



ANNÉE 2024

N° 176

Efficacité clinique de la codéine dans la douleur arthrosique : une revue systématique des essais contrôlés randomisés

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1
Et soutenue publiquement le vendredi 28 juin 2024

En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine Par
Kraus Laurent
Né le 17/05/1995 à Rouen

Sous la direction du
Professeur Rémy Boussageon

KRAUS Laurent

Efficacité clinique de la codéine dans la douleur arthrosique : une revue systématique des essais contrôlés randomisés

Thèse Médecine Générale : Lyon 2024 ; n°176

Résumé

Introduction :

L'arthrose concerne dix millions de français et représente un défi quotidien du médecin généraliste. Les mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids ou l'activité physique, sont recommandées en première intention. Concernant les traitements médicamenteux, deux revues de la littérature de 2019 concluent à l'absence de preuve de l'efficacité du paracétamol et du tramadol dans la douleur arthrosique (Leopoldino & al, Toupin & al). Une étude récente suggère que les opioïdes peuvent ne pas être plus efficace qu'un placebo dans certaines situations douloureuses (essai OPAL).

La codéine étant fréquemment prescrite pour l'arthrose en soins primaires, au sein d'une population âgée, atteinte de comorbidités et davantage sensible aux effets secondaires, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette molécule dans des conditions strictes de validité scientifique.

Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité spécifique de la codéine per os, en monothérapie ou associée avec ou sans paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans le traitement des douleurs arthrosiques hors lombalgies par le biais d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB.

Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur globale.

Des analyses secondaires ont été effectuées.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été réalisée au sein des bases de données Cochrane, PubMed et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité sur la douleur arthrosique de la codéine ont été inclus. Les risques de biais ont été analysés en utilisant la méthode RoB2. Enfin, les méta-analyses ont été effectuées par le biais du logiciel Revman 5.4.1. Le niveau de preuve a été évalué selon la méthode REB.

Résultats :

Six ECR dont un seul à faible risque de biais ont été inclus pour 621 patients. La méta-analyse sur le critère de jugement principal conclut à une efficacité statistiquement significative de la codéine sur la diminution de la douleur arthrosique. Le SMD est à - 0.64 ; IC95 [-1.1 - 0.17] ; $p < 0.00001$. La méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Conclusion :

Selon la méthode REB, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la codéine sur la réduction de la douleur dans l'arthrose.

Mots clés : codéine, arthrose, douleur, ostéoarticulaire

JURY : Président : Monsieur le Professeur Rode Gilles
Membres : Monsieur le Professeur Boussageon Rémy
Monsieur le Professeur Moreau Alain

DATE DE SOUTENANCE : 28 juin 2024

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle
2^{ème} classe)**

ADHAM Mustapha	Chirurgie Digestive,
FOUQUE Denis	Néphrologie,
GOLFIER François	Gynécologie Obstétrique ; gynécologie médicale,
LAFRASSE RODRIGUEZ- Claire	Biochimie et Biologie moléculaire,
LINA Gérard	Bactériologie,
PIRIOU Vincent	Anesthésiologie et réanimation
chirurgicale,	
SALLES Gilles	Hématologie ; Transfusion,
THIVOLET Charles	Endocrinologie et Maladies
métaboliques,	
THOMAS Luc	Dermato –Vénérologie,

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Classe exceptionnelle
1^{ère} classe)**

ALLAOUCHICHE Bernard	Anesthésie-Réanimation Urgence,
BONNEFOY- CUDRAZ Eric	Cardiologie,
BOULETREAU Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et
stomatologie,	
BURILLON Carole	Ophtalmologie,
CERUSE Philippe	O.R.L,
CHAPET Olivier	Cancérologie, radiothérapie,
FESSY Michel-Henri	Anatomie – Chirurgie Ortho,
FREYER Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie,
GEORGIEFF Nicolas	Pédopsychiatrie,
GLEHEN Olivier	Chirurgie Générale,
LONG Anne	Médecine vasculaire,
MION François	Physiologie,
PICAUD Jean-Charles	Pédiatrie,
RUFFION Alain	Urologie,
SALLE Bruno	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction,
SANLAVILLE Damien	Génétique,
SAURIN Jean-Christophe	Hépatogastroentérologie,
SEVE Pascal	Médecine Interne, Gériatrique,
TAZAROURTE Karim	Médecine Urgence,
TRONC François	Chirurgie thoracique et cardio,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

BARREY Cédric	Neurochirurgie,
BERARD Frédéric	Immunologie,
CHOTEL Franck	Chirurgie Infantile,
COTTE Eddy	Chirurgie générale,
DES PORTES DE LA FOSSE Vincent	Pédiatrie,
DEVOUASSOUX Gilles	Pneumologie
DISSE Emmanuel	Endocrinologie diabète et maladies métaboliques,
DORET Muriel	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FEUGIER Patrick	Chirurgie Vasculaire,
FRANCK Nicolas	Psychiatrie Adultes,
FRANCO Patricia	Physiologie – Pédiatrie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (1ère Classe)

GILLET Pierre-Germain	Biologie Cellulaire,
JOUANNEAU Emmanuel	Neurochirurgie,
KASSAI KOUPAI Behrouz	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,
LANTELME Pierre	Cardiologie,
LEBECQUE Serge	Biologie Cellulaire,
LEGER FALANDRY Claire	Médecine interne, gériatrie,
LIFANTE Jean-Christophe	Chirurgie Générale,
LUAUTE Jacques	Médecine physique et Réadaptation,
LUSTIG Sébastien	Chirurgie. Orthopédique,
MOJALLAL Alain-Ali	Chirurgie. Plastique,
NANCEY Stéphane	Gastro Entérologie,
PAPAREL Philippe	Urologie,
PIALAT Jean-Baptiste	Radiol. Imag. Méd.,
REIX Philippe	Pédiatrie,
RIOUFOL Gilles	Cardiologie,
SERVIEN Elvire	Chirurgie Orthopédique,
THAI-VAN Hung	Physiologies – ORL,
THOBOIS Stéphane	Neurologie,
TRAVERSE-GLEHEN Alexandra	Anatomie et cytologies pathologiques,
TRINGALI Stéphane	O.R.L.
WALLON Martine	Parasitologie mycologie,
WALTER Thomas	Gastroentérologie – Hépatologie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

BACHY Emmanuel	Hématologie,
BELOT Alexandre	Pédiatrie,
BLET Alice	Anesthésie Réa.Méd,
BOHE Julien	Réanimation urgence,
BOLZE Pierre-Adrien	Gynécologie Obstétrique,
BOSCHETTI Gilles	Gastro-entérologie Hépat.
CHO Tae-hee	Neurologie,
COURAND Pierre-Yves	Cardiologie,
COURAUD Sébastien	Pneumologie,
DALLE Stéphane	Dermatologie,
DEMILY Caroline	Psy-Adultes,
DESESTRET Virginie	Histo.Embryo.Cytogénétique,
DUPUIS Olivier	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale,
FASSIER Jean-Baptiste	Méd. Santé au travail,
FRIGGERI Arnaud	Anesthésie Réa.Méd.,
GHEQUERES Hervé	Hématologie,
HAUMONT Thierry	Chirurgie Infantile,
KOPPE Laetitia	Néphrologie,
LASSET Christine	Epidémiologie., éco. Santé,
LEGA Jean-Christophe	Thérapeutique – Médecine Interne,
LOPEZ Jonathan	Biochimie Biologie Moléculaire,
MARIGNIER Romain	Neurologie,
MAUCORT BOULCH Delphine	Biostat. Inf. Méd.
MILOT Laurent	Radiologie Imagerie Médicale,
PASSOT Guillaume	Chirurgie Générale,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2ème Classe)

PERON Julien	Cancérologie ; radiothérapie,
PETER DEREK Laure	Physiologie,
PINKELE CAUSSY Cyrielle	Nutrition,
PONCET Delphine	Biochimie, Biologie cellulaire,
RASIGADE J. Philippe	Bactériologie – Virologie ; Hygiène hospitalière
ROLLAND Benjamin	Addictologie,
ROSSIGNOL Audrey	Immunologie,
ROUSSET Pascal	Radiologie imagerie médicale,
SUJOBERT Pierre	Hématologie – Transfusion,
VALOUR Florent	Maladie Infect.,
VIEL Sébastien	Immunologie,
VISTE Anthony	Anatomie,
VOLA Marco	Chirurgie thoracique cardiologie vasculaire,
VUILLEROT Carole	Médecine Physique Réadaptation,
YOU Benoît	Cancérologie,

PROFESSEUR ASSOCIE – Autre Discipline

Pr PERCEAU-CHAMBARD,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (1^{ère} Classe)

ERPELDINGER Sylvie,

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} Classe)

BOUSSAGEON Rémy,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (Hors Classe)

CALLET-BAUCHU Evelyne	Hématologie ; Transfusion,
DECAUSSIN PETRUCCI	Anatomie et cytologie pathologiques,
DIJOURD Frédérique	Anatomie et Cytologie pathologiques,
DUMISTRESCU BORNE Oana	Bactériologie Virologie,
GISCARD D ESTAING Sandrine	Biologie et Médecine du développement et
	de la reproduction,
MILLAT Gilles	Biochimie et Biologie moléculaire,
RABODONIRINA Meja	Parasitologie et Mycologie,
VAN GANSE Eric	Pharmacologie Fondamentale, Clinique,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS (1^{ère} Classe)

BRUNEL SCHOLTES Caroline	Bactériologie virologie ; Hygiène
hospitalière,	
COURY LUCAS Fabienne	Rhumatologie,
HAFLOM DOMENECH Carine	Pédiatrie,
JAMILLOUX Yvan	Médecine Interne Gériatrie et
Addictologie,	
LE QUELLEC Sandra	Hémato. Transfusion,
MAUDUIT Claire	Cytologie – Histologie,
PERROT Xavier	Physiologie – Neurologie,
PUTOUX DETRE Audrey	Génétique,
SKANJETI Andréa	Biophysique Médecine nucléaire,
SUBTIL Fabien	Bio statistiques,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (2^{ème} Classe)

AUFFRET Marine	Pharm.fond.pharm clinique,
CHATRON Nicolas	Génétique,
DANANCHE Cédric	Epidémiologie. Économie de la santé,
DARGENT Auguste	Méd. Intens.réanim.,
GILBERT Thomas	Méd. Int. gériatrie,
HEIBLIG Maël	Hémato-transfusion
KEPENEKIAN Vahan	Chirurgie Viscérale et Digestive,
LE BOSSE Fanny	Gastro-Hépatologie,

RAMIERE Christophe
REY Romain
TAUBER Marie
WOZNY Anne-Sophie

Bactériologie-virologie,
Psychiat. d adultes,
Immunologie,
Biochimie biologie moléculaire,

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
STAGIAIRES (2ème Classe)

BENZERDJEB Nazim
BOCHATON Thomas
DOUPLAT Marion

Anat. Cytolo.path.,
Physiologie,
Méd. Urgence,

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES – MEDECINE GENERALE

BENEDINI Elise,
DEPLACE Sylvie,
HERSAT DE LA VILLEMARQUE Anne,

MAITRES DE CONFERENCES - MEDECINE GENERALE (2^{ème} classe)

MAYNIE-FRANCOIS Christine

PROFESSEURS EMERITES

ANDRE Patrice
BONNEFOY Marc
CHIDIAC Christian
ECOCHARD René
FLANDROIS Jean-Pierre

Bactériologie – Virologie,
Médecine Interne, option Gériatrie
Maladies infectieuses ; Tropicales,
Biostatistiques,
Bactériologie – Virologie ; Hygiène

hospitalière,

GILLY François-Noël
LAVILLE Martine
LAVILLE Maurice
MATILLON Yves

Chirurgie générale,
Nutrition – Endocrinologie,
Thérapeutique – Néphrologie,
Epidémiologie, Economie Santé et

Prévention,

NICOLAS Jean-François
MOURIQUAND Pierre
SIMON Chantal
TEBIB Jacques

Immunologie,
Chirurgie infantile,
Nutrition
Rhumatologie

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

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 couverte d'opprobre et méprisée si j'y manque.

Remerciements

A Monsieur le Professeur Gilles Rode, président du jury,
Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse, aboutissement d'années de travail. Soyez assuré de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON, directeur de cette thèse.
Vous avez accepté de diriger ce travail, de me guider dans le choix du sujet. Je vous remercie pour vos conseils et votre bienveillance.

A Monsieur le Professeur Alain Moreau,
Vous me faites l'honneur d'apporter votre expertise en siégeant dans mon jury de thèse.
Veuillez croire en l'expression de mes sincères remerciements

A tous les maîtres de stage et praticiens que j'ai côtoyé au cours de ma formation, un grand merci pour m'avoir permis de grandir en tant que médecin mais aussi en tant que personne.

A mon co-thésard, Jean, merci pour ta persévérance, ton travail sérieux et ton énergie positive qui nous ont permis de réaliser cette thèse.

« Il y a un mystère dans le don qui est plus grand que donner. » Khalil Gibran

A mes parents, qui se sont donnés sans compter pour que je devienne le médecin que je suis aujourd'hui. Je vous suis infiniment reconnaissant et vous admire pour votre générosité, toujours prêts à faire passer les autres avant vous-même, et votre résilience. Vous êtes, pour Caroline et moi, notre modèle de réussite dans ce qu'elle a de vrai.
C'est grâce à vous si je suis l'homme que je suis aujourd'hui.

A ma sœur, que j'aime fort, qui m'a toujours accompagné, choyé et fait grandir. Restons toujours unis.
Je te souhaite le meilleur avec Alexandre, que je remercie pour son soutien et la belle relation que nous avons.
A mon petit Ivan, à qui je souhaite la plus belle vie possible.

A ma famille, qui m'a toujours accompagné, soutenu, un grand merci pour tous ces beaux moments ensemble. Je tiens fort à vous tous.

A mes amis, qui ont embelli mon externat : Louis, Philippe, Ronan, Benjamin, Thomas, Marie, Marie-Astrid, Capucine, Maxime et tous les autres. Les études de médecine à Lyon sud ont été douces et belles à vos côtés. Savoir travailler mais toujours dans la bonne humeur. A toutes ces journées BU mémorables à Lyon sud, Lyon 2 ou Debourg et ces moments de fête marqués par de beaux voyages.

A mes cointernes :

Clémence et nos cafés tarariens, Etienne et la gynécologie de Villefranche, Sofiane et Elise à Montélimar, les amis d'Argenteuil, merci pour ces magnifiques moments en stage et l'amitié qui en a découlé.

A mon ami, Pierre, à notre amitié bâtie sur le roc(k), à la joie de nos rencontres, voyages, depuis le lycée. Que la longévité de notre amitié soit aussi resplendissante que la joie que j'ai de t'avoir comme ami.

A mes amis du lycée notamment Olivier et Nicolas, pour notre amitié durable dans le temps, à Georges et Justyna de la société Saint Vincent de Paul.

A mes grands-parents, qui seraient si fiers de ce que je suis devenu, qui ont bâti la maison sur laquelle nous reposons. A mon cousin Denis. Ils seraient heureux d'être avec nous, et de là où ils sont, ils nous protègent.

Table des matières

Le Serment d'Hippocrate	10
Remerciements.....	11
Liste des abréviations.....	16
I. Introduction.....	17
A. Rationnel.....	17
B. Objectif	18
II. Matériel et méthode	19
A. Protocole et enregistrement	19
B. Critères d'éligibilité	20
C. Sources d'information	20
D. Recherche documentaire.....	20
E. Sélection des études.....	21
F. Risque de biais.....	21
G. Quantification des résultats et synthèse des résultats	22
H. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve.....	23
III. RESULTATS.....	24
A. Sélection des études.....	24
B. Caractéristiques des études sélectionnées.....	24
C. Risques de biais	25
D. Etudes étudiant l'efficacité globale de la codéine	26
1. Résultat de chaque étude.....	26
2. Evaluation selon la méthode REB	28
3. Evaluation selon la méthode GRADE	28
E. Etudes étudiant l'efficacité de la codéine contre placebo en aigu.....	29
1. Résultats de chaque étude	29
2. Evaluation selon REB	29
3. Evaluation selon GRADE	29
F. Etudes étudiant l'efficacité de la codéine seule en chronique	30
1. Evaluation selon REB	30
2. Evaluation selon GRADE	30
G. Etudes étudiant la codéine-paracétamol contre le paracétamol	31
1. Résultats de chaque étude	31
2. Evaluation selon REB	31
3. Evaluation selon GRADE	31
H. Etudes étudiant la codéine-ibuprofène contre placebo	32

1. Résultats de chaque étude.....	32
2. Evaluation selon REB	32
3. Evaluation selon GRADE	33
IV. Discussion.....	33
1. Rappel et interprétation des résultats	33
2. Limites	34
3. Confrontation à la littérature	35
4. Implication pour la pratique.....	36
5. Implication pour la recherche	37
V. Support.....	37
VI. Conflits d'intérêt	37
VII. Figures.....	38
Figure 1 : diagramme de flux.....	38
Figure 2 : RoB2 des critères de jugement des études en parallèle comparant la codéine au placebo	39
Figure 3 : RoB2 des critères de jugement des études en crossover comparant la codéine au placebo	40
Figure 4 : RoB2 des critères de jugement des études en crossover comparant la codéine-ibuprofène au placebo	40
Figure 5 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine et le placebo	41
Figure 6 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine et le placebo en aigu	41
Figure 7 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine au placebo en chronique	41
Figure 8 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine-ibuprofène au placebo	42
VIII. Bibliographie.....	42
IX. Annexes.....	45
Annexe A : Caractéristiques et explications des tableaux d'évaluation RoB2.....	45
Annexe B : schéma décisionnel de la méthode REB.....	47
Annexe C : méthode GRADE.....	48
Annexe D : réponses reçues des auteurs	49
Annexe E : caractéristiques détaillées des études	50
Annexe F : tableau de synthèse des résultats sur le critère de jugement principal	61
Annexe G : résumé de l'ensemble des résultats	63
Annexe H : tableaux résumés analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2.....	81
Annexe I : analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2.....	86

Annexe J : analyses selon la méthode GRADE	99
Annexe K : article pour la revue Exercer.....	105

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoires non stéroïdiens

CJP : Critère de Jugement Principal

CJS : Critère de Jugement Secondaire

ECR : Essai Clinique Randomisé

et al. : et les autres

GRADE : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

HAS : Haute Autorité de Santé

I^2 : proportion de la variabilité entre études attribuée à l'hétérogénéité et non au hasard

IC95 : intervalle de confiance à 95%

ITT : intention to treat (intention de traiter)

JD : Jean Dumont

LK : Laurent Kraus

MeSH : Medical Subject Headings

M : moyenne

n : nombre

N : No (non)

N/N : non et non

NA : non applicable

NI : non informé

O/N : oui et non

O/O : oui et oui

PN : Probably No (probablement non)

PP : Per Protocol

PRISMA : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)

PROSPERO : International Prospective Register of Systematic Reviews

PY : Probably Yes (probablement oui)

RB : Rémi Boussageon

REB : Rebuild the Evidence Base

Revman : Review Manager

RoB2 : Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials

SD : écart-type

SMD : déviation standard de la moyenne

Y : Yes (oui)

I. Introduction

A. Rationnel

La prise en charge de la douleur est un défi quotidien du médecin généraliste. En soins primaires, la douleur est présente dans trois consultations sur quatre¹.

Parmi les pathologies douloureuses, l'arthrose, maladie articulaire qui conduit à la destruction du cartilage, est fréquente en médecine générale². Sa prévalence concerne dix millions de français dont 65% de la population âgée de plus de 65 ans².

D'après les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2019, la prise en charge de l'arthrose reste essentiellement symptomatique et vise à soulager la douleur³.

Les mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids ou l'activité physique, sont constamment recommandées. Le paracétamol est utilisé en première intention.

En cas de poussée aiguë, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être envisagés en cas d'échec du paracétamol.

Les antalgiques opioïdes faibles peuvent être utiles, avec ou sans paracétamol, lorsque les AINS sont contre-indiqués, inefficaces, ou mal tolérés, situation quotidienne chez les patients arthrosiques⁴.

La codéine est un antalgique opioïde, dérivé de la morphine. Il s'agit du stupéfiant d'origine naturelle le plus utilisé en traitement médical dans le monde⁵. La codéine fait partie des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé⁶.

En pratique, la codéine est utilisée pour les douleurs modérées à sévères. Elle est principalement administrée par voie orale mais d'autres galéniques sont disponibles.

La problématique principale de la codéine est sa tolérance avec des effets indésirables multiples, principalement à type d'altérations des fonctions neurologiques, digestives et vésicales⁷. Mais également comme tout opioïdes, un degré d'accoutumance et de dépendance, surtout lorsqu'elle est utilisée de façon chronique⁷.

C'est pourquoi la combinaison de médicaments de différentes classes permet d'optimiser efficacité et tolérance, en utilisant des doses plus faibles de codéine pour obtenir le même degré d'antalgie.

La codéine est un analgésique central fréquemment combiné avec des antalgiques d'action périphérique tel que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, permettant théoriquement d'obtenir une action synergique.

Quatre grandes revues de la littérature avec méta-analyses ont étudié l'efficacité des opioïdes dans les douleurs arthrosiques montrent une efficacité modérée^{8,9,10,11}. Sur la réduction de la douleur, Avouac & al⁸ retrouve SMD = - 0,79, IC à 95 % [-0,98 à -0,59] avec $p < 0,05$, Da Costa & al⁹ SMD = - 0,28, IC à 95 % [-0,35 à -0,20] avec $p < 0,05$, Schaerfert & al¹⁰ SMD = - 0,22, IC à 95% [- 0,28, - 0,17] avec $p < 0,05$.

En revanche, il n'existe pas de revue de qualité évaluant spécifiquement l'efficacité de la codéine seule ou associée à des antalgiques dans les douleurs arthrosiques.

Récemment, l'essai contrôlé randomisé multicentrique en double insu OPAL évalue l'efficacité de l'oxycodone contre placebo et ne conclut à aucune différence significative dans l'amélioration de l'intensité de la douleur dans le traitement des lombalgies aiguës non spécifiques ou des douleurs cervicales¹².

Ces résultats suggèrent que les opioïdes peuvent ne pas être plus efficace qu'un placebo dans certaines situations douloureuses.

La codéine étant fréquemment prescrite pour l'arthrose en soins primaires, au sein d'une population âgée, atteinte de comorbidités et davantage sensible aux effets secondaires, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette molécule dans des conditions strictes. Pour cela, nous évaluerons son efficacité selon des critères de validité scientifique actuels, d'autant plus que les études d'efficacité de la codéine dans l'arthrose sont anciennes^{21,22, 23, 24, 25, 26}.

B. Objectif

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité antalgique spécifique de la codéine en monothérapie ou en addition d'autres antalgiques (paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens), dans le traitement des douleurs arthrosiques hors lombalgies par le biais d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB¹⁹.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluation de l'efficacité de la codéine versus placebo sur durée courte
- Evaluation de l'efficacité de la codéine versus placebo sur une durée longue
- Evaluation de l'efficacité du codéine paracétamol versus paracétamol
- Evaluation de l'efficacité du codéine ibuprofène versus placebo.

II. Matériel et méthode

A. Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré le 3 janvier 2024 sur la plateforme PROSPERO numéro CRD42024497087.

Les recommandations PRISMA pour la rédaction de cette revue systématique ont été suivies¹³

Amendement au protocole :

Initialement, les études ayant comme comparateurs des antalgiques de palier I et II étaient incluses. Il a été décidé de ne pas inclure les ECR avec comparateurs de palier II, rendant les études trop hétérogènes pour l'analyse principale.

Amendement au protocole :

L'hétérogénéité de la méta-analyse sur la codéine vs placebo est la conséquence d'un seul article, Quiding & al²⁶, avec une grande positivité et un faible échantillon (52 patients), il est également le seul à étudier l'effet de la codéine sur 32 heures en comparaison aux autres essais qui s'intéressent à une durée en semaines. Il a donc été décidé d'effectuer des analyses secondaires distinctes afin d'obtenir des méta-analyses moins hétérogènes et plus représentative des conditions de pratique clinique. L'étude de la codéine vs placebo en aigu et en chronique n'était pas prévue dans le protocole.

B. Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité étaient :

- Essais cliniques randomisés (ECR),
- Population adulte souffrant de douleurs arthrosiques tous stades confondus hors rachis,
- Intervention : codéine seule ou associée au paracétamol / ibuprofène,
- Contrôle par un placebo, ou un antalgique de palier 1 (paracétamol, AINS...). Si la codéine était évaluée en addition d'un autre antalgique, la différence entre les groupes ne devait porter que sur la codéine.
- Critère de jugement clinique : réduction de la douleur arthrosique sur échelles validées,
- Aucune restriction sur l'année de publication n'a été retenue,
- Seuls les articles en anglais ou en français ont été sélectionnés.

C. Sources d'information

La recherche des études éligibles a été menée dans les principales bases de données bibliographiques médicales en accès libre :

- Medline (PubMed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- ClinicalTrials.gov.

Les bibliographies des méta-analyses citées en introduction ont été étudiées : les articles, satisfaisant les critères d'éligibilité, ont été retrouvé dans les bases de données.

D. Recherche documentaire

La recherche documentaire sur les bases de données a été effectuée par deux chercheurs (JD et LK) et ceci de manière indépendante jusqu'au 11 novembre 2023.

Le mot clé MeSH employé pour la recherche bibliographique était « codéine ».

Sur la base de données MEDLINE, la condition « essai contrôlé randomisé » a été activée.

E. Sélection des études

L'ensemble des articles des trois banques de données a été téléchargé sur le logiciel ZOTERO®. A partir du logiciel Rayyan, les doublons ont pu être identifiés et éliminés.

La sélection des articles sur le titre a été réalisée par les deux chercheurs (JD et LK) en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le protocole. L'exclusion sur le résumé et sur le texte intégral s'est déroulée dans un second temps.

En cas de désaccord, un troisième intervenant a été sollicité (RB).

Si le texte intégral n'était pas obtenu en ligne ou par l'intermédiaire de la bibliothèque universitaire, un contact direct avec l'auteur de l'article était établi.

F. Risque de biais

Les chercheurs JD et LK ont utilisé l'outil Risk of Bias 2 (RoB2). En cas de désaccord, un troisième intervenant a été sollicité (RB).

Les chercheurs ont participé à une série de webinaires organisée par Cochrane France intitulée « Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé. Introduction à l'outil Risk of Bias 2 »¹⁴.

La méthodologie de l'outil RoB2 et ses caractéristiques sont détaillées en annexe A.

En cas d'analyses statistiques multiples avec critères de jugement multiples, des méthodes d'ajustement du risque alpha global étaient recherchées.

La nature des critères de jugement confirmatoire ou exploratoire a été analysée.

Un critère est dit confirmatoire s'il est préspecifié et si la multiplicité des test statistiques est prise en compte vis-à-vis du risque alpha. Dans le cas contraire, il est dit exploratoire.

Un ECR est dit concluant si et seulement si un critère de jugement confirmatoire est statistiquement significatif au seuil du risque alpha global choisi (en général 5 %).

G. Quantification des résultats et synthèse des résultats

Le critère de jugement évalué était la diminution de douleur en tant que critère continu (Différence de moyenne standardisée DMS).

La douleur était évaluée dans l'ensemble des essais par des échelles validées ou spécifiques, après une durée variable selon les études.

En cas de mesures de la douleur prises à différents temps, les chercheurs ont retenu la mesure la plus distante de la prise du traitement.

Le critère de jugement a été évalué par méta-analyse à l'aide du logiciel « Review Manager » version 5.4 (RevMan®), en suivant le guide Cochrane¹⁵.

Les études ne fournissant pas de résultats suffisants pour inclusion ont été exclues de la méta-analyse.

Des analyses secondaires ont été effectuées :

- Evaluation de l'efficacité de la codéine sur durée courte
- Evaluation de l'efficacité de la codéine sur une durée longue
- Evaluation de l'efficacité du codéine paracétamol contre paracétamol
- Evaluation de l'efficacité du codéine ibuprofène contre placebo.

De plus, une synthèse qualitative de tous les essais inclus a été réalisée.

Pour les essais où le critère de jugement était continu, les valeurs de la moyenne et de l'écart-type de chaque groupe ont été extraites après traitement. La différence de moyenne standardisée et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

La signification statistique a été fixée à 0,05.

L'hétérogénéité des résultats des différents essais randomisés a été évaluée par l'indicateur I². Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des essais, l'analyse statistique a été faite avec un modèle d'effet aléatoire.

Aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée.

Certains auteurs présentaient leurs résultats sous des formes statistiques multiples (médiane, minimum-maximum, quartiles...) sans mettre en exergue les moyennes et écarts-types.

Le Cochrane Handbook ¹⁶ fut une aide pour déterminer approximativement l'écart type manquant dans une étude à partir de l'écart interquartile selon la formule suivante : $SD \approx IQR/1.35$.

La formule suivante, issue de l'étude de Wan et Al ¹⁷, a été utilisée pour estimer les moyennes :

$$\bar{X} \approx \frac{q_1 + m + q_3}{3}$$

Les chercheurs ont utilisé ces formules pour l'étude Wilder Smith & al²⁹.

Pour Quiding & al²⁶, il nous fut impossible d'extrapoler les données malgré le Cochrane Handbook, ni même après avoir contacté directement l'auteur qui nous a répondu par la négative sur la possession des données.

Somme toute, le calcul de l'écart type à partir de la moyenne et des valeurs minimales et maximales a pu être estimé en utilisant la formule décrite par Hozo & al ¹⁸ :

$$S \approx \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{12}} \left[(b-a)^2 + \frac{(a-2m+b)^2}{4} \right]^{1/2} & n \leq 15 \\ \frac{b-a}{4} & 15 < n \leq 70 \\ \frac{b-a}{6} & n > 70, \end{cases}$$

H. Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

L'évaluation du niveau de preuve a été effectuée par le biais de deux méthodes : la méthode REB (voir annexe B)¹⁹ et la méthode GRADE (voir annexe C)²⁰.

III. RESULTATS.

A. Sélection des études

Initialement, 3031 essais ont été identifiés dans les trois bases de données. À la suite de l'élimination des doublons, il restait 2275 essais dont 20 sélectionnés après lecture des titres et des résumés.

La lecture complète a permis d'identifier 6 essais.

Le diagramme de flux détaillant le processus de sélection des études est présenté en Figure 1.

Au total, six essais ont été inclus dans l'analyse finale : Doak & al²¹, James & al²², Kjaersgaard-Andersen & al²³, Peloso & al²⁴, Quiding & al²⁵, Wallace & al²⁶.

B. Caractéristiques des études sélectionnées

Tous les essais sont des ECR en double insu. Quatre ECR sont en cross-over^{21,22,25, 26}, deux en groupes parallèles^{23,24}.

621 patients souffrant d'arthrose ont été inclus.

Un ECR multicentrique a évalué la codéine seule comme intervention²⁴ chez 103 patients pour un âge en moyenne de 61,8 ans.

Un ECR multicentrique a évalué la combinaison codéine-paracétamol vs paracétamol (même posologie chez 158 patients inclus âgés de 66,5 ans dont 97 analysés²³.

Quatre ECR en cross over ont évalué l'association codéine-ibuprofène dont un vs ibuprofène seul (même posologie) et trois vs placebo pour un total de 240 patients^{21,22,25, 26}. L'âge moyen des patients était de 61,5 ans.

Les comparateurs étudiés étaient multiples : placebo^{21, 24, 25, 26} ou traitements actifs comme paracétamol²³ ou ibuprofène^{21, 22, 25,26}.

Concernant le critère de jugement, tous les essais étudiaient la réduction de la douleur sur une échelle continue.

La dose de codéine étudiée variait de 12,5mg à 180 mg par jour.

Quiding & al²⁵ et al étudiaient l'efficacité sur 32 heures, durée jugée intermédiaire en médecine générale selon les auteurs.

Cinq essais étudiaient l'efficacité sur une longue temporalité allant d'une à quatre semaines maximum^{21, 22, 23, 24, 26}.

Le tableau résumé des caractéristiques des études est présenté dans l'Annexe E.

Le tableau des résultats de chaque étude est présenté dans les annexes F et G.

C. Risques de biais

Le risque de biais global des études évalué par le RoB2 est représenté en fonction des critères de jugement et des domaines à risque en figure 2 à 4.

Le détail de l'évaluation des études selon Rob2 est présenté en annexes H et I.

Le risque de biais est jugé :

- Faible sur tous les critères de jugement pour un essai (Quiding & al²⁵) ;
- Élevé sur tous les critères de jugement pour cinq essais (Doak²¹, James²², Kjaersgaard-Andersen²³, Peloso²⁴, Wallace²⁶). La raison principale du haut risque de biais est le nombre élevé d'abandons et de données manquantes présent dans toutes les études à haut risque de biais (domaine 2 et 3 du ROB¹⁹).

D. Etudes étudiant l'efficacité globale de la codéine

1. Résultat de chaque étude

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G.

Pour Doak & al²¹, la douleur journalière moyenne sur une semaine sur échelle spécifique (0 = pas de douleur, 1= légère, 2= modérée, 3= sévère) est plus faible pour l'association codéine-ibuprofène avec une moyenne $\pm$ sd de $1,29 \pm 0,71$ contre $1,53 \pm 0,80$ pour le groupe ibuprofène seul.

La réduction de douleur est considérée comme significative avec une p value limite à 0,048.

Pour James & al²², le critère de jugement principal est la moyenne de douleur sur échelle box score BS11 (0-10) sur une semaine à 18h qui est en moyenne $\pm$ sd de 3.4 ± 2.01 pour l'association ibuprofène codéiné contre $3,8 \pm 1,92$ pour l'ibuprofène seul avec une différence statistiquement significative (p = 0,003).

Pour les critères de jugement secondaires, la moyenne de douleur sur échelle box score BS11 sur une semaine à 8h est de $3.6 \pm 2,1$ pour l'association ibuprofène codéiné contre $3,9 \pm 2,2$ pour l'ibuprofène, sans différence statistiquement significative.

La moyenne de douleur sur échelle box score BS11 sur une semaine à 13h est de $3.4 \pm 1,95$ pour l'association ibuprofène codéiné contre $3,8 \pm 1,82$ pour l'ibuprofène seul, avec une différence statistiquement significative (p = 0,015).

Dans Kjaersgaard-Andersen & al²³, la différence de douleur à la fin de la quatrième semaine sur échelle spécifique (aucune douleur ; légère ; modérée ; sévère ; insupportable) en comparaison avec la douleur initiale n'a pas pu être mesurée pour l'ensemble des patients en raison du nombre d'abandon.

Somme toute, la réduction de la douleur à la quatrième semaine n'est pas significative avec une douleur moyenne pour l'association codéine-paracétamol, en moyenne $\pm$ sd, de $2,875 \pm 0,78$ soit une douleur estimée comme modérée par les patients d'après l'échelle spécifique de l'étude ; en comparaison, la douleur dans le groupe paracétamol, de $3 \pm 0,8586$, est également modérée.

La différence entre les groupes codéine-paracétamol et paracétamol n'est significative qu'à l'issue de la première semaine ($p=0,01\%$).

Les semaines 2, 3 et 4 ne sont pas significatives.

L'étude Peloso & al²⁴ étudie l'efficacité de la codéine contre placebo avec un critère de jugement multiple. La différence de douleur moyenne est étudiée sur deux échelles :

- l'échelle de Womac (Western Ontario McMaster osteoarthritis), index exprimé en points sur une échelle analogique de 500mm ;

- l'échelle VAS (Visual Analogue Scale), également de 100mm.

A un mois, la réduction de la douleur sur la dernière semaine estimée sur l'échelle VAS est significative ($p=0.0001$) avec une réduction, en moyenne $\pm$ sd, de 36 ± 27.6 pour le groupe codéine et de $8,9 \pm 22.2$ pour le groupe placebo.

Les douleurs hebdomadaires moyennes sur la dernière semaine sont corrélées en moyenne $\pm$ sd : 29.4 ± 20.9 et 47.8 ± 25.6 , respectivement pour la codéine et le placebo.

Sur l'échelle de Womac (0 – 100 mm) à 1 mois, la réduction de la douleur en moyenne $\pm$ sd est de 118 ± 106.3 dans le groupe codéine et de $31,1 \pm 92$ dans le groupe placebo.

Cette différence est significative ($p=0.0004$).

A titre informatif corroborant ces résultats, la douleur hebdomadaire moyenne sur le mois est de 145.4 ± 101.3 pour la codéine et de 221.3 ± 118.7 et le placebo.

Pour Quiding & al²⁵, les douleurs moyennes à la fin de la période de traitement de 32 heures étaient respectivement de 10 ± 2.25 pour l'ibuprofène-codéiné, 17 ± 3 pour la codéine et 29 ± 4.25 mm pour le placebo, exprimées en moyenne $\pm$ sd sur l'échelle VAS (0-100mm). Les différences étaient significatives entre l'intervention et l'ibuprofène ($p<0,05$) et entre l'intervention et le placebo ($p<0,01$).

Wallace & al²⁶ est une étude constituée de deux phases indépendantes.

Après une dose unique de médicament, l'association codéine-ibuprofène permet une réduction de la douleur totale à 6 heure par rapport à l'ibuprofène avec une différence de moyenne (MD) de 16.62 ± 117.368 sur échelle adaptée AUC (en mm/h). La différence n'est pas significative.

Les scores de douleurs en moyenne $\pm$ sd sont de 264.29 ± 153.192 pour la codéine et de $285,94 \pm 153.535$ pour l'ibuprofène.

Sur une semaine, l'association codéine-ibuprofène permet une réduction de la douleur arthrosique globale avec un score de douleur sur l'échelle VAS de 35.4 ± 23.37 contre 42.9 ± 23.79 pour l'ibuprofène. Cette différence est statistiquement significative ($p = 0.001$).

2. Evaluation selon la méthode REB

Un seul essai est à faible risque de biais global. L'étude Quiding & al²⁶ évalue la réduction de douleur après 32h en tant que critère exploratoire. Le résultat est $SMD = -2,60$ avec IC à 95% $[-3,35; -1,85]$. Le critère de jugement est exploratoire avec un résultat significatif.

En somme, l'ECR n'est pas concluant. Il n'y a pas de méta-analyse possible puisqu'il n'y a qu'un seul essai à faible risque de biais.

L'évaluation selon la méthode REB conduit à la conclusion « absence de preuve » de l'efficacité globale de la codéine dans l'arthrose.

3. Evaluation selon la méthode GRADE

Tous les essais sont contrôlés randomisés. Un seul est à faible risque de biais, les cinq autres sont à haut risque de biais.

Une méta-analyse incluant tous les articles pour disposer d'une estimation générale de l'effet de la codéine dans l'arthrose a été réalisée. Elle inclut 621 patients.

Le résultat de l'analyse est positif, les résultats sont significatifs ($p < 0,05$) en faveur du traitement : $SMD = -0.64$; IC95 $[-1.1 - 0.17]$; $p < 0.00001$.

Néanmoins L'hétérogénéité est élevée ($I^2 = 87\%$).

Il existe une suspicion de biais de publication d'un essai incluant 370 patients²⁷.

L'hétérogénéité est importante, le nombre de patients est satisfaisant, les intervalles de confiance à 95 % sont étroits pour cinq d'entre eux.

L'analyse à partir de la méthode GRADE est présentée en annexe J.

En somme, selon la méthode GRADE, le niveau de preuve de l'efficacité de la codéine globale dans l'arthrose est de très faible qualité.

E. Etudes étudiant l'efficacité de la codéine contre placebo sur une courte durée

1. Résultats de chaque étude

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G (voir Quiding & al²⁵).

2. Evaluation selon REB

Il existe une seule étude s'intéressant au caractère aigu de réduction de la douleur (32h), Quiding & al²⁶. Le critère de jugement principal est exploratoire avec SMD de -2,60 et un intervalle de confiance à 95% à [-3,35 ; -1,85], $p < 0.00001$. L'ECR est donc non concluant.

Pas de méta-analyse possible selon REB puisqu'un seul article.

Les résultats sont présentés figure 6.

Selon la méthode REB, cette analyse est classée en « absence de preuve ».

3. Evaluation selon GRADE

L'essai inclus est un ECR randomisé à bas risque de biais, le critère de jugement principal est exploratoire.

Le nombre de participants est faible $n=26$ pour le groupe intervention et $n=26$ pour le groupe contrôle.

L'intervalle de confiance est étroit.

Il existe une suspicion de biais de publication²⁷

Selon GRADE, le niveau de preuve est très faible.

F. Etudes étudiant l'efficacité de la codéine seule sur une longue durée

1. Résultats de chaque étude

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Doak & al²¹, James & al²², Kjaersgaard-Andersen & al²³, Peloso & al²⁴, Wallace & al²⁶.

2. Evaluation selon REB

Cinq ECR étudient le critère de jugement réduction de la douleur sur une temporalité d'une semaine à quatre semaines.

Tous les essais sont à haut risque de biais. Aucune méta-analyse n'a pu être effectuée.

La conclusion est l'absence de preuve selon REB.

3. Evaluation selon GRADE

Tous les essais sont contrôlés randomisés à haut risque de biais.

Une méta-analyse incluant tous les articles pour étudier de l'efficacité chronique de la codéine dans l'arthrose a été réalisée. Elle inclut 569 patients.

Les résultats sont non significatifs ($p = 0,35$) en faveur du traitement : avec $SMD = -0.30 [-0.48 ; -0.13]$.

L'hétérogénéité est extrêmement faible avec $I^2 = 9\%$.

Il existe une suspicion de biais de publication²⁷.

L'hétérogénéité est importante, le nombre de patients est satisfaisant, les intervalles de confiance à 95 % sont étroits.

L'analyse est présentée en figure 7. L'analyse selon GRADE est présentée en annexe J.

En somme, le niveau de preuve de réduction de la douleur arthrosique sur un temps long par la codéine est très faible selon GRADE.

G. Etudes étudiant la codéine-paracétamol contre le paracétamol

1. Résultats de chaque étude

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Kjaersgaard-Andersen & al²³.

Kjaersgaard-Andersen²⁴ étudie l'efficacité du paracétamol-codéine vs paracétamol dans la coxarthrose, les résultats détaillés sont dans la section D.

2. Evaluation selon REB

Pour l'évaluation de l'efficacité du paracétamol-codéine contre paracétamol, aucune étude est à faible risque de biais.

Au total, absence de preuve selon REB

3. Evaluation selon GRADE

Un seul ECR à haut risque avec un critère de jugement exploratoire.

Le résultat est non significatif avec SMD = -0,15 avec IC à 95% [-0,55 ; 0,25], l'intervalle de confiance est étroit. L'hétérogénéité n'est pas applicable.

Le nombre de patients est faible (97 patients).

Il n'existe pas de suspicion de biais de publication.

L'analyse à partir de la méthode GRADE est présentée en annexe J.

Selon GRADE, le niveau de preuve de l'efficacité de la codéine-paracétamol vs paracétamol dans l'arthrose est très faible.

H. Etudes étudiant la codéine-ibuprofène contre placebo

1. Résultats de chaque étude

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Doak²¹, Quiding²⁵ et Wallace²⁶.

Dans l'étude Doak & al²¹, le critère de jugement s'intéresse à la réduction de la douleur moyenne sur une semaine sur une échelle spécifique (0, 1= légère, 2= modérée, 3= sévère). Le groupe ibuprofène-codéine retrouve une moyenne à 1,29 avec sd 0,71 (n=51) et le groupe placebo une moyenne à 1,63 avec sd 0,8 (n=52). La comparaison est significative avec une déviation standard de la moyenne (SMD) à -0,45 et un intervalle de confiance à 95% (-0,84 ; -0,05).

Dans l'étude Quiding & al²⁵, le critère de jugement s'intéresse à la réduction de la douleur à 32 heures sur échelle VAS (0 à 100mm). Le groupe ibuprofène-codéine retrouve une moyenne à 10 mm avec sd 2,25 (n=26), le groupe placebo retrouve une moyenne à 29 mm avec sd 3,5 (n=26). La comparaison est significative avec SMD à -6,36 et un intervalle de confiance à 95% (-7,74 ; -4,98).

Dans l'étude Wallace & al²⁶, le critère de jugement est la réduction moyenne d'aire sous la courbe d'intensité de douleur à six heures. Le groupe ibuprofène-codéine présente une douleur moyenne à 264,29 mm avec sd 153,192 (n=58), le groupe placebo une moyenne à 301,20 mm avec sd 148,788 (n=59). La comparaison est non significative avec SMD à -0,24 et un intervalle de confiance à 95% (-0,61 ; 0,12).

2. Evaluation selon REB

Pour l'évaluation de l'efficacité de l'association ibuprofène et codéine comparé au placebo, trois essais ont été inclus.

Un seul essai est à faible risque de biais, l'étude Quiding & al²⁵, qui est un essai exploratoire. Les résultats sont significatifs avec SMD = -2,12 avec IC à 95% [-3,90 ; -0,34]. L'ECR n'est pas concluant.

Pas de méta-analyse possible.

Les résultats sont présentés figure 8.

Au total, l'évaluation par REB conduit à la conclusion « absence de preuve » de l'efficacité de l'association ibuprofène-codéine comparé au placebo.

3. Evaluation selon GRADE

Deux essais sont à haut risque de biais et un essai à bas risque, l'hétérogénéité est très importante de part un I^2 à 97% et un χ^2 à 70.83 avec $p < 0,00001$. Les durées de traitement sont assez hétérogènes (32h et une semaine), le nombre total de participants est limité à 272 avec intervalles de confiance à 95 % étroits.

Il n'y pas de suspicion de biais de publication.

Les résultats sont publiés en annexe J.

Selon la méthode GRADE, le niveau de preuve est « très faible qualité » pour la réduction de la douleur.

IV. Discussion

1. Rappel et interprétation des résultats

Cette revue systématique de la littérature a permis aux chercheurs d'extraire 6 essais^{21,22, 23, 24, 25, 26} représentant 621 patients. Un seul des ECR²⁵ est à faible risque de biais et cinq sont à haut risque de biais^{21,22, 23, 24, 26}.

Selon REB, la codéine seule ou en association au paracétamol ou ibuprofène n'a pas démontré d'efficacité sur la réduction de la douleur globale,

Selon la méthode GRADE, la codéine réduit la douleur de $SMD = - 0.64$; $IC95 [-1.1 - 0.17]$; $p < 0.00001$ (très faible niveau de preuve).

Concernant les analyses secondaires :

Pour la réduction de la douleur globale en aiguë, il n'existe pas de preuve selon REB, l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible.

Concernant réduction de la douleur globale en chronique, il n'existe pas de preuve selon REB, et l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible d'efficacité et sur une durée de traitement courte (maximum 1 mois).

Pour l'association codéine-paracétamol comparée au paracétamol, il n'existe pas de preuve selon REB, l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible.

La réduction de la douleur arthrosique pour l'association codéine-ibuprofène contre placebo retrouve un résultat statistiquement significatif en faveur du traitement. Selon REB, il y a une absence de preuve. L'évaluation GRADE conclut à un très faible niveau de preuve.

2. Limites

Plusieurs limites sont à souligner dans cette revue systématique. Parmi celles-ci l'ancienneté des ECR retenus, qui ont été publiés entre 1987 et 2001. Cela implique des méthodes de réalisation, de rédaction et de publication des essais moins strictes que sur des critères modernes, notamment l'absence d'enregistrement systématique des protocoles ou bien encore l'omission de certains détails méthodologiques dans les articles, tels que la randomisation qui n'est pas suffisamment décrite. De plus, nous constatons par exemple que la majorité des essais sont analysés en per protocole avec un nombre important de données manquantes liées à des abandons pour effets indésirables. Il a donc pu exister une surestimation ou une sous-estimation du risque de biais par carence d'informations méthodologiques.

Aucun de ces essais ne différencie la douleur de fond de la douleur de poussée d'arthrose, deux présentations cliniques pourtant distinctes retrouvées régulièrement en médecine de ville, dont les thérapeutiques ne s'axent pas sur les mêmes priorités.

Cette revue n'a pu inclure qu'un faible nombre d'essais, avec seulement six essais répondants strictement aux critères d'inclusions et l'inclusion pour l'analyse principale. Ce chiffre limitant donc le nombre de patient inclus donc la puissance statistique des résultats.

Nous pouvons évoquer également les critères d'exclusion des essais sélectionnés, avec exclusion des patients ayant une insuffisance d'organe légère ou sévère, ou bien un antécédent d'addiction à une substance toxique. La population étudiée peut alors s'éloigner de la population des patients de médecine générale souffrants d'arthrose : souvent âgés, avec comorbidités multiples et polymédicamentés. De même, la durée courte de l'évaluation de l'efficacité de la codéine limite la généralisation des résultats à un traitement chronique.

Enfin, comme cela a été souligné en amont, il existe une suspicion de biais de publication avec essai d'envergure dont le protocole a été publié sur le site Clinical.gov sans suites²⁷ et sans en connaître les raisons.

3. Confrontation à la littérature

Cette revue de la littérature est la première revue centrée spécifiquement sur l'effet de la codéine dans l'arthrose.

Les essais réunis dans cette revue étudient l'efficacité de la codéine sur un temps de traitement relativement court, avec une durée qui s'étend de à 32 heures au minimum²⁵ et à un mois au maximum²³. Il n'existe pas d'essai étudiant un traitement par codéine sur la douleur arthrosique à plus long terme dans la littérature scientifique actuelle.

De plus, ces mêmes effets secondaires de la codéine peuvent être majorés par un traitement sur long terme ainsi que l'apparition d'une probable addiction²⁸. Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que le rapport bénéfice/risque serait modifié en défaveur de la codéine lors d'un usage chronique.

Concernant les autres antalgiques utilisés dans l'arthrose, il existe une revue de la littérature de 2019 réalisée par Toupin April & al²⁹ évaluant l'effet du tramadol seul ou en association avec du paracétamol ou des AINS, par rapport à un placebo ou à tout comparateur.

Les auteurs retrouvent des preuves de qualité modérée concluant à l'absence de bénéfice du tramadol seul sur la réduction de la douleur par rapport au placebo (SMD = -0,25 avec IC à 95 % [-0,32 ; -0,18]) ainsi qu'une efficacité inférieure aux AINS (SMD = 0,21 avec IC à 95 % [0,07 ; 0,36]).

Enfin, le tramadol en association avec le paracétamol ne présente pas de supériorité statistique face aux placebo (SMD = -0,28 avec IC à 95 % [-0,45 ; 0,12]), AINS (SMD = 0,12 avec IC à 95 % [-0,16 ; 0,39]) et aux autres opioïdes (SMD = -0,11 avec IC à 95 % [-0,33 ; 0,12]) sur la douleur arthrosique. Tous les résultats sont significatifs ($p < 0,05$).

Pour le paracétamol, il existe une revue de la littérature de 2019 par Leopoldino & al³⁰ présentant des preuves de haute qualité qui constate que le paracétamol n'améliore que très peu la douleur chez les personnes souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou sans risque accru d'effets indésirables dans l'ensemble (SMD = -3,23 avec IC à 95 % [-5,43 ; -1,02], $p < 0,05$), la variation moyenne du score de douleur dans le groupe paracétamol était inférieure de 3,2 points [1,0 à 5,4]).

Enfin, une méta-analyse de 2021 par Da Costa³¹ évaluant l'efficacité des AINS, du paracétamol et d'opioïdes confondus dont la codéine révèle que la classe des AINS semble être le traitement le plus efficace pour la douleur chez les patients souffrant d'arthrose notamment avec l'utilisation en topique afin de limiter les effets secondaires.

4. Implication pour la pratique

Cette revue de littérature peut conclure qu'il n'y a pas de preuve scientifique solide selon la méthode REB et GRADE justifiant la prescription de codéine dans l'arthrose, en association ou non au paracétamol ou à l'ibuprofène, en particulier au-delà d'un mois de traitement.

Les essais réunis dans cette revue étudient l'efficacité de la codéine sur un temps de traitement relativement court, avec une durée qui s'étend de 32 heures au minimum²⁵ et à un mois au maximum²³. Il n'existe pas d'essai étudiant un traitement par codéine sur la douleur arthrosique à plus long terme dans la littérature scientifique actuelle.

De plus, la présence d'effets indésirables nombreux décrits également dans les autres revues systématiques citées en amont, rend le rapport bénéfice-risque d'autant plus défavorable à ce stade de nos connaissances scientifiques.

De plus, ces mêmes effets secondaires de la codéine peuvent être majorés par un traitement sur le long terme ainsi que l'apparition d'une probable addiction²⁸. Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que le rapport bénéfice/risque serait modifié en défaveur de la codéine lors d'un usage chronique.

5. Implication pour la recherche

Cette revue systématique de littérature met en exergue le manque de données scientifiques de qualité pour évaluer l'efficacité de la codéine dans l'arthrose hors lombalgies.

La réalisation d'essais contrôlés randomisés avec des critères modernes de validité est nécessaire afin de statuer sur l'efficacité de la codéine dans l'arthrose, en prenant en compte l'incidence et l'intensité de ses effets secondaires.

V. Support

Aucun support financier ou d'une autre nature n'a été apporté à cette étude.

VI. Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les auteurs principaux.

VII. Figures

Figure 1 : diagramme de flux

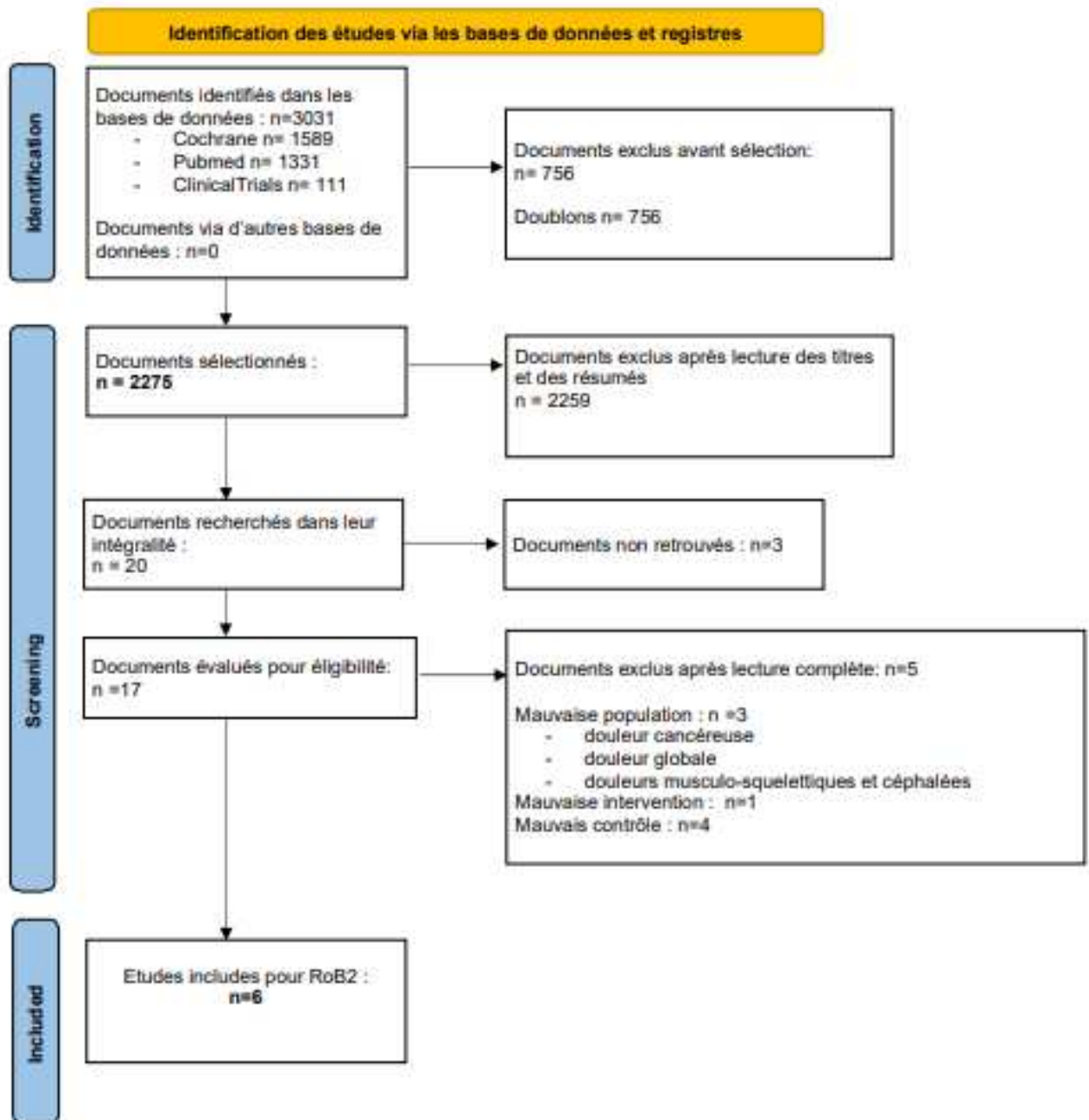


Figure 2 : RoB2 des critères de jugement des études en parallèle comparant la codéine au placebo

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	PELOSO 2000						
	KJAESGAARD 1990						
	QUIDING 1992						
		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 High Some concerns Low

Figure 3 : RoB2 des critères de jugement des études en crossover comparant la codéine au placebo

		Risk of bias domains						
		D1	D1b	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	DOAK 1992							
	JAMES 1993							
	WALLACE 1994							

Figure 4 : RoB2 des critères de jugement des études en crossover comparant la codéine-ibuprofène au placebo

		Risk of bias domains						
		D1	D1b	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	DOAK 1992							
	WALLACE 1994							
	QUIDING 1992							

Figure 5 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine et le placebo

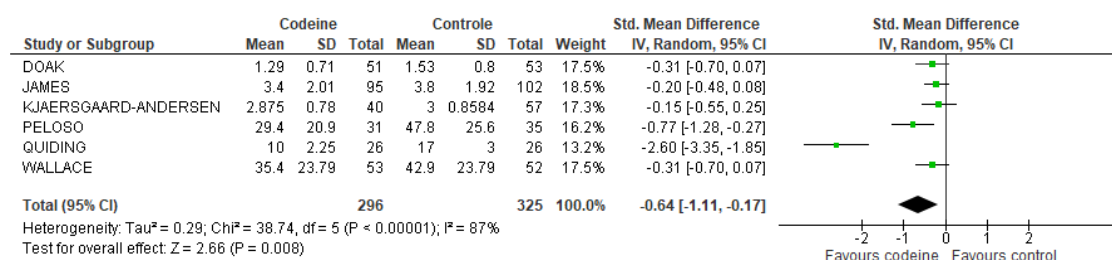


Figure 6 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine et le placebo en aigu

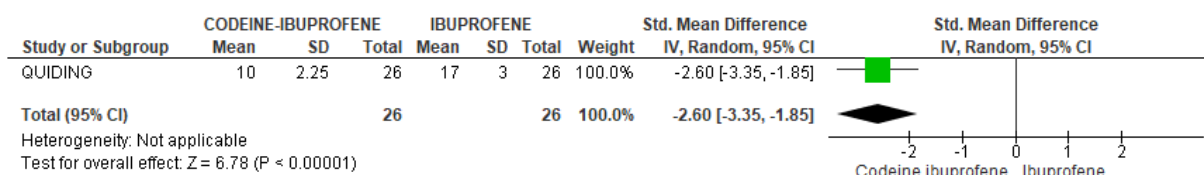


Figure 7 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine au placebo en chronique

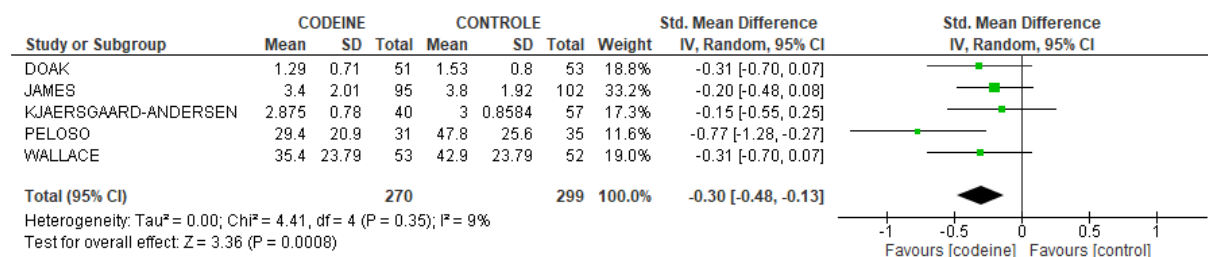
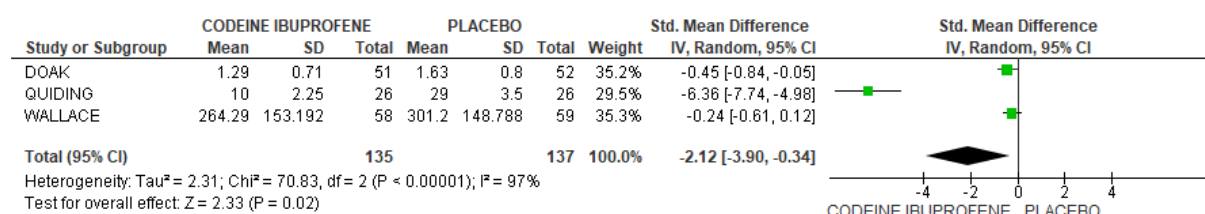


Figure 8 : Forest plot de la réduction de la douleur (Rob2) comparant la codéine-ibuprofène au placebo



VIII. Bibliographie

1. MAK Sébastien-Ludovic, L'importance de la douleur en consultation de médecine générale. [Thèse de doctorat]. Académie de Versailles, France. Université de Versailles Saint-Quentin-en-Yvelines, 2014.
2. Inserm. Arthrose La maladie articulaire la plus répandue [En ligne]. 2022. [20 octobre 2023]. <https://www.inserm.fr/dossier/arthrose/>
3. HAS. Arthrose : le paracétamol en 1re intention lors des crises douloureuses. . [En ligne]. 12 juin 2019. [cité le 4 janv 2024]
4. VIDAL. VIDAL Recos : Gonarthrose, coxarthrose. [En ligne]. 4 janvier 2024. <https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/gonarthrose-coxarthrose-1586.html#prise-en-charge>
5. Waismannmethod. Codeine General Information. [En ligne]. 2023. [5 août 2023]. <https://www.opiates.com/codeine>

6. Philip J Wiffen, Bee Wee. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2017. Published online 2017 Jul 6.
7. Benyamin 2008 Benyamin R, Trescot AM, Datta S, Buenaventura R, Adlaka R, Sehgal N, et al. Opioid complications and side effects. Pain Physician 2008;11(2 Suppl):S105-20.
8. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Efficacy and safety of opioids for osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Osteoarthritis and Cartilage 2007; 15: 957 - 65
9. Bruno R da Costa , Eveline Nüesch. Oral or transdermal opioids for osteoarthritis of the knee or hip. 2014. Cochrane database of systematic reviews, 9(9), CD003115.
10. R Schaefert, P Welsch. [Opioids in chronic osteoarthritis pain. A systematic review and meta-analysis of efficacy, tolerability and safety in randomized placebo-controlled studies of at least 4 weeks duration]. 2015. SchmerzFeb;29(1):47-5.
11. Suhaila Omar Alhaj-Suliman, Gary Milavetz. Model-based Meta-analysis to Compare Primary Efficacy-endpoint, Efficacy-time Course, Safety, and Tolerability of Opioids Used in the Management of Osteoarthritic Pain in Humans. 2020 Curr Drug Metab. 21(5): 390–399.
12. Caitlin Jones, Richard O Day. Opioid analgesia for acute low back pain and neck pain (the OPAL trial): a randomised placebo-controlled trial. Lancet.2023 Jul 22;402(10398):304-312.
13. 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. 29 mars 2021;372:n71
14. Boutron I. Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé | Cochrane France [Internet]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://france.cochrane.org/ressources/formations/evaluer-le-risque-de-biais-dans-un-essai-randomise>
15. Review Manager (RevMan) [Computer program]. Version 5.1. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2011.
16. Higgins J, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page M, et al. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane [Internet]. 2021; Disponible sur: www.training.cochrane.org/handbook
17. X. Wan, W. Wang, J. Liu and T. Tong* (2014), "Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range", BMC Medical Research Methodology, 14: 135. Page 6.
18. Hozo SP, Djulbegovic B, Hozo I: Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. BMC Med Res Methodol 2005, 5:13.
19. Boussageon R. et al. Project Reuil the Evidence Base (REB): a method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. Therapie. Octobre 2021.

20. How to GRADE [Internet]. [cité 4 mars 2024]. Disponible sur:
https://opal.latrobe.edu.au/articles/journal_contribution/How_to_GRADE/6818894
21. Doak, Hosie. A novel combination of ibuprofen and codeine phosphate in the treatment of osteoarthritis : a double blind-placebo controlled study. *Journal of Drug Development*. 1992 ; 4(4): 179-187.
22. James, Millet. A combination of ibuprofen and codeine phosphate in the management of osteoarthritis : a double blind comparison with ibuprofen. *British Journal of Clinical Research* 1993 ; 4 : 199-210.
23. Kjaersgaard-Andersen, Nafei. Codeine plus paracetamol versus paracetamol in longer-term treatment of chronic pain to osteoarthritis of the hip. A randomised, double-blind, multi-centre study. *Pain*. 1990 ; 43 : p 309-318.
24. Peloso, Bellamy. Double blind randomized placebo control trial of controlled release codeine in the treatment of osteoarthritis of the hip or knee. *The Journal of Rheumatology*. 2000;27(3):764-71.
25. Quinding, Grimstad. Ibuprofen plus codeine, ibuprofen, and placebo in a single and multidose cross-over comparison for coxarthrosis pain. *Pain*. 1992; 50 : 303-307.
26. Wallace, Elliott. A combination of ibuprofen and codein phosphate provides superieur analgesia to ibuprofen alone in osteoarthritis. *British Journal of Clinical Research*. 1994 ; 5 : 33-46.
27. EUCTR2010-022625-15-CZ. Evaluation of the efficacy of a combination of antiinflammatory (ibuprofen) and analgesic (codeine) drugs versus antiinflammatory drug (ibuprofen) alone in knee pain due to osteoarthritis. 2011. Non complétée.
Lien :
<https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2010%E2%80%90022625%E2%80%90015%E2%80%900CZ>
28. Marie FABRE. Détournement de médicaments : à propos de la codéine et du neocodion. [Thèse de doctorat]. Nancy, France. Université Henry Poincaré. 2012.
29. Toupin April Karine, Bisailon Jacinthe. Tramadol for arthrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, Issue 5. Art. No.: CD005522.
30. Leopoldino AO, Machado GC. Paracetamol versus placebo for knee and hip osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2019 Feb 25;2(2).
31. Bruno R da Costa, Tiago V Pereira. Effectiveness and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioid treatment for knee and hip osteoarthritis: network meta-analysis. *BMJ* 2021;375:n2321.

IX. Annexes

Annexe A : Caractéristiques et explications des tableaux d'évaluation RoB2

La qualité méthodologique des études incluses a été évaluée à l'aide de l'outil « Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials » (RoB2).

Cinq domaines de biais ont été analysés :

- Biais émergeant du processus de randomisation ;
- Biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues ;
- Biais dû à des données finales manquantes ;
- Biais dû à la mesure du critère de jugement ;
- Biais dans la sélection des résultats rapportés.

Les réponses à l'évaluation de RoB2 ont été formulées ainsi :

Y : yes

PY : probably yes

NI : no information

N : no

PN : probably no

NA : no applicable

Pour chaque domaine du RoB2, le risque de biais a été classé en trois catégories :

- Faible risque (« low risk »)
- Risque de biais préoccupant « some concerns »
- Risque élevé (« high risk »)

Pour chaque étude, le risque global de biais a été considéré comme :

- Faible si tous les domaines étaient à « low risk »
- Intermédiaire si un ou deux domaines étaient évalués « some concerns » quand les autres biais étaient « low risk »
- Élevé si au moins un domaine était à « high risk », ou si trois domaines ou plus étaient « some concerns ».

Dans la partie « biais émergeant du processus de randomisation » :

- La randomisation devait être détaillée. Le terme « randomized » seul était considéré comme une absence d'information. De plus, si le double aveugle était respecté et les interventions indiscernables avec un tableau 1 résumant les principales caractéristiques des groupes étaient équilibrées, alors nous avons conclu que ce domaine était à faible risque de biais.
- En revanche, le seul terme « double aveugle » sans méthode détaillée se suffisait à lui-même.

Dans la partie “biais dans la sélection des résultats rapportés”, en l’absence de protocole préenregistré, les études ayant une présentation des résultats concordant avec le plan d'analyse détaillé dans la partie méthode ont été incluses les études.

Dans le domaine « biais dû à des déviations par rapport aux interventions prévues », nous avons défini qu'il existait un potentiel d'impact substantiel sur le résultat si plus de 7% des patients étaient non inclus dans l'analyse finale.

L'étude Quinding & al ²⁰ comprenait deux perdus de vue, soit un total de 5%, sur 27 patients randomisés. Les raisons de ces perdus de vue ne sont expliquées et ne sont pas liées à l'intervention ni à son efficacité.

Selon le protocole RoB2 classique, l'étude devait être classée en risque intermédiaire sur ce seul critère. Les chercheurs JD et LK ont considéré que cette étude pouvait être classée en faible risque de biais. En ce sens, nous avons défini un potentiel d'impact substantiel sur le résultat si plus de 7% des patients étaient non inclus dans l'analyse finale.

Dans les autres domaines, les études furent analysées selon les recommandations du guide ROB2.

Annexe B : schéma décisionnel de la méthode REB

La méthode REB, est un outil d'évaluation utilisé dans les méta-analyses pour analyser l'efficacité d'un médicament sur un critère de jugement au sein d'une population.

Le risque global de biais, le nombre d'essais randomisés concluants sur le critère de jugement principal, l'hétérogénéité entre les essais contrôlés randomisés et les biais de publication sont évalués.

Seuls les essais à faible risque de biais sont retenus.

Cependant, à l'égard du grand nombre d'articles à haut risque de biais global retrouvé, il a été décidé de réaliser une méta-analyse incluant tous les articles pour disposer d'une estimation générale de l'effet de l'intervention dans l'arthrose.

En fonction des résultats de ces analyses, pour chaque population et chaque résultat, les preuves seront évaluées selon quatre niveaux : preuve solide, résultat probant mais à confirmer, signal à confirmer, ou absence de preuve.

Etape 1	Au moins 2 ECR concluants					Un seul ECR concluant					Aucun ECR concluant			0 ECR inclus
Etape 2 : Méta-analyse	Positive			Non positive		Positive			Non positive		Positive		Non positive	NA
Etape 3 : I²/biais de publication	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	O/N ou O/O	N/N ou O/O ou O/N	NA
Interprétation	Preuve solide	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Résultat à confirmer	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Signal	Absence de preuve	Absence de preuve	Absence de preuve

Annexe C : méthode GRADE

La méthode GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation) permet d'évaluer le niveau de preuve des études et de formuler des recommandations de pratique clinique.

L'outil GRADE guide les utilisateurs dans huit critères afin de faire l'évaluation critique de la qualité des données probantes :

- Le risque de biais ou les limites de l'étude ;
- L'incohérence des résultats ;
- Le caractère indirect des données probantes ;
- L'imprécision ;
- Le biais des rapports ;
- L'ampleur de l'effet ;
- Le gradient dose-réponse ;
- La direction des biais plausibles.

En ce qui concerne la qualité des données probantes, les essais randomisés sont d'abord considérés comme étant de haute qualité.

La qualité peut être déclassée à cause d'un risque de biais, d'incohérences, d'un caractère indirect, d'imprécisions ou d'un biais de publication, ou gagner des points, le plus souvent en raison d'effets importants ou très importants.

GRADE comporte quatre niveaux de preuve scientifique : très faible, faible, modéré et élevé.

Les deux auteurs ont décidé que si le nombre d'essais était restreint (≤ 2) et que les caractéristiques étaient trop différentes malgré un comparateur identique, une analyse GRADE n'avait pas sens devant le caractère incomparable des données. Cette dernière n'était pas réalisée.

Annexe D : réponses reçues des auteurs

<i>Quiding et al.</i>	De : Hans Quiding via LinkedIn A : Laurent Kraus Le samedi 27 avril 2024 à 11h 30 “Thanks Laurent, Unfortunately I don't have the data available any longer. The study was performed within AstraZeneca but they have sold their analgesics so its probably doubtful if they can help. I would much appriate a copy (or reference) of your thesis when finalized. Good luck, Hans.”
-----------------------	---

Annexe E : caractéristiques détaillées des études

1. Doak 1992 :

Méthode	Essai contrôlé randomisé en double aveugle avec 4 périodes de cross over Durée totale de quatre semaines (Royaume-Uni)
Participants	69 participants (49 analysés) 20 abandons Chaque patient a reçu un traitement différent chaque semaine. Critères inclusions : Arthrose de hanche ou genou confirmée radiologiquement, avec douleur nécessitant l'utilisation de AINS Critères exclusions : Grossesse, allaitement, autre atteinte articulaire de hanche ou genou, ATCD gastrique majeur, hypersensibilité aux traitements donnés, insuffisance rénale ou hépatique ou cardiaque sévère, ATCD d'alcoolisme ou d'addiction aux drogues, anémie connue ou suspectée, constipation sévère ou prise régulière de laxatif, traitement par anticoagulants

Interventions	Quatre périodes de cross over d'une semaine se succèdent. Intervention : - Combinaison CR ibuprofène 300mg/codéine 20mg, 2 comprimés 2 fois par jour Contrôles : - Placebo - CR Ibuprofène 300mg - Codéine phosphate 20mg Pas de wash out mais utilisation des données des 3 derniers jours de traitement pour analyse du critère de jugement principal. Paracétamol en traitement de secours.
Outcomes	Critère de jugement principal : différence de douleur journalière moyenne sur une semaine sur échelle spécifique (0, 1= légère, 2= modérée, 3= sévère). Comparaison des scores de douleur journalier sur les 3 derniers jours. Critères de jugement secondaire : - Nombre de nuit perturbées par la douleur - Comparaison des scores de synergie - Durée du dérouillage matinal - Nombre de prise secours de paracétamol - Sévérité des douleurs articulaires au mouvement passif - Evaluation globale des patients par les investigateurs
Notes	Pas de wash out mais utilisation des données des 3 derniers jours.

2. James 1993

Méthode	Essai contrôlé randomisé en double aveugle avec cross-over d'une semaine sur deux bras sans période de wash-out (Royaume-Uni)
---------	--

Participants	Population : 117 patients Critère d'inclusion : Patients âgés de 18 à 75 ans avec arthrose douloureuse pour toute articulation, confirmée par radiographie, déjà traités par ibuprofène ou chez qui l'ibuprofène serait indiqué. Critères d'exclusions : hypersensibilité à la codéine ou AINS ou paracétamol, asthme, anémie connue ou suspectée, insuffisance cardiaque/hépatique/rénal, ATCD d'ulcère gastro-duodéal, ATCD de chirurgie gastro-intestinale, consommation chronique d'alcool, ATCD de mésusage de médicament, patient ayant pris des anticoagulant/naproxène/piroxicam/tenoxicam la semaine précédente, patient chez qui la douleur n'est pas due à l'arthrose.
Interventions	L'étude compare, durant deux semaines, l'efficacité de l'association ibuprofène à l'association ibuprofène 400mg et placebo dans l'arthrose toute articulation confondue. Intervention : - Association ibuprofène 300mg + codéine 20 mg (CODAFEN), à prendre deux fois par jour Contrôle : - Association ibuprofène 400mg + placebo, à prendre trois fois par jour Pas de traitement antalgique de recours
Outcomes	Critère de jugement principal : Réduction de la douleur moyenne sur une semaine à 18h sur l'échelle BS 11 (0-10) Critères de jugement secondaire : Réduction de la douleur moyenne sur une semaine à 8h et 13h, fréquence des réveils sur douleur en pourcentage, nombre de prise de paracétamol par jour, douleur globale en fin de journée, douleur au mouvement passif, fréquences des effets secondaires, traitement préféré des patients.
Notes	Etude réalisée dans les suites des résultats de l'étude DOAK 1992

3. Kjaersgaard-Andersen 1990

Méthode	Essai clinique en double aveugle, randomisé, en groupe parallèle de quatre semaines et multicentrique (sept centres) (Danemark)
Participants	158 patients avec arthrose de hanche étaient inclus dans l'étude pour une prévision de 271 patients entre janvier et mai 1988. <u>Critères d'inclusion</u> : adulte de plus de 18 ans avec douleur chronique de coxarthrose nécessitant des traitements antalgiques. (Atteints d'arthrose clinique et radiographique de hanche) Sélectionnés parmi l'une des cliniques orthopédiques ou parmi la liste des patients de la clinique en attente d'une arthroplastie totale de la hanche. Critères d'exclusions : atteinte importante du système pulmonaire, hépatique, ou rénal. Ulcère gastro-duodénal actif, hypersensibilité aux médicaments. Maladie grave. Nombre de sujets nécessaires calculé: - 200 patients dans chaque groupe Nombre de sujets inclus avant l'arrêt de l'étude : - 83 dans le groupe intervention - 75 dans le groupe contrôle

Interventions	Suivi des patients pendant quatre semaines recevant respectivement : - Groupe traitement : codéine 60mg et paracétamol 1 g per os trois fois par jour - Groupe contrôle : paracétamol 1g trois fois par jour Aucune autre antalgique ou anti-inflammatoire n'était autorisé durant la durée de l'étude sauf de l'ibuprofène 400mg en dose secours si la douleur est trop importante.
Outcomes	Critère de jugement principal : Différence d'intensité de douleur à la fin de l'étude Critère de jugement secondaire : Moyenne d'utilisation de dose de médicament de secours par jour durant chaque semaine, avis des patients sur les traitements, fréquence et type des effets secondaires, nombre et raisons d'abandon de l'étude.
Notes	Etude arrêtée devant le nombre de perdus de vue trop important Etude non sponsorisée Etude non présente sur clinicaltrial.gov

4. Peloso 2000

Méthode	Essai clinique en double aveugle, randomisé, multicentrique, en groupes parallèles de quatre semaines (Canada)
---------	--

Participants	103 patients randomisés (51 codéine, 52 placebo) durant quatre semaines après un wash-out de 2 à 7 jours Population étudiée : Adultes de plus de 35 ans atteints d'arthrose du genou et/ou de la hanche identifiée radiologiquement (supérieur au GRADE II), présentant des symptômes cliniques d'arthrose (douleur, raideur, invalidité) nécessitant un traitement antalgique depuis plus de trois mois. Critères d'exclusion : allergie aux médicaments de l'étude, femmes enceintes, antécédent de mésusage ou de dépendance aux opioïdes, corticoïdes intra-articulaires ou systémique dans les 2 derniers mois, visco-supplémentation intra-articulaire dans les six derniers mois, arthrose de gravité GRADE IV en attente d'arthroplastie.
Interventions	Deux phases : • Une phase de « wash-out » de 2 à 7 jours avec arrêt des antalgiques habituels et initiation des interventions dès que le niveau de douleur était modéré (score 3) sur l'échelle de Likert (1 à 5). • Une phase de traitement de quatre semaines Intervention : Codéine 100 mg par jour initialement jusqu'à 400mg par jour avec adaptation posologique hebdomadaire. Contrôle : placebo. Administration des médicaments deux fois par jour, toutes les 12 heures. Traitement de secours : paracétamol 650mg trois fois par jour, consigné dans un carnet.

Outcomes	Critère de jugement principal multiple : - Différence de douleur moyenne sur l'échelle de douleur validée WOMAC à 1 mois - Différence sur l'échelle de douleur VAS lors de la semaine précédente après traitement à 1 mois Critères de jugement secondaire : Echelle de raideur, échelle de capacité physique, douleur moyenne quotidienne, qualité du sommeil, effets indésirables hebdomadaires, nombre de paracétamol hebdomadaire en traitement d'urgence, évaluation de l'efficacité clinique globale du traitement par le patient, évaluation de l'efficacité clinique globale du traitement par l'investigateur, indice de préférence pour le médicament, nombre d'effets indésirables
Notes	Etude non sponsorisée Etude non présente sur clinicaltrial.gov Méthodes d'ajustement du risque alpha

5. Quiding 1992

Méthode	Essai clinique randomisé, en double aveugle et en cross over pour trois groupes (Norvège)
Participants	27 patients randomisés Population étudiée : Patients ambulatoires présentant des douleurs persistantes dues à une coxarthrose, en attente d'une opération de la hanche et nécessitant un traitement antalgique Critères d'exclusion : non définis.

Interventions	Essai clinique en cross over avec trois périodes de 32 heures précédées chacune d'une période de wash-out de 48 heures. Pour chaque période de traitement, le patient recevait respectivement six doses de : - Codéine/ibuprofène 30mg/200mg ou - Ibuprofène 200mg ou - Placebo. Seul le paracétamol pouvait être utilisé en traitement de secours et son utilisation consignée dans un carnet.
Outcomes	Critère de jugement principal : différence de douleur moyenne après 32h de traitement sur l'échelle VAS Critères de jugement secondaire : - Différence de douleur moyenne après 8h de traitement sur l'échelle VAS - Intensité de douleur initiale et variables après la première dose - Evaluation globale de la satisfaction du traitement par les patients - Nombre de dose de secours - Fréquence des effets secondaires
Notes	Etude non sponsorisée Etude non présente sur clinicaltrial.gov

6. Wallace 1994

Méthode	Essai contrôlé randomisé, monocentrique, en double aveugle et en cross over de 19 jours (Royaume-Uni)
---------	---

Participants	60 participants Critères d'inclusion : Patients avec arthrose de hanche et/ou de genou confirmée radiologiquement ou en attente d'une possible opération de hanche par ostéosynthèse. Critères d'exclusion : Grossesse, allaitement, douleurs chronique dans une autre localisation, antécédents de troubles gastro-intestinaux, hypersensibilité à un des composants de l'étude, insuffisances cardiaque, rénale, hépatique, pulmonaire sévères, anémie connue ou suspectée, prise d'anticoagulants, traitement récent par naproxène, piroxicam ou tenoxicam, constipation sévère ou laxatifs réguliers.
--------------	--

Interventions	Deux phases : • <i>Phase I :</i> Etude en cross over de 4 jours où le patient prend un traitement différent sur une journée quatre jours de suite à heure fixe 9h. Une seule dose de traitement (deux comprimés). Paracétamol utilisé comme traitement recours : Prise autorisée uniquement entre 15h et minuit en phase I. • <i>Phase II :</i> Etude randomisée en cross over débutée le 5ème jour, où le patient prend l'intervention et le contrôle codéine placebo / ibuprofène pendant une semaine respectivement pour chaque traitement. La posologie est de deux comprimés de médicament, quatre fois par jour pendant sept jours. Intervention : - Ibuprofène/codéine 200/12,5mg Contrôle : - Ibuprofène 200mg /placebo codéine - Placebo ibuprofène / Codéine 12,5mg - Double placebo Paracétamol utilisé comme traitement recours : Maximum huit comprimés de 500 mg par jour, soit 4 grammes par jour. Pas de wash out. Aucun autre antalgie n'était autorisé.
---------------	--

Outcomes	Critère de jugement principal multiple : <u>Phase I :</u> - différence de douleur totale dans les 6 heures après prise du médicament <u>Phase II :</u> - Evaluation globale de la douleur par le patient sur l'échelle VAS Critères de jugement secondaire : <u>Phase I :</u> - intensité de douleur maximale sur l'échelle VAS - score maximum de soulagement de la douleur - intensité de douleur minimale sur l'échelle VAS - nombre d'effets indésirables en phase I <u>Phase II :</u> - Evaluation globale par le patient de la douleur journalière par catégorie de douleur (1 : bénin , 2 : douleur modérée, 3 = douleur forte, 4 : insupportable) - différence de douleur quotidienne maximale sur une semaine - nombre de traitement de secours utilisé - Raideur matinale - intensité de la douleur à 8h - intensité de la douleur à 12h - intensité de la douleur à 16h - intensité de la douleur à 20h - douleur au mouvement passif sur l'articulation la plus atteinte - nombre et sévérité des effets indésirables - nombre et raisons pour retrait de l'étude - traitement préféré du patient
Notes	Etude non sponsorisée. Critères de jugement principaux et secondaires non détaillés à priori.

Annexe F : tableau de synthèse des résultats sur le critère de jugement principal

EVALUATION DE LA DOULEUR					
(en moyenne $\pm$ sd)					
	Critère de jugement	Nature du critère	Intervention codéiné	Contrôle	Résultats
Doak & al	Réduction de la douleur journalière moyenne sur une semaine <i>Sur échelle spécifique (0, 1= légère, 2= modérée, 3= sévère)</i>	Exploratoire	Codéine-ibuprofène 1,29 $\pm$ 0,71	Ibuprofène 1,53 $\pm$ 0,80	p = 0,048
James & al	Réduction de douleur sur une semaine <i>Sur échelle BS11 (0- 10)</i>	Exploratoire	Codéine-ibuprofène 3,4 $\pm$ 2,01	Ibuprofène 3,8 $\pm$ 1,92	p = 0,003
Kjaersgaard-Andersen & al	Réduction de la douleur moyenne à la quatrième semaine <i>Sur echelle spécifique (0= pas de douleur, 1 = léger, 2 = modéré, 3= sévère, 4 = insupportable)</i>	Exploratoire	Codéine-paracétamol 2,875 $\pm$ 0,78	Paracétamol 3 $\pm$ 0,8586	p > 0,05

Peloso & al	Différence de douleur moyenne sur la semaine précédente à 1 mois <i>Sur VAS (0- 100 mm)</i>	Confirmatoire	Codéine 36,0 ± 27,6	Placebo 8,9 ± 22,2	p=0,000 1
	Réduction de la douleur moyenne à 1 mois <i>Sur WOMAC (0- 500mm)</i>		Codéine 118,0 ± 106,3	Placebo 31,1 ± 92,0	p=0,000 4
Quiding & al	Différence de douleur moyenne après 32h de traitement <i>Sur l'échelle VAS (0 – 100mm)</i>	Exploratoire	Ibuprofène- codéine 10 ± 2,25	Ibuprofène 17 ± 3	p < 0,05
Wallace & al	Réduction de la douleur totale à 6 heure <i>AUC (en mm/h)</i>	Exploratoire	Codéine - ibuprofène 264,29 ± 153,192	Ibuprofène 285,94 ± 153,535	p > 0,05
	Reduction de la douleur arthrosique sur une semaine <i>Sur échelle VAS (0- 100mm)</i>	Exploratoire	Codéine - ibuprofène 35,4 ± 23,37	Ibuprofène 42,9 ± 23,79	p = 0,001

Annexe G : résumé de l'ensemble des résultats

1) DOAK 1992

	Nombre de patients analysés	Critère de jugement en lien avec l'efficacité de la codéine	Résultats					
DOAK 1992	- Intervention : Ibuprofène-codeine 300mg/20mg (IC) - Ibuprofène 300 mg (I) - Codeine 20 mg (C) - Placebo (P)	Critère de jugement principal : réduction de la douleur journalière moyenne sur une semaine sur échelle spécifique (0, 1= légère, 2= modérée, 3= sévère)		n	Mean	sd	p,value	
			IC :	51	1,29	0,71		
				I :	53	1,53	0,80	
				C :	49	1,70	0,81	
				P :	52	1,63	0,80	
				IC v I :	48	-0,19	0,63	0,048
				IC v C :	43	-0,33	0,63	0,0006
				I v P :	50	-0,08	0,69	0,53 (NS)
				C v P :	45	0,09	0,60	0,34 (NS)
		<u>Secondaire :</u> nombre de nuit dérangées par la douleur sur les 3 derniers jours de chaque période		mean	sd	p,value		
				IC v I :	-0,42	1,13	0,01	
				IC v C :	-0,67	1,17	0,0002	
				I v P :	-0,09	0,92	0,72	
				C v P :	0,13	1,14	0,40	

		<u>Secondaire</u> : effet synergique de la combinaison vs somme des effets ibuprofene + codeine	<table><tr><td></td><td>mean</td><td>95% IC</td><td>p value</td></tr><tr><td>day</td><td>-0,32</td><td>(-0,6;-0,04)</td><td>0,02</td></tr><tr><td>night</td><td>-0,67</td><td>(-1,09;-0,25)</td><td>0,0015</td></tr></table>		mean	95% IC	p value	day	-0,32	(-0,6;-0,04)	0,02	night	-0,67	(-1,09;-0,25)	0,0015								
	mean	95% IC	p value																				
day	-0,32	(-0,6;-0,04)	0,02																				
night	-0,67	(-1,09;-0,25)	0,0015																				
		<u>Secondaire</u> : durée du dérouillage matinal	<table><tr><td></td><td>mean (minutes)</td><td>sd</td><td>p,value</td></tr><tr><td>IC v I :</td><td>-21,0</td><td>130,9</td><td>0,81</td></tr><tr><td>IC v C :</td><td>-72,8</td><td>274,9</td><td>0,04</td></tr><tr><td>I v P :</td><td>-20,8</td><td>82,5</td><td>0,31</td></tr><tr><td>C v P :</td><td>28,2</td><td>165,4</td><td>0,21</td></tr></table>		mean (minutes)	sd	p,value	IC v I :	-21,0	130,9	0,81	IC v C :	-72,8	274,9	0,04	I v P :	-20,8	82,5	0,31	C v P :	28,2	165,4	0,21
	mean (minutes)	sd	p,value																				
IC v I :	-21,0	130,9	0,81																				
IC v C :	-72,8	274,9	0,04																				
I v P :	-20,8	82,5	0,31																				
C v P :	28,2	165,4	0,21																				
		<u>Secondaire</u> : nombre de prise secours de paracétamol	<table><tr><td></td><td>mean (nombre de prise)</td><td>sd</td><td>p,value</td></tr><tr><td>IC v I :</td><td>-0,43</td><td>3,83</td><td>0,83</td></tr><tr><td>IC v C :</td><td>-0,87</td><td>4,52</td><td>0,24</td></tr><tr><td>I v P :</td><td>-1,09</td><td>4,78</td><td>0,13</td></tr><tr><td>C v P :</td><td>-0,94</td><td>5,71</td><td>0,36</td></tr></table> Non significatif		mean (nombre de prise)	sd	p,value	IC v I :	-0,43	3,83	0,83	IC v C :	-0,87	4,52	0,24	I v P :	-1,09	4,78	0,13	C v P :	-0,94	5,71	0,36
	mean (nombre de prise)	sd	p,value																				
IC v I :	-0,43	3,83	0,83																				
IC v C :	-0,87	4,52	0,24																				
I v P :	-1,09	4,78	0,13																				
C v P :	-0,94	5,71	0,36																				
		<u>Secondaire</u> : sévérité des douleurs articulaires au mouvement passif	<table><tr><td></td><td>mean</td><td>sd</td><td>p,value</td></tr><tr><td>IC v I :</td><td>0,02</td><td>0,29</td><td>0,68</td></tr><tr><td>IC v C :</td><td>-0,12</td><td>0,31</td><td>0,0059</td></tr><tr><td>I v P :</td><td>-0,08</td><td>0,28</td><td>0,13</td></tr><tr><td>C v P :</td><td>-0,03</td><td>0,27</td><td>0,24</td></tr></table>		mean	sd	p,value	IC v I :	0,02	0,29	0,68	IC v C :	-0,12	0,31	0,0059	I v P :	-0,08	0,28	0,13	C v P :	-0,03	0,27	0,24
	mean	sd	p,value																				
IC v I :	0,02	0,29	0,68																				
IC v C :	-0,12	0,31	0,0059																				
I v P :	-0,08	0,28	0,13																				
C v P :	-0,03	0,27	0,24																				
		<u>Secondaire</u> : évaluation globale des patients par les investigateurs	<table><tr><td></td><td>mean</td><td>sd</td><td>p,value</td></tr><tr><td>IC v I :</td><td>0,04</td><td>0,32</td><td>0,26</td></tr><tr><td>IC v C :</td><td>0,20</td><td>0,32</td><td>0,0001</td></tr><tr><td>I v P :</td><td>0,10</td><td>0,32</td><td>0,0833</td></tr><tr><td>C v P :</td><td>-0,05</td><td>0,28</td><td>0,20</td></tr></table>		mean	sd	p,value	IC v I :	0,04	0,32	0,26	IC v C :	0,20	0,32	0,0001	I v P :	0,10	0,32	0,0833	C v P :	-0,05	0,28	0,20
	mean	sd	p,value																				
IC v I :	0,04	0,32	0,26																				
IC v C :	0,20	0,32	0,0001																				
I v P :	0,10	0,32	0,0833																				
C v P :	-0,05	0,28	0,20																				

2) James 1993

Nombre de patients analysés	Critère de jugement en lien avec	Résultats

		l'efficacité de la codéine	
J A M E S 1 9 9 3	Intervention : Combinaison ibuprofène 300mg + codeine 20mg n = 95 Ibuprofène 400mg seul n = 102	Critère de jugement principal Réduction de la douleur moyenne sur une semaine à 18h	<u>Score de douleur à 18h :</u> - Association : 3,4 ($\pm 2,01$) - Ibuprofène : 3,8 ($\pm 1,92$) p = 0,003
		<u>Secondaire :</u> Réduction de la douleur moyenne sur une semaine à 8h et 13h	<u>Score de douleur à 8h :</u> - Association : 3,6 ($\pm 2,1$) - Ibuprofène : 3,9 ($\pm 2,2$) p = 0,059 <u>Score de douleur à 13h :</u> - Association : 3,4 ($\pm 1,95$) - Ibuprofène : 3,8 ($\pm 1,82$) p = 0,015
		<u>Secondaire :</u> Fréquence de réveil sur la douleur en pourcentage	Association : 34,1% ($\pm 35,24$) Ibuprofène : 40,3% ($\pm 33,28$) P > 0,1 (non significatif)
		<u>Secondaire :</u> Nombre de prise de paracétamol par jour	Association : 1,4 ($\pm 1,67$) Ibuprofène : 1,8 ($\pm 1,85$) p = 0,002
		<u>Secondaire :</u> Nombre de patient avec douleur globale sévère à la fin de journée	Association : 14 Ibuprofène : 19 p = 0,05

		<u>Secondaire :</u> Douleur au mouvement passif	Présence d'un effet période sur chaque traitement $p = 0,036$ Association > Ibuprofène sur les douleurs modérées à sévères $p > 0,01$ (non significatif)
--	--	--	---

		<u>Secondaire :</u> Fréquence des effets secondaire <u>Nausée :</u> Association > ibuprofène p = 0,001 <u>Vomissement :</u> Association > Ibuprofène p = 0,007 <u>Douleur abdominale :</u> Association > Ibuprofène p = 0,040 <u>Etourdissement :</u> Association > Ibuprofène p = 0,006 <u>Constipation :</u> Association > ibuprofène P < 0,001 11 autres effets secondaires « spécifiques » avec la même fréquence, C : intervention P : ibuprofène <table> <tr> <th></th><th>Nombre</th><th>Moyenne</th></tr> <tr> <td>Nausées</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 23</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>24%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 7</td><td></td><td>7%</td></tr> <tr> <td>Vomissements</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 10</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>10,5 %</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 0</td><td></td><td>0%</td></tr> <tr> <td>Indigestion</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 17</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>17,9%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 12</td><td></td><td>11,8%</td></tr> <tr> <td>Brûlures épigastriques</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 15</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>16%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 11</td><td></td><td>10,7%</td></tr> <tr> <td>Douleurs épigastriques :</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 6</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>6,3%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 6</td><td></td><td>5,9%</td></tr> <tr> <td>Douleurs abdominales</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 9</td><td></td><td>9,5%</td></tr> <tr> <td>P : 2</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Constipation</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 40</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>42%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 14</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>13,7%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>Diarrhées</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 5</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>5,2%</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>P : 5</td><td></td><td>4,9%</td></tr> <tr> <td>Céphalées</td><td></td><td></td></tr> <tr> <td>C : 15</td><td></td><td></td></tr> </table>		Nombre	Moyenne	Nausées			C : 23			24%			P : 7		7%	Vomissements			C : 10			10,5 %			P : 0		0%	Indigestion			C : 17			17,9%			P : 12		11,8%	Brûlures épigastriques			C : 15			16%			P : 11		10,7%	Douleurs épigastriques :			C : 6			6,3%			P : 6		5,9%	Douleurs abdominales			C : 9		9,5%	P : 2			2%			Constipation			C : 40			42%			P : 14			13,7%			Diarrhées			C : 5			5,2%			P : 5		4,9%	Céphalées			C : 15		
	Nombre	Moyenne																																																																																																												
Nausées																																																																																																														
C : 23																																																																																																														
24%																																																																																																														
P : 7		7%																																																																																																												
Vomissements																																																																																																														
C : 10																																																																																																														
10,5 %																																																																																																														
P : 0		0%																																																																																																												
Indigestion																																																																																																														
C : 17																																																																																																														
17,9%																																																																																																														
P : 12		11,8%																																																																																																												
Brûlures épigastriques																																																																																																														
C : 15																																																																																																														
16%																																																																																																														
P : 11		10,7%																																																																																																												
Douleurs épigastriques :																																																																																																														
C : 6																																																																																																														
6,3%																																																																																																														
P : 6		5,9%																																																																																																												
Douleurs abdominales																																																																																																														
C : 9		9,5%																																																																																																												
P : 2																																																																																																														
2%																																																																																																														
Constipation																																																																																																														
C : 40																																																																																																														
42%																																																																																																														
P : 14																																																																																																														
13,7%																																																																																																														
Diarrhées																																																																																																														
C : 5																																																																																																														
5,2%																																																																																																														
P : 5		4,9%																																																																																																												
Céphalées																																																																																																														
C : 15																																																																																																														

			15,8%
			P : 15
			14,7%
		Vertiges	C : 7
			7,4%
			P : 3
			2,9%
		Œdèmes des extrémités	C : 1
			1%
			P : 1 1%
		Acouphènes	C : 2
			2,1%
			P : 3
			2,9%
		Etourdissements	C : 18
			19%
			P : 6
			5,9%
		Insomnie	C : 7
			7,4%
			P : 12
			11,8%
		Troubles de la concentration	C : 8
			8,4%
			P : 3 2,9%
		TOTAL	C : 183
		I : 98	

		Secondaire : traitement préfééré	Association : 32 patients soit 33% Ibuprofène : 25 patients soit 24% Pas de préférence : 34 patients, $p > 0,05$
--	--	--	--

3) Kjaesgaard-Andersen 1990

	Nombre de patients analysés	Critère de jugement en lien avec l'efficacité de la codéine	Résultats				
K J A E R S G A A R D - A N D	Intervention : Codéine/paracéta mol (n=40), dose moyenne 60mg/1g trois fois par jour Controle : Paracétamol (n=57), dose moyenne 1g trois fois par jour	Critère de jugement principal : Différence d'intensité de douleur moyenne à la quatrième semaine Echelle spécifique (0= pas de douleur, 1 = léger, 2 = modéré, 3= sévère, 4 = insupportable)	Echelle spécifique : <table><tr><td>Codéine – paracetamol</td><td>Paracétamol</td></tr><tr><td>2,875 ± 0,78</td><td>3 ± 0,85</td></tr></table> p > 0,05	Codéine – paracetamol	Paracétamol	2,875 ± 0,78	3 ± 0,85
Codéine – paracetamol	Paracétamol						
2,875 ± 0,78	3 ± 0,85						

E R S E N 1 9 9 0		<u>Secondaire :</u> Différence d'intensité de douleur à la fin de chaque semaine	Différence entre les groupes n'est significative qu'à la fin de la première semaine, A = moins de douleur comparée à la mesure de base B = douleur égale ou supérieure comparée à la mesure de base Codeine 60mg/paracetamol 1g (54 patients) : - Semaine 1 : 22A (41%) ; 32B (59%) - Semaine 2 : NS - Semaine 3 : NS - Semaine 4 : NS Paracetamol 1g (69 patients) : - Semaine 1 : 14A (20%) ; 55B (80%) - Semaine 2 : NS - Semaine 3 : NS - Semaine 4 : NS Semaine 1 : P = 0,01 Autres semaines : p > 0,05
		<u>Secondaire :</u> avis des patients sur les traitements	Différence non significative entre les groupes
		<u>Secondaire :</u> moyenne d'utilisation de dose de médicament de secours (ibuprofène) par jour durant chaque semaine	+ : patient avec plus d'une prise de dose de secours par jour - : patient avec moins d'une prise de dose de secours par jour Codeine 60mg/paracetamol 1g (54 patients) : - Semaine 1 : 4+ (5%) ; 76- (95%) - Semaine 2 : NS - Semaine 3 : NS - Semaine 4 : NS Paracetamol 1g (69 patients) : - Semaine 1 : 16+ (21%) ; 59- (71%) - Semaine 2 : NS - Semaine 3 : NS - Semaine 4 : NS Semaine 1 : p = 0,003 Autres semaines : p > 0,05

		<u>Secondaire</u> : nombre de patient avec effets secondaire	Codeine 60mg/paracetamol 1g (54 patients) : - Semaine 1 : 72/83 - Semaine 2 : 34/53 - Semaine 3 : 30/49 - Semaine 4 : 23/44 Paracetamol 1g (69 patients) : - Semaine 1 : 28/74 - Semaine 2 : 20/64 - Semaine 3 : 13/60 - Semaine 4 : 16/58 Semaine 1 à 4 : p <0,01 <table><tr><th colspan="4">TOTAL</th></tr><tr><th></th><th>C</th><th>P</th><th></th></tr><tr><td>Nausées</td><td>22%</td><td>4,7%</td><td></td></tr><tr><td>Vertiges</td><td>16,6%</td><td>1,5%</td><td></td></tr><tr><td>Vomissements</td><td>10%</td><td>2,3%</td><td></td></tr><tr><td>Constipation</td><td>25%</td><td>7,8%</td><td></td></tr><tr><td>Somnolence</td><td>14%</td><td>5%</td><td></td></tr><tr><td>Fatigue</td><td>9,1%</td><td>1,9%</td><td></td></tr><tr><td>Diarrhées</td><td>4,3%</td><td>4,7%</td><td></td></tr><tr><td>Douleurs abdominales</td><td></td><td>6,1%</td><td>1,6%</td></tr><tr><td>Divers</td><td>41%</td><td>23%</td><td></td></tr></table> TOTAL N = 159 69% N = 77 30% Effets secondaires les plus fréquents dans le groupe codéine et effet temps : 1- Nausée (semaine 1 et 2) 2- Vertige (semaine 1) 3- vomissement (semaine 1) 4- Constipation (semaine 1-2-3-4) 5- Somnolence 6- Fatigue	TOTAL					C	P		Nausées	22%	4,7%		Vertiges	16,6%	1,5%		Vomissements	10%	2,3%		Constipation	25%	7,8%		Somnolence	14%	5%		Fatigue	9,1%	1,9%		Diarrhées	4,3%	4,7%		Douleurs abdominales		6,1%	1,6%	Divers	41%	23%	
TOTAL																																															
	C	P																																													
Nausées	22%	4,7%																																													
Vertiges	16,6%	1,5%																																													
Vomissements	10%	2,3%																																													
Constipation	25%	7,8%																																													
Somnolence	14%	5%																																													
Fatigue	9,1%	1,9%																																													
Diarrhées	4,3%	4,7%																																													
Douleurs abdominales		6,1%	1,6%																																												
Divers	41%	23%																																													

		<u>Secondaire</u> : nombre et raisons d'abandon de l'étude	Codeine 60mg/paracetamol 1g : - Semaine 1 : 29 (ES) ; 1 (autre) - Semaine 2 : 2 (ES) ; 1 (autre) - Semaine 3 : 4 (ES) ; 1 (autre) - Semaine 4 : 5 (ES) ; 0 (autre) Total : 40 (ES) ; 3 (autre) Paracetamol 1g : - Semaine 1 : 5 (ES) ; 4 (autre) - Semaine 2 : 4 (ES) ; 2 (autre) - Semaine 3 : 1 (ES) ; 1 (autre) - Semaine 4 : 0 (ES) ; 0 (autre) Total : 10 (ES) ; 7 (autre) Codeine : 40 patients sur 50 étudié ont quitté le groupe sur effet secondaire donc supérieur au paracetamol $p < 0,01$
--	--	---	--

4) Peloso 2000

Nombre de patients analysés	Critère de jugement en lien avec l'efficacité de la codéine	Résultats

P E L O S O 2 0 0 0	Intervention : Codéine, dose moyenne toutes les 12 h : - semaine 1 : 50 mg $\pm$ 0,0 - semaine 2 : 96,0 mg $\pm$ 13,1 - semaine 3 : 131,5 mg $\pm$ 38,2 - semaine 4 : 158,9 $\pm$ 51,9 Contrôle : placebo,	Critère de jugement principal : multiple, différence de douleur sur échelle WOMAC VAS à un mois + différence de douleur sur la semaine passée	<u>Différence de douleur moyenne (écart type) selon score VAS (0- 100 mm) sur la semaine précédente à 1 mois :</u> Codéine: 36,0 (27,6) Placebo: 8,9 (22,2) p=0,0001 Soit douleur hebdomadaire moyenne sur la dernière semaine : Codéine: 29,4 (20,9) Placebo: 47,8 (25,6) <u>Différence de douleur moyenne (écart type) selon WOMAC (0- 500mm) à 1 mois :</u> Codéine: 118,0 (106,3) Placebo: 31,1 (92,0) p=0,0004 Soit douleur hebdomadaire moyenne sur le mois en mm : Codéine: 145,4 (101,3) Placebo: 221,3 (118,7)
			<u>Secondaire :</u> raideur de la semaine passée à l'issue de l'étude <u>Différence de raideur moyenne (écart type) selon WOMAC sur la semaine précédente :</u> Codéine: 60,3 (51,1), amélioration de 47,7% Placebo: 18,1 (40,7), amélioration de 17,0 % p=0,003
			<u>Secondaire :</u> capacité physiques de la semaine passée à l'issue de l'étude <u>Différence des capacités physiques moyennes (écart type) selon WOMAC sur la semaine précédente :</u> Codéine: 444,2 (400,8) Placebo: 143,5(284,7) p=0,0007
			<u>Secondaire :</u> différence de douleur moyenne quotidienne à l'issue de l'étude Codéine: 25,7 (23,3) Placebo: 5,4 (20,3) p=0,0001

		<u>Secondaire :</u> amélioration de la qualité du sommeil à l'issue de l'étude	<u>Différence moyenne (écart-type) de douleur au réveil :</u> Codéine: 28,1 (33,7) Placebo: 9,0 (28,3) p=0,0231 <u>Différence moyenne (écart-type) de besoins de médicaments pour dormir :</u> Codéine: 25,3 (36,4) Placebo: 2,6 (27,0) p=0,0039 <u>Différence moyenne (écart-type) de difficultés pour s'endormir :</u> Codéine: 29,5 (37,5) Placebo: 14,4 (34,7) p=0,0220
		<u>Secondaire :</u> besoin de paracétamol pour contrôler la douleur	Codéine: 4,2 ± 5,8 (moyenne et variance par jour) Placebo: 9,2 ± 8,1 p=0,005
		<u>Secondaire :</u> évaluation de l'efficacité clinique globale du traitement par le patient	Codéine: 2,1 ± 0,9 (moyenne et variance) Placebo: 0,9 ± 1,0 p=0,0001
		<u>Secondaire :</u> évaluation de l'efficacité clinique globale du traitement par l'investigateur	Codéine: 1,9 ± 0,9 (moyenne et variance) Placebo: 0,9 ± 1,0 p=0,0001
		<u>Secondaire :</u> indice de préférence pour le médicament	Codéine: 6,4 ± 2,0 (moyenne et variance) Placebo: 5,0 ± 1,6 p=0,0011

		<u>Secondaire :</u> nombre d'effets indésirables	Tout effet confondu (constipation, somnolence, vertiges, nausées) :	
			CODEINE	PLACEBO
			Constipation 49%	11%
			Somnolence 39%	10%
			Vertiges 33%	8%
			Overall 82%	58%
			p < 0,01	

5) Quiding 1992

Nombre de patients analysés		Critère de jugement en lien avec l'efficacité de la codéine	Résultats				
QUIDING 1992	Intervention : Codéine/ibuprofène, dose moyenne 30mg/200mg - Ibuprofène, dose moyenne 200mg - Placebo n =26 patients avec cross over	Critère de jugement principal : Douleur moyenne après la sixième dose après 32h de traitement sur l'échelle VAS	<table><tr><td>Ibuprofène- codéine</td><td>Ibuprofène</td></tr><tr><td>Placebo</td><td></td></tr></table> Moyenne = 10 mm (min 6 – max 15) Ecart-type : 2,25 mm Moyenne = 17mm (min 11 – max 23)) Ecart-type : 3 mm Moyenne : 29 (min 16 – 40) Ecart-type : 3,5 <	Ibuprofène- codéine	Ibuprofène	Placebo	
	Ibuprofène- codéine	Ibuprofène					
Placebo							

6) **Wallace 1994**

Nombre de patients analysés	Critère de jugement en lien avec l'efficacité de la codéine	Résultats
Intervention : - Ibuprofène/codéine 200/12,5mg Contrôle : - Ibuprofène 200mg /placebo codéine - Placebo ibuprofène / Codéine 12,5mg - Double placebo N= 60 patients,	Critère de jugement principal <i>Phase I :</i> Différence de douleur totale dans les 6 heures après prise du médicament	En mm/h, Intervention : 264,29 (sd 153,192) Ibuprofène : 285,94 (sd 153,535) Placebo : 301,20 (sd 148,788) Pour l'intervention / contrôle : MD : - 16,62 (sd 117,368) p = 0,289
	Critère de jugement principal <i>Phase II :</i> Evaluation globale de la douleur par le patient sur une semaine sur l'échelle VAS	Echelle VAS (en mm) Intervention : 35,4 (sd 23,37) Ibuprofène : 42,9 (sd 23,79) p = 0,001
	Critères de jugement secondaire : <i>Phase I :</i> Intensité de douleur maximale sur l'échelle VAS	Echelle VAS (en mm) Intervention : 42,02 (sd 29,360) Ibuprofène : 45,89 (sd 30,629) MD : - 1,88 (sd 28,716) p = 0,624

		<u>Phase I :</u> Intensité de douleur minimal sur l'échelle VAS	Echelle VAS (en mm) Intervention : 30,89 (sd 23,536) Ibuprofène : 34,15 (sd 25,627) MD : - 3,61 (sd 21,946) p = 0,219
		<u>Phase I :</u> Nombre d'effets indésirables	Pas d'analyse statistique,
		<u>Phase II :</u> Evaluation globale par le patient de la douleur journalière par catégorie de douleur (1 : bénin , 2 : douleur modérée, 3 : douleur forte, 4 : insupportable)	Score global (1 – 4) Intervention : 1,54 (sd 0,567) Ibuprofène : 1,72 (sd 0,458) p = 0,008
		<u>Phase II :</u> Différence de douleur quotidienne maximale sur une semaine	Echelle VAS (en mm) Intervention : 46,3 (sd 26,11) Ibuprofène : 52,5 (sd 24,25) p = 0,004
		<u>Phase II :</u> Nombre de traitement de secours utilisé	Echelle VAS (en mm) Intervention : 1,5 (sd 2,08) Ibuprofène : 1,88 (sd 1,97) p = 0,08
		<u>Phase II :</u> Raideur matinale	Duration (en min) Intervention : 54 (sd 62,4) Ibuprofène : 55 (sd 50,5) p > 0,05

		<u>Phase II :</u> Douleur au mouvement passif sur l'articulation la plus atteinte	Score global (1-4) Intervention : 14 (sd 17) Ibuprofène : 4 (sd 19) Pas de p
		<u>Phase II :</u> Intensité de la douleur à 8h	Echelle VAS (en mm) Intervention : 44,4 (sd 27,01) Ibuprofène : 49,3 (sd 24,96) p = 0,019
		<u>Phase II :</u> Intensité de la douleur à 12h	Echelle VAS (en mm) Intervention : 39,4 (sd 25,17) Ibuprofène : 46,5 (sd 24,87) p = 0,002
		<u>Phase II :</u> Intensité de la douleur à 16h	Echelle VAS (en mm) Intervention : 36,3 (sd 24,37) Ibuprofène : 43,6 (sd 24,51) p = 0,002
		<u>Phase II :</u> Intensité de la douleur à 20h	Echelle VAS (en mm) Intervention : 34,9 (sd 24,99) Ibuprofène : 41,5 (sd 24,51) p = 0,006
		<u>Phase II :</u> Nombre et raisons pour retrait de l'étude	Similaires sans analyse statistique, Intervention : 5 effets indésirables Ibuprofène : 1 effet indésirable, 1 pour inefficacité, 2 autres,

		<u>Phase II :</u> Nombre et sévérité des effets indésirables	WALLACE 1994 Intervention n = 53 Contrôle Ibuprofène n= 52 Nombre Moyenne Autres C : 5 9,4% I : 2 13,5% Palpitations C : 0 0 % P : 1 2% Somnolence C : 12 22,6% P : 4 7,7% Troubles digestifs hauts C : 11 20,7% P : 8 15,4% Autres troubles digestifs C : 4 7,5% P : 3 5,8% Dyspnée C : 1 2%% P : 0 0% Constipation P = 0,08 C : 12 22,7% P : 2 3,8% Diarrhées C : 2 3,8% P : 2 3,8% Céphalées C : 1 2% P : 1 2% Vertiges C : 8 15% P : 3 5,8% Œdèmes des extrémités C : 3 5,7% P : 1 2% TOTAL effets secondaires C : 59 I : 27
--	--	--	--

		<u>Phase II :</u> Traitement préféré du patient	62% des patients ont une préférence pour la codéine, Test binomial non significatif,
--	--	--	---

Annexe H : tableaux résumés analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2

Doak et al 1992

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Low risk	Randomisation par bloc. Essais en cross over.
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	High risk	Double aveugle Perdus de vue important et symétriques entre les groupes. Analyse en per protocole.
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	Some concern	Pas de wash out. Analyse des données des trois derniers jours de traitement.
3/ Missing outcome data	Some concerns	LOCF décrit dans la partie méthode mais non dans les résultats. Abandons important et symétriques entre les groupes pour les effets secondaires. Un seul abandon pour inefficacité.

4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Evaluateurs en aveugle de l'intervention.
5/ Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Pas d'accès au protocole de l'étude. Ajout d'analyse non décrite dans la partie méthode.
OVERALL biais	High risk	

James et al 1993

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Low risk	Randomisation Pas de différence entre les groupes
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	Some concerns	Analyse en per protocole Nombre d'abandons important.
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	High risk	Nombre de participants différents entre les sequences. Pas de wash out.
3/ Missing outcome data	Some concerns	Pas d'analyse de données manquantes Trop de perdu de vu sur effets secondaire du à l'intervention. Peu d'abandons pour inefficacité.
4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Essai en double aveugle et cross over Méthode standardisée dans les 2 groupes
5/ Risk of bias in selection of the reported result	Low risk	Analyse finale détaillée dans la partie méthode
OVERALL biais	Hight Risk	

Kjaersgaard-Andersen et al 1990

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Pas d'indicateur sur la méthode de randomisation. Groupes non comparables.
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	High risk	Double aveugle Analyse en per protocole
3/ Missing outcome data	High risk	38% des patients n'ont pas complété l'étude Pas de méthode d'analyse des données manquantes.
4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Pas d'explication sur l'aveugle.
5/ Risk of bias in selection of the reported result	Low risk	Pas d'accès au protocole de l'étude mais plan détaillé dans la partie méthode.
OVERALL biais	High risk	

Quiding et al 1992

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Low risk	Pas d'indicateur sur la méthode de randomisation Groupes comparables.
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	Low risk	Double aveugle Analyse en per protocole 7% d'abandons, ce qui est négligeable.
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	Low risk	Nombre de patients équivalent entre les séquences. Wash-out avant chaque phase.
3/ Missing outcome data	Low risk	Deux patients n'ont pas complété l'étude. Pas de méthode d'analyse des données manquantes.
4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Evaluateurs en aveugle de l'intervention car recueil des données par le patient.

5/ Risk of bias in selection of the reported result	Low risk	Pas d'accès au protocole de l'étude.
OVERALL biais	Low risk	

Wallace et al 1994

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Some concern	Randomisation non détaillée. Pas d'information sur l'insu.
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	High risk	Nombre de perdus de vue important. Analyse en per protocole.
Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects	Low risk	Nombre de patients comparables. Pas de wash out mais données des quatre derniers jours.
3/ Missing outcome data	Some concerns	Pas de méthode d'analyse des données manquantes. Peu d'abandons pour inefficacité.
4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Essai en double aveugle.
5/ Risk of bias in selection of the reported result	Low risk	Pas d'accès au protocole de l'étude. Description des analyses dans la partie méthode.
OVERALL biais	High risk	

Wilder-Smith et al 2001

Bias	Authors's judgement	Support for judgement
1/ Risk of bias arising from the randomization process	Some concerns	Randomisation informatisée Critère de sélection différent entre les groupes
2/ Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)	High risk	Simple aveugle Analyse en per protocole avec >8% non analysé
3/ Missing outcome data	Low risk	Pas de méthode d'analyse des données manquantes. Peu de perdus de vue et non lié au traitement et à son efficacité.
4/ Risk of bias in measurement of the outcome	Low risk	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Evaluation du critère de jugement principal en aveugle.
5/ Risk of bias in selection of the reported result	Some concerns	Pas d'accès au protocole de l'étude. Plan détaillé dans la partie méthodes. Plusieurs analyses.
OVERALL biais	High risk	

Annexe I : analyses des risques de biais des différents essais selon le modèle RoB2

Doak et al 1992

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	Oui	"All patients received, in random order according to a balanced complete block design, a week's treatment with each of the combinaison of ibuprofen and codeine phosphate, ibuprofen alone, codeine phosphate alone and placebo." p 180
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Oui	Médicament et placebo sont d'apparence identique (p180). « All study tablet were identical and patients took two, twice a day. »
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	NI	Essai en cross-over donc groups comparables.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
S. Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Non	Nombre de participant différent entre chaque sequence. « eleven withdrew during the first traitement, three during the second, five during the third and one during the final » p.182
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NI	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Oui	Pas de période de washout entre chaque période d'une semaine mais utilisation des données sur les trois derniers jours donc distance suffisante p. 181
Risk of bias judgement	SOME CONCERNS	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	" A randomized double-blind, crossover study" p 179
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	« All study tablet were identical and patients took two, twice a day. » p 180
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	

2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	Analyse en per protocole définie dans le texte. “Sixty-nine patients entered the study [...] of whom 49 completed all four treatment periods. Twenty patients withdrew from the study. ” p 182
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	28 % de patients perdus de vue, soit 20 patients ont arrêté l’étude.
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Non	69 patients inclus et 49 patients analysés. Données manquantes pour 28% des patients.
3.2 If N/PN/Ni to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Non	Pas d’analyse des données manquantes par LOCF détaillée (Last Observation Carry Forward). “All parameters of efficacy and tolerance were analysed to include the maximum available date, including data from those patients not completing the study.” p 181
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Oui	Nombreuses données manquantes mais 1 seul abandon pour inefficacité dans le groupe placebo, proportion faible vis a vis du nombre d’événement. 20 patients perdus de vus (32%) avec pour raisons :
3.4 If Y/PY/Ni to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Non	- 13 pour effets indésirables - 1 pour échec thérapeutique dans le groupe placebo - 6 pour des raisons non liées au médicament
Risk of bias judgement	SOME CONCERN	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	Méthode convenable pour mesurer les résultats censés être mesurés.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	Etude en double aveugle avec médicaments indiscernables. Les évaluateurs étaient les patients.
4.4 If Y/PY/Ni to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/Ni to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
5. Bias in selection of the reported result		
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?	Probable ment non	Le chercheur effectue un « mean synergy score » qui n’est pas décrite dans la partie méthode.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	NA	

5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	NA	
Risk of bias judgement	SOME CONCERNS	
Overall bias		
HAUT RISQUE		

James et al 1993

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	“Patient were allocated to receive in a double blind, double dummy [...] at the same dosage for a further week or vice versa according to a randomization schedule.” p 201
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Probable ment oui	« patient were allocated to received, in a double blind, double dummy fashion either active combinaison tablet » (p. 201)
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Non	« There was no difference between the two treatment sequence groups in age, sex, duration or site of arthritis (Tables 1 – 3). » p 202
Risk of bias judgement	LOW RISK	
S. Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Non	95 résultats pour le groupe combinaison 102 résultats pour le groupe ibuprofen seul (p. 204 table 4)
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	Oui	« for both methods of analysis the factor of interest were period effect, traitement effect and carryover effect » (p.202)
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Non	Enchainement de la première semaine de traitement à la deuxième directement, sans période de wash-out Mesures faites à l’entrée et à la fin de chaque semaine de traitement (p.201)
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	Etude décrite en « double blind » et « double dummy » même si absence d’explications sur les conditions de réalisation de cette dernière. (p 201)

2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	Analyse en per-protocole : 117 patients inclus dans l'étude, 26 sortis de l'étude pour une analyse finale de 91 patients (117-26) « data collected were summarized by traitement sequence and by treatment group » (p.201)
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	26 patient sortis de l'étude sur un total de 117 patients soit environ 22%
Risk of bias judgement	Partie 1 : low risk Partie 2 : high risk HIGH RISK	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Non	Les données pour le critère de jugement principal étaient disponibles pour seulement 78% des patients.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Non	Pas de méthode d'analyse des données manquantes et nombre important de perdus de vue.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Oui	Données manquantes nombreuses mais majoritairement sans lien avec le critère de jugement principal qui est un critère d'efficacité
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Non	3.4 Raisons d'abandon détaillées avec 1 abandon de patient dans chaque groupe pour inefficacité donc proportion équivalente entre les groupes « Significantly more patients withdrew from the study when they were taking the combination (p=0,021), and these withdrawals were mainly due to mild to moderate side effects ». p 209
Risk of bias judgement	SOME CONCERN	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	Méthode standardisée score de douleur BS à 11 points
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes. Essai en crossover avec double placebo
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	Etude décrite en double aveugle mais pas d'information sur les conditions de l'aveugle notamment lors de l'analyse du critère de jugement principal. Les patients notent leur niveau de douleur dans un carnet, ils sont patients et évaluateurs.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	

5. Bias in selection of the reported result		
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?	Probable ment oui	Pas d'accès au protocole de l'étude mais analyse finales détaillées dans la partie méthode page 201
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
HIGHT RISK		

Kjaersgaard-Andersen et al 1990

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	" The patients were randomised to receive either codeine 60 mg plus paracetamol 1 g or paracetamol 1 g 3 times daily for 4 weeks." « The study was designed as a randomised, double-blind and parallel investigation » p 310 Pas d'information supplémentaire
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Oui	" The tablets were identical in weight. appearance and taste." " Both study medication and rescue medication were packaged in 4 containers, 1 for each week of the study." P310
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Oui	" The demographic data are shown in Table II. No difference could be demonstrated between the groups with regard to age and sex. However, the height of women differed between the groups, being lowest in those treated with codeine plus paracetamol (P = 0.01). and, furthermore, men in the paracetamol group had a significantly higher weight (P = 0.04). " p 312
Risk of bias judgement	SOME CONCERNS	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	" This randomized, double-blind, multi-centre study was undertaken to evaluate the efficacy and safety of treatment for 4 weeks with codeine plus paracetamol versus paracetamol in relieving chronic pain due to osteoarthritis of the hip." p 309
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	« The tablets were identical in weight. appearance and taste » p310 Patient évaluateur
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	

2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	Per protocole : 83 patients inclus dans le groupe codeine- paracétamol et 40 analysés à la fin de l'étude, respectivement 75 et 57 dans le groupe paracétamol seul. Analyse en per protocole, étude stoppée avant la fin en raison des effets indésirables.
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	Données manquantes pour 35% des patients dès la semaine 1 (29/83)
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Non	Au maximum résultats pour 54 patient sur 83 à la premiere semaine soit 35% de données manquantes
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Non	Pas de méthode d'analyse des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NI	"of the patient who dropped out 83% did so due to adverse drug reactions." p314 Pas d'information supplémentaire sur les autres raisons d'abandons que les effets indésirables soit 16%
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NI	
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	Méthode adaptée pour mesurer les résultats sensés être mesurés.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	L'étude est dite en "double blind" plusieurs fois. Patient auto-évaluateur, sans connaissance du bras dans lequel il se trouve.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
5. Bias in selection of the reported result		

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?	Probable ment oui	Pas d'accès au protocole de l'étude mais plan détaillé dans la partie méthode. Calcul du nombre de patients nécessaires avec risque alpha et beta.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
Overall bias		
HAUT RISQUE		

Peloso et al 2000

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	<i>"Medication at the 4 centers was dispensed according to a randomized, balanced, double blind parallel group assignment. Patients were allocated to either controlled release codeine (Codeine Contin, Purdue Frederick, Pickering, Ontario, Canada) administered 12 hourly, or identical appearing placebo, also given 12 hourly."</i> p 765
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Oui	Médicament et placebo sont d'apparence identique (p765).
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Non	<i>"As shown in Table 1, the proportion of patients who completed the study did not differ between treatments."</i> <i>"As shown in table 2, there were no significant differences between the treatment groups at baseline. There were also no differences in demographic and baseline characteristics [...] between patients who completed the study and those who did not".</i> p 766
Risk of bias judgement	LOW RISK	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	<i>"Medication at the 4 centers was dispensed according to a randomized, balanced, double blind, paralled group assignmment"</i> p 765
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	<i>"identical appearing placebo, also given 12 hourly."</i> p 765
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	

2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	Analyse en per protocole définie dans le texte. "The primary analysis was limited to completed patients" p 768
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	36% de patients perdus de vue. Voir table 1.
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Oui	103 patients inclus et 103 patients analysés.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Oui	Analyse des données manquantes par LOCF (Last Observation Carry Forward). "To an intent-to-treat analysis in which the mean scores from each patients's last week of treatment were used." p 768
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	NA	
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	Méthode convenable pour mesurer les résultats censés être mesurés. L'indice d'arthrite des universités Western Ontario et McMaster (WOMAC) est validé.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	Etude en double aveugle avec médicaments indiscernables. Les évaluateurs étaient les patients.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
5. Bias in selection of the reported result		
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?	Oui	Pas d'accès au protocole de l'étude mais plan très détaillé dans la partie méthode.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non	Il y a des preuves claires que les résultats rapportés correspondent à toutes les mesures de résultats prévus malgré deux échelles de mesures du critère de jugement principal. Table 3 présente les résultats pour le critère de jugement principal et les critères secondaires étudié au début et à la fin de l'étude comme annoncé dans la partie méthode.
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	non	Plan d'analyse détaillé dans la partie méthodes et unique.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
Overall bias		

HAUT RISQUE

Quiding et al 1992

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	" Twenty-seven out-patients with persistent pain due to coxarthrosis, awaiting hip joint surgery and in need of analgesic medication participated in this double-blind, randomised, 3-way cross-over investigation." p 304
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	Y	«. A double-dummy technique was used to ensure blindness of the study. » page 304 Pas plus de précisions
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Probable ment non	Essai en cross over, donc population comparable. " Of the remaining 26 patients 4 were male and 22 female. The mean age was 53 years (range: 32-70), and the mean weight 69 kg (range: 47-95)." p 304 Petit échantillon avec un rapport très déséquilibré entre hommes et femmes.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	" Thereafter the patients randomly received 6 doses of 200 mg

2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	<i>ibuprofen plus 30 mg codeine phosphate, 200 mg ibuprofen, or placebo. A double-dummy technique was used to ensure blindness of the study.</i> p 304
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4. If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6. Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	<i>"Of the 27 patients, 1 was excluded due to a complete misunderstanding of the study procedure. This patient did not record any adverse event."</i> <i>"One patient was excluded from efficacy analysis of the 6th dose during treatment with placebo due to a concomitant use of ibuprofen."</i> p 304 Analyse en per protocole, deux patients randomisés exclus de l'analyse.
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?	Probable ment oui	27 patient randomisé, données totales pour 25 patients soit 7% de l'ensemble.
Risk of bias judgement	LOW RISK	

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

S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Yes	26 patients dans le groupe ibuprofene-codeine 26 patients dans le groupe ibuprofene seul 25 patients dans le groupe placebo
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NI	
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Yes	« Before each of the 3 treatment periods there was a washout period of at least 2 days »
Risk of bias judgement	LOW RISK	

3. Bias due to missing outcome data

3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Probable ment non	27 patient randomisé, données totales pour 25 patients Deux patients avec données manquantes soit 7%.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Non	Pas de méthode d'analyse des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Non	<i>"Of the 27 patients, 1 was excluded due to a complete misunderstanding of the study procedure. This patient did not record</i>

3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	NA	any adverse event. " " One patient was excluded from efficacy analysis of the 6th dose during treatment with placebo due to a concomitant use of ibuprofen." p 304 11, 5 et 6 effets indésirables ont été rapports respectivement dans les groupes codeine-ibuprofène, ibuprofène seul et placebo. Cependant, aucun patient n’a arrêté le traitement en raison d’un manque d’efficacité. Le critère de jugement principal n’est pas affecté par ces derniers.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	Méthode convenable pour mesurer les résultats sensés être mesurés. VAS : échelle validée utilisée dans de nombreuses études.
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	A double-dummy technique was used to ensure blindness of the study." p 304 Essai en cross over, auto-évaluation en aveugle.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
5. Bias in selection of the reported result		
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?	Probable ment oui	Pas d’accès au protocole de l’étude mais informations dans la partie Méthodes. (p304) Pas de définition précise du critère de jugement.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non	Critère de jugement principal composite mesuré plusieurs fois mais énoncé dans le plan
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	Table 2 présente les résultats pour le critère de jugement principal étudié au début et à la fin de l’étude comme annoncé. Chaque donnée a une méthode statistique unique.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
Overall bias		
LOW RISK		

Wallace et al 1994

1. Bias arising from the randomization process		
1.1 Was the allocation sequence random?	NI	"A single centre prospective randomized double blind cross-over study," p 34 Pas d'information sur la méthode de randomsation.
1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?	NI	Etude décrite en double blind où chaque médicament peut être interverti avec un placebo. Pas de description de l'assignation secrète ni sur le caractère indifférenciable des médicaments.
1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?	Non	Tableau 1 équilibré entre les groupes. Tableau 2 montre des douleurs identiques lors de l'admisson dans l'étude.
Risk of bias judgement	SOME CONCERNS	
S. Domain S: Risk of bias arising from period and carryover effects		
S.1 Was the number of participants allocated to each of the two sequences equal or nearly equal?	Oui	Table 15 : nombre de patients 53 contre 52
S.2 If N/PN/NI to S.1: Were period effects accounted for in the analysis?	NA	« both methods of analysis were used to detect carryover effect, traitement effect and period effect » (p.37)
S.3 Was there sufficient time for any carryover effects to have disappeared before outcome assessment in the second period?	Oui	Enchainement de la première semaine de traitement à la deuxième directement, sans période de wash-out Mais mesure de la VAS à partir des 4 derniers jours de chaque semaine de traitement pour minimiser le carry-over effect (p.36)
Risk of bias judgement	LOW RISK	
2. Bias due to deviations from intended interventions		
2.1. Were participants aware of their assigned intervention during the trial?	Non	Etude décrite en double blind.
2.2. Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?	Non	
2.3. If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the intended intervention that arose because of the experimental context?	NA	
2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?	NA	
2.5. If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviations from intended intervention balanced between groups?	NA	
2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?	Non	Analyse en per protocole : 60 patients inclus, 2 patients perdus en phase 1, 9 patients perdus en phase 2.

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	18% des patients ont quitté l'étude.
Risk of bias judgement	HIGH RISK	
3. Bias due to missing outcome data		
3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?	Non	Données manquantes pour 18% des patients.
3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that result was not biased by missing outcome data?	Non	Pas d'analyse des données manquantes.
3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?	Oui	Table 19 (p45.)
3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?	Non	1 abandon de patient pour inefficacité du traitement dans les groupes B (ibuprofene) et D (double placebo) contre aucun pour cette raison dans les groupe A (codeine+ibuprofene) et C (codeine). Néanmoins proportion limitée vis a vis du nombre d'événement
Risk of bias judgement	SOME CONCERNS	
4. Bias in measurement of the outcome		
4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?	Non	"Using visual analogue scale (VAS) scores : a pain intensity score of 0 mm represented no pain an 100 mm the worst possible pain.» p 35
4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?	Non	Pas de différence de méthode de recueil des données entre les différents groupes.
4.3 Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?	Non	Le critère de jugement principal évalué par le patient lui-même donc supposé en aveugle.
4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?	NA	
4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of intervention received?	NA	
Risk of bias judgement	LOW RISK	
5. Bias in selection of the reported result		
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?	Probable ment oui	Pas d'accès au protocole mais description des analyses dans la partie méthode.
5.2 ... multiple eligible outcome measurements (e.g. scales, definitions, time points) within the outcome domain?	Non	
5.3 ... multiple eligible analyses of the data?	Non	Analyse en accord avec le protocole détaillé.
Risk of bias judgement	LOW RISK	
Overall bias		
HAUT RISQUE		

Annexe J : analyses selon la méthode GRADE

Critère : diminution de la douleur globale pour la codéine

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur moyenne avec codéine seule		
Study Design	RCT (High quality)	x Les 6 essais inclus dans la méta-analyse sont des essais contrôlés randomisés	Very low quality
	Non-RCT (Low quality)		
Risk of Bias	No	1 essai est à bas risque de biais	
	Serious (-1)	5 essais inclus sont à haut risque de biais dont une majorité sur plusieurs domaines du RoB2	
	Very serious (-2)	x	
Inconsistency	No	I2 à 87% en raison de Quiding & al	
	Serious (-1)	Chi2 à 38.74 avec p < 0.00001	
	Very serious (-2)	x	
Indirectness	No	x Population, intervention, comparateurs et objectifs adaptés à l'effet recherché. Variation néanmoins de certaines posologies dans des limites acceptables.	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)	Pas de comparaison indirecte	
Imprecision	No	x Résultat continu avec nombre de personnes analysés 296 vs 325 (total 621 patients).	
	Serious (-1)		
	Very serious (-2)	Intervalles de confiances acceptables.	
Publication Bias	Undetected		
	Strongly suspected	x Un protocole d'étude de grande taille trouvable en ligne et, aucune publication.	

Other	Large effect (+1 or +2)		-0,64 IC [-1.11 ; - 0.17] à 95%	
	Dose response (+1 or +2)			
	No plausible confounding (+1 or +2)			

Critère : diminution de la douleur globale sur un versant aigu pour la codéine

GRADE Criteria	Rating		Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur moyenne avec codéine seule en aigu			
Study Design	RCT (High quality)	x	L'essai inclu est un essai controlé randomisé	Very low quality
	Non-RCT (Low quality)			
Risk of Bias	No	x	Le seul essai est à bas risque de biais selon RoB2.	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)			
Inconsistency	No	x	Non applicable	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)			
Indirectness	No		Le critère de jugement principal est exploratoire	
	Serious (-1)	x		
	Very serious (-2)			

Imprecision	No		Le nombre de participant est faible n= 26 dans le groupe intervention et n=26 dans le groupe placebo, et intervalle de confiance large : SMD= -2,60 IC 95% à [-3,35 ; -1,85]
	Serious (-1)	x	
	Very serious (-2)		
Publication Bias	Undetected		Un possible biais de publication existe
	Strongly suspected	x	
Other	Large effect (+1 or +2)		Aucun point bonus n'a pu être attribué
	Dose response (+1 or +2)		
	No plausible confounding (+1 or +2)		

Critère : diminution de la douleur globale sur un versant chronique pour la codéine

GRADE Criteria	Rating		Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur moyenne avec codéine seule			
Study Design	RCT (High quality)	x	Les 5 essais inclus dans la méta-analyse sont des essais contrôlés randomisés	
	Non-RCT (Low quality)			
Risk of Bias	No		Tous les essais sont à haut risque de biais dont une majorité sur plusieurs domaines du RoB2	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)	x		
Inconsistenc	No	x	I2 à 9%	

y	Serious (-1)		Chi2 à 4.41 avec p = 0,35	Very low quality
	Very serious (-2)			
Indirectness	No	x	Population, intervention, comparateurs et objectifs adaptés à l'effet recherché. Variation néanmoins de certaines posologies dans des limites acceptables. Pas de comparaison indirecte	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)			
Imprecision	No	x	Résultat continu avec nombre de personnes analysés 270 vs 299 (total 569 patients). Intervalles de confiances étroits.	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)			
Publication Bias	Undetected		Un protocole d'étude de grande taille trouvable en ligne et, aucune publication.	
	Strongly suspected	x		
Other	Large effect (+1 or +2)		-0,30 [-0,48 ; -0,13] à 95%	
	Dose response (+1 or +2)			
	No plausible confounding (+1 or +2)			

Critère : diminution de la douleur globale pour la codéine-paracétamol contre paracétamol

GRADE Criteria	Rating	Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur avec paracetamol-codéiné vs paracetamol		
Study Design	RCT (High quality)	x	L'essai inclu est un essai controlé randomisé
	Non-RCT (Low quality)		

Risk of Bias	No		Le seul essai est à haut risque de biais selon RoB2.	Very low quality
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)	x		
Inconsistency	No	x	Non applicable	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)			
Indirectness	No		Le critère de jugement principal est exploratoire	
	Serious (-1)	x		
	Very serious (-2)			
Imprecision	No		Le nombre de participant est faible n= 40 dans le groupe paracetamol-codeine et n= 57 dans le groupe paracetamol intervalle de confiance : SMD= -0,77 IC 95% à [-0,55 ; 0,25]	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)	x		
Publication Bias	Undetected	x		
	Strongly suspected			
Other	Large effect (+1 or +2)		Aucun point bonus n'a pu être attribué	
	Dose response (+1 or +2)			
	No plausible confounding (+1 or +2)			

Critère : diminution de la douleur globale pour la codéine-ibuprofène contre placebo

GRADE Criteria	Rating		Footnotes	Quality of the evidence
Outcome	Diminution de la douleur moyenne avec codéine seule			
Study Design	RCT (High quality)	x	Les trois essais inclus dans la méta-analyse sont des essais contrôlés randomisés	Very low quality
	Non-RCT (Low quality)			
Risk of Bias	No		Un seul essai est à faible risque de biais. Deux essais sont à haut risque de biais avec une population prépondérante dans l'essai.	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)	x		
Inconsistency	No		I2 à 97% Chi2 à 70.83 avec p < 0,00001	
	Serious (-1)			
	Very serious (-2)	X		
Indirectness	No		Population, intervention, comparateurs et objectifs adaptés à l'effet recherché. Posologies similaires. Durées variables. Pas de comparaison indirecte	
	Serious (-1)	x		
	Very serious (-2)			
Imprecision	No		Résultat continu avec nombre de personnes analysés 135 vs 137 (total 272 patients). Intervalles de confiances étroits.	
	Serious (-1)	x		
	Very serious (-2)			
Publication Bias	Undetected	x	Aucun.	
	Strongly suspected			
Other	Large effect (+1 or +2)		-2,12 [-3,90 ; -0,34] à 95%	
	Dose response (+1 or +2)			
	No plausible confounding (+1 or +2)			

Annexe K : article pour la revue Exercer

Efficacité clinique de la codéine dans la douleur arthrosique : une revue systématique des essais contrôlés
randomisés

Efficacy of codeine in osteoarthritic pain: a systematic review of randomized controlled trials

Auteurs correspondants : KRAUS Laurent, DUMONT Jean, BOUSSAGEON Remy

Mesh terms : codeine, arthrosis, randomized controlled trial

Résumé

Introduction :

L'arthrose concerne dix millions de français et représente un défi quotidien du médecin généraliste. Les mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids ou l'activité physique, sont recommandées en première intention. Concernant les traitements médicamenteux, deux revues de la littérature de 2019 concluent à l'absence de preuve de l'efficacité du paracétamol et du tramadol dans la douleur arthrosique (Leopoldino & al, Toupin & al).

Une étude récente suggère que les opioïdes peuvent ne pas être plus efficace qu'un placebo dans certaines situations douloureuses (essai OPAL).

La codéine étant fréquemment prescrite pour l'arthrose en soins primaires, au sein d'une population âgée, atteinte de comorbidités et davantage sensible aux effets secondaires, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette molécule dans des conditions strictes de validité scientifique.

Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité spécifique de la codéine per os, en monothérapie ou associée avec ou sans paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans le traitement des douleurs arthrosiques hors lombalgies par le biais d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB.

Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur globale.

Des analyses secondaires ont été effectuées.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été réalisée au sein des bases de données Cochrane, PubMed et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité sur la douleur arthrosique de la codéine ont été inclus. Les risques de biais ont été analysés en utilisant la méthode RoB2. Enfin, les méta-analyses ont été effectuées par le biais du logiciel Revman 5.4.1. Le niveau de preuve a été évalué selon la méthode REB.

Résultats :

Six ECR dont un seul à faible risque de biais ont été inclus pour 621 patients. La méta-analyse sur le critère de jugement principal conclut à une efficacité statistiquement significative de la codéine sur la diminution de la douleur arthrosique. Le SMD est à - 0.64 ; IC95 [-1.1 - 0.17] ; $p < 0.00001$. La méthode REB conclut à l'absence de preuve.

Conclusion :

Selon la méthode REB, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la codéine sur la réduction de la douleur dans l'arthrose.

Abstract

Introduction :

Osteoarthritis affects ten million French people and represents a daily challenge for general practitioners.

Hygiene-dietary measures, such as weight loss or physical activity, are recommended as first step. According drug treatments, two literature reviews from 2019 conclude that there is no evidence of the effectiveness of paracetamol and tramadol (Leopoldino & al, Toupin & al) in osteoarthritis pain.

A recent study suggests that opioids may not be more effective than a placebo in certain painful situations (OPAL trial).

Codeine is commonly prescribed for osteoarthritis in primary care, in an elderly population with others diseases and more sensitive to side effects, it is necessary to evaluate her benefit-risk ratio with strict scientific validity.

Objective :

The objective of this study is to evaluate the specific effectiveness of oral codeine, as monotherapy or combined with or without paracetamol and/or non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritic pain excluding low back pain through a systematic literature review with meta-analysis of RCTs. The method follows the REB project.

Secondary analyzes were performed.

Méthode :

A systematic review of the literature was carried out in the Cochrane, PubMed and ClinicalTrials.gov databases. Randomized clinical trials evaluating the effectiveness of codeine on osteoarthritic pain were included. Risk of bias was analyzed using the RoB2 tool. Finally, the meta-analyses were carried out using Revman 5.4.1 software. The summaries of evidence was assessed using the REB method.

Results :

Six RCTs, including one with low risk of bias, were included with 621 patients. The meta-analysis on the primary endpoint concluded that codeine was statistically significant in reducing osteoarthritis pain. The SMD is at -0.64; IC95 [-1.1 - 0.17]; $p < 0.00001$. The REB method concludes that there is no evidence.

Conclusion :

According to the REB method, there is no efficacy evidence of codeine in reducing pain in osteoarthritis.

Introduction :

La prise en charge de la douleur est un défi quotidien du médecin généraliste. En soins primaires, la douleur est présente dans trois consultations sur quatre¹.

Parmi les pathologies douloureuses, l'arthrose, maladie articulaire qui conduit à la destruction du cartilage, est fréquente en médecine générale². Sa prévalence concerne dix millions de français dont 65% de la population âgée de plus de 65 ans².

D'après les dernières recommandations de la Haute Autorité de Santé en 2019, la prise en charge de l'arthrose reste essentiellement symptomatique et vise à soulager la douleur³.

Les mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids ou l'activité physique, sont constamment recommandées. Le paracétamol est utilisé en première intention.

En cas de poussée aiguë, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peuvent être envisagés en cas d'échec du paracétamol.

Les antalgiques opioïdes faibles peuvent être utiles, avec ou sans paracétamol, lorsque les AINS sont contre-indiqués, inefficaces, ou mal tolérés, situation quotidienne chez les patients arthrosiques⁴.

La codéine est un antalgique opioïde, dérivé de la morphine. Il s'agit du stupéfiant d'origine naturelle le plus utilisé en traitement médical dans le monde⁵. La codéine fait partie des médicaments essentiels de l'Organisation Mondiale de la Santé⁶.

En pratique, la codéine est utilisée pour les douleurs modérées à sévères. Elle est principalement administrée par voie orale mais d'autres galéniques sont disponibles.

La problématique principale de la codéine est sa tolérance avec des effets indésirables multiples, principalement à type d'altérations des fonctions neurologiques, digestives et vésicales⁷. Mais également comme tout opioïdes, un degré d'accoutumance et de dépendance, surtout lorsqu'elle est utilisée de façon chronique⁷.

C'est pourquoi la combinaison de médicaments de différentes classes permet d'optimiser efficacité et tolérance, en utilisant des doses plus faibles de codéine pour obtenir le même degré d'antalgie.

La codéine est un analgésique central fréquemment combiné avec des antalgiques d'action périphérique tel que le paracétamol ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens, permettant théoriquement d'obtenir une action synergique.

Quatre grandes revues de la littérature avec méta-analyses ont étudié l'efficacité des opioïdes dans les douleurs arthrosiques montrent une efficacité modérée^{8,9,10,11}. Sur la réduction de la douleur, Avouac & al⁸ retrouve SMD = - 0,79, IC à 95 % [-0,98 à -0,59] avec p<0,05, Da Costa & al⁹ SMD = -0,28, IC à 95 % [-0,35 à -0,20] avec p<0,05, Schaerfert & al¹⁰ SMD = - 0,22, IC à 95% [- 0,28, - 0,17] avec p<0,05.

En revanche, il n'existe pas de revue de qualité évaluant spécifiquement l'efficacité de la codéine seule ou associée à des antalgiques dans les douleurs arthrosiques.

Récemment, l'essai contrôlé randomisé multicentrique en double insu OPAL évalue l'efficacité de l'oxycodone contre placebo et ne conclut à aucune différence significative dans l'amélioration de l'intensité de la douleur dans le traitement des lombalgies aiguës non spécifiques ou des douleurs cervicales¹².

Ces résultats suggèrent que les opioïdes peuvent ne pas être plus efficace qu'un placebo dans certaines situations douloureuses.

La codéine étant fréquemment prescrite pour l'arthrose en soins primaires, au sein d'une population âgée, atteinte de comorbidités et davantage sensible aux effets secondaires, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette molécule dans des conditions strictes. Pour cela, nous évaluerons son efficacité selon des critères de validité scientifique actuels, d'autant plus que les études d'efficacité de la codéine dans l'arthrose sont anciennes^{21,22, 23, 24, 25, 26}.

Objectif :

L'objectif principal est d'étudier l'efficacité antalgique spécifique de la codéine en monothérapie ou en addition d'autres antalgiques (paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens), dans le traitement des douleurs arthrosiques hors lombalgies par le biais d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB¹⁹.

Les objectifs secondaires sont :

- Evaluation de l'efficacité de la codéine versus placebo sur durée courte
- Evaluation de l'efficacité de la codéine versus placebo sur une durée longue
- Evaluation de l'efficacité du codéine paracétamol versus paracétamol
- Evaluation de l'efficacité du codéine ibuprofène versus placebo.

Matériel et méthode

Protocole et enregistrement

Le protocole de recherche de cette revue systématique de la littérature a été enregistré le 3 janvier 2024 sur la plateforme PROSPERO numéro CRD42024497087.

Les recommandations PRISMA pour la rédaction de cette revue systématique ont été suivies¹³

Amendement au protocole :

Initialement, les études ayant comme comparateurs des antalgiques de palier I et II étaient incluses. Il a été décidé de ne pas inclure les ECR avec comparateurs de palier II, rendant les études trop hétérogènes pour l'analyse principale.

Amendement au protocole :

L'hétérogénéité de la méta-analyse sur la codéine vs placebo est la conséquence d'un seul article, Quiding & al²⁶, avec une grande positivité et un faible échantillon (52 patients), il est également le seul à étudier l'effet de la codéine sur 32 heures en comparaison aux autres essais qui s'intéressent à une durée en semaines. Il a donc été décidé d'effectuer des analyses secondaires distinctes afin d'obtenir des méta-analyses moins hétérogènes et plus représentative des conditions de pratique clinique. L'étude de la codéine vs placebo en aigu et en chronique n'était pas prévue dans le protocole.

Critères d'éligibilité

Les critères d'éligibilité étaient :

- Essais cliniques randomisés (ECR),
- Population adulte souffrant de douleurs arthrosiques tous stades confondus hors rachis,
- Intervention : codéine seule ou associée au paracétamol / ibuprofène,
- Contrôle par un placebo, ou un antalgique de palier 1 (paracétamol, AINS...). Si la codéine était évaluée en addition d'un autre antalgique, la différence entre les groupes ne devait porter que sur la codéine.
- Critère de jugement clinique : réduction de la douleur arthrosique sur échelles validées,
- Aucune restriction sur l'année de publication n'a été retenue,
- Seuls les articles en anglais ou en français ont été sélectionnés.

Sources d'information

La recherche des études éligibles a été menée dans les principales bases de données bibliographiques médicales en accès libre :

- Medline (PubMed)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)
- ClinicalTrials.gov.

Les bibliographies des méta-analyses citées en introduction ont été étudiées : les articles, satisfaisant les critères d'éligibilité, ont été retrouvés dans les bases de données.

Recherche documentaire

La recherche documentaire sur les bases de données a été effectuée par deux chercheurs (JD et LK) et ceci de manière indépendante jusqu'au 11 novembre 2023.

Le mot clé MeSH employé pour la recherche bibliographique était « codéine ».

Sur la base de données MEDLINE, la condition « essai contrôlé randomisé » a été activée.

Sélection des études

L'ensemble des articles des trois banques de données a été téléchargé sur le logiciel ZOTERO®. A partir du logiciel Rayyan, les doublons ont pu être identifiés et éliminés.

La sélection des articles sur le titre a été réalisée par les deux chercheurs (JD et LK) en fonction des critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le protocole. L'exclusion sur le résumé et sur le texte intégral s'est déroulée dans un second temps.

En cas de désaccord, un troisième intervenant a été sollicité (RB).

Si le texte intégral n'était pas obtenu en ligne ou par l'intermédiaire de la bibliothèque universitaire, un contact direct avec l'auteur de l'article était établi.

Risque de biais

Les chercheurs JD et LK ont utilisé l'outil Risk of Bias 2 (RoB2). En cas de désaccord, un troisième intervenant a été sollicité (RB).

Les chercheurs ont participé à une série de webinaires organisée par Cochrane France intitulée « Évaluer le risque de biais dans un essai randomisé. Introduction à l'outil Risk of Bias 2 »¹⁴.

La méthodologie de l'outil RoB2 et ses caractéristiques sont détaillées en annexe A. En cas d'analyses statistiques multiples avec critères de jugement multiples, des méthodes d'ajustement du risque alpha global étaient recherchées.

La nature des critères de jugement confirmatoire ou exploratoire a été analysée.

Un critère est dit confirmatoire s'il est préspecifié et si la multiplicité des tests statistiques est prise en compte vis-à-vis du risque alpha. Dans le cas contraire, il est dit exploratoire.

Un ECR est dit concluant si et seulement si un critère de jugement confirmatoire est statistiquement significatif au seuil du risque alpha global choisi (en général 5 %).

Quantification des résultats et synthèse des résultats

Le critère de jugement évalué était la diminution de douleur en tant que critère continu (Différence de moyenne standardisée DMS).

La douleur était évaluée dans l'ensemble des essais par des échelles validées ou spécifiques, après une durée variable selon les études.

En cas de mesures de la douleur prises à différents temps, les chercheurs ont retenu la mesure la plus distante de la prise du traitement.

Le critère de jugement a été évalué par méta-analyse à l'aide du logiciel « Review Manager » version 5.4 (RevMan®), en suivant le guide Cochrane¹⁵.

Les études ne fournissant pas de résultats suffisants pour inclusion ont été exclues de la méta-analyse.

De plus, une synthèse qualitative de tous les essais inclus a été réalisée.

Pour les essais où le critère de jugement était continu, les valeurs de la moyenne et de l'écart-type de chaque groupe ont été extraites après traitement. La différence de moyenne standardisée et les intervalles de confiance à 95% ont été calculés.

La signification statistique a été fixée à 0,05.

L'hétérogénéité des résultats des différents essais randomisés a été évaluée par l'indicateur I^2 . Sous l'hypothèse d'une importante hétérogénéité des essais, l'analyse statistique a été faite avec un modèle d'effet aléatoire.

Aucune analyse en sous-groupe n'a été réalisée.

Certains auteurs présentaient leurs résultats sous des formes statistiques multiples (médiane, minimum-maximum, quartiles...) sans mettre en exergue les moyennes et écarts-types.

Le Cochrane Handbook ¹⁶ fut une aide pour déterminer approximativement l'écart type manquant dans une étude à partir de l'écart interquartile selon la formule suivante : $SD \approx IQR/1.35$.

La formule suivante, issue de l'étude de Wan et Al ¹⁷, a été utilisée pour estimer les moyennes :

$$\bar{X} \approx \frac{q_1 + m + q_3}{3}$$

Les chercheurs ont utilisé ces formules pour l'étude Wilder Smith & al²⁹.

Pour Quiding & al²⁶, il nous fut impossible d'extrapoler les données malgré le Cochrane Handbook, ni même après avoir contacté directement l'auteur qui nous a répondu par la négative sur la possession des données. Somme toute, le calcul de l'écart type à partir de la moyenne et des valeurs minimales et maximales a pu être estimé en utilisant la formule décrite par Hozo & al¹⁸ :

$$S \approx \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{12}} \left[(b-a)^2 + \frac{(a-2m+b)^2}{4} \right]^{1/2} & n \leq 15 \\ \frac{b-a}{4} & 15 < n \leq 70 \\ \frac{b-a}{6} & n > 70, \end{cases}$$

Risque de biais transversal et évaluation du niveau de preuve

L'évaluation du niveau de preuve a été effectuée par le biais de deux méthodes : la méthode REB (voir annexe B)¹⁹ et la méthode GRADE (voir annexe C)²⁰.

RESULTATS.

Sélection des études

Initialement, 3031 essais ont été identifiés dans les trois bases de données. À la suite de l'élimination des doublons, il restait 2275 essais dont 20 sélectionnés après lecture des titres et des résumés.

La lecture complète a permis d'identifier 6 essais.

Le diagramme de flux détaillant le processus de sélection des études est présenté en Figure 1.

Au total, six essais ont été inclus dans l'analyse finale : Doak & al²¹, James & al²², Kjaersgaard-Andersen & al²³, Peloso & al²⁴, Quiding & al²⁵, Wallace & al²⁶.

Caractéristiques des études sélectionnées

Tous les essais sont des ECR en double insu. Quatre ECR sont en cross-over^{21,22,25, 26}, deux en groupes parallèles^{23,24}. 621 patients souffrant d'arthrose ont été inclus.

Un ECR multicentrique a évalué la codéine seule comme intervention²⁴ chez 103 patients pour un âge en moyenne de 61,8 ans.

Un ECR multicentrique a évalué la combinaison codéine-paracétamol vs paracétamol (même posologie chez 158 patients inclus âgés de 66,5 ans dont 97 analysés²³.

Quatre ECR en cross over ont évalué l'association codéine-ibuprofène dont un vs ibuprofène seul (même posologie) et trois vs placebo pour un total de 240 patients^{21,22,25, 26}. L'âge moyen des patients était de 61,5 ans.

Les comparateurs étudiés étaient multiples : placebo^{21, 24, 25, 26} ou traitements actifs comme paracétamol²³ ou ibuprofène^{21, 22, 25,26}.

Concernant le critère de jugement, tous les essais étudiaient la réduction de la douleur sur une échelle continue. La dose de codéine étudiée variait de 12,5mg à 180 mg par jour.

Quiding & al²⁵ et al étudiaient l'efficacité sur 32 heures, durée jugée intermédiaire en médecine générale selon les auteurs.

Cinq essais étudiaient l'efficacité sur une longue temporalité allant d'une à quatre semaines maximum^{21, 22, 23, 24, 26}.

Le tableau résumé des caractéristiques des études est présenté dans l'Annexe E.

Le tableau des résultats de chaque étude est présenté dans les annexes F et G.

Risques de biais

Le risque de biais global des études évalué par le RoB2 est représenté en fonction des critères de jugement et des domaines à risque en figure 2 à 4.

Le détail de l'évaluation des études selon Rob2 est présenté en annexes H et I.

Etudes étudiant l'efficacité globale de la codéine

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G.

Un seul essai est à faible risque de biais global. L'étude Quiding & al²⁶ évalue la réduction de douleur après 32h en tant que critère exploratoire. Le résultat est SMD = -2,60 avec IC à 95% [-3,35; -1,85].

Le critère de jugement est exploratoire avec un résultat significatif.

En somme, l'ECR n'est pas concluant. Il n'y a pas de méta-analyse possible puisqu'il n'y a qu'un seul essai à faible risque de biais.

L'évaluation selon la méthode REB conduit à la conclusion « absence de preuve » de l'efficacité globale de la codéine dans l'arthrose.

Etudes étudiant l'efficacité de la codéine contre placebo sur une courte durée

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G (voir Quiding & al²⁵).

Il existe une seule étude s'intéressant au caractère aigu de réduction de la douleur (32h), Quiding & al²⁶. Le critère de jugement principal est exploratoire avec SMD de -2,60 et un intervalle de confiance à 95% à [-3,35 ; -1,85], $p < 0.00001$. L'ECR est donc non concluant.

Pas de méta-analyse possible selon REB puisqu'un seul article.

Les résultats sont présentés figure 6.

Selon la méthode REB, cette analyse est classée en « absence de preuve ».

Etudes étudiant l'efficacité de la codéine seule sur une longue durée

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Doak & al²¹, James & al²², Kjaersgaard-Andersen & al²³, Peloso & al²⁴, Wallace & al²⁶.

Cinq ECR étudient le critère de jugement réduction de la douleur sur une temporalité d'une semaine à quatre semaines.

Tous les essais sont à haut risque de biais. Aucune méta-analyse n'a pu être effectuée.

La conclusion est l'absence de preuve selon REB.

Etudes étudiant la codéine-paracétamol contre le paracétamol

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Kjaersgaard-Andersen & al²³.

Pour l'évaluation de l'efficacité du paracétamol-codéine contre paracétamol, aucune étude est à faible risque de biais.

Au total, absence de preuve selon REB

Etudes étudiant la codéine-ibuprofène contre placebo

L'ensemble des résultats est détaillé en annexe F et G pour Doak²¹, Quiding²⁵ et Wallace²⁶.

Pour l'évaluation de l'efficacité de l'association ibuprofène et codéine comparé au placebo, trois essais ont été inclus.

Un seul essai est à faible risque de biais, l'étude Quiding & al²⁵, qui est un essai exploratoire. Les résultats sont significatifs avec SMD = -2,12 avec IC à 95% [-3,90 ; -0,34]. L'ECR n'est pas concluant.

Pas de méta-analyse possible.

Les résultats sont présentés figure 8.

Au total, l'évaluation par REB conduit à la conclusion « absence de preuve » de l'efficacité de l'association ibuprofène-codéine comparé au placebo.

Discussion

Rappel et interprétation des résultats

Cette revue systématique de la littérature a permis aux chercheurs d'extraire 6 essais^{21,22, 23, 24, 25, 26} représentant 621 patients. Un seul des ECR²⁵ est à faible risque de biais et cinq sont à haut risque de biais^{21,22, 23, 24, 26}.

Selon REB, la codéine seule ou en association au paracétamol ou ibuprofène n'a pas démontré d'efficacité sur la réduction de la douleur globale,

Selon la méthode GRADE, la codéine réduit la douleur de SMD = - 0.64 ; IC95 [-1.1 - 0.17] ; $p < 0.00001$ (très faible niveau de preuve).

Concernant les analyses secondaires :

Pour la réduction de la douleur globale en aiguë, il n'existe pas de preuve selon REB, l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible.

Concernant réduction de la douleur globale en chronique, il n'existe pas de preuve selon REB, et l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible d'efficacité et sur une durée de traitement courte (maximum 1 mois).

Pour l'association codéine-paracétamol comparée au paracétamol, il n'existe pas de preuve selon REB, l'analyse selon GRADE retrouve un niveau de risque très faible.

La réduction de la douleur arthrosique pour l'association codéine-ibuprofène contre placebo retrouve un résultat statistiquement significatif en faveur du traitement. Selon REB, il y a une absence de preuve. L'évaluation GRADE conclut à un très faible niveau de preuve.

Limites

Plusieurs limites sont à souligner dans cette revue systématique. Parmi celles-ci l'ancienneté des ECR retenus, qui ont été publiés entre 1987 et 2001. Cela implique des méthodes de réalisation, de rédaction et de publication des essais moins strictes que sur des critères modernes, notamment l'absence d'enregistrement systématique des protocoles ou bien encore l'omission de certains détails méthodologiques dans les articles, tels que la randomisation qui n'est pas suffisamment décrite. De plus, nous constatons par exemple que la majorité des essais sont analysés en per protocole avec un nombre important de données manquantes liées à des abandons pour effets indésirables. Il a donc pu exister une surestimation ou une sous-estimation du risque de biais par carence d'informations méthodologiques.

Aucun de ces essais ne différencie la douleur de fond de la douleur de poussée d'arthrose, deux présentations cliniques pourtant distinctes retrouvées régulièrement en médecine de ville, dont les thérapeutiques ne s'axent pas sur les mêmes priorités.

Cette revue n'a pu inclure qu'un faible nombre d'essais, avec seulement six essais répondants strictement aux critères d'inclusions et l'inclusion pour l'analyse principale. Ce chiffre limitant donc le nombre de patient inclus donc la puissance statistique des résultats.

Nous pouvons évoquer également les critères d'exclusion des essais sélectionnés, avec exclusion des patients ayant une insuffisance d'organe légère ou sévère, ou bien un antécédent d'addiction à une substance toxique. La population étudiée peut alors s'éloigner de la population des patients de médecine générale souffrants d'arthrose : souvent âgés, avec comorbidités multiples et polymédicamentés. De même, la durée courte de l'évaluation de l'efficacité de la codéine limite la généralisation des résultats à un traitement chronique.

Enfin, comme cela a été souligné en amont, il existe une suspicion de biais de publication avec essai d'envergure dont le protocole a été publié sur le site Clinical.gov sans suites²⁷ et sans en connaître les raisons.

Cette revue de la littérature est la première revue centrée spécifiquement sur l'effet de la codéine dans l'arthrose.

Les essais réunis dans cette revue étudient l'efficacité de la codéine sur un temps de traitement relativement court, avec une durée qui s'étend de à 32 heures au minimum²⁵ et à un mois au maximum²³. Il n'existe pas d'essai étudiant un traitement par codéine sur la douleur arthrosique à plus long terme dans la littérature scientifique actuelle.

De plus, ces mêmes effets secondaires de la codéine peuvent être majorés par un traitement sur long terme ainsi que l'apparition d'une probable addiction²⁸. Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que le rapport bénéfice/risque serait modifié en défaveur de la codéine lors d'un usage chronique.

Concernant les autres antalgiques utilisés dans l'arthrose, il existe une revue de la littérature de 2019 réalisée par Toupin April & al²⁹ évaluant l'effet du tramadol seul ou en association avec du paracétamol ou des AINS, par rapport à un placebo ou à tout comparateur.

Les auteurs retrouvent des preuves de qualité modérée concluant à l'absence de bénéfice du tramadol seul sur la réduction de la douleur par rapport au placebo (SMD = -0,25 avec IC à 95 % [-0,32 ; -0,18]) ainsi qu'une efficacité inférieure aux AINS (SMD = 0,21 avec IC à 95 % [0,07 ; 0,36]).

Enfin, le tramadol en association avec le paracétamol ne présente pas de supériorité statistique face aux placebo (SMD = -0,28 avec IC à 95 % [-0,45 ; 0,12]), AINS (SMD = 0,12 avec IC à 95 % [-0,16 ; 0,39]) et aux autres opioïdes (SMD = -0,11 avec IC à 95 % [-0,33 ; 0,12]) sur la douleur arthrosique. Tous les résultats sont significatifs ($p < 0,05$).

Pour le paracétamol, il existe une revue de la littérature de 2019 par Leopoldino & al³⁰ présentant des preuves de haute qualité qui constate que le paracétamol n'améliore que très peu la douleur chez les personnes souffrant d'arthrose de la hanche ou du genou sans risque accru d'effets indésirables dans l'ensemble (SMD = -3,23 avec IC à 95 % [-5,43 ; -1,02], $p < 0,05$), la variation moyenne du score de douleur dans le groupe paracétamol était inférieure de 3,2 points [1,0 à 5,4]).

Enfin, une méta-analyse de 2021 par Da Costa³¹ évaluant l'efficacité des AINS, du paracétamol et d'opioïdes confondus dont la codéine révèle que la classe des AINS semble être le traitement le plus efficace pour la douleur chez les patients souffrant d'arthrose notamment avec l'utilisation en topique afin de limiter les effets secondaires.

Implication pour la pratique

Cette revue de littérature peut conclure qu'il n'y a pas de preuve scientifique solide selon la méthode REB et GRADE justifiant la prescription de codéine dans l'arthrose, en association ou non au paracétamol ou à l'ibuprofène, en particulier au-delà d'un mois de traitement.

Les essais réunis dans cette revue étudient l'efficacité de la codéine sur un temps de traitement relativement court, avec une durée qui s'étend de à 32 heures au minimum²⁵ et à un mois au maximum²³. Il n'existe pas d'essai étudiant un traitement par codéine sur la douleur arthrosique à plus long terme dans la littérature scientifique actuelle.

De plus, la présence d'effets indésirables nombreux décrits également dans les autres revues systématiques citées en amont, rend le rapport bénéfice-risque d'autant plus défavorable à ce stade de nos connaissances scientifiques.

De plus, ces mêmes effets secondaires de la codéine peuvent être majorés par un traitement sur le long terme ainsi que l'apparition d'une probable addiction²⁸. Il est donc possible d'émettre l'hypothèse que le rapport bénéfice/risque serait modifié en défaveur de la codéine lors d'un usage chronique.

Implication pour la recherche

Cette revue systématique de littérature met en exergue le manque de données scientifiques de qualité pour évaluer l'efficacité de la codéine dans l'arthrose hors lombalgies.

La réalisation d'essais contrôlés randomisés avec des critères modernes de validité est nécessaire afin de statuer sur l'efficacité de la codéine dans l'arthrose, en prenant en compte l'incidence et l'intensité de ses effets secondaires.

Support

Aucun support financier ou d'une autre nature n'a été apporté à cette étude.

Conflits d'intérêt

Aucun conflit d'intérêt n'est déclaré par les auteurs principaux.

Nom, prénom du candidat : Kraus Laurent

CONCLUSIONS

Introduction :

L'arthrose concerne dix millions de français et représente un défi quotidien du médecin généraliste. Les mesures hygiéno-diététiques, telles que la perte de poids ou l'activité physique, sont recommandées en première intention. Concernant les traitements médicamenteux, deux revues de la littérature de 2019 concluent à l'absence de preuve de l'efficacité du paracétamol et du tramadol dans la douleur arthrosique (Leopoldino & al, Toupin & al).

La codéine étant fréquemment prescrite pour l'arthrose en soins primaires, au sein d'une population âgée, atteinte de comorbidités et davantage sensible aux effets secondaires, il est nécessaire d'évaluer le rapport bénéfice-risque de cette molécule dans des conditions strictes de validité scientifique selon la méthode REB.

Objectif :

L'objectif de cette étude est d'évaluer l'efficacité globale de la codéine per os, avec ou sans paracétamol et/ou anti-inflammatoires non stéroïdiens, dans le traitement des douleurs arthrosiques hors lombalgies par le biais d'une revue systématique de la littérature avec méta-analyse des ECR. Elle s'inscrit dans le projet REB.

Le critère de jugement principal est la diminution de la douleur globale. Des analyses secondaires ont été effectuées.

Méthode :

Une revue systématique de la littérature a été réalisée au sein des bases de données Cochrane, PubMed et ClinicalTrials.gov. Les essais cliniques randomisés évaluant l'efficacité sur la douleur arthrosique de la codéine ont été inclus. Les risques de biais ont été analysés en utilisant la méthode RoB2. Enfin, les méta-analyses ont été effectuées par le biais du logiciel Revman 5.4.1. Le niveau de preuve a été évalué selon les méthodes REB et GRADE.

Résultats :

Six ECR dont un seul à faible risque de biais ont été inclus pour 621 patient. La méta-analyse sur le critère de jugement principal conclut à une efficacité statistiquement significative de la codéine sur la diminution de la douleur arthrosique. Le RR est à -0.64 ; IC95 [-1.1 - 0.17] ; $p < 0.00001$. La méthode REB conclut à l'absence de preuve. La méthode GRADE à un niveau de preuve très faible.

Conclusion :

Selon la méthode REB, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de la codéine sur la réduction de la douleur dans l'arthrose.

Le Président de jury,
Professeur RODE Gilles

Signature



VU,

Le Doyen de la Faculté de Médecine
et de Maïeutique Lyon-Sud Charles Mérieux



Professeur Philippe PAPAREL

Vu et permis d'imprimer
Lyon, le 31/05/2024