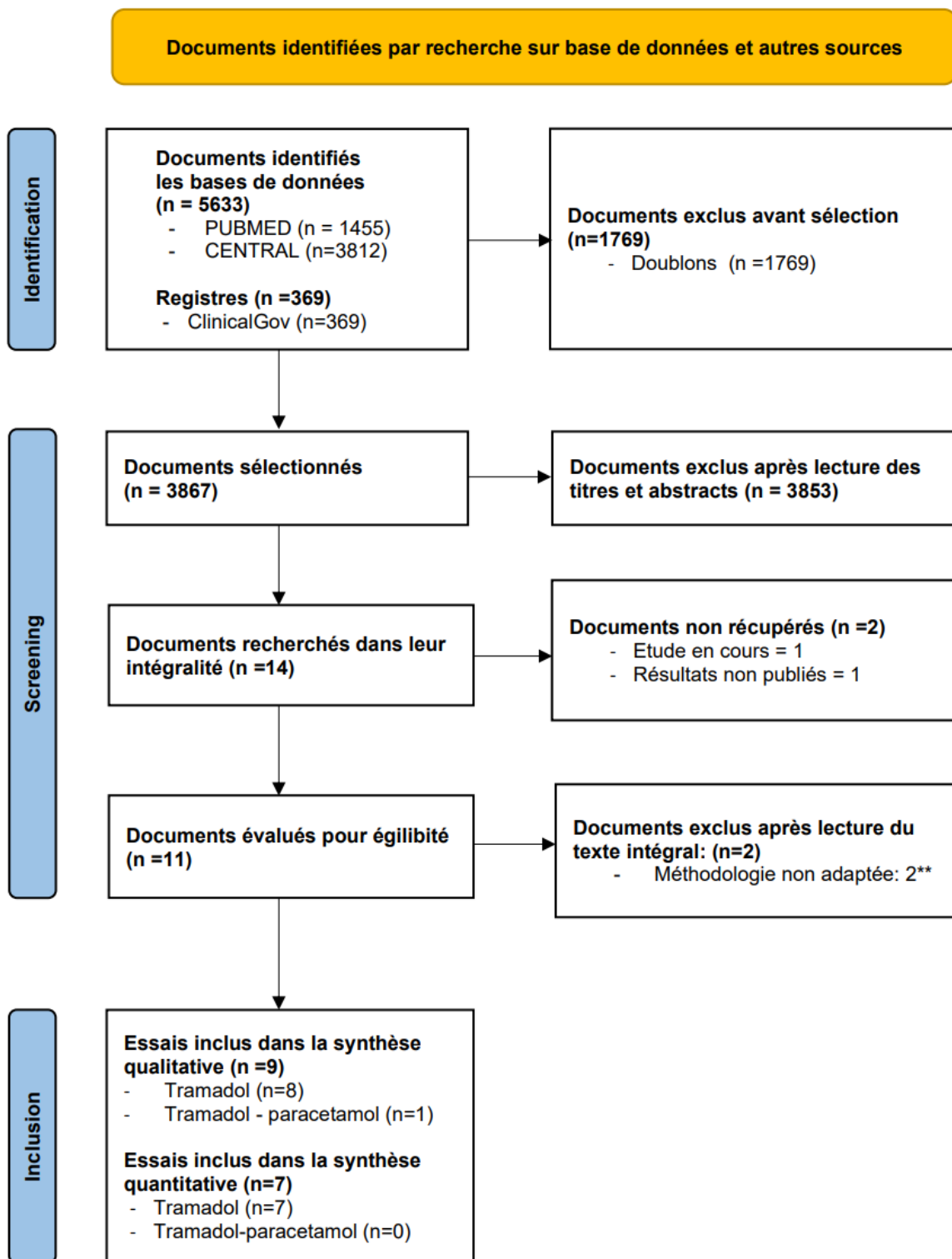
4. Implication pour la pratique et pour la recherche

Le recours au paracétamol comme antalgique de secours était expressément utilisé dans 6 essais^{10,11,13,15,16,18}. Le paracétamol n'a pas de place seule dans le traitement des douleurs neuropathiques, mais son association avec le tramadol potentialise l'effet antalgique. Seule l'étude *Freeman et al*¹⁸ évaluait cette association dans les douleurs neuropathiques dans notre revue, il serait intéressant d'explorer plus amplement cette molécule dans d'autres essais cliniques.

Pour l'heure, il n'y a pas de preuve d'efficacité du Tramadol ou de l'association Tramadol-Paracetamol dans les douleurs neuropathiques, selon la méthode REB ou la méthode GRADE. Les recommandations de la SFETD placent le tramadol en seconde intention dans le traitement de ces douleurs après les antidépresseurs et les antiépileptiques.

En outre, la récurrence du mésusage de plus en plus accru des opiacés tend à en limiter l'utilisation.

Figure 1. Flow Chart



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>

Tableau 1. Caractéristiques des essais

➤ **Tramadol - placebo**

Article	Design	Durée	Population	Effectif n ^{Tramadol} / n ^{Placebo}	Critère de jugement principal	Résultat	p
Arbaiza et al (2002)	Double aveugle Groupes Parallèles	45 jours	Douleurs cancéreuses	36 18/18	Intensité de la douleur à J15, J30, J45 Échelle numérique en 10 points	Réduction de la douleur de 57% dans le groupe Tramadol et de 39% dans le groupe Placebo à J45	p<0,001
Boureau et al (2000)	Double aveugle Groupes parallèles	6 semaines	Douleurs post- zostériennes	127 64/63	Intensité moyenne de la douleur à la 6 ^{ème} semaine EVA	Différence de 9mm sur l'échelle EVA	PP (p = 0,0499) ITT (p = 0,031) IC95 = 0,9-16,9
Harati et al (1998)	Double aveugle Groupes parallèles	6 semaines	Neuropathies diabétiques	131 65/66	Intensité de la douleur à J42 ou au moment du retrait de l'étude Échelle numérique sur 5 points « Pain intensity scale »	Tramadol Moyenne PIS : 1,4 Placebo Moyenne PIS : 2,2	(p<0,001)
Ho et al (2008)	Double aveugle Cross Over	9 semaines	Neuropathies à petites fibres	18	Intensité moyenne de la douleur au cours des 7 derniers jours de chaque période. Échelle numérique sur 10 « Pain intensity score »	Différence estimée -0,97	(p=0,018) IC95 = -1,74 à -0,20
Norrbrink et al (2007)	Double aveugle Groupes parallèles	4 semaines	Douleurs lésions médullaires	35 23/12	Evolution de la douleur entre J1 et J30 sur plusieurs caractéristiques : actuelle, générale, la pire douleur et la dimension émotionnelle de la douleur. Échelle numérique et verbale sur 10 « CR10 »	Différence significative, pas de moyenne présentée. Uniquement les IC	(p<0,05) IC95 = -0,45 à -0,01 IC95 = -0,4 à -0,05 IC95 = -0,51 à -0,12 IC95 = -0,2 à 0,2
Kawai et al (2023)	Période en Open label puis double aveugle Groupes parallèles	3 Mois	Douleurs post- zostériennes	249 83/88	Temps entre la Visite 6 (randomisation) et l'arrêt de l'étude due à absence de réponse au traitement	Taux de survie supérieur à 20% dans le groupe tramadol	p=0,0005 HR 0,353 IC95 = 0,190-0,657
Sindrup et al (1999)	Double aveugle Cross Over	9 semaines	Polyneuropathies diabétiques idiopathiques alcooliques autres	34	Evolution de l'intensité de la douleur spontanée, provoquée et des paresthésies entre J1 et la fin de chaque séquence (4 ^{ème} semaine) Échelle numérique sur 10 points	Différence de 2 points entre les médianes	Douleurs p<0,001 Paresthésies p=0,001
Sindrup et al (2011)	Double aveugle Cross Over	18 semaines	Polyneuropathies diabétiques idiopathiques alcooliques toxique	64	Intensité moyenne de la douleur sur les 3 derniers jours de chaque période Échelle numérique sur 10 points	Différence PP -1,8 et FAS -1,7	p<0,0001

➤ Tramadol paracétamol - placebo

Article	Design	Durée	Population	Nombre n ^{Tramadol- Paracétamol} / n ^{Placebo}	Critère de jugement principal	Résultat	p
Freeman et al (2007)	Double aveugle Groupes parallèles	66 jours	Neuropathie diabétique	313 160/153	Evolution de la moyenne des douleurs de J1 à la dernière semaine. Echelle numérique sur 10	Perte de 2,71 points dans le groupe TP et de 1,83 point dans le groupe placebo	p = 0,001

CR10
EVA
FAS
IC95
ITT
PIS
PP
TP

Échelle de Borg modifié
 Échelle visuelle analogique
 Full Analysis set
 Intervalle de confiance 95%
 Intention de traiter
 Pain Intensity Score
 Per protocole
 Tramadol-Paracétamol

Tableau 2. ROB2 global

Study	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
ARBAIZA	+	X	X	X	+	X
BOUREAU	+	+	-	+	+	-
FREEMAN	+	+	X	+	+	X
HARATI	+	+	X	+	+	X
HO	+	X	+	+	+	X
NORRBRINK	-	X	+	+	-	X
SINDRUP 1999	+	X	+	+	+	X
SINDRUP 2011	+	+	+	+	+	+
KAWAI	+	+	+	+	+	+

Domains:

- D1: Bias arising from the randomization process.
- D2: Bias due to deviations from intended intervention.
- D3: Bias due to missing outcome data.
- D4: Bias in measurement of the outcome.
- D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

- X High
- Some concerns
- + Low

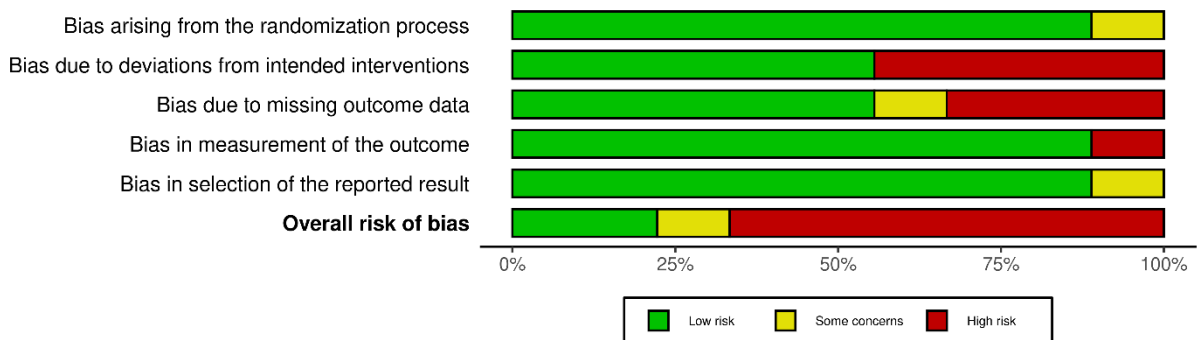
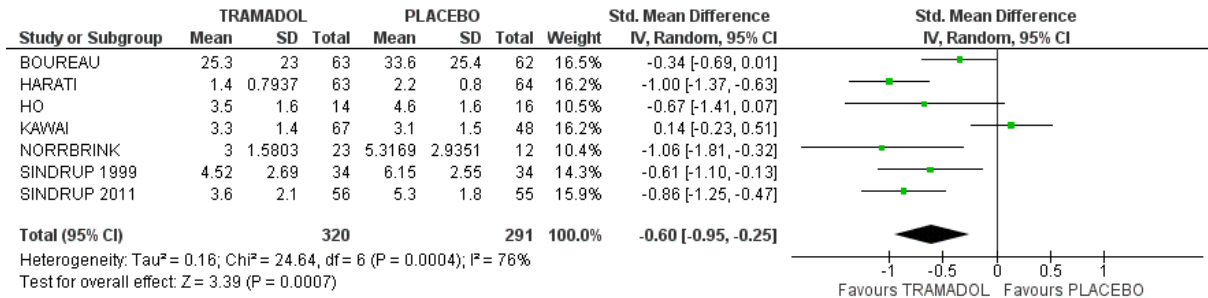
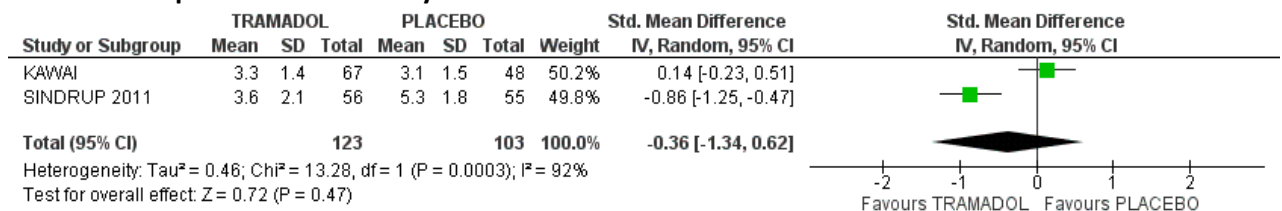


Figure 2. Forest Plot

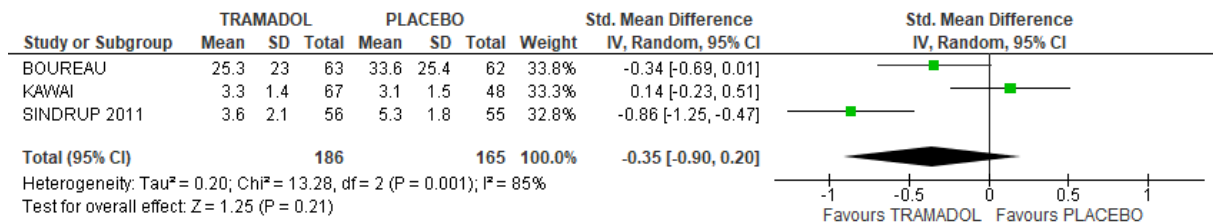
A. Forest plot de la méta-analyse TRAMADOL contre PLACEBO



B. Forest plot de la méta-analyse selon REB Tramadol contre Placebo



C. Forest plot de l'analyse de sensibilité TRAMADOL contre PLACEBO incluant les « Some concerns » du ROB2.



Bibliographie

1. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. févr 2010;11(1):3-21.
2. Moisset X, Bouhassira D, Couturier JA, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Traitements pharmacologiques et non pharmacologiques de la douleur neuropathique : une synthèse des recommandations françaises. Douleur analg. juin 2020;33(2):101-12.
3. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Tramadol with or without paracetamol (acetaminophen) for cancer pain. Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews. 16 mai 2017;2020(2).
4. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Etat des lieux de la consommation des antalgiques opioïdes et leurs usages problématiques; 2019.
5. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments antalgiques contenant du tramadol par voie orale (seul ou en association) - Limitation de la durée maximale de prescription à 12 semaines. 2020.
6. Dhillon S. Tramadol/Paracetamol Fixed-Dose Combination: A Review of its Use in the Management of Moderate to Severe Pain. Clinical Drug Investigation. oct 2010;30(10):711-38.
7. COCHRANE RoB2 Development Group. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 2019.
8. Bousageon R. LE RAISONNEMENT THERAPEUTIQUE DANS LA DEMARCHE EBM. EXERCER. 1 nov 2020;31(167):406-16.
9. Ryan R, Hill S. How to Grade the quality of Evidence [Internet]. Cochrane Consumers and Communication Group; 2016. Disponible sur: <http://cccrg.cochrane.org/author-resources>
10. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. Clinical Drug Investigation. 2007;27(1):75-83.
11. Ho TW, Backonja M, Ma J, Leibensperger H, Froman S, Polydefkis M. Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies. Pain. janv 2009;141(1):19-24.
12. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. Neurology. 1 juin 1998;50(6):1842-6.
13. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain. juill 2003;104(1):323-31.
14. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial. The Clinical Journal of Pain. mars 2009;25(3):177-84.
15. Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, Meier T, Winkel M, Ashworth J, et al. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. European Journal of Pain. juill 2012;16(6):849-59.

16. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial: *Pain*. oct 1999;83(1):85-90.
17. Kawai S, Hasegawa J, Ito H, Fukuuchi Y, Nakano H, Ohtani H, et al. Efficacy and safety of TWICE-DAILY tramadol hydrochloride bilayer SUSTAINED-RELEASE tablets with an immediate release component for postherpetic neuralgia: Results of a Phase III , randomized, DOUBLE-BLIND , PLACEBO-CONTROLLED , TREATMENT-WITHDRAWAL study. *Pain Practice*. mars 2023;23(3):277-89.
18. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Current Medical Research and Opinion*. janv 2007;23(1):147-61.
19. Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, Meier T, Winkel M, Ashworth J, et al. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. *European Journal of Pain*. juill 2012;16(6):849-59.
20. Wojtukiewicz MZ, Politynska B, Skalijski P, Tokajuk P, Wojtukiewicz AM, Honn KV. It is not just the drugs that matter: the nocebo effect. *Cancer Metastasis Rev*. juin 2019;38(1-2):315-26.
21. Mahr A, Golmard C, Pham E, Iordache L, Deville L, Faure P. Types, frequencies, and burden of nonspecific adverse events of drugs: analysis of randomized placebo-controlled clinical trials. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*. juill 2017;26(7):731-41.
22. Savović J, Turner RM, Mawdsley D, Jones HE, Beynon R, Higgins JPT, et al. Association Between Risk-of-Bias Assessments and Results of Randomized Trials in Cochrane Reviews: The ROBES Meta-Epidemiologic Study. *American Journal of Epidemiology*. 1 mai 2018;187(5):1113-22.
23. Hróbjartsson A, Emanuelsson F, Skou Thomsen AS, Hilden J, Brorson S. Bias due to lack of patient blinding in clinical trials. A systematic review of trials randomizing patients to blind and nonblind sub-studies. *Int J Epidemiol*. août 2014;43(4):1272-83.
24. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A. The risk of unblinding was infrequently and incompletely reported in 300 randomized clinical trial publications. *Journal of Clinical Epidemiology*. oct 2014;67(10):1059-69.
25. Bello S, Moustgaard H, Hróbjartsson A. Unreported formal assessment of unblinding occurred in 4 of 10 randomized clinical trials, unreported loss of blinding in 1 of 10 trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. janv 2017;81:42-50.
26. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Neuromuscular Group, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. 15 juin 2017;2017(6).
27. Duehmke RM, Hollingshead J, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006. p. CD003726.pub3.
28. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D. The specific disease burden of neuropathic pain: Results of a French nationwide survey. *Pain*. déc 2011;152(12):2836-43.

ANNEXES

Annexe 1 : Description (Résumé) des études incluses une par une

Annexe 2 : ROB2 détaillé par étude / par critère de jugement

Annexe 3 : Forest plots autres

Annexe 4 : Funnel plot

Annexe 5 : Méthode générique REB et GRADE

Annexe 6 : Article en français et anglais

Annexe 1. Analyse qualitative de chaque étude

Arbaiza et Al 2002

« *Tramadol in the Treatment of Neuropathic Cancer Pain A Double-Blind, Placebo-Controlled Study* »

Description

Il s'agit d'une étude randomisée en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité et la sûreté du tramadol dans les douleurs neuropathiques d'origine cancéreuse. Les douleurs étaient provoquées par le cancer en lui-même ou le traitement anticancéreux.

L'intensité de la douleur devait être de modérée à sévère avec une durée minimale de 3 mois.

Cet essai avait une durée 45 jours et avait lieu dans un institut de cancérologie.

La population étudiée avait en moyenne 50 ans. Elle était composée de 36 patients, dont 2 femmes et 14 hommes. Le type de douleur neuropathique ressentie était une brûlure ou une décharge électrique chez 61% des patients.

Critère de jugement principal

Il était évalué sur 9 paramètres sans ordre hiérarchique.

- Intensité de la douleur sur une échelle en 10 points à J15 J30 J45
- Échelle de Karnofsky à J15 J30 J45
- Fonctionnel : Sommeil, appétit et Activité de la vie quotidienne (ADL) à J15 J30 J45
- Échelle de la dépression Zung à J45
- Échelle d'anxiété Beck à J45
- Neurophysiologique : Potentiels évoqués à J45
- Réduction de l'utilisation des antalgiques antiépileptiques : pas d'information sur le mode d'évaluation

Résultat

1. Intensité de la douleur :

Réduction de 57% dans le groupe Tramadol et de 39% dans le groupe placebo à J45

Différence significative Test de Mann Whitney U $p < 0,001$ (tramadol)

Passant de 4 points sur l'échelle numérique placebo et à 3 sur échelle numérique tramadol : pas pertinent cliniquement

2. Réduction de l'utilisation d'antalgiques antiépileptiques : Test non précisé : diminution dans le groupe Tramadol avec différence significative entre les deux groupes $p < 0,05$

3. Échelle de Karnosky : amélioration de 10,16 points dans le groupe tramadol et de 6,95 points dans le groupe placebo avec une différence significative Test de Mann Whitney $p < 0,001$ (tramadol) à J45
4. Activité de la vie quotidienne (ADL, échelle d'autonomie) : Test de Chi2 $p = 0,018$ J15, 0,046 à J30 et 0,008 à J45 donc inférieur à 0,05. Pourcentages de patients avec changement de l'ADL (comparé à l'état avant le début des douleurs) 89% à J0 et de 31% à J45
5. Qualité du sommeil : Diminution des troubles du sommeil dans le groupe tramadol passant de 89% à 23% à J45, 33% à J30, 44% à J15. Test X² uniquement significatif à J45 avec $p = 0,028$, il est non significatif à J15 et J30.
6. Appétit : Réduction de l'appétit dans les deux groupes, avec une plus grande proportion dans le groupe placebo à J45, mais aucun chiffre. Test X² pas de chiffres.
7. Échelle de dépression Zung : Pas de différence entre les deux groupes Test X² pas de chiffres
8. Échelle d'anxiété Beck : Pas de différence entre les deux groupes, X² pas de chiffres
9. Test neurophysiologique : pas de différence entre les deux groupes, X² pas de chiffres

Risque de biais ROB2

« Haut risque de biais »

Survenue d'effets indésirables de façon importante et déséquilibrée entre les groupes (67% dans le groupe tramadol et 22% dans le groupe placebo) pouvant lever l'aveugle. En outre, il n'y avait pas d'analyse en ITT pour corriger ce biais.

Il y avait également un manque de donnée sur 30% de l'effectif total et pas d'analyse de sensibilité pour corriger ce biais. Les raisons invoquées étaient imputables à la molécule, aux effets indésirables ou manque d'efficacité et pouvaient biaiser le résultat.

La mesure du critère de jugement principal était une auto-évaluation, ce qui pouvait donner un résultat biaisé compte tenu de la probable levée de l'aveugle.

Conclusion

Selon les auteurs, le tramadol est efficace pour réduire la douleur, réduire l'utilisation d'antiépileptiques, améliorer l'échelle de Karnofsky, l'appétit, le sommeil (seulement à J45) et les activités de la vie quotidienne.

Néanmoins, la pertinence clinique dans la réduction de la douleur est discutable car la différence sur l'échelle de l'EVA entre les groupes tramadol et placebo n'est que d'un point.

Boureau et Al 2000

« *Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial* »

Description

Il s'agit d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo évaluant l'efficacité et la sécurité du tramadol sur les douleurs neuropathiques post-zostériennes.

L'essai avait une durée de 6 semaines et se déroulait dans des cabinets de médecine générale.

La population étudiée avait en moyenne 66 ans et était composée de 127 patients, dont 35 hommes et 92 femmes. Les douleurs existaient en moyenne depuis 6 mois. Les types de douleurs neuropathiques étaient les dysesthésies 64%, l'allodynie 51% et l'hyperalgésie 48%.

Critère de jugement principal

Intensité de la douleur à la 6ème semaine selon l'EVA

Critère de jugement secondaire

Intensité de la douleur à la 6ème semaine selon le VRS (échelle en 5 points)

Pourcentage d'amélioration de la douleur exprimé chaque semaine

Qualité de vie selon l'échelle de Nottingham à J1 et J43

Dose totale de PARACÉTAMOL utilisée

Résultat

Moyenne de la douleur diminue dans les deux groupes, Tramadol 21 mm à J43 et 30mm à J43 Placebo avec une différence significative entre eux (Population per protocole p 0,0499) (Population ITT p 0,031)

Différence de 9mm sur l'échelle EVA IC 95% (0,9 ;16,9)

Risque de biais ROB2

« *Some concerns* »

Il y a un manque de données sur 16 patients : 11 dans le groupe tramadol et 5 dans le groupe placebo. Il n'y avait pas de méthode valable pour corriger ce biais, seulement une méthode Last Observation Carried Forward.

Les raisons énoncées étaient des déviations au protocole : absent à la visite de contrôle, prise de traitement concomitant. Pour 8% des patients, les raisons étaient liées à la molécule active.

Conclusion

Selon les auteurs, il existe une efficacité du tramadol 100mg LP sur les douleurs zostériennes au bout de 6 semaines de traitement. Néanmoins la pertinence clinique est discutable car la différence sur l'échelle EVA n'est que d'un point entre le groupe tramadol et le groupe placebo.

Freeman 2007

« *Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association tramadol-paracétamol sur les neuropathies diabétiques. C'est un essai randomisé en double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 66 jours. Les patients inclus avaient une Hb1Ac inférieure à 10% sur les trois derniers mois et devaient souffrir de neuropathie depuis au moins trois mois.

Cette étude comptait 313 patients, dont 184 hommes et 128 femmes avec un âge moyen de 55 ans. En moyenne, la neuropathie évoluait depuis trois ans et demi.

Le paracétamol était utilisé comme antalgique de secours tandis que les antidépresseurs ISRS (sauf la duloxetine et la venlafaxine) étaient autorisés s'ils figuraient dans le traitement de base.

La dose moyenne utilisée de tramadol-paracétamol était de 158/1368 mg/jour.

Critère de jugement principal

Evolution de la moyenne des douleurs quotidiennes enregistrées dans le système IVR (Interactive voice response) de J1 à la dernière semaine.

IVR : Douleur quotidienne cotée de 0 à 10

Critère de jugement secondaire

Evolution des valeurs moyennes des critères de J1 à la dernière semaine :

- EVA
- Échelle BPI : Échelle brève de la douleur
- Échelle SF MPQ : Échelle de la douleur avec description de la douleur et cotation émotionnelle
- Échelle POMS : Échelle d'humeur
- Échelle SF 36 : Échelle générique pour la qualité de vie

Résultat

Moyenne et Écart type pour la douleur à J0 : 7.13 ± 1.407 (Groupe Tramadol-Paracetamol) et 7.12 ± 1.341 (Groupe PLACEBO)

Perte de 2,71 points dans le groupe TP (4,42) et de 1,83 point (5,29) dans le groupe placebo lors de la dernière semaine.

Différence significative entre les groupes $p = 0,001$

Risque de biais

Haut risque de biais

Il a d'importantes données manquantes dans chaque groupe : perte de 20% des effectifs dans le groupe tramadol-paracétamol et de 30% dans le groupe placebo. En outre, il n'y a pas de méthode d'analyse pour corriger ce biais, une analyse *Last Observation Carried Forward* a été effectuée mais jugée non suffisante.

Les raisons invoquées pour ces données manquantes sont liées à la molécule : manque d'efficacité (5% dans le groupe tramadol-paracétamol et 15% dans le groupe placebo) et survenue d'effets indésirables (8% dans le groupe tramadol-paracétamol contre 6% dans le groupe placebo).

Conclusion

Selon les auteurs, il existe une efficacité de l'association tramadol-paracétamol dans les neuropathies diabétiques. Néanmoins, la pertinence clinique est discutable car la différence de point entre les deux groupes est seulement de 0,88.

Harati et al 1998

« *Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité du tramadol sur les neuropathies diabétiques. C'est un essai randomisé en double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 42 jours. Les patients inclus avaient une Hb1Ac inférieure à 14% sur les trois derniers mois et devaient souffrir de neuropathie depuis au moins trois mois.

Cette étude comptait 131 patients, dont 78 hommes et 53 femmes avec un âge moyen de 59 ans.

Aucun antalgique concomitant n'était autorisé.

Critère de jugement principal

Intensité de la douleur à J42 ou au moment du retrait de l'étude selon le « Pain Intensity Scale » (cotation de la douleur lors des dernières 48 heures selon une échelle numérique en 5 points).

Critère de jugement secondaire

Échelle d'amélioration de la douleur à J14, J28 et J42

Échelle MOS : activités de la vie quotidienne et caractéristiques du sommeil à la fin du wash-out et à la visite finale

Résultat

Douleur moyenne à J0 groupe Tramadol groupe placebo similaire: 2,5

Douleur moyenne à J42 ou au retrait de l'étude : Groupe Tramadol 1,4, Groupe Placebo 2,2

Différence significative entre les deux groupes $p < 0,001$

Risque de biais

Haut risque de biais

Il y a une probable levée de l'insu due à la survenue d'effets indésirables qui était dix fois plus fréquente dans le groupe tramadol.

Il y a d'importantes données manquantes : 37% de l'effectif total est sorti de l'étude et aucune analyse de sensibilité n'a été effectuée pour corriger ce biais. Les raisons invoquées étaient imputables à la molécule : manque d'efficacité ou effets indésirables, et ce, de manière déséquilibrée entre les deux groupes.

L'intensité de la douleur étant évaluée par le patient lui-même, elle a pu être biaisée par la connaissance du traitement reçu.

Conclusion

Selon les auteurs, le tramadol est efficace pour soulager la douleur de neuropathie diabétique. Néanmoins, la pertinence clinique est discutable car la différence de points est seulement de 0,8 entre les deux groupes.

Ho et al 2008

« *Efficient assessment of neuropathic pain drugs in patients with small fiber sensory neuropathies* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité du tramadol sur les neuropathies à petites fibres. C'est un essai randomisé en cross-over, contre placebo actif, d'une durée de 9 semaines. Les patients inclus étaient répondeurs à la gabapentine et devaient souffrir de neuropathie depuis au moins deux mois.

Cette étude comptait 18 patients, dont 10 hommes et 8 femmes avec un âge moyen de 59 ans.

Le paracétamol et la gabapentine étaient utilisés comme antalgique de secours tandis que les autres classes d'antalgique étaient autorisées s'ils figuraient dans le traitement de base.

L'essai s'est déroulé en 3 étapes : une période de validation de la réponse à la gabapentine à la dose habituelle avec un placebo actif. Puis, une période d'arrêt de la gabapentine et de prise d'un placebo actif et inactif pour enregistrer le score de la douleur. Seuls les patients ayant dégradé leur score de la douleur de 30% ou supérieur à 3 sur le PIS (« Pain Intensity Score ») étaient autorisés à poursuivre l'étude.

Le cross-over comprenait six séquences d'une durée de deux semaines suivie chacune d'une semaine de wash out.

Critère de jugement principal

Moyenne de l'intensité de la douleur au coucher au cours des 7 derniers jours de chaque période.

L'intensité de la douleur était évaluée sur une échelle numérique sur 10 « Pain intensity score »

Critère de jugement secondaire

Échelle de changement global : PGIC « Patient Impression of Change » sur 7 points. Evolution entre le début et la fin de chaque période.

Échelle de sommeil sur une échelle en 11 points.

Somation temporelle évaluée par stimulation via un microfilament. La douleur était enregistrée au bout de la 10^{ème} stimulation et cotée sur une échelle en 11 points.

Sécurité : évaluation et caractérisation des effets secondaires : examen physique, constantes et examens biologiques.

Résultat

Le tramadol ($p=0,018$) montre une baisse des scores de la douleur comparativement au placebo actif

Différence estimée : -0,97 pour le tramadol avec IC 95% [-1,74 ; -0,20]

Il n'y a pas de différence entre la gabapentine et le tramadol sur les scores moyens de la douleur.

Risque de biais

Haut risque de biais

Les effets indésirables étaient fréquents, mais équilibrés entre les trois bras (tramadol, gabapentine et la diphenhydramine), l'insu était conservé. Le haut risque de biais concerne l'absence d'analyse en Intention de traiter dans une étude qui contient déjà un très faible échantillon de 18 patients avec 3 retraits de consentement qui ne sont pas clairement pris dans l'analyse (16% de l'effectif).

Conclusion

Selon les auteurs, il existe une amélioration des douleurs neuropathiques à petites fibres avec le tramadol. Néanmoins, la pertinence clinique est discutable car la différence de points est seulement de 0,97 entre les deux groupes.

Kawai et al 2023

« *Efficacy and safety of twice-daily tramadol hydrochloride bilayer sustained-release tablets with an immediate release component for postherpetic neuralgia: Results of a Phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, treatment-withdrawal study* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité du tramadol sur les douleurs zostériennes. C'est un essai randomisé avec une période en open label suivie d'un double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 3 mois. Les patients inclus devaient souffrir de neuropathie depuis au moins trois mois.

Cette étude comptait 249 patients, dont 58,6% d'hommes et 41,4% de femmes avec un âge moyen de 70 ans. La neuropathie évoluait depuis plus de deux ans pour 44% des patients et moins de un an pour 33% d'entre eux.

L'utilisation concomitante d'antalgiques était autorisée, on note que 64% de l'effectif était sous pregabaline, 28% sous antidépresseurs, 23% sous neurotropine et 48% sous AINS.

L'essai s'est déroulé en deux périodes : un open label correspondant à une titration de tramadol sur un mois.

Puis un double aveugle pendant un mois : un groupe était invité à poursuivre le tramadol à la même dose et l'autre recevait le placebo.

Ensuite, tous les traitements étaient stoppés pendant deux semaines.

La dose de tramadol allait de 100 à 400mg/jour

Une évaluation était réalisée par le patient de façon quotidienne.

Une seconde évaluation était réalisée par l'équipe de recherche toutes les semaines.

Critère de jugement principal

Temps entre la Visite 6 (randomisation) et l'arrêt de l'étude dû à une absence de réponse au traitement (correspondant à 2 jours consécutifs ou l'EVA augmente de 2 points comparativement à l'EVA de la visite 6 OU par simple demande du patient)

Critère de jugement secondaire

Cumulative retention rate pendant le double aveugle

Proportion de patients chez qui l'antalgie était insuffisante pendant le double aveugle

Les scores EVA moyen sur les trois jours précédant chaque visite

Le score SF36 (échelle d'évaluation de la santé physique et mentale) à la visite 1, 6 et 10.

La satisfaction des patients à la fin de l'open label et à la fin du double aveugle

Résultat

Sur la courbe de Kaplan Meier, le taux de survie était plus important dans le groupe tramadol (taux de survie supérieur à 20%) que dans le groupe placebo. (log rank $p=0,0005$).

Le hazard ratio était de 0,353 IC95[0,190 ;0,657]

Cela signifie qu'avec le Tramadol le risque de stopper le traitement à cause d'une inefficacité est réduit au tiers par rapport au placebo.

Risque de biais

Bas risque de biais

Conclusion

Selon les auteurs, le tramadol à libération prolongée deux fois par jour est efficace pour réduire des douleurs zostériennes.

La valeur du NRS diminue de 2,7 points pendant la phase d'open label, une diminution qui se maintient pendant la phase de double aveugle dans le groupe tramadol.

Dans le groupe Placebo, la valeur du NRS ne tend pas à augmenter comme on pourrait s'y attendre, cela est dû au design particulier de l'étude qui a déjà exclu ces patients avant la phase en double aveugle.

Les trois quarts de la population a rencontré des effets indésirables pendant la phase en open label. Les effets les plus fréquemment rencontrés sont la constipation, les nausées, la somnolence, les sensations de vertige, tous caractéristiques du tramadol. Les antiémétiques et laxatifs étaient interdits dans l'étude alors qu'en pratique ils sont facilement prescrits pour maintenir l'adhérence au traitement.

Un questionnaire a été soumis aux patients en fin d'étude afin d'évaluer le risque de dépendance au tramadol. La majorité des patients ne rapportaient pas ou peu de symptômes de dépendance.

Deux autres études japonaises auraient des résultats similaires sur le tramadol à libération immédiate et le tramadol à libération modifiée, mais elles sont uniquement disponibles en japonais.

Cette étude montre certaines limitations, notamment avec la durée de l'étude courte dans une pathologie qui peut se chroniciser pendant plusieurs mois.

Le design de l'étude exclut les patients qui dégradent leur NRS avant la période en double aveugle, ce qui revient à exclure des patients potentiellement plus douloureux. Cela pourrait atténuer la différence du NRS entre les deux groupes et donc favoriser le placebo.

Les antalgiques reconnus pour être efficaces dans les douleurs neuropathiques tels que la pregabaline ou les antidépresseurs étaient largement autorisés pendant l'étude, ce qui peut diminuer l'impact réel du tramadol dans la réduction des douleurs.

Pour finir, l'essai est sponsorisé par un laboratoire nippon, des employés du laboratoire ont participé à l'étude et enfin les chercheurs ont reçu des subventions du laboratoire.

Norrbrink 2007

« *Tramadol in Neuropathic Pain After Spinal Cord Injury A Randomized, Double-blind, Placebo controlled Trial* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association tramadol sur les lésions médullaires. C'est un essai randomisé en double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 4 semaines. Les patients inclus devaient souffrir de neuropathie depuis au moins douze mois.

Cette étude comptait 35 patients, dont 28 hommes et 7 femmes avec un âge moyen de 51 ans. L'étude comportait une proportion équilibrée de tétras et de paraplégie.

Tous les antalgiques concomitants étaient autorisés s'ils figuraient dans le traitement de base et à dose stable.

Critère de jugement principal

Evolution de la douleur sur l'échelle CR10, le Pain matcher et un journal quotidien entre J1 et J30 avec quatre types de douleur : actuelle, générale, pire douleur et la dimension émotionnelle de la douleur.

La définition du critère de jugement principal est imprécise. L'échelle *Global impression of change PGIC* apparait dans la partie résultat avec les critères principaux, mais n'est pas présentée comme telle dans la partie méthode.

Critère de jugement secondaire

Différence mesurée en J1 et J30 :

- Échelle multidimensionnelle de la douleur : échelle psychosociale
- Dépression avec Échelle HAD
- Qualité du sommeil sur questionnaire en 10 points
- Global impression of change PGIC (apparaît dans la partie résultat dans les critères principaux)
- Douleur à la stimulation électrique

Résultat

Cotation de la douleur actuelle, de la douleur générale et de la pire douleur est significativement différente entre les deux groupes ($P < 0,05$)

Groupe tramadol

Douleur actuelle : J1 3 et 3 J30

Douleur générale : J1 4 J30 3

Douleur pire : J1 7 J30 5

Emotion : J1 5 J30 4

Groupe Placebo :

Douleur actuelle : J1 5 et 5,5 J30

Douleur générale : J1 7 et J30 6,5

Douleur pire : J1 9 et J30 8

Emotion : J1 7 et J30 6,5

Différence statistiquement significative ($p < 0,05$).

La douleur quotidienne était notée sur un journal : la moyenne était de 4,5 au début de l'étude et de 3,5 à la fin de l'étude. (Groupe tramadol). Pour le groupe Placebo la douleur moyenne était de 6 au début de l'étude et de 5,75 à la fin. Il n'y a pas d'indication sur la significativité statistique.

Risque de biais

Haut risque de biais

La randomisation ne précise pas si la méthode est centralisée ou informatisée. Il existe un déséquilibre entre les groupes notamment sur des critères semblant pronostiques tels que le sexe (19 des 28 hommes de l'étude dans le groupe tramadol) ou l'utilisation concomitante d'autres antalgiques (groupe tramadol 61% VS 50% dans le groupe placebo).

Il a une probable levée de l'insu due aux effets indésirables très fréquents et déséquilibrés entre les deux groupes : 91% dans le groupe tramadol et 58% dans le groupe placebo. L'utilisation de l'ITT modifié ne permet pas de contrebalancer ce biais.

Il y a un biais dû à la gestion des données manquantes, 12 patients randomisés pour lesquels il manque des données et pas d'analyse de sensibilité valable pour corriger ce biais. Les données absentes ont été remplacées par la méthode *Last Observation carried forward* qui est insuffisante selon le ROB2. Les raisons invoquées sont quasiment toutes imputables à la molécule active : effets indésirables (une sortie d'étude pour fracture de côtes).

Il y a un biais concernant la mesure du critère de jugement principal : la douleur est évaluée par le patient lui-même qui, en raison de la levée d'aveugle certaine, a pu voir son jugement influencé.

Il y a un biais concernant la présentation des résultats, en effet, le ou les critères de jugement sont présentés sans déterminer celui qui est principal et dans la partie résultat le *primary outcome* semble être finalement double : douleur quotidienne sur le CR10 et l'amélioration globale sur le PGIC.

Conclusion

Selon les auteurs, le tramadol montre une amélioration des douleurs sur les lésions médullaires. Néanmoins, la pertinence clinique est discutable car l'évaluation de la douleur est multidimensionnelle et difficile à interpréter.

Sindrup et al 1999

« *Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité de l'association tramadol sur les polyneuropathies de diverses étiologies (diabétiques, idiopathiques, alcooliques). C'est un essai randomisé en cross-over, double aveugle contre placebo, unicentrique, d'une durée de 9 semaines. Les patients devaient souffrir de neuropathie depuis au moins six mois.

L'étiologie de ces douleurs était majoritairement le diabète (15 patients), puis idiopathiques pour 10 patients, puis l'alcool, les drogues, les gammopathies, le myxoédème et le lupus.

Cette étude comptait 45 patients avec un âge moyen de 58 ans. En moyenne, la neuropathie évoluait depuis un an et demi.

Le paracétamol était utilisé comme antalgique de secours tandis que les antalgiques à visée neuropathique étaient stoppés une semaine avant.

Les deux séquences de 4 semaines étaient entrecoupées d'une semaine de *wash-out*.

Critère de jugement principal

Evolution de l'intensité de la douleur, des paresthésies et de la douleur provoquée sur une échelle numérique en 10 points quotidienne entre J1 et la fin de chaque séquence (semaine 4).

Critère de jugement secondaire

Quantité de paracétamol utilisée par jour

Intensité et persistance de la douleur provoquée par stimulus électrique (brosse à dents) à la fin de chaque séquence

Préférence du patient pour la période où il a ressenti le moins de douleurs et d'effets indésirables.

Résultat

Pour la douleur spontanée et la douleur provoquée, la cotation de la douleur était moins importante à S4 dans le groupe tramadol que dans le groupe placebo. Les résultats sont statistiquement significatifs.

Médiane à 6 à J1 pour la douleur qui passe à 4 pour le tramadol et reste à 6 pour le placebo ($p < 0,001$)

Médiane à 5 à J1 pour la douleur provoquée, passant à 3 pour le groupe tramadol et restant à 5 pour le groupe placebo ($p < 0,001$)

Pour les paresthésies : médiane à 6 à J1 passant à 6 pour le groupe placebo et 4 pour le groupe tramadol ($p = 0,001$)

Risque de biais

Haut risque de biais

Il existe un grand nombre d'effets indésirables, déséquilibrés dans les deux bras. Il y a donc une probable levée de l'aveugle. En outre, l'analyse en per protocole ne permet pas de corriger ce biais.

Il y a une grande perte de données, il reste 75% de l'effectif pour l'analyse finale, soit 25% de données manquantes.

Il y a une méthode *Last Observation Carried Forward* qui est réalisée, mais insuffisante pour corriger ce biais. Les raisons invoquées sont liées à la molécule : la survenue d'effets indésirables.

La mesure du critère de jugement principal est biaisée car réalisée par les patients eux-mêmes qui ne sont probablement plus en aveugle.

Conclusion

Selon les auteurs, il existe une efficacité du tramadol sur les douleurs spontanées et provoquées, ainsi que sur les paresthésies dues à des polyneuropathies d'origine diverses.

Sindrup et al 2011

« *Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy* »

Description

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité du composant GRT 9906 sur les polyneuropathies d'origine diverse en comparaison avec le tramadol. Le composant GRT9906 est un agoniste des récepteurs μ -opioïdes et un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

C'est un essai randomisé en cross-over, double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 18 semaines. Les patients inclus devaient souffrir de neuropathie depuis au moins six mois. L'étiologie des neuropathies était majoritairement le diabète (31 patients) ou idiopathiques (28 patients) suivies par l'alcool et la drogue.

Cette étude comptait 64 patients, dont 44 hommes et 20 femmes avec un âge moyen de 58 ans.

Le paracétamol était utilisé comme antalgique de secours tandis que les autres classes d'antalgiques étaient stoppées une semaine avant l'étude.

Les six séquences duraient 6 semaines et étaient entrecoupées d'une semaine de *wash-out*.

Critère de jugement principal

Intensité moyenne de la douleur sur les 3 derniers jours de chaque période comparant le GRT contre placebo, et le Tramadol contre Placebo, sur une échelle numérique en 10 points.

Critère de jugement secondaire

Intensité moyenne de la douleur à J1 puis semaine 1, 2 et 3 de chaque séquence.

Inventaire des douleurs neuropathiques à J1 puis à la fin de chaque séquence.

Douleur provoquée par stimulus électrique (brosse à dents) à J1 puis à la fin de chaque séquence.

Échelle de dépression à J1 puis à la fin de chaque séquence.

Qualité du sommeil à J1 puis à la fin de chaque séquence.

Global impression of change à la fin de chaque période.

Évaluation globale du traitement par le patient et l'investigateur sur une échelle en 5 points à la fin de chaque période.

Dose quotidienne de paracétamol utilisée.

Résultat

Diminution de la douleur dans les groupes tramadol et GRT

Groupe Tramadol : FAS -2,3 PP -2,3

Groupe GRT FAS -2,4 PP -2,5

Groupe Placebo FAS -0,7 PP -0,7

FAS correspond à *Full Analysis Set* : tous les patients ayant reçu au moins une dose de traitement et au moins un enregistrement de la douleur.

Différences significatives avec le placebo

Tramadol PP -1,8 FAS - 1,7

GRT PP -1,6 FAS -1,6

$p < 0,0001$

Risque de biais

Haut risque de biais

Sur 64 patients randomisés uniquement 56 patients étaient présents dans l'analyse, il y avait une analyse per protocole et une analyse avec le « *full analysis set* », mais qui ne correspond pas à une ITT modifiée. Cela a eu un impact sur le résultat final car il n'y a eu que 73% de l'effectif dans l'analyse.

La gestion des données manquantes n'est pas corrigée par une analyse de sensibilité. Il y a une stratégie pour gérer ces données, mais aucun résultat n'est présenté. Néanmoins, les raisons invoquées sont autant liées à la molécule, qu'indépendantes (10 retraits pour effets indésirables, 8 pour retrait de consentement et 3 pour non-respect du protocole). Le risque de biais est donc modéré.

Conclusion

Selon les auteurs, il existait une efficacité du tramadol sur les polyneuropathies de diverses étiologies.

Annexe 2 : ROB2 détaillé par étude

BOUREAU – ROB2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response
1.1 Was the allocation sequence random?	"Patients randomly assigned to one of the two parallel treatment groups in accordance with a computer-generated four-block centralized randomization list received either tramadol hydrochloride tablets (100 mg) or placebo tablets. Both treatments were identical with regard to appearance." Pas d'enveloppes scellées, certes, mais la randomisation est centralisée par ordinateur.	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Il y a plus de femmes dans le groupe placebo, mais à mettre sur le compte du hasard car l'échantillon de patients est très petit.	<u>PN</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non, il y a autant d'E.I relevés dans chacun des groupes <i>"No notable difference was found between groups either in the percentage of patients having reported at least one TAAE (29.7% (n /4 64) in the tramadol group and 31.8% (n /4 63) in the placebo group) or in the total number of TAAE reported (31 TAAE in the tramadol group and 28 TAAE in the placebo group)."</i> Et ce sont les mêmes E.I dans les deux groupes: nausées / constipation... L'intensité de ces effets indésirables est similaire dans les deux groupes, variant entre faible et moyenne. Il y a 3 E.I sévères mais il n'est pas précisé dans quel groupe. Non intervenants sont toujours en insu	<u>PN</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		<u>PN</u>
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Il y a 127 patients randomisés et 125 patients dans l'analyse finale qualifiée "en ITT". Ces 2 participants ont été exclus car ils n'ont pas de valeur de l'EVA sur les 13 derniers jours. Mais seulement 2 participants sur 127 et un dans chaque groupe... c'est de l'ITT modifié.	<u>Y</u>
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	<ul style="list-style-type: none"> “Two patients (one in each treatment group) who had no VAS measurement over the 13 days before the end visit were excluded from the efficacy analyses” <p>= Deux patients exclus des analyses par manque de données sur les 13 derniers jours. Un dans chaque groupe.</p> <ul style="list-style-type: none"> “Sixteen patients (11 in the tramadol group and five in the placebo group) prematurely discontinued the study, eight of them before the 22nd day of treatment and the other eight between the 22nd day and the 43rd day of treatment. Among patients who prematurely discontinued the study, only six patients (five in the tramadol group and one in the placebo group) were excluded from the main efficacy analysis because of premature discontinuation before day 13 (major protocol deviation).” <p>16 patients ne sont pas allés au bout de l'étude. 11 dans le groupe TRAMADOL et 1 dans le groupe PLACEBO</p>	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	<p>“Missing data on VAS and VRS over the 6th week were replaced by data available from the last seven observations before the final visit (or the visit before premature discontinuation), not including more than 13 days before the end visit”</p> <p>Remplacement des données manquantes (EVA et Echelle en 5 points) à partir de la 6ème semaine par les 7 dernières valeurs observées, sans dépasser 13 observations.</p> <p>= Non pas d'analyse de sensibilité, c'est une méthode “last observation carried forward” qui ne corrige pas le biais</p>	PN
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	<p>16 patients sont sortis dont 11 dans le groupe tramadol et 5 dans le groupe placebo.</p> <p>Dans les 11 du groupe tramadol : 6 sont sortis pour EFFETS indésirables et 5 pour une déviation au protocole (pas lié à l'outcome)</p>	NI
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<p>Dans les 5 du groupe placebo : 1 patient est sorti pour déviation majeure au protocole. Pour les 4 autres, on n'a pas d'explication.</p> <p>Il n'y a pas de raisons formellement liées à l'efficacité de la molécule...mais ce n'est pas précisé...</p>	PN
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<p>“ The main efficacy criterion was the average intensity of spontaneous pain over the 6th week, measured daily on the VAS.”</p> <p>“Patients rated the intensity of spontaneous pain over the past 24 h on a 100-mm VAS and on a 5-point verbal rating scale (none, mild, moderate, severe, and extremely severe) (VRS).”</p> <p>Échelle EVA est le critère de jugement principal</p>	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<p>Assessors sont les patients eux-mêmes qui notent leur douleur tous les jours</p> <p>Qui sont en aveugles</p>	<u>N</u>
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	<p>No information</p> <p>Je n'ai pas trouvé le protocole de la recherche</p> <p>Mais la méthode est respectée</p>	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	<p>Non ,</p> <p>l'EVA est utilisée pour le critère de jugement principal et elle est présentée dans les résultats finaux</p>	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

OVERALL RISK OF BIAS	SOME CONCERNS
-----------------------------	----------------------

ARBAIZA - ROB2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Oui randomisée via un ordinateur Attribution par paire	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Groupes sont homogènes	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Les E.I sont similaires dans les deux groupes. On note cependant que 3 personnes du groupe tramadol ont présenté des vomissements sévères, ce qui peut corrompre l'aveugle. L'effectif est de petite taille (18 patients dans chaque bras), donc l'insu a pu être levé	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	OUI	<u>PY</u>
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	OUI car effets indésirables provoquent potentiellement une levée de l'aveugle	PY
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Non 3 personnes avec des vomissements sévères dans le groupe tramadol	N
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non, il n'est pas décrit d'analyse en ITT On ne note pas de perdus de vue jusqu'à J30. Ils interviennent entre J30 et J45	PN
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Oui car il y a 17% des patients exclus de l'analyse dans le groupe tramadol à J45	Y
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	11 patients avec manque de données sur un total de 36 patients à J45 Soit 30% de l'effectif manquant à J45 Mais à J30, le total est conservé	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Pas d'analyse de sensibilité	N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Oui car 8 patients sortis par manque d'efficacité (dans le groupe PLACEBO) et 2 dans le groupe TRAMADOL. Sur un total de 36 patients.	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Egalement, les effect indésirables sont responsables d'un manque de données sur 3 patients dans le groupe tramadol et d'aucuns dans le groupe placebo. Les raisons sont déséquilibrées et liées à l'état de santé des patients.	PY
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Le critère de jugement est multiple, il n'y a pas de critère principal défini. En tout il y a 7 paramètres: Échelle numérique, Échelle de Karnofsky, Échelle ADL, l'échelle de dépression, Échelle d'anxiété, Potentiels évoqués sensitifs, réduction de l'utilisation d'antiépileptique.	N
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Oui car assessors sont les patients eux-mêmes et qu'il y a potentiellement une levée de l'aveugle en raison de la sévérité des effets indésirables dans le groupe tramadol	PY
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	OUI car on évalue un critère subjectif: la douleur	Y
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	OUI	Y
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Pas de plan pré spécifié, mais une méthodologie respectée	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	L'efficacité est évaluée sur 7 échelles différentes et tous les résultats sont bien présentés	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Certains résultats chiffrés manquent, notamment pour l'échelle de dépression, de l'anxiété et des tests neurophysiologiques. Il est juste indiqué qu'il n'y a pas de différence. Idem pour l'appétit.	PN
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	HIGH RISK
--------------------------------	-----------

FREEMAN – ROB 2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomisation centralisée, avec bloc de permutation On ne sait pas de quelle manière la randomisation a été effectuée: on suppose que c'est par ordinateur	<u>PY</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Traitements sont d'apparence identique	<u>PY</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Plus de DT1 dans groupe placebo que dans groupe actif, mais ils représentent moins de 10% de l'effectif, donc je ne considère que cela ne rend pas la randomisation caduque.	PN
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	"The leading reasons for discontinuation in the tramadol/APAP and placebo groups were adverse event (8.1% vs. 6.5%)" Les E.I sont similaires dans les deux groupes La proportion d'E.I pouvant lever l'insu est assez proche dans les deux groupes. Egalement dans leur sévérité, dans chaque groupe 5 dans le groupe tramadol et 4 dans le groupe placebo.	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		<u>PN</u>
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4. If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	"Efficacy endpoints were evaluated in the intent-to-treat (ITT) population, which included all randomized subjects who received at least one dose of study drug and had at least one post-baseline efficacy measurement." "The ITT population included 311 subjects; 160 from the tramadol/APAP group and 151 from the placebo group" = 313 patients randomisés et au final 311 patients inclus dans l'analyse. Il manque 2 patients dans le groupe PLACEBO qui n'ont pas de données. C'est finalement de l'ITT modifié	<u>Y</u>
2.7. If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / N / NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Perte de 20% des effectifs dans groupe tramadol/paracetamol Perte de 30% dans le groupe placebo	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Non pas d'analyse de sensibilité Il y a une analyse Last Observation carried forward pour le critère principal, mais selon le ROB2 il ne faut pas la prendre en compte	N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Oui car une des raisons principales est liée au manque d'efficacité et de façon déséquilibrée dans les deux groupes. Plus de la moitié de l'effectif sorti du groupe placebo (23 sur 44) et seulement 8 personnes sur 31 dans le groupe tramadol.	Y
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	"The leading reasons for discontinuation in the tramadol/APAP and placebo groups were adverse event (8.1% vs. 6.5%) and lack of efficacy (5.0% vs. 15.0%)." En ce qui concerne les patients sortis pour effets indésirables, ils sont équilibrés dans les groupes. Aucun des E.I sévères n'est lié à la molécule.	Y
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	"Subjects called an Interactive Voice-Response (IVR) system every night to record daily assessments of average daily pain in the lower extremities (0 = no pain to 10 = pain as bad as you can imagine)" Cotation de la douleur sur une échelle numérique	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	NON	<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Assessors sont les patients eux-mêmes L'insu est préservée pendant l'étude car les E.I sont équilibrés dans les deux groupes	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Pas trouvé de plan d'analyse pré spécifié mais méthode est respectée	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	<p><i>"The primary efficacy endpoint was the change from baseline to the final week in the mean of average daily pain scores recorded in the IVR system"</i></p> <p>Une seule mesure du critère principale qui est bien présentée à la fin</p>	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non ils ont présenté l'analyse principale	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	HIGH RISK
--------------------------------	------------------

NORRBRINK- ROB2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Pas d'information sur la technique de randomisation, on sait juste que le ratio est de 2 pour 1. Randomisation sous enveloppes scellées	<u>NI</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Plus d'antalgiques concomitants dans groupe tramadol 61% VS 50% Plus d'hommes que de femmes dans le groupe tramadol, la parité est plus respectée dans le groupe placebo. Plus de paraplégiques dans groupe placebo Ce sont des caractéristiques un peu pronostiques je trouve. On a d'ailleurs plus bas dans l'article une description de ces différences: <i>"Patients randomized to the active drug and placebo groups differed regarding level of injury with more patients with paraplegia being randomized to treatment with placebo. Patients in the placebo group also reported higher levels of pain and some associated variables at baseline (Table 2). Twenty of the 35 (57%) patients were on concomitant analgesic medication (including antiepileptic drugs or antidepressants); 14 (61%) in the tramadol group and 6 (50%) in the placebo group"</i>	PY
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	<i>"In total, 21 of 23 (91%) patients on the active drug and 7 of 12 (58%) on placebo experienced adverse events. The table lists the adverse events reported by all patients"</i> Des E.I qui sont similaires dans les deux groupes MAIS les E.I sont bien plus sévères dans le groupe tramadol (ex: deux fois plus de vertiges sévères). Cela a pu menacer l'insu.	PY
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PY
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?	Oui car il y a des E.I dans les deux groupes, y compris le placebo. Il y a un consentement écrit formulé à chaque participant, donc ils étaient tous au courant que des effets pouvaient advenir.	PY
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	Oui car le critère de jugement est subjectif, c'est la douleur qui est notée par le patient lui même	PY
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	Non car il y a plus d'E.I sévères dans le groupe tramadol.	N

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Oui "Data analyses were performed on the intention-to-treat population defined as all patients who were randomized and had taken at least 1 dose of study medication" "Thirty-six patients were enrolled in the study. One of these patients never began drug treatment and was therefore not included in the intention-to-treat population or in the evaluation of safety" Il manque une personne qui n'a pas de donnée, c'est de l'ITT MODIFIEE	<u>Y</u>
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	"Thirteen patients (37%) were withdrawn from the trial; 2 patients (17%) in the placebo and 11 (48%) in the active drug group." "Thirty-six patients were enrolled in the study. One of these patients never began drug treatment and was therefore not included in the intention-to-treat population or in the evaluation of safety" 11 drop outs en cours d'étude et 1 randomisé qui n'a jamais pris de molécule = 12 patients randomisés pour lesquels il manque de données	<u>N</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Pas d'analyse de sensibilité Données manquantes remplacées par méthode LOCF, qui ne corrige pas le biais.	<u>N</u>
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	"Thirteen patients (37%) were withdrawn from the trial; 2 patients (17%) in the placebo and 11 (48%) in the active drug group. One withdrawal was for drug-unrelated factors (rib fracture), but the remaining patients stopped medication because of adverse events"	<u>PN</u>
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Sur 13 withdrawal, il y a une raison indépendante de la molécule et 12 patients sortis pour E.I. Il n'y a pas de raison liée directement à l'efficacité de la molécule.	
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Category Ratio (CR-10) scale, a combined numerical and verbal rating scale; Utilisation d'une échelle numérique pour évaluer la douleur	<u>N</u>

4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Les assessors sont les patients eux-mêmes qui sont en aveugles	PN
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	<p>Pas trouvé de plan pré spécifié</p> <p>Le primary outcome est flou, sont présentés tout d'abord plusieurs outcome sans déterminer lequel est le principal:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Douleur quotidienne sur echelle CR 10 - Échelle évaluation psychologique MPI - Échelle de la dépression HAD - Qualité du sommeil - Amélioration globale <p>Plus loin dans l'article, dans la présentation des résultats sur le primary outcome qui semble double: Douleur quotidienne sur CR10 ET amélioration globale PGIC</p>	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Toutes présentées	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Juste une analyse	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		SOME CONCERNS

Overall Risk-of-bias judgement	HIGH RISK
--------------------------------	------------------

SINDRUP 1999 - ROB2 CROSS OVER

Domain 1a: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomisation par ordinateur par bloc de 6 Enveloppes scellées	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups at the start of the first period suggest a problem with the randomization process?	Pas de tableau précisant la composition des groupes	NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects

Signalling questions	Comments	Response options
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Oui 22 – 23 personnes dans chaque groupe	<u>Y</u>
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?		NA/ <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Il y a une période de wash out d'une semaine "La demi-vie d'élimination est comprise entre 5 et 7 h chez le volontaire sain" Élimination complète = 5 fois la demie vie = 40 heures "Chez l'insuffisant rénal, la clairance du tramadol est diminuée parallèlement à la clairance de la créatinine ; la demi-vie est en moyenne de 12 heures." = 60 heures Donc je considère que oui une semaine est suffisante pour éliminer les effets du TRAMADOL	<u>Y</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Il y a les mêmes E.I dans les deux bras, aucun n'est spécifique du tramadol 12 dans groupe placebo 28 dans le groupe tramadol Il persiste donc l'insu Leur sévérité est identique dans chaque groupe : faible.	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	"This left data from 34 patients (Table 1) for the scheduled cross-over analysis" Analyse per protocole	N
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	34 patients sur 45 Reste 75% de l'effectif analysé, soit 25% exclu, c'est beaucoup trop	Y
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	NON 45 patients randomisés et 34 patients qui finissent l'étude ...Et un douzième qui n'a pas compris comment évaluer sa douleur et dont les données n'ont pas pu être exploitées entièrement.	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Pas trouvé d'analyse de sensibilité "If the patient stopped the treatment period prematurely, the last observation was carried forward and used in the analysis" Méthode LOCF qui ne corrige pas le biais	N
3.3 If N/PN to 3.2 Could missingness in the outcome depend on its true value?	11 Patients sont sortis de l'étude. Il n'y a pas de raison directement liée à efficacité de la molécule. 2 dans le groupe placebo et 7 dans le groupe tramadol sont sortis pour E.I	PN
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		1 perdu de vue 1 pour participation à une autre étude
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	"The patient's daily ratings of pain, paraesthesia and touch-evoked pain on a 0±10 point numeric rating scale throughout baseline and double-blind treatment periods served as the primary outcome measure" Échelle numérique pour évaluer la douleur	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between interventions within each sequence?	NON	<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Assesors sont les patients eux-mêmes. Ils sont en aveugle.	PN
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Pas de plan pré spécifié, méthodologie respectée	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	<i>Primary Outcome: "The patient's daily ratings of pain, paraesthesia and touch-evoked pain on a 0±10 point numeric rating scale throughout baseline and double-blind treatment periods served as the primary outcome measure."</i> Toutes les mesures sont présentées	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	<u>N</u>
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NON	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	HIGH
---------------------------------------	-------------

SINDRUP 2011- ROB2 CROSS OVER

Domain 1a: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Randomisation par ordinateur, par bloc et conditionnement identique	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups at the start of the first period suggest a problem with the randomization process?	Pas d'indication sur la composition des groupes	NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects

Signalling questions	Comments	Response options
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Il y a 3 bras donc 6 séquences 2 groupes sur 6 ont 4 personnes en moins, (66% de l'effectif d'un groupe ayant une autre séquence) ça ne me paraît pas très équilibré	PN
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	Oui	<u>Y</u>
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Il y a une période de Wash Out d'une semaine. Je ne trouve pas la demi-vie d'élimination du composant GRT9906 On peut supposer que s'agissant d'un médicament analgésique, sa demi-vie n'excède pas les heures	<u>Y</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Non, il y a en effet plus d'E I dans groupe tramadol et GRT que dans groupe placebo, mais comme il y a 3 bras, le patient ne sait pas quelle molécule il reçoit. Aussi, la sévérité de ces E.I est similaires dans les bras actifs. L'insu est respecté. Idem pour l'investigateur.	<u>PN</u>
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?		<u>PN</u>
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI

2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	<p><i>“The primary analysis was performed on the PP population”</i></p> <p><i>“The data analyses were performed on three different patient populations, i.e., full analysis set (FAS), perprotocol (PP) population and a safety population. Assignment to these populations was performed before unblinding. The FAS comprised all patients with at least one pain intensity value after randomization and ingestion of at least one dose of trial medication in at least one treatment period.”</i></p> <p>Il y a 64 patients randomisés. Population FAS c'est 58, 56 et 55 patients. C'est de l'ITT modifié.</p>	Y
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Non 64 patients randomisés et 48 qui terminent l'étude	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	<p><i>“In addition to the primary analysis, the primary endpoint was analysed using FAS and different imputation strategies for imputing missing values to test the robustness of the results from the primary analysis”</i></p> <p>Pas d'analyse de sensibilité.</p> <p>On a une indication qu'une stratégie pour gérer les données manquantes a été réalisée, mais aucun résultat n'est présenté</p>	PN
3.3 If N/PN to 3.2 Could missingness in the outcome depend on its true value?	<p>Sur les 16 personnes sorties de l'étude:</p> <p><i>“10 terminated due to adverse events (4 on GRT9906, 4 on tramadol, 2 on placebo), 1 due to lack of efficacy (GRT9906), 8 withdrew informed consent (3 with GRT9906, 5 with tramadol) and 3 were protocol violators (2 with GRT9906, 1 with placebo)”.</i></p>	PN
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<p>Certains participants sont sortis pour plusieurs motifs (22 motifs pour 16 patients). 11 raisons non liée à la molécule. Dans les 11 raisons restantes: une seule est liée à l'efficacité de la molécule. Concernant les E.I ils occurrent dans les trois bras, il n'y a pas de grande différence.</p> <p>Il y a un faible risque, dans ce contexte, que ces données manquantes biaisent le résultat final.</p>	N
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	11-point numeric rating scale (0 = no pain, 10 = worst possible pain)	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between interventions within each sequence?	NON	<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Assesors sont les patients eux-mêmes et l'aveugle est maintenu	<u>PN</u>
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Non trouvé, mais méthode respectée	<u>PY</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non le primary outcome est clair et bien présenté	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non Ils font 3 analyses: Efficacité avec PP et FAS et les deux sont présentés De même pour l'analyse de sécurité	<u>N</u>
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	Pas de carry over effect	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	LOW RISK
---------------------------------------	-----------------

KAWAI - ROB2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Oui la randomisation est effectuée sur un ordinateur avec une table de randomisation. <i>“Randomization was performed using an allocation table based on a computer-generated list of random numbers”</i>	Y
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	<i>“An external clinical research organization stored the allocation table, and was responsible for randomization, data management, and statistical analysis. The investigational drugs were allocated in numerical order at each participating institution”</i> <i>“To maintain blinding, the investigational drugs had identical appearance and packaging”</i> Pas d'enveloppes scellées mais la randomisation est réalisée sur ordinateur par un organisme extérieur à l'étude. Traitement d'apparence identique	Y
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Pas de différences entre les deux bras	N
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	NON, le double aveugle maintenu	N
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Il y a autant de départs pour E.I dans chaque groupe et ils sont similaires. Il y a un effet indésirable grave mais qui n'est pas lié au tramadol. Je ne prends pas en compte les départs pour absence d'effets car c'est le critère jugement principal	N
2.3. If Y/PY/N to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If Y/PY/N to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Oui, ITT Modifié <i>“The FAS-O and FAS-DB comprised all patients who received at least one dose of the investigational drug in the corresponding period and efficacy data were recorded, including the primary efficacy endpoint for the FAS-DB”</i> <i>“two of these patients (allocated to tramadol) violated the registration criteria (duplicate registration) and were excluded from the FAS-DB and SAF-DB”</i>	Y

	Il y a 173 patients randomisés et finalement 171 analysés. Les deux patients ont été exclu car ils se sont enregistrés deux fois à l'étude (non-respect du protocole). Ils sont exclus dès le début de la phase double aveugle et n'ont donc pas participé à cette phase...	
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Non car cela ne concerne que 2 patients sur 173, cela me semble faible et pas suffisant pour biaiser l'étude	N
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	<p><i>“Three patients who entered the dose-escalation period violated the registration criteria (duplicate registration) and were excluded from the FAS-O and SAF-O; two of these patients (allocated to tramadol) were excluded from the FAS-DB and SAF-DB. Therefore, the FAS-O and SAF-O each comprised 249 patients, and the FAS-DB and SAF-DB comprised 171 patients (tramadol: 83; placebo: 88).”</i></p> <p>= Deux patients randomisés exclus pour non-respect du protocole.</p> <p><i>“The investigational drug was discontinued in the double-blind period in two patients in the tramadol group due to somnolence and nausea in one patient, and congestive heart failure in the other patient. Placebo was discontinued due to adverse events in three patients (sleep disorder, akathisia, and spondylolisthesis in one patient each).”</i></p> <p>= Et 5 ont du quitter étude prématurément pour effets indésirables</p>	N
3.2 If <u>N/PN/NI</u> to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	NON Pas de test réalisé pour corriger ce biais	N
3.3 If <u>N/PN</u> to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	<p><i>“Three patients who entered the dose-escalation period violated the registration criteria”:</i></p> <p>NON rien à voir avec efficacité</p>	PN
3.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	<p><i>“The investigational drug was discontinued in the double-blind period in two patients in the tramadol group due to somnolence and nausea in one patient, and congestive heart failure in the other patient. Placebo was discontinued due to adverse events in three patients (sleep disorder, akathisia, and spondylolisthesis in one patient each).”</i></p> <p>Non les effets indésirables sont équilibrés dans les deux bras. Au final je mets PN car il y a peu de perdus de vue et le nombre est plutôt équilibré dans les deux groupes.</p>	PN

Risk-of-bias judgement		LOW RISK
------------------------	--	----------

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	<p>Mesure de l'efficacité antalgique de manière indirecte par le biais d'un délai entre la Visite n°6 et le moment où le patient quitte l'étude en raison d'un manque d'efficacité de la molécule.</p> <p>Ils définissent le "manque d'efficacité antalgique" par</p> <ul style="list-style-type: none"> - deux jours consécutifs avec une perte de 2 points dans le score NRS comparativement à la visite 6 - OU - à la demande du patient <p>Donc absence d'effet sur une perte de point ou à la simple demande du patient (ce qui est n'est pas quantifiable, ni objectivable): Je mets PN</p>	PN
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non c'est pareil	N
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	<p>NON</p> <p>Assesors sont les patients eux-mêmes et l'aveugle est maintenu pendant la durée de l'étude</p>	N
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Pas de plan pré spécifié, mais méthodologie respectée	Y

Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non-mesure d'un délai de retrait qui est bien présenté	N
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non une seule analyse	N
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	LOW
--------------------------------	-----

HARATI - ROB2

Domain 1: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Apparence identique Pas d'enveloppes scellées, mais randomisation centralisée	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Différences dans le genre de douleurs neuropathiques sont probablement dues au hasard car l'échantillon est petit. Les groupes sont similaires.	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (*effect of assignment to intervention*)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	« The most frequent adverse events occurring during dosing were as follows: gabapentin, dizziness (24%); diphenhydramine, nausea (24%); and with tramadol, dyspepsia (20%), hyperhidrosis (20%); nausea (20%); and emesis (20%) » Non car les E.I ne sont pas spécifiques du Tramadol, ils concernent aussi le groupe Placebo. Il n'est pas précisé la sévérité.	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?		PN
2.3. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		
2.4 If <u>Y/PY</u> to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		
2.5. If <u>Y/PY/NI</u> to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Oui "Data were analyzed by an intention-to-treat approach, using each patient's final visit observation during double-blind treatment."	<u>Y</u>
2.7 If <u>N/PN/NI</u> to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / <u>NI</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 3: Missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	49 patients sortis de l'étude sur 131 randomisés	<u>N</u>
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Pas d'analyse de sensibilité	N
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	22 sortis en raison manque d'efficacité dans le groupe placebo et 9 dans le groupe TRAMADOL : le nombre n'est pas équilibré entre les deux groupes.	PY
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Cela représente un tiers du groupe placebo, il y a un risque de biais important. Concernant les sortis pour effets indésirables, ils sont aussi déséquilibrés, 9 patients dans le groupe tramadol et 1 patient dans le groupe placebo.	Y
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	For the Pain Intensity Scale, the patients indicated the amount of pain experienced in the lower extremities within the previous 48 hours using a 5-point Likert scale (none = 0, mild = 1, moderate = 2, severe = 3, extreme = 4)	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	<u>N</u>
4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Assesors sont les patients eux-mêmes All patients completed a Pain Intensity Rating Scale Ils sont en aveugles	PN
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Pas d'information Ils n'expliquent pas quelle analyse va être réalisée dans la partie méthode, elle est un peu imprécise. Mais il s'agit d'un article ancien de 1998 qui n'avait pas encore les codes de rédaction actuels.	NI
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Une seule echelle de la douleur est utilisée pour analyse principale et elle est présentée	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Overall Risk-of-bias judgement	HIGH RISK
--------------------------------	-----------

HO - CROSS OVER TRIAL ROB2

Domain 1a: Risk of bias arising from the randomization process

Signalling questions	Comments	Response options
1.1 Was the allocation sequence random?	Pas d'enveloppes scellées, mais la randomisation est générée par un ordinateur Sponsor aussi en aveugle " in house blinding"	<u>Y</u>
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?		<u>Y</u>
1.3 Did baseline differences between intervention groups at the start of the first period suggest a problem with the randomization process?	Etude en cross Over donc une seule population Première période: même dose de Gabapentine puis Placebo Seconde phase: Trois bras 1 Gabapentine 1 Tramadol 1 Placebo Puis Cross Over au bout de 2 semaines Il n'est pas décrit la population dans chaque bras de départ	<u>NI</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects

Signalling questions	Comments	Response options
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Pas d'informations Randomisation réalisée par un ordinateur	NI
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	<i>"The treatment comparison (gabapentin vs. diphenhydramine and tramadol vs. diphenhydramine) was performed based on a mixed-effects model containing patients as a random effect and the fixed effects of sequence, period, treatment, and carryover effect"</i>	<u>Y</u>
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Il y a une période de wash out d'une semaine La demi-vie d'élimination de la gabapentine est indépendante de la dose et est en moyenne de 5 à 7 heures La diphenhydramine est un antihistaminique H1, utilisé dans le mal des transports. Ses effets indésirables sont essentiellement de type sédatif et atropinique. Sa demi-vie d'élimination plasmatique est assez longue (environ 9 heures)	<u>Y</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 2: Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)

Signalling questions	Comments	Response options
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during each period of the trial?	Beaucoup d'effets indésirables, qui me semblent équilibrés dans les trois groupes. Les E.I du tramadol et de la gabapentine sont similaires, ils peuvent donner la nausée, des vertiges, des dyspepsies. Juste l'hypersudation que je ne trouve pas dans les EI de la gabapentine, mais elle apparait dans les effets de son sevrage, ce qui permet de conserver l'aveugle car tous les patients ont été traités par cette molécule dans la Phase 1. Je considère que le double aveugle est conservé.	PN
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during each period of the trial?		PN
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the trial context?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?		NA / Y / PY / PN / N / NI
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	On sait que 18 patients ont été randomisés, mais on ne connaît pas le nombre de patients inclus dans l'analyse finale, on ne voit pas de chiffres. The analysis included all data available assuming that the missing data are missing at random [13] and included all randomized patients who took at least one dose of study medication and had at least one post-randomization efficacy measurement.	N
2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact (on the result) of the failure to analyse participants in the group to which they were randomized?	Il y a 3 patients qui ont retiré leur consentement et ces 3 patients (sur 18) ne sont pas clairement pris dans l'analyse...	PY
Risk-of-bias judgement		HIGH RISK

Domain 3: Risk of bias due to missing outcome data

Signalling questions	Comments	Response options
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	"Consequently, 18 were randomized and entered the double-blind, crossover phase of the study. Of these, 3 withdrew consent during the study and did not complete all three period." 3 sur 18 qui est déjà une petite population... Reste 84% de l'effectif (Dans critère du ROB2 il faut qu'il reste 95% des patients)	N
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?	Non Pas d'analyse de biais ou de sensibilité	N
3.3 If N/PN to 3.2 Could missingness in the outcome depend on its true value?	Retrait de consentement pour les 3 personnes donc pas lié à l'efficacité de la molécule.	N
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?		
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

Domain 4: Risk of bias in measurement of the outcome

Signalling questions	Comments	Response options
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	The Pain Intensity Score is an 11-point numerical pain scale (0, no pain to 10, pain as bad as you can imagine) which was assessed before bed	<u>N</u>
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between interventions within each sequence?	NON	<u>N</u>
4.3 If <u>N/PN/NI</u> to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Assesors sont les patients eux-mêmes Malgré les E.I, l'aveugle est conservé dans la mesure où ils sont équilibrés dans les trois bras et imputables à n'importe quelle molécule	<u>PN</u>
4.4 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
4.5 If <u>Y/PY/NI</u> to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?		NA / <u>Y</u> / <u>PY</u> / <u>PN</u> / <u>N</u> / NI
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

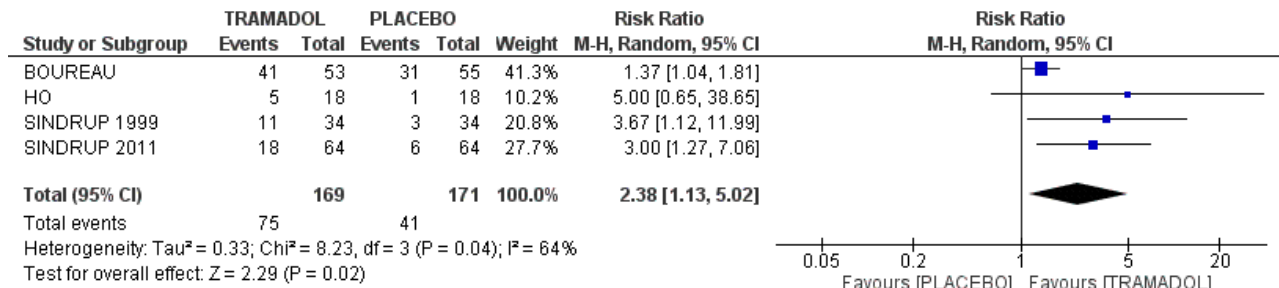
Domain 5: Risk of bias in selection of the reported result

Signalling questions	Comments	Response options
5.1 Were the data that produced this result analysed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis?	Méthode respectée, pas de plan pré spécifié	<u>Y</u>
Is the numerical result being assessed likely to have been selected, on the basis of the results, from...		
5.2. ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	L'outcome est " <i>The primary efficacy endpoint was the before-bed daily pain intensity averaged over the final 7 days of each treatment period.</i> " Moyenne de la douleur ressentie sur les 7 derniers jours (c'est-à-dire sur la semaine de stabilisation). Il y a 3 périodes (2 semaines de traitement suivie d'une semaine de wash out). Il faut donc présenter les résultats des 3 périodes... Ces données sont bien représentées.	<u>N</u>
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	<u>N</u>
5.4 Is a result based on data from both periods sought, but unavailable on the basis of carryover having been identified?	NON les 3 périodes contribuent au résultat	<u>N</u>
Risk-of-bias judgement		LOW RISK

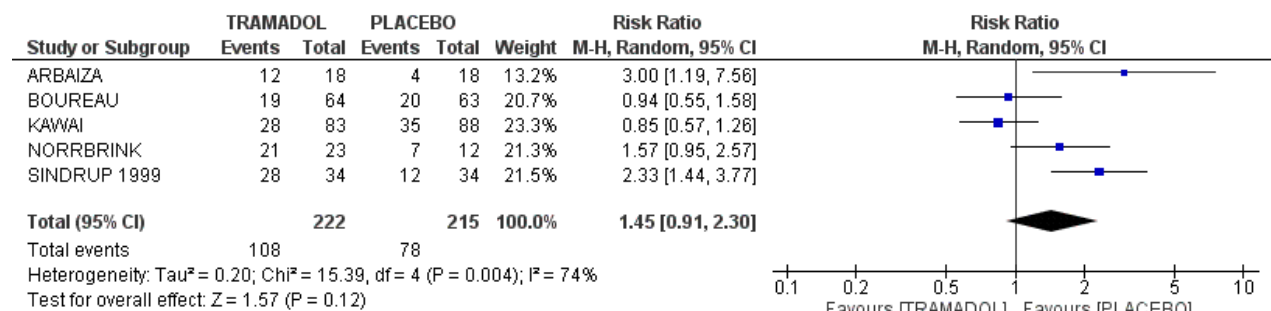
Overall Risk-of-bias judgement	HIGH
--------------------------------	-------------

Annexe 3. Forrest Plot supplémentaires

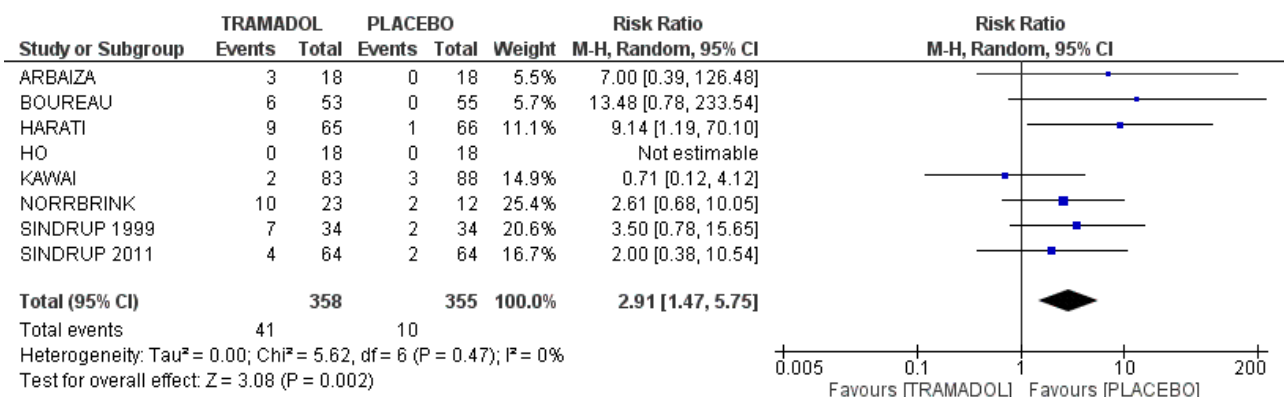
A. Forest plot de la diminution de la douleur de 50%



B. Forest plot de la survenue des effets indésirables

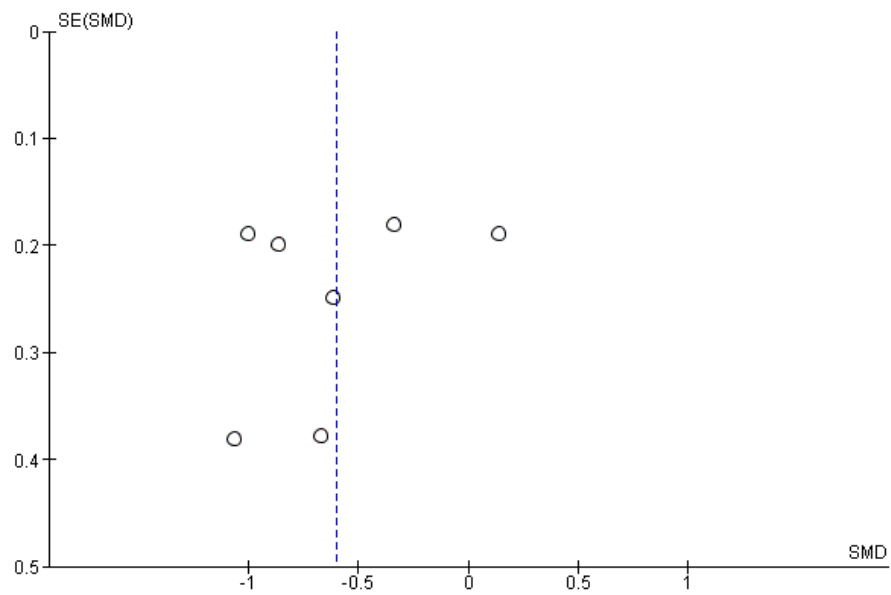


C. Forest plot de la sortie d'étude en raison des effets indésirables.

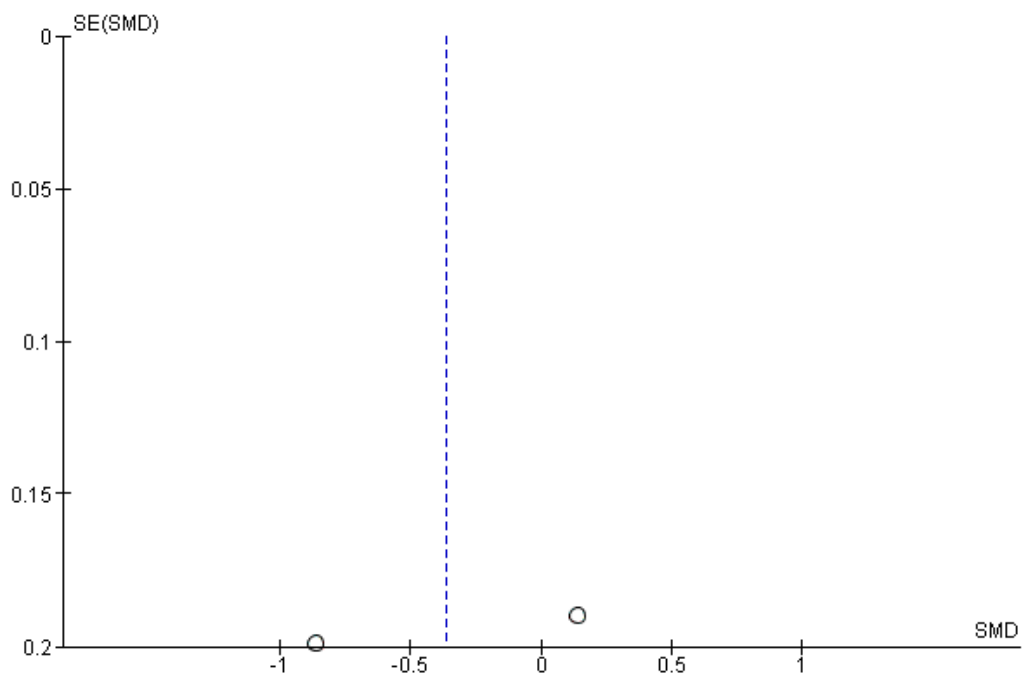


Annexe 4. Funnel Plot

➤ Méta-analyse selon GRADE

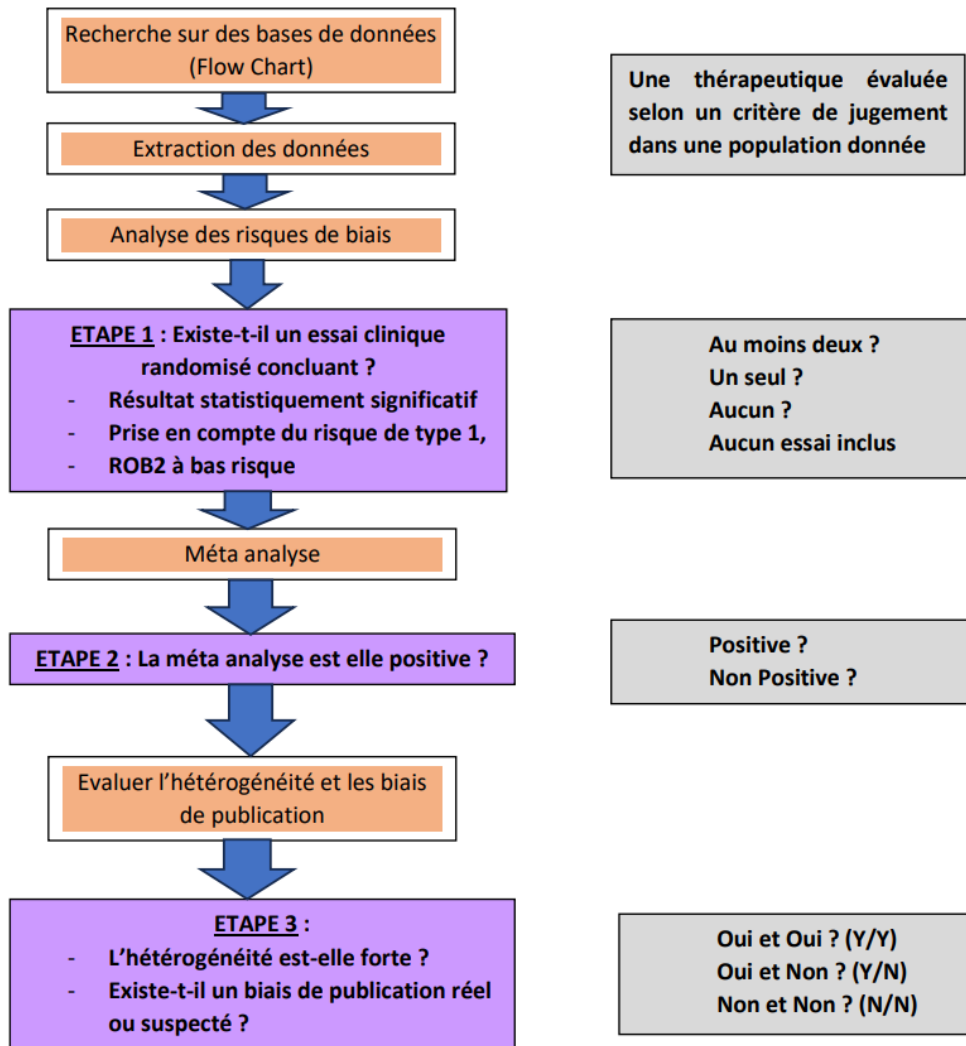


➤ Méta-analyse selon REB




Annexe 5. Méthode Générique REB et GADE

➤ Flow Chart et tableau d'interprétation du REB



ETAPE 1	Au moins 2 ECR confirmatoires			Un seul ECR confirmatoire			Aucun ECR de confirmation			Aucun ECR inclus		
ETAPE 2	Positive		Non positive	Positive		Non Positive	Positive		Non positive	NA		
ETAPE 3	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N	O/N	O/O	N/N	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve Solide	Signal à confirmer	Absence de preuve	Signal à confirmer	Absence de preuve	Preuve à confirmer	Signal à confirmer	Absence de preuve	Signal à confirmer	Absence de preuve	Absence de preuve	NA

➤ Méthode GRADE TRAMADOL CONTRE PLACEBO

GRADE criteria	Rating (circle one)	Footnotes (explain reasons for down- or upgrading)	Quality of the evidence (Circle one)
Outcome: EFFICACITE DU TRAMADOL SUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES			
Study design	RCT (starts as high quality) Non RCT (starts as low quality)	La revue n'inclut que des essais cliniques randomisés	 Very Low
Risk of Bias <i>(use the Cochrane Risk of Bias tables and figures)</i>	No serious (-1) very serious (-2)	Very serious, retrait de 2 points car l'insu est probablement levée dans la majorité des études, notamment sur un critère subjectif de la douleur. Il y avait également plusieurs études avec une importante perte de données liée à l'effet de la molécule. Il n'y avait pas d'analyse en ITT dans la plupart des essais.	
Inconsistency	No serious (-1) very serious (-2)	L'hétérogénéité est importante, la Valeur du I ² est de 77%.	
Indirectness	No serious (-1) very serious (-2)	L'applicabilité à toute la population adulte est discutable car dans l'ensemble les participants ont plus de 50 ans. Une étude utilise un critère de jugement indirect pour évaluer l'efficacité du tramadol.	
Imprecision	No serious (-1) very serious (-2)	Les études sont de faible puissance. La méta-analyse contient 254 patients, soit moins des 400 nécessaires à ce critère. Une étude favorise le tramadol. Les intervalles de confiance ne montrent pas de baisse cliniquement pertinente des scores de la douleur.	
Publication Bias	Undetected Strongly suspected (-1)	Les essais sont de petite taille et le funnel plot semble asymétrique	
Other (upgrading factors, circle all that apply)	Large effect (+1 or +2) Dose response (+1 or +2) No Plausible confounding (+1 or +2)	Aucun point supplémentaire n'a été attribué	

➤ Méthode GRADE TRAMADOL-PARACETAMOL CONTRE PLACEBO

GRADE criteria	Rating (circle one)	Footnotes (explain reasons for down- or upgrading)	Quality of the evidence (Circle one)
Outcome: EFFICACITE DU TRAMADOL-PARACETAMOL SUR LES DOULEURS NEUROPATHIQUES			
Study design	RCT (starts as high quality) Non-RCT (starts as low quality)	C'est un essai Clinique randomisé en double aveugle	⊕ ●●● Very Low
Risk of Bias <i>(use the Cochrane Risk of Bias tables and figures)</i>	No serious (-1) very serious (-2)	C'est une étude à fort risque de biais car il existe d'importantes données manquantes imputables aux effets de la molécule	
Inconsistency	No serious (-1) very serious (-2)	Pas de réponse possible	
Indirectness	No serious (-1) very serious (-2)	L'étude répond à la problématique de l'étude.	
Imprecision	No serious (-1) very serious (-2)	L'étude comporte moins de 400 patients.	
Publication Bias	Undetected Strongly suspected (-1)	Pas de réponse possible	
Other (upgrading factors, circle all that apply)	Large effect (+1 or +2) Dose response (+1 or +2) No Plausible confounding (+1 or +2)		

Annexe 6. Article en français pour la revue Exercer

Efficacité du TRAMADOL et de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL dans les douleurs neuropathiques: revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés.

Efficacy of TRAMADOL or TRAMADOL/ACETAMINOPHEN in neuropathic pain : a systematic review and meta analysis of randomised controlled trial

Auteurs : Nguyen Cathy¹, Dr Adeline Linde Bouchet², Dr Yohann Commarmond³, Dr Cassandre Duroni⁴, Pr Rémy Boussageon⁵

1 Collège universitaire de médecine générale, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France

2 Département de médecine générale, Université de Lyon, Lyon, France

3 Département de médecine générale, Université de Lyon, Lyon, France

4 Département de médecine générale, Université de Lyon, Lyon, France

5 Laboratoire de Biologie et Biométrie Évolutive (LBBE) – Équipe « Modélisation des Effets Thérapeutiques » (EMET), UMR 5558, Université Claude Bernard Lyon 1 – CNRS, Lyon, France

Auteur correspondant : cathynguyen0516@gmail.com ; 8 Av. Rockefeller, 69003 Lyon

Mots Mesh : « Tramadol » « Acetaminophen » « Neuralgia » « Neurodynia » « Neuropathic pain »

Abstract

Background: *Neuropathic pain is chronic pain of various presentations. The most common etiologies are cancer pain, post-herpetic pain, diabetic neuropathies or spinal cord trauma or ductal syndrome. In France, neuropathic pain affects 7% of the French population, or a quarter of chronic pain. Their socio-economic impact is significant.*

Objective: *The objective of this study is to evaluate the effectiveness of tramadol and the tramadol-acetaminophen combination in neuropathic pain.*

Method: *This is a systematic literature review with meta-analysis of randomized controlled trials (RCTs) using the Rebuild the Evidence Base (REB) method. The search took place on three databases (Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials and ClinicalTrials.gov). The protocol was registered on Prospero under the number CRD42023435221. Double-blind randomized RCTs were included comparing the effectiveness of TRAMADOL or the TRAMADOL/ACETAMINOPHEN combination against placebo on neuropathic pain, in the adult population, on neuropathic pain of all etiologies.*

Results: *According to the ROB2 tool, two RCTs were at low risk of bias for tramadol alone. The meta-analysis does not show any effectiveness of tramadol on neuropathic pain. Concerning the tramadol-acetaminophen combination, only one RCT with high risk of bias was found. The quantitative synthesis could therefore not be carried out.*

Conclusion: *This systematic review of the literature concludes that there is no evidence of effectiveness of tramadol and the tramadol-paracetamol combination in neuropathic pain, according to the REB method.*

Résumé (français) :

Contexte : Les douleurs neuropathiques sont des douleurs chroniques de présentation diverse. Les étiologies les plus fréquentes sont les douleurs post-zostériennes, les neuropathies diabétiques, les douleurs cancéreuses ou encore les traumatismes médullaires ou syndromes canaux. En France, les douleurs neuropathiques toucheraient 7 % de la population française, soit un quart des douleurs chroniques. Leur impact socio économique est important.

Objectif(s) : L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du tramadol et de l'association tramadol-paracétamol dans les douleurs neuropathiques.

Méthode : Il s'agit d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des essais contrôlés randomisés (ECR) selon la méthode *Rebuild the Evidence Base* (REB). La recherche s'est déroulée sur trois bases de données (Pubmed, Cochrane Central Register of Controlled Trials et ClinicalTrials.gov). Le protocole a été enregistré sur Prospero sous le numéro CRD42023435221. Ont été inclus les ECR randomisés en double aveugle comparant l'efficacité du TRAMADOL ou de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL contre placebo sur la douleur neuropathique, en population adulte, sur des douleurs neuropathiques toutes étiologies

Résultat : Selon l'outil ROB2, deux ECR étaient à faible risque de biais pour le tramadol seul. La méta-analyse ne montre pas d'efficacité du tramadol sur les douleurs neuropathiques. Concernant l'association tramadol-paracétamol, un seul ECR à haut risque de biais a été trouvé. La synthèse quantitative n'a donc pas pu être réalisée.

Conclusion : Cette revue systématique de la littérature conclut à une absence de preuve d'efficacité du tramadol et de l'association tramadol-paracétamol dans les douleurs neuropathiques, selon la méthode REB.

INTRODUCTION

Rationnel

Les douleurs neuropathiques regroupent une variété de symptômes comme l'hypo-hyperesthésie, l'allodynie, les sensations de picotements, d'engourdissements, de démangeaisons ; des manifestations polymorphes pouvant être spontanées ou déclenchées par un stimulus non douloureux. Les étiologies sont larges, mais les plus fréquentes sont les douleurs cancéreuses, les douleurs post-zostériennes, les neuropathies diabétiques ou encore les traumatismes médullaires ou syndrome canaux¹. Elles sont la conséquence de lésions du système somato-sensoriel¹, mais les mécanismes sont mal compris et les rendent difficiles à traiter. Les douleurs neuropathiques toucheraient 7 % de la population française, soit un quart des douleurs chroniques en France¹. Leur impact sur la qualité de vie des patients ainsi que leurs conséquences socio-économiques sont majeurs²⁸. Les recommandations de la Société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) préconisent une approche multidisciplinaire mêlant traitement pharmacologique et thérapie cognitive².

Le Tramadol est un antalgique synthétique commercialisé depuis 1977, appartenant à la classe des opioïdes faibles. C'est un agoniste des récepteurs μ opioïdes, un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinéphrine. Il agirait sur la douleur nociceptive et neuropathique, mais son mode d'action est encore imparfaitement connu³. Il est l'antalgique opioïde le plus prescrit en France devant la codéine, sa délivrance a ainsi augmenté de 68% entre 2008 et 2017⁴. En France, les primo-prescripteurs d'opioïdes faibles sont les médecins généralistes⁵. Les consommateurs de Tramadol sont majoritairement des femmes dans le cadre d'une affection longue durée⁴. Ce médicament est sujet à une pharmacovigilance accrue en raison d'effets indésirables fréquents et de risques importants de mésusage et de dépendance. Il est d'ailleurs le premier antalgique impliqué dans les décès liés à la prise d'antalgiques, devant la morphine⁴. L'agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a ainsi limité sa durée de prescription à 12 semaines en 2020⁵. Il peut être prescrit seul ou en association avec le paracétamol qui est un antalgique de pallier 1 car son adjonction au tramadol potentialiserait l'effet antalgique⁶.

Les recommandations de la Société française de la Douleur proposent le TRAMADOL en seconde ligne après les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, les antidépresseurs tricycliques et la gabapentine dans la prise en charge des douleurs neuropathiques avec un niveau de recommandation faible.²

Objectif

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité du TRAMADOL et de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL dans les douleurs neuropathiques par une revue systématique avec une méta-analyse des essais cliniques randomisés selon la méthode REB⁸.

METHODE

Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré le 28 novembre 2020 sur les plateformes PROSPERO (sous le numéro CRD42020223387) et OSF .

Critères d'éligibilité

Ont été inclus les essais cliniques répondant à ces critères :

- Essais cliniques randomisés (ECR) en double insu
- Comparant l'efficacité du TRAMADOL ou de l'association TRAMADOL/PARACÉTAMOL versus placebo dans les douleurs neuropathiques
- Quelle que soit leur étiologie (diabétique, virale, autre...)
- En population adulte > 18 ans
- Articles rédigés en français ou en anglais

Méthode de recherche et extraction des données

La recherche s'est déroulée jusqu'au 31 mai 2023 sur trois bases de données : *Pubmed*, *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)* et le registre *clinicaltrials.gov*.

Quatre chercheurs (CD, YC, ALB et CN) ont sélectionnés les études, un cinquième intervenant (RB) a été sollicité en cas de désaccord. Trois chercheurs (YC, ALB et CN) ont extrait indépendamment les caractéristiques de chaque étude.

L'équation de recherche figure en annexe (*Annexes-Figure 1*). Elle utilisait les MeSH terms « *neuralgia* », « *neuropathic pain* », « *neuropathic pains* », « *neurodynia* » et « *tramadol* » ou « *tramadol acetaminophen* ».

Risques de biais

Trois chercheurs (YC, ALB, CN) ont évalué indépendamment le risque de biais des ECR à l'aide de l'outil *Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (ROB2)*⁷. En cas de désaccord, le quatrième chercheur (CD) était sollicité. L'avis d'un cinquième intervenant (RB) était demandé en cas de désaccord persistant.

Risque de biais transversal aux études et évaluation du niveau de preuve

La méthode du projet « Rebuild the Evidence Base » (REB) a été utilisée pour évaluer le niveau de preuve⁸. Cette méthode consiste à n'inclure que les ECR à bas risque de biais global selon le ROB2⁷. De plus, l'analyse du caractère confirmatoire ou exploratoire des critères de jugements est effectuée : des résultats statistiquement significatifs sur les critères définis a priori (conformément au protocole et au plan d'analyse statistique) et après pris en compte du risque alpha (de première espèce) et de la multiplicité des tests sont des critères confirmatoires. . Les autres sont des critères exploratoires ayant un risque d'être faussement positifs.

RÉSULTATS

Sélection des essais

Le diagramme de flux résumant le procédé de sélection des études est présenté en annexe (*Annexes-Figure 1*).

La recherche bibliographique dans les trois bases de données a permis de repérer 5633 études. Aucune étude n'a été trouvée via d'autres sources (notamment les méta-analyses existantes sur le sujet).

Parmi ces documents, 11 ont été sélectionnés pour lecture du texte intégral. Deux articles présentaient une méthodologie inadaptée et ont été exclus de la synthèse. Au total il y avait donc 9 ECRs inclus, 8 portants sur le tramadol seul et un évaluant l'association tramadol/paracétamol.

Caractéristiques des articles sélectionnés

Un tableau reprenant en détail les caractéristiques de chaque essai figure en annexe (*Annexes-Figure 2*).

Sur les 9 essais cliniques, 3^{11,15,16} étaient des études en cross-over. Deux études^{11,13} étaient réalisées dans des cabinets de médecine générale.

Deux essais^{13,17} traitaient de la douleur post zostérienne, 2 concernaient spécifiquement les polyneuropathies diabétiques^{12,18} et 2 étudiaient un ensemble de neuropathies avec une majorité de polyneuropathies diabétiques et de neuropathies alcooliques^{15,16}. Les 3 autres essais traitaient respectivement de neuropathies sur lésion médullaire, de douleurs cancéreuses et de la polyneuropathie à petites fibres^{10,11,14}.

L'âge moyen des patients étudiés était de 58 ans avec une proportion assez équilibrée d'hommes 55,5% et de femmes 44,5%.

Selon les données de 6 essais^{12-16,18}, la dose moyenne de tramadol utilisée était de 278mg/jour.

Le recours au paracétamol comme antalgique de secours était autorisé dans la plupart des études. L'utilisation d'antalgiques indiqués dans le traitement des douleurs neuropathiques tels que les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (duloxétine et venlafaxine) et les antiépileptiques (gabapentine, pregabaline) étaient interdits dans 6 essais^{10,12,13,15,16,18}.

Le Tramadol était comparé à un placebo inactif (pur) dans la quasi-totalité des essais. Seule l'étude *Ho et al*¹¹ avait recours à un placebo actif dans le but de masquer les effets indésirables du Tramadol.

Sur les trois essais en cross-over^{11,15,16} deux comprenaient un troisième bras avec de la gabapentine¹¹ ou un agoniste des récepteurs opioïdes μ nommé GRT9906¹⁵.

La douleur était mesurée par des échelles numériques dans la plupart des essais, seul l'essai *Kawai et al*¹⁷ étudiait l'efficacité du tramadol de façon indirecte en mesurant la durée de maintien dans l'étude conditionnée par l'efficacité antalgique ressentie par le patient.

Évaluation du risque de biais selon l'outil ROB2

La version complète du ROB2 de chaque essai figure en annexe (*Annexes- Figure 4*) ainsi que les représentations graphiques du ROB2 (*Annexes- Figure 5*).

Après évaluation des risques de biais selon l'outil ROB2, 7 ECRs ont été exclus et seuls les essais *Kawai et al*¹⁷ et *Sindrup et al 2011*¹⁵ présentaient un faible risque de biais global selon le ROB2. Les raisons d'exclusion des 7 autres essais concernaient les domaines 2, 3 et 4.

Le domaine 2 « Biais dus aux déviations au protocole » classe trois essais à fort risque de biais. Pour les études *Arbaiza*¹⁰, *Ho*¹¹ et *Sindrup 1999*¹⁶, il n'y avait pas d'analyse en ITT ou ITT Modifiée. De plus, dans l'essai *Arbaiza et al*¹⁰, les effets indésirables étaient plus sévères dans le groupe tramadol (vomissements incoercibles) ce qui a pu menacer l'insu.

Le domaine 3 « Biais dû aux données manquantes » classe trois essais à fort risque de biais et un essai¹³ avec quelques inquiétudes. Les études sélectionnées avaient d'importantes données manquantes et pas d'analyse de sensibilité pour s'assurer que l'absence de ces données ne changeait pas le résultat final. Certaines méthodes comme le « Last Observation carried Forward » étaient utilisées dans *Boureau*¹³, *Freeman*¹⁸, *Norrbrink*¹⁴ et *Sindrup 1999*¹⁶, mais elles ne sont pas considérées comme suffisantes par le ROB2 pour corriger le biais. Dans les essais *Arbaiza*¹⁰, *Freeman*¹⁸ et *Harati*¹², cela biaisait le résultat final car une des raisons principales de la perte de données était lié à l'efficacité de la molécule. En effet, les participants avaient plus tendance à se retirer du groupe placebo en raison d'un manque d'efficacité que dans le groupe tramadol ou tramadol-paracétamol. Dans l'essai *Boureau*¹³, il n'y a pas suffisamment d'explications sur la sortie de l'étude.

Le domaine 4 « Biais dû à la mesure du critère de jugement » classe l'essai *Arbaiza*¹⁰ à haut risque de biais. En effet, l'insu était menacé par des effets indésirables plus sévères dans le groupe tramadol. Ainsi, les patients pouvaient être influencés par la connaissance du traitement reçu dans la cotation de la douleur.

Le domaine 1 « Biais dû à la randomisation » et le domaine 5 « Biais dû à la présentation des résultats » soulèvent quelques inquiétudes pour l'étude *Norrbrink*¹⁴. En effet, il y a des imprécisions sur la technique de randomisation et les groupes de départ diffèrent sur des facteurs pronostiques. Le critère de jugement principal est multiple et change dans la partie résultat remplaçant certains critères en secondaire.

La version complète du ROB2 de chaque essai figure en annexe (*Annexe 2*) ainsi que les représentations graphiques du ROB2 (*Tableau 2*).

Résultats des ECR à bas risque de biais

Kawai et Al 2023

Cet essai évaluait l'efficacité du tramadol à libération prolongée dans les douleurs post-zostériennes. Il s'agissait d'un essai multicentrique en groupe parallèle avec une période en open label suivi d'une période en double aveugle. Durant la phase en open label, tous les patients recevaient du tramadol en titration sur un mois puis étaient soit incités à poursuivre à la même dose ou à passer dans le groupe placebo.

Cette étude comptait 249 patients dont 58,6% d'hommes et 41,4% de femmes avec un âge moyen de 70 ans.

Le critère de jugement principal était le taux de survie entre la randomisation et l'arrêt du traitement en raison d'inefficacité antalgique. L'inefficacité était définie par deux jours consécutifs où l'EVA augmentait de deux points comparativement à l'EVA de la randomisation ou une antalgie insuffisante selon le patient.

Les résultats étaient en faveur du tramadol. En effet, sur la courbe de Kaplan Meier, le taux de survie était plus important dans le groupe Tramadol (supérieur à 20%) que dans le groupe placebo (log rank $p=0,0005$). Le HR était de 0,35 avec un IC95=0,190-0,657.

Les trois quarts de la population a rencontré des effets indésirables pendant la phase en open label. Les effets les plus fréquemment rencontrés étaient la constipation, les nausées, la somnolence, les sensations de vertige, tous caractéristiques du tramadol. Les antiémétiques et laxatifs étaient interdits dans l'étude alors qu'en pratique ils sont facilement prescrits pour maintenir l'adhérence au traitement.

Cette étude a certaines limitations. La durée de l'étude de trois mois était courte pour explorer une pathologie pouvant se chroniciser pendant plusieurs mois. Le design de l'étude a exclu les patients dégradant leur NRS avant la période en double aveugle, ce qui revenait à exclure des patients potentiellement plus douloureux. En conséquence, cela a pu atténuer la différence du NRS entre les deux groupes et donc favoriser le placebo.

Les antalgiques reconnus pour être efficaces dans les douleurs neuropathiques tels que la pregabaline ou les antidépresseurs étaient largement autorisés pendant l'étude.

Concernant l'évaluation des biais, selon le ROB2, cet essai présentait un faible risque. Comparativement aux autres études, dans le domaine 2, l'insu était maintenu car il y avait autant d'effets indésirables dans chaque groupe. Une analyse en ITT modifiée a été réalisée. Sur 173 patients randomisés, seuls 171 ont été analysés car deux patients n'ont pas respecté le protocole (double enregistrement à l'étude) : ils n'ont donc pas participé à la phase en double aveugle. Cet écart au protocole étant limité à deux patients, il ne paraissait pas suffisant pour biaiser l'étude.

Concernant le domaine 3 il y avait des données manquantes pour sept patients : deux se sont inscrits deux fois à l'étude et cinq autres ont quitté prématurément l'étude en raison d'effets indésirables. Il n'y avait pas de test pour corriger ce biais. Les raisons invoquées étaient équilibrées dans les deux bras : deux dans le groupe tramadol et trois dans le groupe placebo.

Concernant le domaine 4 sur la mesure du critère de jugement principal, l'insu étant maintenu pendant la durée de l'étude, les patients évaluant leur propre douleur n'étaient pas influencés par ce paramètre.

Sindrup et al 2011

Il s'agit d'une étude évaluant l'efficacité et la sécurité du composant GRT 9906 sur les polyneuropathies d'origine diverse en comparaison avec le tramadol. Le composant GRT9906 est un agoniste des récepteurs μ -opioïdes et un inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine.

C'est un essai randomisé en cross-over, double aveugle contre placebo, multicentrique, d'une durée de 18 semaines. Les six séquences duraient 6 semaines et étaient entrecoupées d'une semaine de Wash out. L'étiologie des neuropathies était majoritairement le diabète (31 patients), idiopathiques pour 28 patients puis l'alcool et la drogue. Cette étude comptait 64 patients dont 44 hommes et 20 femmes avec un âge moyen de 58 ans.

Le paracétamol était utilisé comme antalgique de secours tandis que les autres classes d'antalgiques étaient stoppées une semaine avant l'étude.

Le critère de jugement principal était l'intensité moyenne de la douleur sur les 3 derniers jours de chaque période comparant le GRT contre placebo, et le Tramadol contre Placebo, sur une échelle numérique sur 10 points.

Les résultats étaient en faveur du tramadol, montrant une baisse des scores de la douleur dans chaque groupe avec une différence statistiquement significative de -1,7 ($p < 0,0001$).

Cet essai est classé à bas risque de biais. Une analyse avec le full analysis set correspondant à une ITT modifiée a été réalisée. La gestion des données manquantes n'est pas corrigée par une analyse de sensibilité. Il y a une stratégie pour gérer ces données, mais aucun résultat n'est présenté. Néanmoins, les raisons invoquées ne sont liées à l'efficacité que pour une personne sur 16, cela ne peut engendrer de biais important.

Évaluation du niveau de preuve selon la méthode REB

Les essais Kawai et al¹⁷ et Sindrup 2011¹⁹ et al étaient à faible risque de biais selon le ROB2.

Ces deux essais étaient confirmatoires : le résultat était statistiquement significatif, le critère de jugement était unique avec un risque alpha contrôlé.

La méta-analyse comportait 226 patients, 123 dans le groupe tramadol et 103 dans le groupe placebo. La SMD était calculée à -0,36 avec un intervalle de confiance à 95% de [-1,34 ; 0,62]. Le résultat est donc négatif. L'hétérogénéité est forte $I^2 = 92\%$. Il n'y a pas de biais de publication. Selon la méthode REB, on conclut donc à une « Absence de preuve » pour l'efficacité du tramadol dans les douleurs neuropathiques.

Une analyse de sensibilité a été effectuée en prenant en compte les essais qui ne présentaient que quelques inquiétudes « *Some Concerns* » selon le ROB2. Cette analyse basée sur les données de 3 essais^{13,14,17,19} comportait 351 patients, 186 dans le groupe Tramadol et 165 dans le groupe placebo. La différence de moyenne standardisée est de -0,35 avec un intervalle de confiance à 95% de [-0,90 ; 0,20]. Cette analyse ne modifie donc pas le résultat qui reste négatif.

Concernant l'association tramadol-paracétamol, dans la mesure où seul l'essai *Freeman et al*¹⁸ a été trouvé, la méta-analyse n'a pas été effectuée. Cet essai évaluait l'efficacité et la sécurité de l'association tramadol-paracétamol sur les neuropathies diabétiques. Les résultats étaient en faveur de l'association paracétamol-tramadol. Ils montraient une baisse de la moyenne des douleurs dans chaque groupe avec une différence statistiquement significative entre les deux groupes ($p = 0,001$). La pertinence clinique était discutable car la différence n'était que de 0,88 point entre les deux groupes.

Cette étude était à haut risque de biais selon le ROB2 en raison du domaine trois. En effet, il avait d'importantes données manquantes dans chaque groupe. Une des raisons invoquées pour ces données manquantes était le manque d'efficacité qui était déséquilibré entre les groupes (5% des sorties dans le groupe tramadol-paracétamol et 15% dans le groupe placebo).

La conclusion selon la méthode REB est une « absence de preuve ».

DISCUSSION

Rappel et interprétation des résultats

Au total 2 essais ont été évalués à faible risque de biais global sur des critères confirmatoires, et permettent de conclure à une « Absence de preuve » pour l'efficacité du tramadol dans les douleurs neuropathiques selon la méthode REB.

Si on prend en compte les 7 autres essais à risque de biais, il faut souligner la perte de données important liée à l'efficacité de la molécule (biais selon le ROB2) et la perte liée aux effets indésirables.

Limites de l'étude

La revue contient un faible nombre d'essais, notamment pour l'association tramadol-paracétamol.

La puissance des études était faible. Plusieurs essais étaient financés par l'industrie pharmaceutique.

Plusieurs essais avaient un critère de jugement composite sans méthode de contrôle de l'inflation du risque alpha.

L'essai Kawai qui est à bas risque de biais et montre des résultats positifs en faveur du tramadol a pour critère de jugement principal un « taux de survie lié à l'inefficacité antalgique du tramadol ». Cela correspond à une mesure indirecte de l'efficacité antalgique et les patients pouvaient ne pas arrêter le traitement en raison de l'effet psychotrope du tramadol. La mesure de la douleur par une échelle numérique était un critère secondaire dans l'étude et le design particulier a pu expliquer la grande part de l'hétérogénéité des résultats statistiques. En effet,

les patients les plus douloureux et les moins répondeurs au Tramadol étaient éliminés avant la phase en double aveugle avec le placebo. Cela a pu minorer la différence d'efficacité entre les deux groupes. Sur le Forrest Plot, elle montre d'ailleurs un résultat non significatif en faveur du placebo sur la mesure du VRS.

L'effet placebo était important ce qui peut supposer une moindre efficacité du tramadol pour ses caractéristiques chimiques.

L'effet nocebo était également important ce qui a permis de maintenir l'insu dans les études, mais a également engendré d'importantes pertes de données. Les participants sous placebo rencontraient des effets indésirables similaires au tramadol, suggérant que le contexte de l'étude interférait avec la perception de la molécule ingérée. En effet, la plupart des études soumettent le patient à un consentement écrit avec une information sur les potentiels effets indésirables, ce qui a pu générer une attente négative de leur part²⁰. Dans cette revue, les essais collectaient régulièrement les effets indésirables rencontrés auprès des participants, augmentant ainsi l'attention autour de ces derniers. L'étude *Mahr et al*¹ suggère que sur le total des effets indésirables rencontrés au cours d'essais cliniques randomisés, seulement 20 à 30% seraient réellement imputables au mécanisme d'action de la molécule testée.

De par leur fréquence, la question de la gestion des effets indésirables et de la levée de l'insu peut se poser. Les essais cliniques randomisés impliquent souvent la mise en aveugle comme garantie méthodologique pour éviter les biais. Dans la littérature, des chercheurs ont évalué l'importance de ce maintien de l'insu^{22,23} et affirment que l'absence de mise en aveugle peut être associée à une légère exagération (environ 10%) de l'estimation de l'effet du traitement²². Cependant, le risque de levée de l'insu est peu souvent rapporté dans les essais, en effet, dans une revue de la littérature 90% des essais ne rapportaient pas ce risque²⁴. Ce manque d'exploration peut impliquer qu'aucune levée d'insu n'a été observée, ou qu'elle n'était pas importante, tout comme le contraire et que les auteurs omettent volontairement de le décrire pour ne pas décrédibiliser leur résultat.²⁵

Un questionnaire pourrait également être soumis aux participants en fin d'étude afin de déterminer si leur soupçons étaient avérés et corrélés ces résultats aux mesures d'efficacité relevées.

Confrontation à la littérature

La société française d'étude et de traitement de la douleur (SFETD) a publié en 2020 des recommandations sur la prise en charge des douleurs neuropathiques². Cette revue de la littérature regroupait 131 articles, sans préciser toutefois les articles sélectionnés. Elle conclut également à un faible niveau de preuve sur la base de la méthode GRADE et place le tramadol en seconde intention, seulement sa sous-forme à libération prolongée et ce, jusqu'à 400mg/jour.

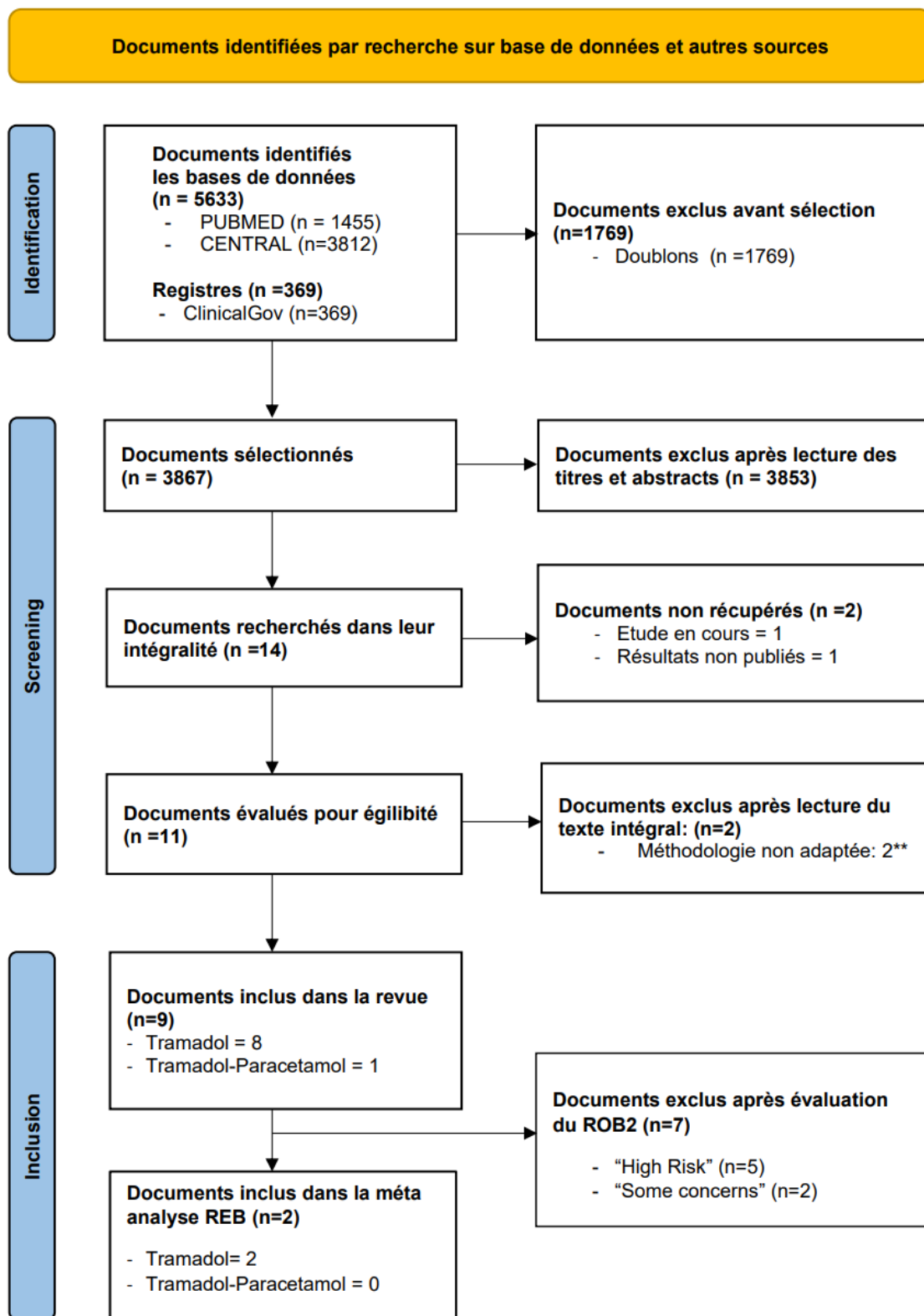
Une méta-analyse Cochrane publiée en 2017²⁶ recoupe 6 des 9 essais trouvés dans cette présente revue. L'essai de Ho *et al.*¹¹ a été éliminé de l'équipe de recherche pour des raisons méthodologiques : durée des douleurs inférieures à trois mois, design d'étude jugé « artificiel » avec une phase de sélection de patients sensibles à la gabapentine et le recours à des antalgiques de secours jugé à trop haute dose. L'essai *Kawai et al*¹⁷ ne figure pas car il a été publié en 2023. Contrairement à la première méta-analyse effectuée en 2006²⁷, la méta-analyse Cochrane de 2017 ne montre pas d'efficacité du Tramadol sur les douleurs neuropathiques. Cela peut être lié au changement méthodologique avec une évaluation de la douleur selon une baisse de 50% à la valeur de base et non pas l'intensité moyenne de la douleur. Ce choix méthodologique s'appuyait sur le postulat que la réduction de la douleur de moitié est corrélée à la qualité de vie et aux comorbidités en général. Par ailleurs, les biais ont été évalués selon la première version du ROB contrairement à la notre revue.

Implication pour la pratique et pour la recherche

Le recours au paracétamol comme antalgique de secours était expressément utilisé dans 6 essais^{10,11,13,15,16,18}. Le paracétamol n'a pas de place seule dans le traitement des douleurs neuropathiques, mais son association avec le tramadol potentialise l'effet antalgique. Seule l'étude *Freeman et al*¹⁸ évaluait cette association dans les douleurs neuropathiques dans notre revue, il serait intéressant d'explorer plus amplement cette molécule dans d'autres essais cliniques.

Pour l'heure, il n'y a pas de preuve d'efficacité du Tramadol ou de l'association Tramadol-Paracétamol dans les douleurs neuropathiques, selon la méthode REB ou la méthode GRADE. Les recommandations de la SFETD placent le tramadol en seconde intention dans le traitement de ces douleurs après les antidépresseurs et les antiépileptiques. En outre, la récurrence du mésusage de plus en plus accru des opiacés tend à en limiter l'utilisation.

Figure 1 Flow Chart REB



From: Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

For more information, visit: <http://www.prisma-statement.org/>