



Prise en charge de l'arthrose

FÉVRIER 2013

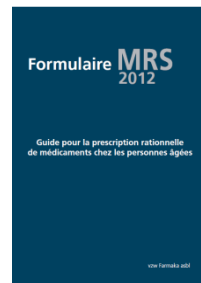
Visiteurs médicaux indépendants

Ph. De Ruyck Isabelle
Dr. de Schaetzen Sybille
Dr. Devillers Catherine
Dr. Lacroix Sophie
Biol. Leroy Thérèse
Ph. Nonneman Annick
Ph. Pinckaers Nathalie
Ph. Vanvolsem Clarisse
Dr. Verhaeghen Myriam
Dr. Veys Catherine

Lic. Baitar Abdelbari
Dr. Evens Bart
Apr. Goyen Josée
Apr. D'Hooghe Beatrijs
Dr. Apr. Lobeau Marieke
Lic. Muylle Birgit
Dr. Ir. Van Den Maagdenberg
Karijn
Dr. Apr. Vergote Geert

Revue systématique de la littérature
scientifique
Réunion de consensus INAMI

Formulaire MRS: www.formularium.be
Formul R/ info



Fiche de Transparence CBIP



Introduction

Choix du thème

- Démographique
- Nombreux choix thérapeutiques
- Anti-inflammatoires : sécurité

Contenu

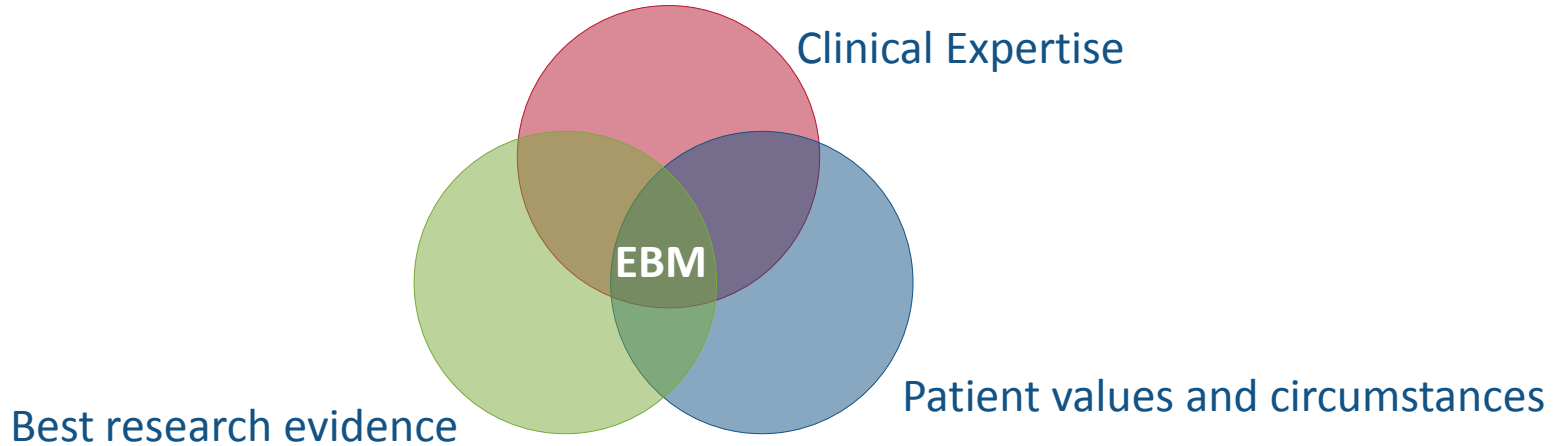
- Arthrose des articulations périphériques
- Traitement antidouleur, médicamenteux principalement

But

- Balance bénéfiques / risques
- Interactif

EBM

Evidence Based Medicine

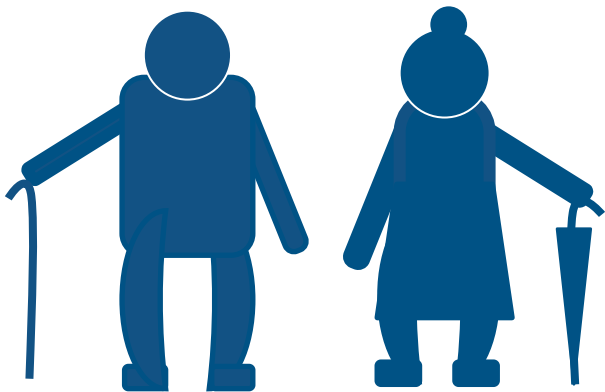


Evidence-based medicine (EBM) requires the integration of the best research evidence with our clinical expertise and our patient's unique values and circumstances

Recherche bibliographique basée sur

- Bulletins médicamenteux indépendants (5 dernières années)
- Big five (5 dernières années)
- Clinical Evidence
- Guidelines : EULAR 2003-2005-2007, NHG 2008, CBO 2007, HTA 2006-2008-2011, NICE 2008
- Réunions de consensus 2004 et 2007
- Cochrane database of systematic reviews
- Formulaire MRS 2012

Arthrose - Plan



Interventions non-médicamenteuses

Médicaments

Paracétamol

AINS per os

AINS à usage local

Infiltrations de glucocorticoïdes

Morphiniques

Annexe

Résumé

Interventions non-médicamenteuses

1^{ère} étape

Recommandations

- Information quant à l'évolution naturelle
 - Pas forcément négative - fonction du type d'articulation
- Style de vie

- | | |
|---|---|
| • Activité physique régulière / Exercices spécifiques | Genou; 1MA (N=13) |
| • ↘ poids | Genou; 1 MA (N=5 n=454), 1 RCT (n=316) |
| • Chaussures appropriées, canne, attelle | Genou, hanche, mains; 1MA (N=5 n=444), 12 RCT |
| • Eventuellement, application de chaud ou froid | Froid genou; 1 MA (N=3 n=179) |

Médicaments

Paracétamol = 1^{er} choix

Paracétamol

- 1^{er} choix - Bonne balance bénéfiques/risques

AINS per os

- Si réponse insuffisante au paracétamol
- Choix : ibuprofène ou naproxène

AINS à usage local

- Place dans l'arthrose des petites articulations

Infiltration de glucocorticoïdes

- Place dans l'arthrose du genou

Morphiniques

de puissance légère à modérée

- Place très limitée
- Choix : paracétamol + codéine

Paracétamol

1^{er} choix – Efficacité démontrée – Bon profil de sécurité

- **Efficacité**

- Amélioration de la douleur

- **Posologies maximales**

	En l'absence de facteur de risque	En présence de facteur de risque
Aigu	4g/j	3g/j
Chronique (>1mois)	2,5g/j	2g/j

- **Sécurité**

- Hépatotoxicité
- INR

REMBOURSEMENT

EFFICACITE

1SR (N=7 n=2491)
2 RCT (n=325, n=483)

FACTEURS DE RISQUE

SECURITE DETAILS

AINS per os

Si réponse insuffisante au paracétamol

- **Vs paracétamol : balance bénéfices/risques moins favorable**
 - Plus efficaces, mais plus valeur limitée, études à court terme

Risques gastro-intestinaux, cardio-vasculaires, rénaux
Durée la plus courte possible – Dose la plus faible possible

- **AINS entre eux**
 - Efficacité : pas de différence entre AINS
 - **1^{er} choix basé sur profil de sécurité, recul de pharmacovigilance, prix**

Ibuprofène

EFFICACITE
SECURITE

AINS - Risque gastro-intestinal

↗ risque avec tous les AINS

- Ibuprofène à faible dose : moindre risque que AINS classiques
- AINS COX-2 'sélectifs' vs AINS classiques
 - Moins d'ulcères gastro-duodénaux et moins de complications à court terme
 - Pas de différence si AINS classiques + IPP
 - ! Risque CV

→ 1^{er} choix : ibuprofène - Recommandation : max 1200mg/j

+ IPP si facteur de risque gastro-intestinal

QUELQUES CHIFFRES

COMPARAISONS AINS CLASSIQUES

COX-2 'SELECTIIFS'

FACTEURS DE RISQUE GI
REMBOURSEMENT IPP

AINS – Risque cardio-vasculaire

Le risque ne peut être exclu pour aucun AINS

- Ibuprofène à faible dose (≤ 1200 mg/j) et naproxène : données rassurantes
- Diclofénac : AINS classique le plus à risque **Evaluation EMA**
- AINS COX-2 ‘sélectifs’ : risque plus élevé que AINS classiques

DETAILS COX-2

Idéalement pas d’AINS si pathologie / facteur de risque cardio-vasculaire

FACTEURS DE RISQUE CV

→ Si nécessaire: ibuprofène (max 1200mg/j) ou naproxène (max 1000mg/j)

AINS – Risques rénaux et autres

TOUS RISQUES

- Risques rénaux
 - Insuffisance rénale
 - Rétention hydrique → aggravation de insuffisance cardiaque, ↗ TA
- ↗ kaliémie
 - Suppléments potassiques, diurétique d'épargne potassique, IECA, sartan, aliskirène, héparine

FACTEURS DE RISQUE REIN

Idéalement pas d'AINS si

- (risque d') insuffisance rénale
- (traitement de l') insuffisance cardiaque
- traitement antihypertenseur

AINS à usage local

Place dans l'arthrose des petites articulations

- **Efficacité**
 - Efficace vs placebo
 - Vs AINS per os : per os plus efficace à court terme (1 sem)
pas de différence à moyen terme (2-4 sem)
- **Sécurité**
 - Passage plasmatique moindre mais non nul
 - Effets indésirables cutanés locaux dont photosensibilisation
- **Guidelines**
 - Main : en 1^{ère} intention, ou en alternative au paracétamol ou aux AINS per os
- **Considérations pratiques**
 - 3-4 applications/j, prix

Infiltrations de glucocorticoïdes

Genou – En cas de réponse insuffisante aux analgésiques per os

- **Efficacité**
 - Genou : efficacité démontrée mais limitée dans le temps
 - Hanche – main : base factuelle limitée
- **Sécurité**
 - Effets indésirables locaux et systémiques
- **Recommandation**
 - Max 3x/an/articulation

Morphiniques de puissance légère à modérée

Place très limitée

SI R/ : préférence paracétamol + codéine

- **Efficacité**

- Base factuelle faible

- Pas de données suggérant une efficacité supérieure au paracétamol ou aux AINS

DETAILS EFFICACITE

- **Sécurité**

- Plus d'effets indésirables et d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables (vs placebo, vs paracétamol, vs AINS)

- Plus de risque d'interactions avec tramadol (pharmacologie)

- Risque de dépendance

DETAILS SECURITE

Résumé

Non-médicamenteux = 1^{ère} étape

Paracétamol = 1^{er} choix médicamenteux

AINS per os

Evaluer le risque gastro-intestinal, cardio-vasculaire et rénal du patient pour tous les AINS

- 1^{er} choix = ibuprofène max 1200mg/j
- Si risque cardio-vasculaire

+ IPP si risque gastro-intestinal

alternative possible : naproxène max 1000mg/j

AINS à usage local : place dans l'arthrose des petites articulations

Infiltration de glucocorticoïdes : place dans l'arthrose du genou

Morphiniques de puissance légère à modérée: place très limitée - choix = paracétamol + codéine



Annexe

Annexe - Plan

Limites des études	Paracétamol	AINS per os	AINS classiques
Evolution - Diagnostic	Efficacité	Efficacité	Risque GI – Comp.
AINS - Liste	Sécurité	Risque GI - Chiffres	Cox-2 'sélectifs'
	Risque d'hépatotoxicité	FR GI – Remb. IPP	Risque GI
	Remboursement	FR CV	Risque CV
		FR rénaux	
		Sécurité	AINS + AAS
Morphiniques	Autres		
Efficacité	Glucosamine - Chondroïtine	Acide hyaluronique	
Sécurité		Nabumétone	

Limites des études

La plupart des études

- Genou
- Courte durée (<3 mois)
- Exclusion
 - Patients très âgés
 - Arthrose sévère
 - Comorbidité significative (dont cardio-vasculaire pour les AINS COX-2 'sélectifs')
- Doses thérapeutiques quotidiennes (et non une utilisation uniquement en cas de crise comme en pratique de terrain)

Arthrose – Evolution & Diagnostic

- Evolution naturelle
 - Fonction du type d'articulation
 - Alternance exacerbation / peu de plaintes
- Diagnostic clinique (>50 ans)
 - ↗ douleur si excès de poids sur l'articulation
 - Raideur matinale < 30 minutes
 - Elargissement osseux de l'articulation
 - Pas d'élévation de température ni de gonflement important
 - Crépitations lors des mouvements
- Examen radiologique éventuellement utile si doute diagnostique

Paracétamol - Remboursement



	Conditions	Formulaire de demande	Durée max. lors de la 1 ^{ère} demande	Durée max. par prolongement
Magistrale	Douleurs chroniques Eventuellement en association ¹	Diagnostic de la maladie	12 mois	12 mois
'Chr' CBIP	Douleurs chroniques ² > 3 mois Eventuellement en association à la codéine	Notification de "douleurs chroniques"	12 mois	12 mois
b▶! CBIP Bf chapitre IV	Douleurs chroniques ² > 6 mois Max. 3 g par jour	Formulaire de demande spécifique § 5460000m	12 mois	60 mois

1 Peut être associé à l'acide acétylsalicylique, la caféine et la codéine

2 Douleur liée au cancer; douleur chronique liée à l'arthrose/arthritis; douleur neurogène d'origine centrale ou périphérique (y compris la sclérose en plaques); douleur vasculaire périphérique; douleur post-chirurgicale (y compris douleur fantôme); fibromyalgie

Paracétamol - Remboursement



[paracétamol]

compr. (séc.)

€	10 x 500mg		Chr	€ 1,50
€	100 x 500mg	R _x	b! ⊖	€ 8,03
€	10 x 1g		Chr	€ 2,20
€	50 x 1g	R _x	b! ⊖	€ 8,03
€	90 x 1g	R _x	b! ⊖	€ 10,52

compr. efferv.

€	32 x 500mg	R _x	Chr	€ 4,75
---	------------	----------------	-----	--------

compr. efferv. (séc.)

€	20 x 1g	R _x	Chr	€ 5,50
€	40 x 1g	R _x	Chr	€ 9,50
€	60 x 1g	R _x	b! ⊖	€ 8,77

poudre (sach.)

€	40 x 1g	R _x	Chr	€ 9,50
€	60 x 1g	R _x	b! ⊖	€ 8,77

(compr. (séc.) 50 x 1 g et 90 x 1 g, compr. efferv., compr. efferv.

(séc.) et poudre (sach.) aussi sur demande écrite du patient)

Paracétamol - Efficacité



Cochrane Towheed 2006

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
SR de RCTs	Adulte souffrant d'arthrose primaire ou secondaire Arthrose du genou et de la hanche Moyenne d'âge: 62 ans	Paracétamol 4 x 650-1000mg/j vs placebo	7/2491	En moyenne 6 sem.		
		4 x 1000mg /j	5/1835		Douleur	SMD= -0.13 (IC95% -0.22 à -0.04)
			6/2385		Nombre de patients avec effet indésirable	318/1239 vs 290/1146 RR=1.02 (IC95% 0.89 à 1.17)

Remarques: les études ont évalué l'efficacité du paracétamol à l'aide de différents instruments de mesure de la douleur, du fonctionnement, et du bien-être global: WOMAC, MDHAQ VAS, Lequesne

Taille de l'effet

< 0,2 Déviation standard	faible
0,5 Déviation standard	moyen
> 0,8 Déviation standard	fort

Paracétamol - Facteurs de risque d'hépatotoxicité

Max 3g/j en aigu – 2g/j en chronique

Consommation chronique d'alcool	Plus de 4 unités par jour
Inducteur enzymatique du CYP2E1	Isoniazide, rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital
Inducteur enzymatique du CYP3A4	Millepertuis
Alimentation déficiente	Régime alimentaire faible en protéines, malnutrition, jeûne Poids corporel < 50 kg
Utilisation concomitante d'analgésiques	p. ex. dans des préparations ou combiné à des AINS ou des opioïdes
Age avancé	(↘ vitesse de métabolisation)
Trouble de la fonction hépatique	Paracétamol contre-indiqué si insuffisance hépatique sévère
Trouble de la fonction rénale	
Risque cumulatif	



- **Hépatotoxicité**
 - La plupart des cas de toxicité concernent des doses $\geq \pm 10\text{g/j}$
 - Usage chronique : la plupart des cas des lésions hépatiques concernent une dose $> 4\text{g/j}$
 - Attention aux facteurs de risque d'hépatotoxicité
 - Toxicité possible à doses plus faibles
 - Facteurs cumulatifs
- **Perturbation INR**
 - Si usage chronique $>2\text{g/j}$
- Néphropathie analgésique en cas d'usage chronique ?
 - dans le passé: surconsommation de préparations associant plusieurs analgésiques
 - monothérapie : peu d'indication, pas de causalité démontrée

AINS - Efficacité



Cochrane Towheed 2006

Design	Population	Intervention	N/n	Durée	Critères d'évaluation	Résultats
SR de RCTs	Adulte souffrant d'arthrose primaire ou secondaire Arthrose du genou et de la hanche Moyenne d'âge: 62 ans	AINS (ibuprofène 2400 mg, diclofénac, célécoxib, naproxène) vs paracétamol (4 x 650-1000mg)	10	En moyenne 6 sem.		
			8/2358		Douleur	SMD: -0.25 (IC95% -0.33 à -0.17)
			2/832		Fonctionnement (WOMAC)	SMD: -0.25 (IC95% -0.40 à -0.11) Pas de différence sur le HAQ ou l'indice de Lequesne
		AINS (ibu. ou napr.) vs paracétamol	5/891		Patients avec EI gastro-intestinaux	19% vs 13% RR=1.47 (IC95% 1.08 à 2.00) NNH=12 (IC95% 6 à 66)
AINS (ibu., diclo. ou napro.) vs paracétamol	5/640		Abandon pour EI GI	8% vs 4% RR=2.00 (IC95% 1.05 à 3.81),		

Remarques: les études ont évalué l'efficacité du paracétamol à l'aide de différents instruments de mesure de la douleur, du fonctionnement, et du bien-être global: WOMAC, MDHAQ VAS, Lequesne

Sécurité : il est difficile d'évaluer ces critères sur cette période relativement courte

Taille de l'effet	
< 0,2 DS	faible
0,5 DS	moyen
> 0,8 DS	fort

AINS classiques – Risque gastro-intestinal

Ibuprofène à faible dose : risque le plus faible

Estimation du risque relatif d'effets indésirables gastro-intestinaux avec les AINS classiques (comparé à l'ibuprofène) – Etudes observationnelles

Ibuprofène (faible dose*)	1 (référence)
Acide acétylsalicylique	1.6 (IC 95% 1.3 à 2.0)
Diclofénac	1.8 (IC 95% 1.4 à 2.3)
Naproxène	2.2 (IC 95% 1.7 à 2.9)
Indométacine	2.4 (IC 95% 1.9 à 3.1)
Piroxicam	3.8 (IC 95% 2.7 à 5.2)

*as used in clinical practice in seven countries. The differences seemed to be attributable to the fairly low dose of ibuprofen employed in clinical practice. It should not be assumed that the apparent advantage of ibuprofen persists when doses are increased beyond 1600 mg daily. The evidence reviewed indicates that it does not.

AINS – Risque gastro-intestinal



Hémorragie gastro-intestinale sévère sous AINS

Risque annuel : 1/110 chez > 75 ans

AINS classiques vs non-utilisation

Hémorragie ou perforation digestive haute

RR = 4.50 (IC 95% 3.82 à 5.31)

SR obs.

Risque dose-dépendant

RR haute dose = 5.30 (IC95% 4.73 à 5.94)
RR faible dose = 2.88 (IC95% 2.54 à 3.27)

SR obs.

SR obs.

Risque plus élevé si temps de demi-vie élevé

RR $t_{1/2}$ long ($\geq 12h$) = 5.62 (IC95% 4.76 à 6.65)
RR $t_{1/2}$ court ($< 12h$) = 3,21 (IC95% 2.83 à 3.63)

SR obs.

SR obs.

Célécoxib vs AINS classiques

Complication ulcéreuse

RR = 0.23 (IC 95% 0.07 à 0.76)

SR RCT N=3

AINS COX-2 'sélectifs' – Risque gastro-intestinal



Versus AINS classiques

- moindre incidence des ulcères gastro-duodénaux avec COX-2 'sélectifs'
- moindre incidence des complications d'ulcères sous célécoxib, mais pas à long terme (12 mois)
- complications d'ulcères sous étoricoxib : non statistiquement significatif (18 mois)

Versus AINS classiques + IPP

- Pas de différence statistiquement significative ou cliniquement pertinente

Des données suggèrent que le bénéfice potentiel des COX-2 'sélectifs' disparaîtrait chez des patients traités concomitamment par AAS à faible dose

DETAILS AAS

AINS – Facteurs de risque gastro-intestinal



Patient âgé (critère remboursement > 65 ans)

Co-morbidité sévère (cardiaque, diabète, ...)

ATCD ulcères peptiques

ATCD ulcère compliqué (saignement, perforation)

Usage concomitant de glucocorticoïde

Usage concomitant d'AAS

Usage concomitant d'antiagrégant

Usage concomitant d'anticoagulant

AINS à forte dose

Utilisation de plusieurs AINS

Plainte dyspeptique lors de la prescription d'un AINS

Helicobacter Pylori

Usage concomitant d'ISRS

Polyarthrite rhumatoïde invalidante

+ IPP

Esoméprazole 20 mg/j

Lansoprazole 30 mg/j

Oméprazole 20 mg/j

Pantoprazole 20 mg/j

Remboursables en catégorie B,
en prévention chez ces patients à risque,
pendant la durée de la prise d'AINS.

Contrôle a posteriori

AINS – Facteurs de risque cardio-vasculaire

Artériopathie ischémique (cardiaque, centrale, périphérique)

Facteur de risque cardiovasculaire dont HTA

→ Risque ischémique artériel

Insuffisance cardiaque, sténose des artères rénales

→ Risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque et rénale

Traitement antiagrégant ou anticoagulant

→ Risque de saignement, risque de 'résistance' à l'aspirine

AINS COX-2 'sélectifs' – Risque cardio-vasculaire

- **Rofécoxib** : ↗ évènements CV (y compris infarctus du myocarde) → retiré du marché
- **Etoricoxib**
 - ↗ évènements CV (RR=2,72 IC95% 1,18 à 6,27) vs naproxène
 - ↗ risque CV → FDA refus d'approbation
- **Célécoxib**
 - ↗ infarctus du myocarde (RR= 1,77 IC95% 1,00 à 3,11) vs AINS classiques
 - 6 études interrompues prématurément en raison du risque accru d'évènements CV

CI absolues

Pathologie vasculaire ischémique, cardiaque ou périphérique, dont ATCD AVC
Insuffisance cardiaque modérée
Etoricoxib : également HTA non-contrôlée

AINS – Facteurs de risque rénal



↘ fonction rénale, voire insuffisance rénale existante	Hypovolémie (déshydratation, diurétique) Médicaments altérant la fonction rénale (IECA, sartans, aliskirène,...)
Syndrome néphrotique	
Insuffisance cardiaque	Perfusion glomérulaire dépendante de l'effet vasodilatateur des prostaglandines La rétention hydrique peut aggraver l'insuffisance cardiaque
Cirrhose avec ascite	

AINS - Sécurité



Effets indésirables		Facteurs de risque et/ou interactions médicamenteuses	
Ulcère gastro-duodéal		<ul style="list-style-type: none"> • Patient âgé, co-morbidité importante, ATCD ulcère peptique +/- hémorragie ou perforation • AAS, diphosphonate, anticholinestérasique, baclofène, corticostéroïde 	
Hémorragie digestive		<ul style="list-style-type: none"> • AAS, corticostéroïde, ISRS, venlafaxine, duloxétine, spironolactone, L-Dopa • Anticoagulant 	
↗ INR et antiagrégant		<ul style="list-style-type: none"> • Anticoagulant et antiagrégant 	
Thrombose artérielle		<ul style="list-style-type: none"> • Artériopathie ischémique (cardiaque, centrale, périphérique) 	
Rein	↗ IR	<ul style="list-style-type: none"> • Hypovolémie, insuffisance cardiaque, cirrhose avec ascite, syndrome néphrotique, sténose artère rénale • IR fonctionnelle : diurétique, IECA, sartan, aliskirène • IR organique : quinolone, lithium, fibrates, exénatide, liraglutide,... 	
	Rétention hydrique	↗ IC	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement de l'insuffisance cardiaque
		↗ TA	<ul style="list-style-type: none"> • Traitement antihypertenseur
	↘ élimination rénale	<ul style="list-style-type: none"> • Metformine (acidose lactique), digoxine, lithium, sulfamidé hypoglycémiant, méthotrexate, ... 	
↗ kaliémie		<ul style="list-style-type: none"> • K⁺, diurétique hyperkaliémiant, IECA, sartan, aliskirène, héparine, drospirénone 	

CI AINS : ulcère gastroduodéal

CI AINS : IC grave
 CI COX-2 'sélectifs': IC modérée
 CI étoricoxib : + HTA non-contrôlée

AINS - Sécurité



Effets indésirables	Facteurs de risque et/ou interactions médicamenteuses
Neuropsy: céphalées, vertiges, confusion	<ul style="list-style-type: none">• Plus fréquents avec les dérivés arylacétiques et indoliques
Hypersensibilité : angioedème, bronchospasme, éruptions cutanées	CI AINS : ATCD asthme ou urticaire sous AINS ou AAS
Cutanés : éruptions, syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell, photosensibilisation	<ul style="list-style-type: none">• Egalement par voie générale, notamment sous ibuprofène, naproxène, diclofénac, indométacine, kétoprofène• Cycline, quinolone, sulfamidé, antifongique, antiviral, antituberculeux, antipaludiques, médicaments CV (amiodarone, diurétique, IECA,...), psychotropes (millepertuis, fluoxétine, venlafaxine, carbamazépine, lamotrigine), médicaments des colites inflammatoires,...
Aggravation d'infections	
Hématologiques : \searrow GR, GB, PS, agranulocytose, éosinophilie	
\searrow fertilité ♀ Foetotoxicité	<ul style="list-style-type: none">• Fertilité: en cas d'usage chronique (réversible)
Hépatiques et pancréatites (rares)	<ul style="list-style-type: none">• Hépatotoxicité: surtout le diclofénac



- ↗ risque ulcère gastro-duodéal
- ↗ risque hémorragie, notamment digestive
- **AAS diminuerait** (ou annulerait?) **le bénéfice gastro-intestinal des COX-2 'sélectifs'** (vs AINS classiques – 1 RCT)
- **AINS diminuerait** (ou annulerait?) **l'effet protecteur cardio-vasculaire de l'AAS**
→ Recommandation :
Prendre AAS à libération immédiate minimum 30 minutes avant AINS

Morphiniques de puissance légère à modérée - Détails



- **Paracétamol vs paracétamol + codéine**

- Une RCT (paracétamol 3x1g/j vs paracétamol 3x1g/j + codéine 3x60mg/j)

- Association plus efficace après 1 sem, pas de différence après 4 sem

n=158

- Plus d'effets indésirables digestifs après 4 sem

- Une RCT (paracétamol 1g vs paracétamol 400mg + codéine 25mg)

n=234

- Pas de différence en termes d'efficacité et de sécurité

- **Tramadol 3x50mg/j vs paracétamol 3x500mg/j**

n=20

- Paracétamol plus efficace et moins d'effets indésirables (nausées, vomissements)

- **Tramadol vs AINS classiques**

- Tramadol 3x50-100mg/j vs diclofénac 3x25-50mg/j : NS

n=120

- Tramadol 200-400mg/j vs ibuprofène 1200-2400mg/j : NS

n inconnu

- **Tilidine**

- Pas d'études, effets indésirables importants

Morphiniques - Sécurité



Effets indésirables	Facteurs de risque et/ou interactions médicamenteuses	
Digestifs, dont constipation	<ul style="list-style-type: none"> • Non-atropinique: lopéramide, dextrométorphan, antiémétique, inhibiteur calcique,... • Atropinique: antiparkinsonien, antispasmodique en incontinence urinaire, bronchodilatateur, imipraminique, anti-H1 sédatif, neuroleptique, mémantine,... • Altération de l'innervation intestinale: amiodarone, statine, metformine, alcool en prise chronique,... • Déshydratation • Hypokaliémie – Diurétique hypokaliémiant, corticoïde, β2-stimulant, théophylline, insuline,... 	
Neuropsy, dont sédation	<ul style="list-style-type: none"> • Sédatif 	
Mictionnels		
CV, dont \nearrow \searrow FC, hTA ortho		
Dépendance - Sevrage		
Tramadol	Sérotoninergiques	<ul style="list-style-type: none"> • Sérotoninergique: antidépresseur (amitriptyline, ISRS, venlafaxine, duloxétine, miansérine, mirtazapine, millepertuis, bupropione,...), dextrométorphan, lithium, antimigraineux,...
	Convulsions	<ul style="list-style-type: none"> • \searrow seuil de convulsion: psychotrope (neuroleptiques, lithium, anticholinestérasique, atropinique, bupropione, varénicline, antimigraineux,...), quinolone, aliskirène, indométacine, corticoïde
	Hypoglycémie	<ul style="list-style-type: none"> • Sujet âgé, insuffisance rénale, diabète

Glucosamine - Chondroïtine

Non recommandées

- **Efficacité**
 - ∟ douleur statistiquement significative mais cliniquement non pertinente
 - ∟ interligne articulaire : non-significative
- **Sécurité – Glucosamine**
 - Troubles gastro-intestinaux, céphalées, fatigue, réactions allergiques
 - Interactions AVK (↗ INR)

Glucosamine

- ↘ douleur statistiquement significative mais cliniquement non pertinente >2 MA
- Pas d'effet statistiquement significatif dans les études non-sponsorisées par l'industrie 2 MA
- Pas d'effet statistiquement significatif dans les études où le secret d'attribution est adéquat 2 MA
- Effet statistiquement significatif dans les études qui évaluent la glucosamine de Rottapharm®, et 1 MA pas dans les autres études
 - Composition du produit ?
 - Méthodologie: critères d'évaluation différents? Méthodes de mesure différentes?
 - Qualité méthodologique des études (ex biais, notamment liés au sponsoring)
 - Qualité méthodologique des méta-analyses (hétérogénéité)

Glucosamine Rotta vs placebo

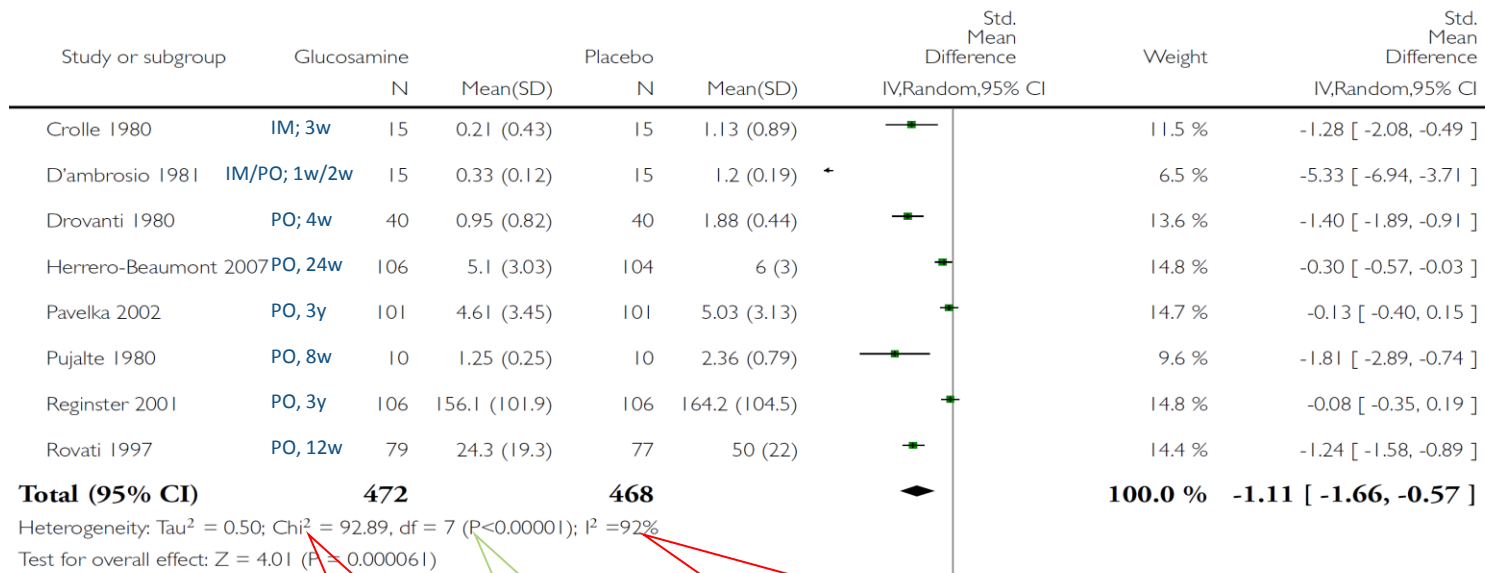
Analysis 4.1. Comparison 4 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation), Outcome 1 Pain.

Review: Glucosamine therapy for treating osteoarthritis

Comparison: 4 Glucosamine versus placebo (Rotta preparation)

Outcome: 1 Pain

Modes d'administration, durée d'études, nombre de patients variables



Acide hyaluronique

Non recommandé

- **Efficacité**
 - Effet faible ou nul dans les études de meilleure qualité
 - Effet placebo important
 - Etudes hétérogènes (préparations, schémas d'injection)
- **Considérations pratiques**
 - 3 à 5 injections, hebdomadairement
 - Coût : 32,61€ / injection

Nabumétone

Pas de plus value – Non-conseillée

- COX-2 plus sélective in vitro? Intérêt clinique non-démontré in vivo
- **Efficacité:** pas de différence vs autres AINS
- **Sécurité**
 - Moins d'effets indésirables gastro-intestinaux ?
 - Niveau de preuve insuffisant
 - Non dépendants de la dose? Niveau de preuve insuffisant
 - Usage chronique possible ?
 - Pas de preuve – Pas de différence vs ibuprofène – Usage chronique déconseillé pour tous les AINS
 - Avantage en cas d'hypersensibilité aux AINS ?
 - Preuves insuffisantes

AINS - Classification

Dérivés arylacétiques	Acéclofénac	Air-Tal [®] , Biofénac [®] , génériques
	Diclofénac	Cataflam [®] , Motifene [®] , Polyflam [®] , Voltaren [®] , génériques
	<i>Kétorolac</i>	<i>Taradyl[®]</i>
Dérivés arylpropioniques	Dexkétoprofène	Enantyum [®] , Kettesse [®]
	Ibuprofène	Brufen [®] , Dolofin [®] , Epsilon [®] , Ibumed [®] , Malafene [®] , Nurofen [®] , Optalidon [®] , Perdofermina [®] , Perdophen [®] , Spidifen [®] , génériques
	Kétoprofène	Bi-Rofenid [®] , Rofenid [®]
	Naproxène	Aleve [®] , Apranax [®] , Naproflam [®] , Naprosyne [®] , génériques
	Oxaprosine	Duraprox [®]
Dérivés indoliques	Indométacine	Dolcidium [®]
	Proglumétacine	Tolindol [®]
Oxicams	Méloxicam	Mobic [®] , génériques
	Piroxicam	Brexine [®] , Feldene [®] , Polydene [®] , Solicam [®] , génériques
	Ténoxiam	Tilcotil [®]
AINS COX-2 'sélectifs'	Célécoxib	Celebrex [®]
	Etoricoxib	Arcoxia [®] , Ranacox [®]
Nabumétone		Gambaran [®]



Références

- Altman EM, B. J. (2007). Use of Nonsteroidal Antiinflammatory drugs: An update for clinicians: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation* , 115:1634-1642.
- Altman R. (2009). Diclofenac sodium gel in patients with primary hand osteoarthritis:a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* , 36:1991-9.
- Arrich J, P. F. (2005). Intra-articular hyaluronic acid for the treatment of osteoarthritis of the knee. Systemic review and meta-analysis. *Can Med Ass J* , 172: 1039-43.
- Avorn J. (2007). Keeping science on top in drug evaluation. *N Engl J Med* , 357: 633-5.
- Bellamy N, (2006). Intraarticular corticosteroid for treatment of osteoarthritis of the knee. . *Cochrane Database of Systematic Reviews* , Issue 2. Art. No.: CD005328. DOI: 10.1002/14651858.CD005328.pub2.
- Belo JN, B.-Z. S. (2008). NHG-Standaard Niet-traumatische knieproblemen bij volwassenen (Eerste herziening). *Huisarts Wet* , 51(5):229-40.
- Bianchi M, B. M. (2003). Effects of tramadol on synovial fluid concentrations of substance P and interleukin-6 in patients with knee osteoarthritis: comparison with paracetamol. *International Immunopharmacology* , 3 (13-14): 1901-8.

- Bijlsma J, B. F. (2011). Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. *Lancet* , 377:2115-26.
- Blower A, B. A. (1997). Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAID use. *Aliment Pharm Ther* , 11(2):283-91.
- Boureau F, D. G. (1990). Comparative study of the efficacy and tolerance of 2 dosages of the paracetamol 400mg codeïne 25mg association versus paracetamol in non-inflammatory rheumatic pain. *Rhumatologie - Reveu international de Rhumatologie* , 20 (1): 41-7.
- Brouwer RW, Jakma TS, Verhagen AP et al. (2005) Braces and orthoses for treating osteoarthritis of the knee. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (1): CD004020.
- Carle (1992). Nabumetone compared with indomethacin in the treatment of osteoarthritis in general practice. *J Rheumatol* Suppl. 36:58-62.
- CBIP (2005). Injections intra-articulaires en cas de gonarthrose. *Folia Pharmacotherapeutica*, 32, pp.23-4
- CBIP (2009). Traitement antithrombotique: quelques publications récentes. *Folia Pharmacotherapeutica*, 36, pp.10-4

- CBIP (2011). Pharmacovigilance: hépatotoxicité du paracétamol à dose thérapeutique chez des patients à risque. *Folia Pharmacotherapeutica*, 38, p.36
- CBIP (2012). Remboursement du paracétamol dans les douleurs chroniques. *Folia Pharmacotherapeutica*, 39, pp.77-78
- CBIP (2013). Répertoire commenté des médicaments. www.cbip.be.
- CBO (2007). Richtlijn diagnostiek en behandeling van heup- en knieartrose.
- Cepeda MS, F. C. (2006). Tramadol for Osteoarthritis. *Cochrane Database for Systematic Reviews*, Issue 3, Art. No.: CD005522. DOI: 10.1002/14651858.CD005522.pub2.
- Chen Y-F, J. P. (2008). Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. . *Health Technol Assess*, 12 (11).
- Chevalier P. (2008). Risque cardiovasculaire du célécoxib. *Minerva*, 7(9): 136-137
- Chou R, M. M. (2011). Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. . *Agency for Healthcare Research and Quality*.

- Christensen R, Bartels EM, Astrup A et al. (2007) Effect of weight reduction in obese patients diagnosed with knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis. *Annals of the Rheumatic Diseases* 66 (4): 433–9.
- CKS. (2008, last update 2010). Guideline osteoarthritis. <http://www.cks.nhs.uk>.
- Clegg DO, R. D. (2006). Glucosamine, chondroitin sulfate, and the two in combination for painful knee osteoarthritis. GAIT-trial. *New Engl Journal of Medicine* , 354:795-808.
- Dalgin P. (1997). Comparison of tramadol and ibuprofen for the chronic pain of osteoarthritis. *Arthritis Rheum* , 40 suppl: S86.
- Divine JG, Z. B. (2007). Viscosupplementation for knee osteoarthritis: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* , 455:113-22.
- EMA (2012). Vig-news. Agende Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé. 17.01.2013
- EULAR recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis.
- EULAR evidence based recommendations 2007 for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT).

- Garcia Rodrigues LA, e. a. (2008). NSAID Use Selectively Increases the Risk of Non-Fatal Myocardial Infarction: A Systematic Review of Randomised Trials and Observational Studies. *J Am Coll* , 52: 1628-36.
- Fleischmann (1992). Clinical efficacy and safety of nabumetone in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *RheumatolSuppl* , 36:32-40
- Fosbol EL, e. a. (2009). Risk of myo-cardial infarction and death associated with the use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (Nsaid's) among healthy individuals: a nationwide cohort study. *Clin Pharmacol Ther* , 85:190-97.
- Gonzalez ELM, P. P. (2010). Variability Among Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs in Risk of Upper Gastrointestinal Bleeding. *Arthritis & Rheumatism* , 62: 1592-1601.
- Henry D, L. L.-Y. (1996). Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ* , 312:1563-6.
- Hippisley Cox J, C. C. (2005). Risk of myocardial infarction in patients taking cyclo-oxygenase-2 inhibitors or conventional non-steriodal anti-inflammatory drugs: population based nested case-control analysis . *BMJ* , 330:1366.

- INAMI (2010)
http://www.inami.fgov.be/drug/fr/drugs/recommendation/pdf/recommandations_PPI_IPP.pdf
- Kjaersgaard AP, N. A. (1990). Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain due to osteoarthritis of the hip: A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain* , 43 (3): 309-18.
- Lin J, Z. W. (2004). Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* , 329:324-326.
- MacDonald (1997). Association of upper gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs with continued exposure: cohort study. *BMJ*. 315:1333-7
- Michels J, Demulder A, Dirven K, et al. Aanbeveling voor goede medische praktijkvoering: Orale Anticoagulatetherapie door de huisarts. *Huisarts Nu* 2010;39:S1-S36.
- Morgan (1993). Efficacy and safety of nabumetone versus diclofenac, naproxen, ibuprofen, and piroxicam in the elderly. *Am J Med.*, 95(2A):19S-27S
- MRS, formulaire, 2012.
- NICE. (2008). Osteoarthritis National clinical guideline for care and management in adults.

- Nüesch E, R. A. (2009). Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. *Cochrane Database of Systematic Reviews* .
- Pavelka K, P. Z. (1998). Intraindividual differences in pain relief and functional improvement in osteoarthritis with diclofenac or tramadol. *Clinical Drug Investigation* , 16(6):421-9.
- Prescrire (1999). Nabumétone: un ains sans originalité. *La Revue Prescrire* (19) nr 200: p729-732.
- Prescrire (2011). Suppléments Interactions Médicamenteuses, 30 (326)
- Prieto (1997). Tolerability to nabumetone and meloxicam in patients with nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *J Allergy Clin Immunol.* 119(4):960-4.
- Rahme E, P. D. (2002). Determinants and sequelae associated with utilization of acetaminophen versus traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs in elderly population. *Arthritis Rheum* , 46(11):3046-54.
- Rejeski WJ, Focht BC, Messier SP et al. (2002) Obese, older adults with knee osteoarthritis: weight loss, exercise, and quality of life. *Health Psychology* 21 (5): 419–26.
- Roddy E, Zhang W, Doherty M (2005). Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Annals of the Rheumatic Diseases* 64 (4): 544–8.

- Silverstein FE, F. G. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* , 284(10): 1247-55.
- SSPF (2007). Utilisation concomitante d'ibuprofène et d'aspirine. *SSPF* janvier 2007
- Towheed. (2006). Acetaminophen for osteoarthritis (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* . Issue 1. Art. No.: CD004257. DOI: 10.1002/14651858.CD004257.pub2.
- Towheed T. (2006). Pennsaid therapy for osteoarthritis of the knee: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* , 33:567-573.
- Towheed TE, M. L. (2005). Glucosamine therapy for treating osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* , Issue 2. Art. No.: CD002946. DOI:10.1002/14651858.CD002946.pub2.
- Trelle S, R. S. (2011). Cardiovascular safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a network meta-analysis. *BMJ* , 342:c7086, 1-11.
- Verduijn M.M., F. (2004). NHG standpunt: Wat is de maximale dagdosering van paracetamol voor langdurig gebruik bij benigne aandoeningen? *NHG* .
- Vignon (2006). Osteoarthritis of the knee and hip and activity: a systematic international review and synthesis. *Joint Bone Spine*, 73:442-55.

- Vlad (2007). Glucosamine for Pain in Osteoarthritis. Why Do Trial Results Differ? *Arthritis & Rheumatism*, 56: 2267–2277
- Zacher J, B. K. (2001). Originalarbeiten - Topisches Diclofenac-Emulgel versus orales Ibuprofen in der Therapie der aktivierten Arthrose der Fingergelenke (Heberden- und/oder Bouchard-Arthrose). *Aktuelle Rheumatologie* , 26:7-14.
- Zhang W, D. M. (2007). EULAR evidence based recommendations for the management of hand osteoarthritis: report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* , 66:377-388.



farmaka

onafhankelijk centrum voor geneesmiddeleninformatie
centre indépendant d'information sur les médicaments