



BU bibliothèque Lyon 1

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

Creative commons : Paternité - Pas d'Utilisation Commerciale -
Pas de Modification 2.0 France (CC BY-NC-ND 2.0)



<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/fr>

Université Claude Bernard  Lyon 1

UFR de MEDECINE LYON-EST

Année 2018

N°35

**BALANCE BENEFICE-RISQUE DES ANTIEPILEPTIQUES DANS LA
NEUROPATHIE DIABETIQUE: UNE REVUE DE LA LITTERATURE AVEC
META-ANALYSE.**

THESE D'EXERCICE EN MEDECINE

Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1 et soutenue
publiquement le 6 Mars 2018 en vue d'obtenir le titre de Docteur en
Médecine Générale

Par

GHILAIN Gaétan

Né le 21/02/1986 à Rouen.

Sous la direction du Docteur Jean-Luc PERRARD, docteur en médecine
générale, maître de stage de l'université Claude Bernard Lyon Est.

JURY

Président : Professeur LETRILLIART, professeur universitaire de médecine générale, directeur
adjoint du CUMG de la faculté Claude Bernard Lyon Est.

Assesseurs : Professeur GUEYFFIER, professeur de pharmacologie clinique et fondamentale,
chef du service de pharmacologie clinique des Hospices Civils de Lyon.

Professeur VIGHETTO, professeur universitaire de neurologie.

Docteur PERRARD, docteur en médecine générale, maître de stage de l'université
Claude Bernard Lyon Est.

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1

Président	Frédéric FLEURY
Président du Comité de Coordination des Etudes Médicales	Pierre COCHAT
Directrice Générale des Services	Dominique MARCHAND
<u>Secteur Santé</u>	
UFR de Médecine Lyon Est	Doyen : Gilles RODE
UFR de Médecine Lyon Sud- Charles Mérieux	Doyen : Carole BURILLON
Institut des Sciences Pharmaceutiques Et Biologiques (ISPB)	Directrice : Christine VINCIGUERRA
UFR d'Odontologie	Directeur : Denis BOURGEOIS
Institut des Sciences et Techniques De Réadaptation (ISTR)	Directeur : Xavier PERROT
Département de Biologie Humaine	Directrice : Anne-Marie SCHOTT
<u>Secteur Sciences et Technologie</u>	
UFR de Sciences et Technologies	Directeur : Fabien de MARCHI
UFR de Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : Yannick VANPOULLE
Polytech Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
I.U.T.	Directeur : Christophe VITON
Institut des Sciences Financières Et Assurances (ISFA)	Directeur : Nicolas LEBOISNE
Observatoire de Lyon	Directrice : Isabelle DANIEL
Ecole Supérieure du Professorat Et de l'Education (ESPE)	Directeur : Alain MOUGNIOTTE

Faculté de Médecine Lyon Est Liste des enseignants 2017/2018

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 2

Blay	Jean-Yves	Cancérologie ; radiothérapie
Borson-Chazot	Françoise	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Cochat	Pierre	Pédiatrie
Etienne	Jérôme	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Guérin	Claude	Réanimation ; médecine d'urgence
Guérin	Jean-François	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mornex	Jean-François	Pneumologie ; addictologie
Nighoghossian	Norbert	Neurologie
Ovize	Michel	Physiologie
Ponchon	Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Revel	Didier	Radiologie et imagerie médicale
Rivoire	Michel	Cancérologie ; radiothérapie
Rudigoz	René-Charles	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Thivolet-Bejui	Françoise	Anatomie et cytologie pathologiques
Vandenesch	François	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers Classe exceptionnelle Echelon 1

Breton	Pierre	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Chassard	Dominique	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Claris	Olivier	Pédiatrie
Colin	Cyrille	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
D'Amato	Thierry	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Delahaye	François	Cardiologie
Denis	Philippe	Ophthalmologie
Disant	François	Oto-rhino-laryngologie
Douek	Philippe	Radiologie et imagerie médicale
Ducerf	Christian	Chirurgie digestive
Finet	Gérard	Cardiologie
Gaucherand	Pascal	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Herzberg	Guillaume	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Honorat	Jérôme	Neurologie
Lachaux	Alain	Pédiatrie
Lehot	Jean-Jacques	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Lermusiaux	Patrick	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Lina	Bruno	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Martin	Xavier	Urologie
Mellier	Georges	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Mertens	Patrick	Anatomie
Miossec	Pierre	Immunologie
Morel	Yves	Biochimie et biologie moléculaire
Moulin	Philippe	Nutrition
Négrier	Claude	Hématologie ; transfusion
Négrier	Sylvie	Cancérologie ; radiothérapie

Neyret	Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Ninet	Jean	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Obadia	Jean-François	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Rode	Gilles	Médecine physique et de réadaptation
Terra	Jean-Louis	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Zoulim	Fabien	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers
Première classe

Ader	Florence	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
André-Fouet	Xavier	Cardiologie
Argaud	Laurent	Réanimation ; médecine d'urgence
Aubrun	Frédéric	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Badet	Lionel	Urologie
Barth	Xavier	Chirurgie générale
Bessereau	Jean-Louis	Biologie cellulaire
Berthezene	Yves	Radiologie et imagerie médicale
Bertrand	Yves	Pédiatrie
Boillot	Olivier	Chirurgie digestive
Braye	Fabienne	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
Chevalier	Philippe	Cardiologie
Colombel	Marc	Urologie
Cottin	Vincent	Pneumologie ; addictologie
Cotton	François	Radiologie et imagerie médicale
Devouassoux	Mojgan	Anatomie et cytologie pathologiques
Di Filippo	Sylvie	Cardiologie
Dumontet	Charles	Hématologie ; transfusion
Dumortier	Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Durieu	Isabelle	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Ederly	Charles Patrick	Génétique
Fauvel	Jean-Pierre	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
Guenot	Marc	Neurochirurgie
Gueyffier	François	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Guibaud	Laurent	Radiologie et imagerie médicale
Javouhey	Etienne	Pédiatrie
Juillard	Laurent	Néphrologie
Jullien	Denis	Dermato-vénéréologie
Kodjikian	Laurent	Ophtalmologie
Krolak Salmon	Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie
Lejeune	Hervé	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
Mabrut	Jean-Yves	Chirurgie générale
Merle	Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Mion	François	Physiologie
Morelon	Emmanuel	Néphrologie
Mure	Pierre-Yves	Chirurgie infantile
Nicolino	Marc	Pédiatrie
Picot	Stéphane	Parasitologie et mycologie
Raverot	Gérald	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
Rouvière	Olivier	Radiologie et imagerie médicale

Roy	Pascal	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Saoud	Mohamed	Psychiatrie d'adultes
Schaeffer	Laurent	Biologie cellulaire
Scheiber	Christian	Biophysique et médecine nucléaire
Schott-Pethelaz	Anne-Marie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Tilkete	Caroline	Physiologie
Truy	Eric	Oto-rhino-laryngologie
Turjman	Francis	Radiologie et imagerie médicale
Vanhems	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Vukusic	Sandra	Neurologie

Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

Seconde Classe

Bacchetta	Justine	Pédiatrie
Boussel	Loïc	Radiologie et imagerie médicale
Calender	Alain	Génétique
Chapurlat	Roland	Rhumatologie
Charbotel	Barbara	Médecine et santé au travail
Chêne	Gautier	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Collardeau Frachon	Sophie	Anatomie et cytologie pathologiques
Crouzet	Sébastien	Urologie
Cucherat	Michel	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
Dargaud	Yesim	Hématologie ; transfusion
David	Jean-Stéphane	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Di Rocco	Federico	Neurochirurgie
Dubernard	Gil	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Dubourg	Laurence	Physiologie
Ducray	François	Neurologie
Fanton	Laurent	Médecine légale
Fellahi	Jean-Luc	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Ferry	Tristan	Maladie infectieuses ; maladies tropicales
Fourneret	Pierre	Pédopsychiatrie ; addictologie
Gillet	Yves	Pédiatrie
Girard	Nicolas	Pneumologie
Gleizal	Arnaud	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
Henaine	Roland	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
Hot	Arnaud	Médecine interne
Huissoud	Cyril	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
Jacquin-Courtois	Sophie	Médecine physique et de réadaptation
Janier	Marc	Biophysique et médecine nucléaire
Lesurtel	Mickaël	Chirurgie générale
Levrero	Massimo	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Maucort Boulch	Delphine	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Michel	Philippe	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Million	Antoine	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire
Monneuse	Olivier	Chirurgie générale
Nataf	Serge	Cytologie et histologie
Peretti	Noël	Nutrition
Pignat	Jean-Christian	Oto-rhino-laryngologie
Poncet	Gilles	Chirurgie générale
Poulet	Emmanuel	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
Ray-Coquard	Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie

Rheims Richard Rimmele	Sylvain Jean-Christophe Thomas	Neurologie Réanimation ; médecine d'urgence Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Robert Rossetti Souquet Thaumat Thibault Wattel	Maud Yves Jean-Christophe Olivier Hélène Eric	Chirurgie digestive Physiologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Néphrologie Physiologie Hématologie ; transfusion

Professeur des Universités - Médecine Générale

Flori Letrilliat Moreau Zerbib	Marie Laurent Alain Yves
---	-----------------------------------

Professeurs associés de Médecine Générale

Lainé	Xavier
-------	--------

Professeurs émérites

Baulieux Beziat Chayvialle Cordier Daligand Droz Florez Gharib Gouillat Mauguière Michallet Neidhardt Petit Sindou Touraine Trepo Trouillas Viale	Jacques Jean-Luc Jean-Alain Jean-François Liliane Jean-Pierre Daniel Claude Christian François Mauricette Jean-Pierre Paul Marc Jean-Louis Christian Jacqueline Jean-Paul	Cardiologie Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Pneumologie ; addictologie Médecine légale et droit de la santé Cancérologie ; radiothérapie Pédiatrie Physiologie Chirurgie digestive Neurologie Hématologie ; transfusion Anatomie Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence Neurochirurgie Néphrologie Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie Cytologie et histologie Réanimation ; médecine d'urgence
--	--	--

Maitres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Hors classe

Benchabib Bringuier Chalabreysse Germain Jarraud Le Bars	Mehdi Pierre-Paul Lara Michèle Sophie Didier	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale Cytologie et histologie Anatomie et cytologie pathologiques Physiologie Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière Biophysique et médecine nucléaire
---	---	---

Normand	Jean-Claude	Médecine et santé au travail
Persat	Florence	Parasitologie et mycologie
Piaton	Eric	Cytologie et histologie
Sappey-Marinier	Dominique	Biophysique et médecine nucléaire
Streichenberger	Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
Tardy Guidollet	Véronique	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférence – Praticiens Hospitaliers

Première classe

Bontemps	Laurence	Biophysique et médecine nucléaire
Charrière	Sybil	Nutrition
Confavreux	Cyrille	Rhumatologie
Cozon	Grégoire	Immunologie
Escuret	Vanessa	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Hervieu	Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
Kolopp-Sarda	Marie Nathalie	Immunologie
Lesca	Gaëtan	Génétique
Lukaszewicz	Anne-Claire	Anesthésiologie-réanimation ; médecine d'urgence
Meyronet	David	Anatomie et cytologie pathologiques
Phan	Alice	Dermato-vénéréologie
Pina-Jomir	Géraldine	Biophysique et médecine nucléaire
Plotton	Ingrid	Biochimie et biologie moléculaire
Rabilloud	Muriel	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
Roman	Sabine	Physiologie
Schluth-Bolard	Caroline	Génétique
Tristan	Anne	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Venet	Fabienne	Immunologie
Vlaeminck-Guillem	Virginie	Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de Conférences – Praticiens Hospitaliers

Seconde classe

Bouchiat Sarabi	Coralie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Casalegno	Jean-Sébastien	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Cour	Martin	Réanimation ; médecine d'urgence
Coutant	Frédéric	Immunologie
Curie	Aurore	Pédiatrie
Duclos	Antoine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
Josset	Laurence	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
Lemoine	Sandrine	Physiologie
Marignier	Romain	Neurologie
Menotti	Jean	Parasitologie et mycologie
Simonet	Thomas	Biologie cellulaire
Vasiljevic	Alexandre	Anatomie et cytologie pathologiques

Maîtres de Conférences associés de Médecine Générale

Farge	Thierry
Pigache	Christophe
De Fréminville	Humbert

Remerciements

Mr Le professeur LETRILLIART :

Merci de me faire l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Merci pour votre aide précieuse et votre disponibilité tout au long de ce travail.

Mr Le professeur GUEYFFIER :

Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.

Merci pour votre aide précieuse dans le domaine de la méta-analyse et merci également pour votre disponibilité tout au long de ce travail.

Mr Le professeur VIGHETTO :

Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.

Mr Le Docteur PERRARD :

Merci de me faire l'honneur de faire partie du jury de cette thèse.

Merci de m'avoir fait confiance et de m'avoir permis de mener ce travail jusqu'au bout.

Merci de m'avoir appris le « bon sens » de la prescription et l'analyse de la balance bénéfice-risque qui est le sujet de ce travail.

Mes parents, mon frère, ma sœur :

Merci pour tout, sans vous je ne serais probablement pas le médecin que je suis.

Merci d'avoir cru en moi quand je disais à 10 ans que je voulais devenir médecin.

Merci d'être venus jusqu'à Lyon pour ma soutenance.

Mes amis :

Merci à vous d'être toujours à mes côtés, en métropole ou à la Réunion.

Un merci un peu plus particulier à Cyril et JF, qui m'ont vu travailler sur ce projet pendant des mois, merci pour votre soutien.

Merci à Morgane pour ses talents de correctrice.

Catherine Tellaa et Isabelle Linet, conservatrices de bibliothèque à la BIU Santé :

Merci pour votre aide précieuse dans la recherche bibliographique, notamment pour la base de données Embase, accessible à la Bibliothèque de Médecine Paris Descartes.

RESUME :

Contexte > La neuropathie diabétique représente une des complications les plus fréquentes du diabète. Elle affecte entre 30 et 50 % des personnes atteintes de diabète avec un impact significatif et négatif sur la qualité de vie.

Objectif > Evaluer la balance bénéfice-risque des antiépileptiques dans le traitement de la neuropathie diabétique.

Sources documentaires > Banques de données Medline, Cochrane et Embase.

Sélection des études > Les critères d'inclusion étaient les suivants : évaluation thérapeutique d'un antiépileptique seul versus placebo dans la neuropathie diabétique, critère de jugement portant sur la douleur, essais contrôlés randomisés publiés en langue anglaise ou française. 30 ECR ont été inclus dans la méta-analyse.

Caractéristiques de la méta-analyse > Réalisée sur deux critères : un critère principal de bénéfice (taux de répondeurs), un critère principal de risque (retraits sur effets secondaires). Analyses de sensibilité sur un critère secondaire d'efficacité (score de douleur), sur la durée des études et sur la qualité des études.

Résultats >Après l'analyse globale et les analyses de sensibilité, les molécules ayant une balance bénéfice-risque favorable dans la neuropathie diabétique sont la prégabaline 600 et 300 mg, la gabapentine 3600 mg et le lacosamide 400 mg. Les autres molécules, ainsi que les molécules citées ci-dessus à d'autres posologies, ont une balance bénéfice-risque défavorable ou sont inefficaces ou nécessitent des études plus longues et de meilleure qualité.

Limites du travail > Le potentiel de biais dans les études incluses est modéré. Ce potentiel de biais provoque une surestimation possible de l'effet du traitement dans les différentes études. Des réponses placebo plus ou moins élevées et des résultats discordants ou incohérents à l'origine d'hétérogénéités modérées entre les études sont retrouvés dans ce travail. Ces hétérogénéités sont tributaires des variabilités intra et interindividuelles dans l'auto-évaluation de la douleur et du caractère fluctuant par nature de la douleur neuropathique.

Conclusion > La prégabaline 300 et 600 mg, la gabapentine 3600 mg et le lacosamide 400 mg ont une balance-bénéfice-risque favorable dans le traitement de la neuropathie diabétique et peuvent être utilisés en première intention. L'incidence des effets secondaires est modérée à importante, la balance bénéfice-risque doit être évaluée régulièrement.

INTRODUCTION

La neuropathie diabétique (ND) est une des complications du diabète la plus rencontrée en soins primaires, affectant à des degrés divers entre 30 et 50 % des personnes atteintes de diabète [1]. Il est prévu que la prévalence du diabète double dans les 2 prochaines décennies [2], on s'attend donc également à une forte augmentation de la prévalence de la ND dans les prochaines années. En 2010, un panel international d'experts [3] a défini la ND comme une polyneuropathie sensitivomotrice symétrique, longueur-dépendante, attribuable à des altérations métaboliques et micro-vasculaires, résultat d'une hyperglycémie chronique et de facteurs de risque cardiovasculaires souvent associés. Un tiers des patients diabétiques se plaint de symptômes douloureux invalidants indépendamment du déficit neurologique [4]. Il s'agit le plus souvent de sensations de brûlures, de froid, de décharges électriques, de fourmillements, de picotements ou d'engourdissements. La douleur dans la neuropathie diabétique a un impact négatif sur la qualité de vie physique et psychologique du patient du fait des troubles anxieux et du sommeil qu'elle génère [5].

Les antiépileptiques sont régulièrement utilisés pour la prise en charge de la douleur dans la ND en première intention comme alternative aux antidépresseurs tricycliques et aux antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline [6].

Ces 20 dernières années, de nombreux essais contrôlés randomisés (ECR) de grande envergure ont été réalisés pour étudier l'efficacité et la tolérance de différentes molécules antiépileptiques dans la ND versus placebo. On retrouve dans la littérature récente 2 revues systématiques avec méta-analyse qui ont étudié de façon partielle l'efficacité et la tolérance de certaines molécules antiépileptiques dans la ND.

La première date de 2007 [7] ; les auteurs y réalisaient une méta-analyse portant sur l'utilisation de 6 molécules antiépileptiques dans la ND à partir de 10 ECR, avec comme critères de jugement le taux de répondeurs (plus de 50 % de diminution de la douleur et soulagement modéré de la douleur) et le profil de tolérance (retraits des études dus aux effets secondaires). Il n'est pas réalisé dans cette revue de méta-analyse sur un critère secondaire d'efficacité (la douleur, échelle visuelle ou numérique) ni d'analyse en sous-groupe en fonction des posologies, excepté pour la prégabaline. De plus, de nombreux ECR ont été publiés après 2007 et n'ont donc pas été inclus dans cette méta-analyse.

La deuxième date de 2013 [8] ; les auteurs y réalisaient une méta-analyse de 15 ECR portant sur l'utilisation de 4 molécules antiépileptiques dans la ND, avec comme critère de jugement le taux de répondeurs (plus de 50% de réduction de la douleur, plus de 30% de réduction de la douleur et le « patient global impression of change »). Cette méta-analyse ne prenait pas en compte la posologie ni la tolérance des différentes molécules. Deux ECR ont été publiés après 2013 et n'ont donc pas été inclus dans cette méta-analyse.

L'objectif de ce travail était d'évaluer la balance bénéfice-risque des antiépileptiques dans l'indication ND, à partir d'une revue systématique de la littérature internationale, avec méta-analyse.

METHODES

Nous avons effectué une recherche sur les banques de données Medline, Cochrane et Embase jusqu'en Décembre 2017. Pour interroger Medline nous avons utilisé l'équation suivante : "Diabetic Neuropath*" [Mesh] AND "Anticonvulsants" [Mesh], en spécifiant les limites selon le type d'étude (ECR), la langue (anglais ou français) et l'âge (18 ans ou plus). Dans la banque Cochrane nous avons utilisé l'équation de recherche suivante : "Diabetic Neuropath*" (Keywords) AND "Anticonvulsants" (Keywords), en spécifiant les limites selon le type d'étude (trial). Pour interroger Embase, nous avons utilisé l'équation suivante : "Diabetic Neuropath*" [emtree] AND "Anticonvulsants" [emtree], en spécifiant les limites selon le type d'étude (RCT). A partir de ces 3 banques de données nous avons sélectionné 84 références, 2 références ont été ajoutées dans cette sélection de source d'expert, pour un total de 86 références. Les références bibliographiques des articles sélectionnés ont été examinées.

Critères d'inclusion et d'exclusion

La consultation des titres et des résumés et d'une partie des articles en texte intégral nous a permis d'identifier les articles correspondants aux critères d'inclusion suivants : études concernant la neuropathie diabétique, évaluation thérapeutique d'un antiépileptique seul vs placebo dans la ND, ECR ou revue d'ECR, langue anglaise ou française. Nous n'avons pas retenu les études dont les critères de jugement principaux ou secondaires ne concernaient pas la douleur.

La qualité méthodologique des articles sélectionnés a été évaluée selon les critères de Jadad. Le score associé est fonction de l'existence d'une randomisation (1 point), d'une procédure de double insu (1 point), et de la notification de la proportion de perdus de vue (1 point). Un point supplémentaire a été ajouté si la technique de randomisation était appropriée (aléatoire) et un autre point si la procédure de double insu était intégralement respectée. Nous avons précisé lorsque l'article le rapportait, si l'analyse était réalisée en intention de traiter (ITT), et si oui, si cette analyse en ITT était faite en BOCF (baseline observation carried forward) ou en LOCF (last observation carried forward).

Caractéristiques de la méta-analyse

La méta-analyse a été réalisée avec le logiciel Review Manager (RevMan) [Computer program] (Version 5.3. Copenhagen : The Nordic Cochrane Centre, The Cochrane Collaboration, 2014). Tous les articles inclus dans la revue de littérature ont été également inclus dans la méta-analyse.

Nous avons réalisé la méta-analyse sur 2 critères :

- Le critère principal de bénéfice : le taux de répondeurs (nombre de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de la douleur). Nous avons utilisé la méthode statistique « Mantel-Haenszel » et la mesure de l'effet est exprimée en « odds ratio » avec un intervalle de confiance fixé à 95%. Nous avons calculé ensuite le NNT (number needed to treat) à partir de la différence de risque selon la formule suivante : $NNT = 1/RD$.

- Le critère principal de risque, ou profil de tolérance : retraits des études dus aux effets secondaires. Nous avons utilisé la méthode statistique « Mantel-Haenszel » et la mesure de l'effet est exprimée en « odds ratio » avec un intervalle de confiance fixé à 95%. Nous avons ensuite calculé le NNH (number needed to harm) à partir de la différence de risque selon la formule suivante : $NNH = 1/RD$.

Nous avons réalisé une analyse globale (incluant les 30 ECR) sur ces 2 critères principaux pour l'ensemble des molécules.

Nous avons réalisé une analyse de sensibilité sur un critère secondaire d'efficacité pour l'ensemble des molécules : le score d'évaluation de la douleur. Nous avons utilisé la méthode statistique « inverse de la variance » et la mesure de l'effet est exprimée en « différences entre les moyennes », avec un intervalle de confiance fixé à 95%.

Nous avons réalisé une analyse de sensibilité sur la durée et la qualité des études pour le critère principal de bénéfice et de risque pour les molécules/posologies qui avaient une balance bénéfice-risque favorable après l'analyse globale.

Pour l'analyse de sensibilité sur la durée des études, nous avons réalisé une analyse sur les études de durée supérieure ou égale à 12 semaines (12 semaines étant la durée médiane et la moyenne des 30 ECR inclus).

Pour l'analyse de sensibilité sur la qualité des études, nous avons réalisé une analyse sur les études dont le score de Jadad était supérieur ou égal à 4.

Nous avons réalisé une méta-analyse en sous-groupe pour les différentes posologies de chaque molécule testée, avec réalisation des tests d'hétérogénéité (I^2).

Nous avons utilisé le modèle d'analyse « effet aléatoire » lorsqu'il existait une hétérogénéité importante ($I^2 > 50\%$).

Nous avons calculé le rapport NNH / NNT après analyse globale et après analyse de sensibilité, pour les molécules/posologies dont la balance bénéfice-risque était favorable ($NNT < NNH$) après analyse globale, en admettant l'hypothèse « forte » qu'un échec thérapeutique équivaut à une sortie d'étude pour intolérance.

Pour le critère principal de bénéfice et le critère principal de risque, nous avons mis en perspective les résultats (OR, NNT et NNH) avec le nombre d'études et les hétérogénéités retrouvées pour les molécules/posologies dont la balance bénéfice-risque était favorable, après analyse globale et après analyse de sensibilité.

Le rapport NNH / NNT nous a permis d'avoir une idée précise de la balance bénéfice-risque pour chaque molécule et chaque posologie. Plus ce rapport est élevé, plus la balance bénéfice-risque est favorable.

RESULTATS

L'échantillon des articles retenus comportait 25 ECR et 2 revues rapportant respectivement les résultats de 3 ECR et 2 ECR. Nous avons donc au total dans notre sélection 30 ECR comparant neuf molécules antiépileptiques versus placebo dans l'indication ND. L'échantillon incluait 7 essais évaluant la prégabaline, 4 essais évaluant la gabapentine, 4 essais évaluant le lacosamide, 4 essais évaluant le topiramate, 3 essais évaluant l'oxcarbazépine, 3 essais évaluant la lamotrigine, 2 essais évaluant le valproate de sodium, 2 essais évaluant la carbamazépine et 1 essai évaluant le zonisamide.

La figure 1 présente le diagramme de flux.

La figure 2 présente le tableau récapitulatif des NNT et des NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité, pour les molécules et posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.

La figure 3 présente le tableau récapitulatif des NNT et des NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité après analyse de sensibilité sur la durée des études, pour les molécules et posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.

La figure 4 présente le tableau récapitulatif des NNT et des NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité après analyse de sensibilité sur la qualité des études, pour les molécules et posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.

L'extraction des données après double-lecture a permis l'analyse descriptive détaillée des différentes études. L'annexe 1 présente les résultats principaux de chaque étude : type d'étude, durée d'étude, critère d'efficacité (douleur), critère principal de bénéfice (répondeurs), critère principal de risque (retraits dus aux effets secondaires), incidence des effets secondaires, biais, conflits d'intérêt...

Parmi les 30 ECR, 26 essais comparaient des groupes parallèles et 4 essais avaient un schéma d'étude croisé. Le score de Jadad des études incluses variait de 2 à 5. Ce score était à 2 pour 3 essais, à 3 pour 10 essais, à 4 pour 14 essais, et à 5 pour 3 essais.

La synthèse du risque de biais évalué pour chaque étude avec les critères Revman figure en annexe 2.

Les résultats de la méta-analyse sont présentés sous forme de tableaux en forest plot pour le critère principal de bénéfice et de risque et sous forme simplifiée pour le critère secondaire d'efficacité.

Les tableaux en forest plot pour le critère secondaire d'efficacité figurent en annexe 3.

Le tableau des NNT et NNH de chaque molécule après analyse globale, figure en annexe 4.

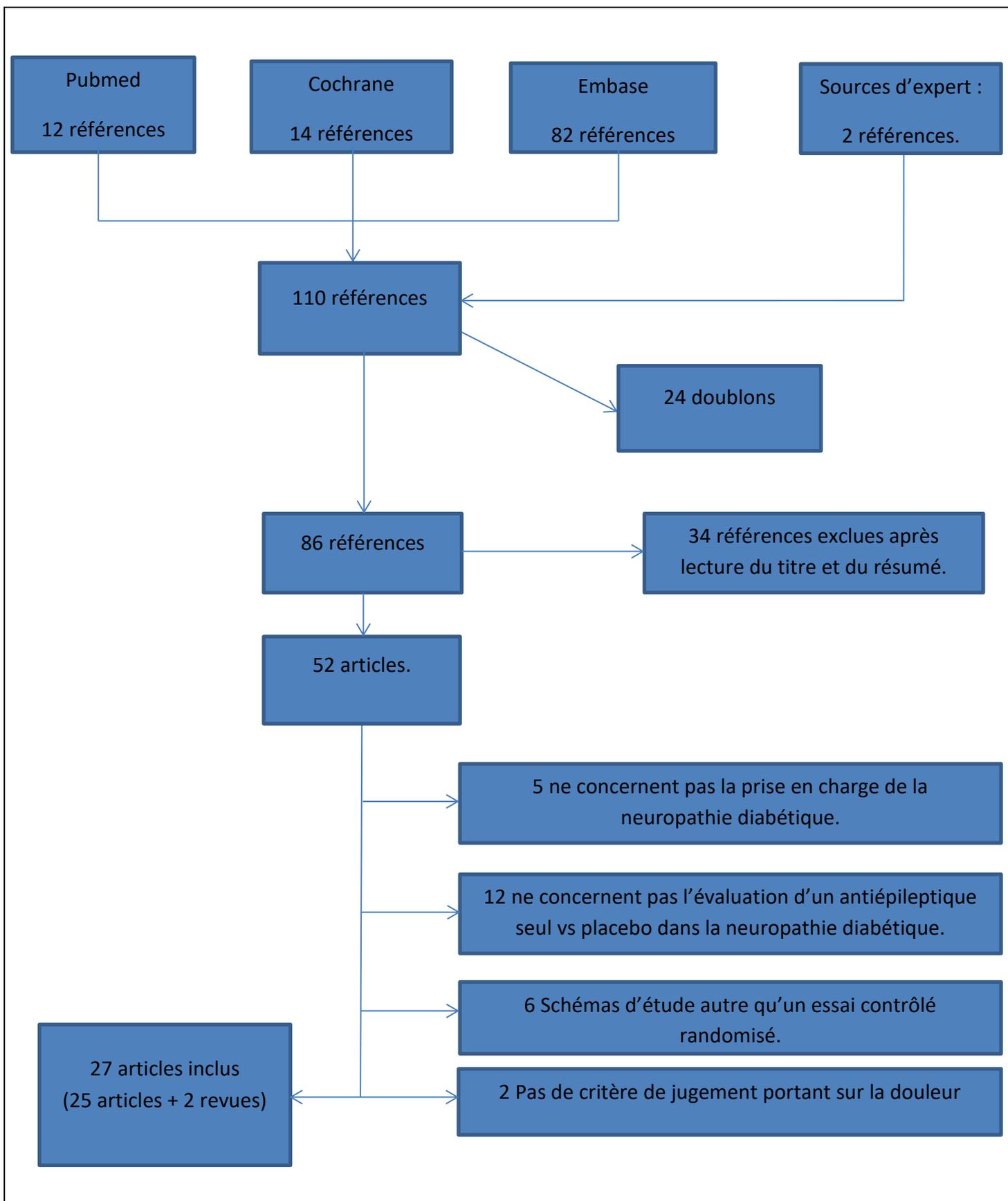


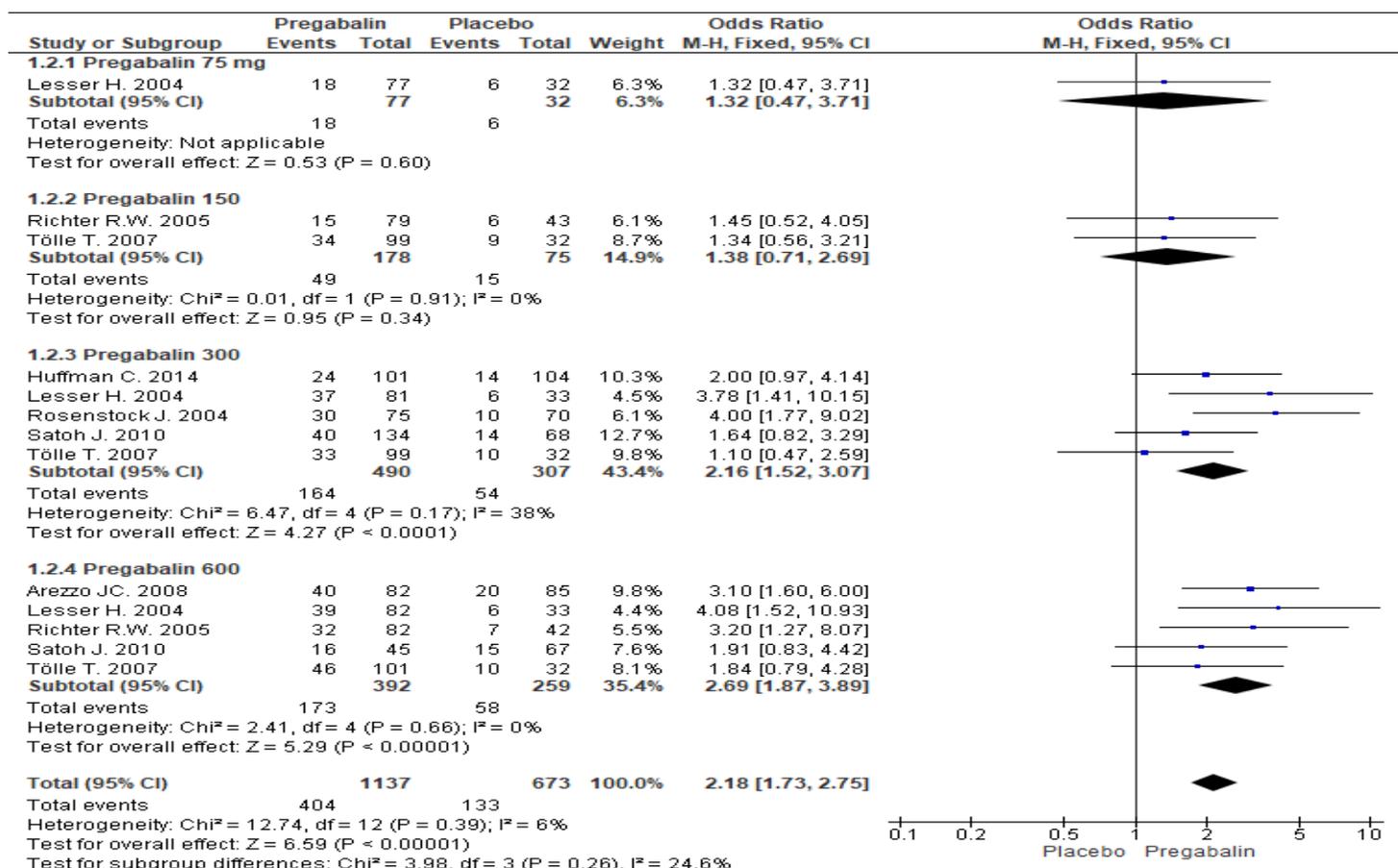
Figure 1. Diagramme de sélection des articles (flow chart)

COMPARAISONS VERSUS PLACEBO

1. Prégabaline (Lyrica)

1.1 Analyse globale

Taux de répondeurs



[9, 10, 11, 12, 13, 14, 15]

Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 2,18 [1,73 - 2,75] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur.

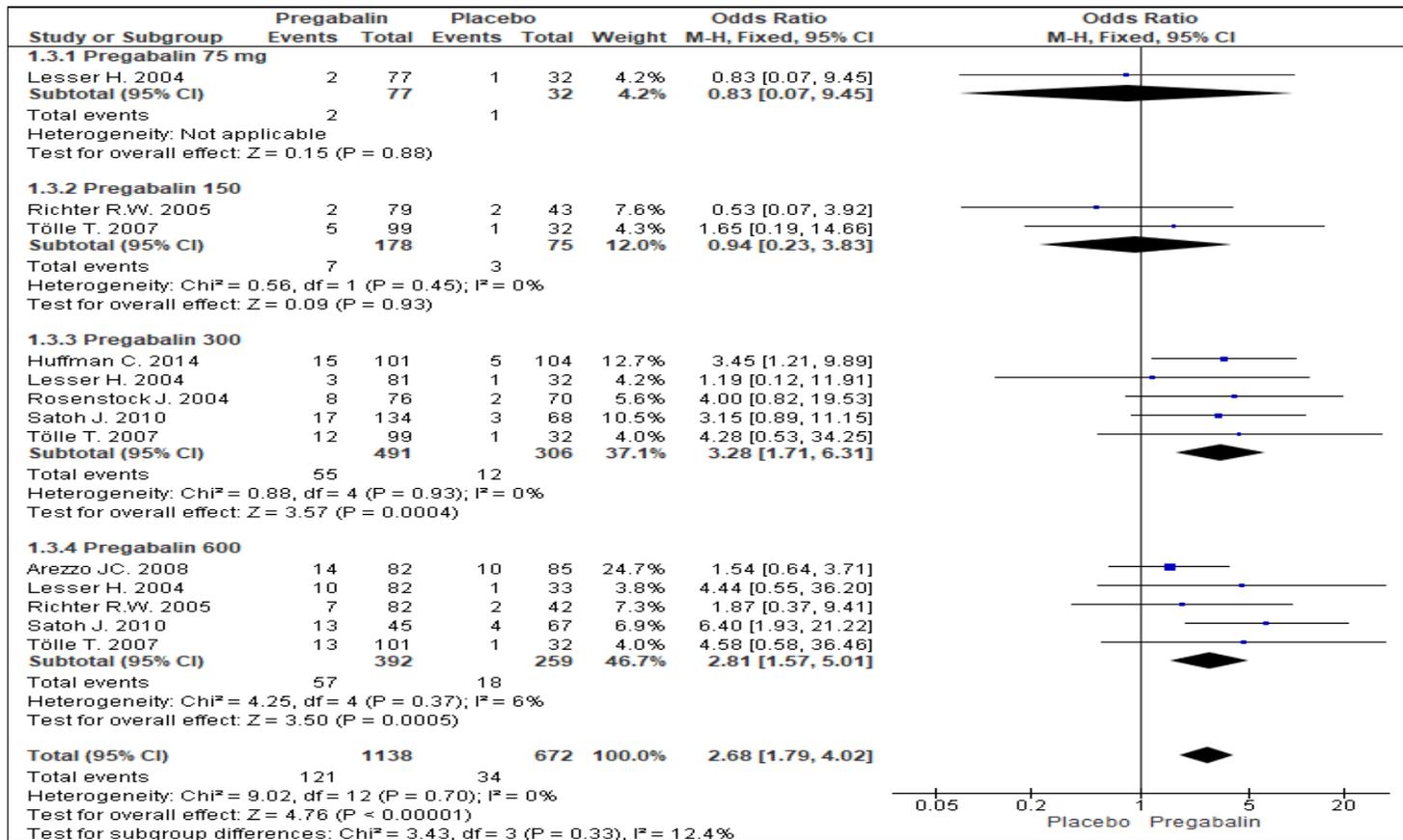
Pour la prégabaline 75 mg, ce taux n'était pas augmenté.

Le taux de répondeurs pour la posologie de 150 mg n'était pas augmenté.

Pour la prégabaline 300 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 2,16 [1,52 - 3,07]. Le NNT était à 7,1 [5 - 12,5]. On retrouvait une hétérogénéité modérée (I²=38%).

A la posologie de 600 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 2,69 [1,87 - 3,89]. Le NNT était à 4,8 [3,4 - 7,1].

Profil de tolérance



Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 2,68 [1,79 - 4,02] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire.

La prégabaline 75 et 150 mg avaient des profils de tolérance favorables, avec des retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'étaient pas plus importants qu'avec le placebo.

La prégabaline 300 mg avait un profil de tolérance défavorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR = 3,28 [1,71 - 6,31]. Le NNH était à 12,5 [9,1 - 25]. Les principaux effets secondaires étaient distribués comme suit : vertiges (19%), somnolence (15%), œdèmes périphériques (9%).

Le profil de tolérance à la posologie de 600 mg était également défavorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus important qu'avec le placebo, OR = 2,81 [1,57 - 5,01]. Le NNH était à 10 [6,7 - 20]. Il existait une hétérogénéité faible (I²=6%). Les principaux effets secondaires étaient les suivants : vertiges (32%), somnolence (22%), œdèmes périphériques (18%).

1.2 Analyses de sensibilité

1.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

1.1 Pain (11 points numeric rating scale)	7	1810	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.73 [-0.99, -0.48]
1.1.1 Pregabalin 75 mg	1	109	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.20 [-1.07, 0.67]
1.1.2 Pregabalin 150	2	253	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.45 [-1.02, 0.12]
1.1.3 Pregabalin 300	5	797	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.73 [-1.21, -0.25]
1.1.4 Pregabalin 600	5	651	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-1.00 [-1.38, -0.61]

Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline diminuait de -0,73 [-0,99, -0,48] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 11 points.

A la posologie de 75 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

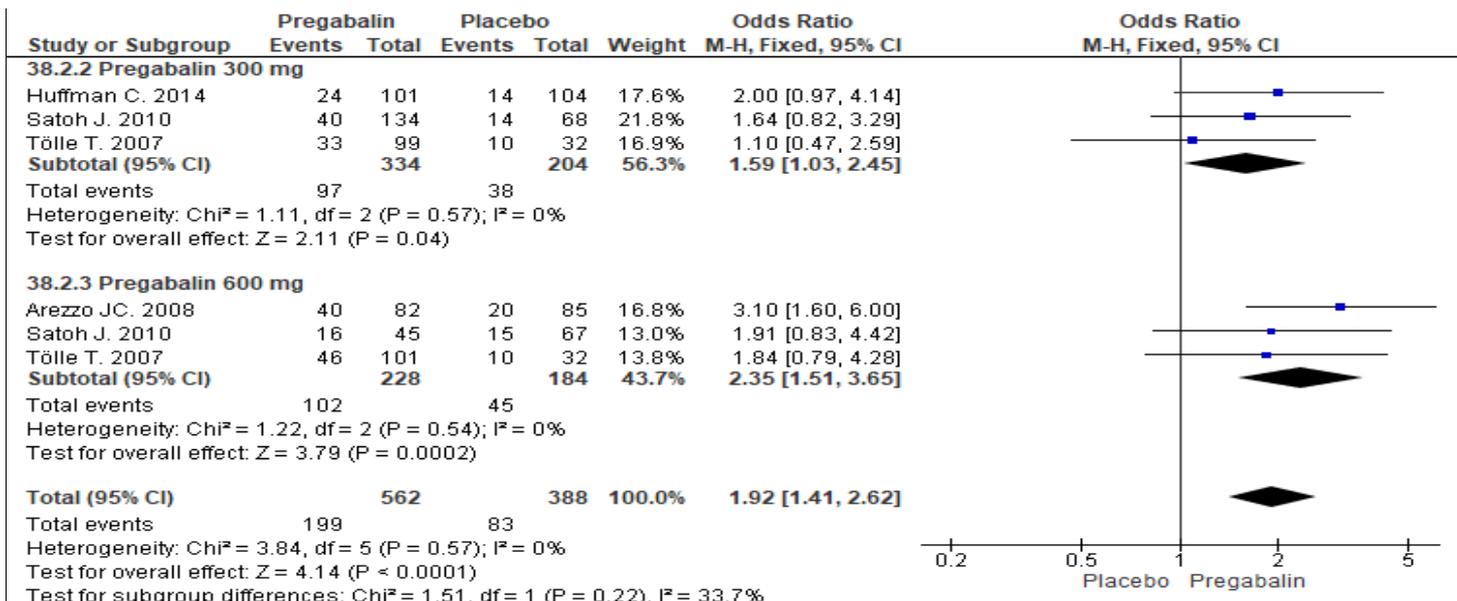
Pour la posologie de 150 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

A la posologie de 300 mg, la diminution moyenne de la douleur était de -0,73 [-1,21, -0,25] sur une échelle de 11 points. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=58\%$).

Pour la posologie de 600 mg, la diminution moyenne de la douleur était de -1 [-1,38, -0,61] sur une échelle de 11 points.

1.2.2 Durée des études

Taux de répondeurs (études > ou = à 12 semaines)

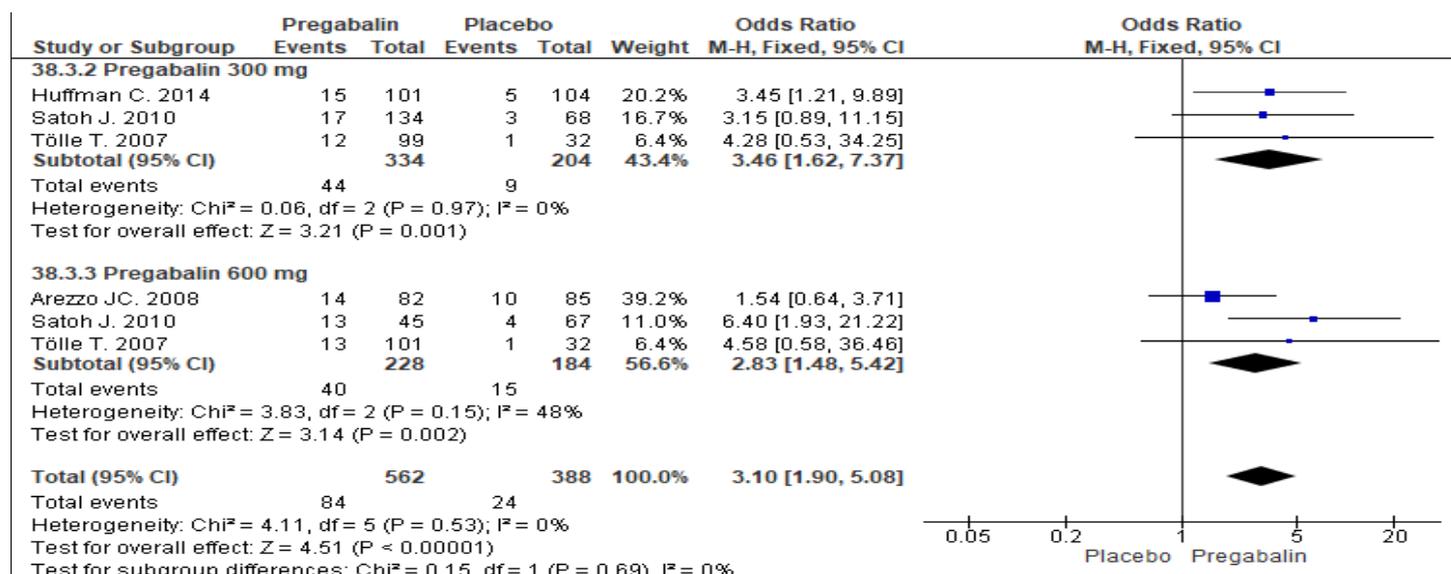


Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 1,92 la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur, OR=1,92 [1,41 - 2,62]

Pour la prégabaline 300 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 1,59 [1,03 - 2,45]. Le NNT était à 12,5 [6,2 - 100].

A la posologie de 600 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 2,35 [1,51 - 3,65]. Le NNT était à 5,3 [3,6 - 11,1].

Profil de tolérance (études > ou = à 12 semaines)



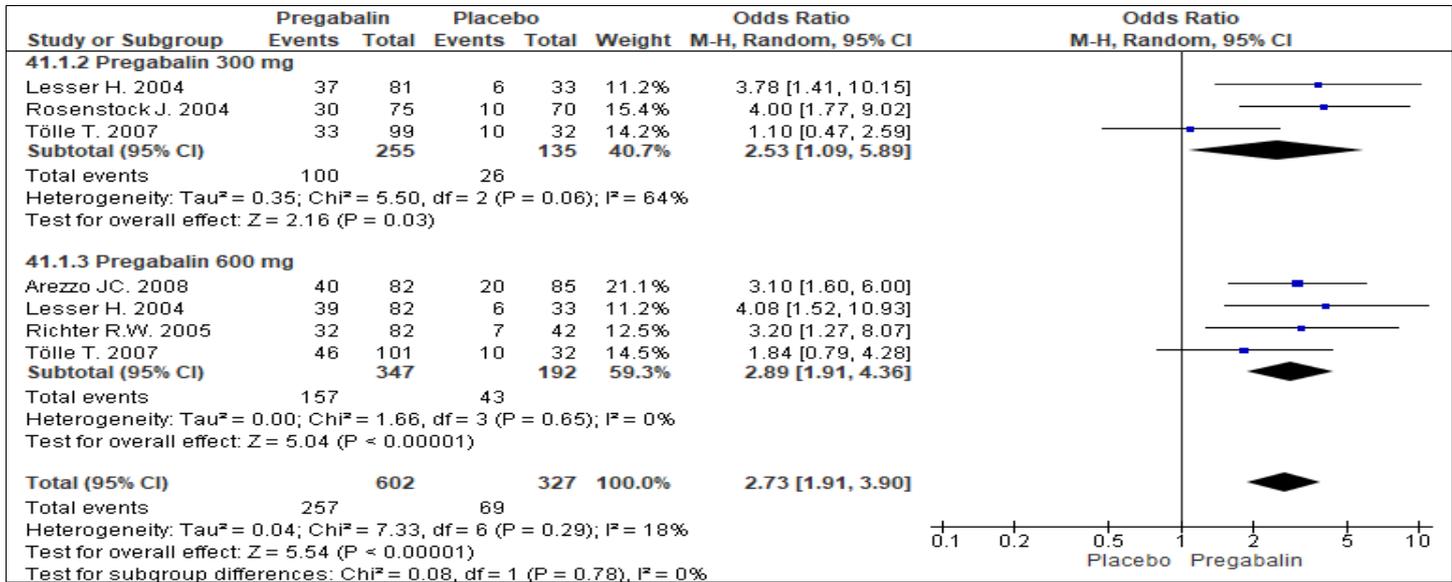
Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 3,10 [1,90 - 5,08] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire.

La prégabaline 300 mg avait un profil de tolérance défavorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR = 3,46 [1,62 - 7,37]. Le NNH était à 11,1 [7,1 - 25].

Le profil de tolérance à la posologie de 600 mg était également défavorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus important qu'avec le placebo, OR = 2,83 [1,48 - 5,42]. Le NNH était à 8,3 [5,6 - 20]. Il existait une hétérogénéité modérée (I²=48%).

1.2.3 Qualité des études

Taux de répondeurs (études avec score de Jadad > ou = à 4)

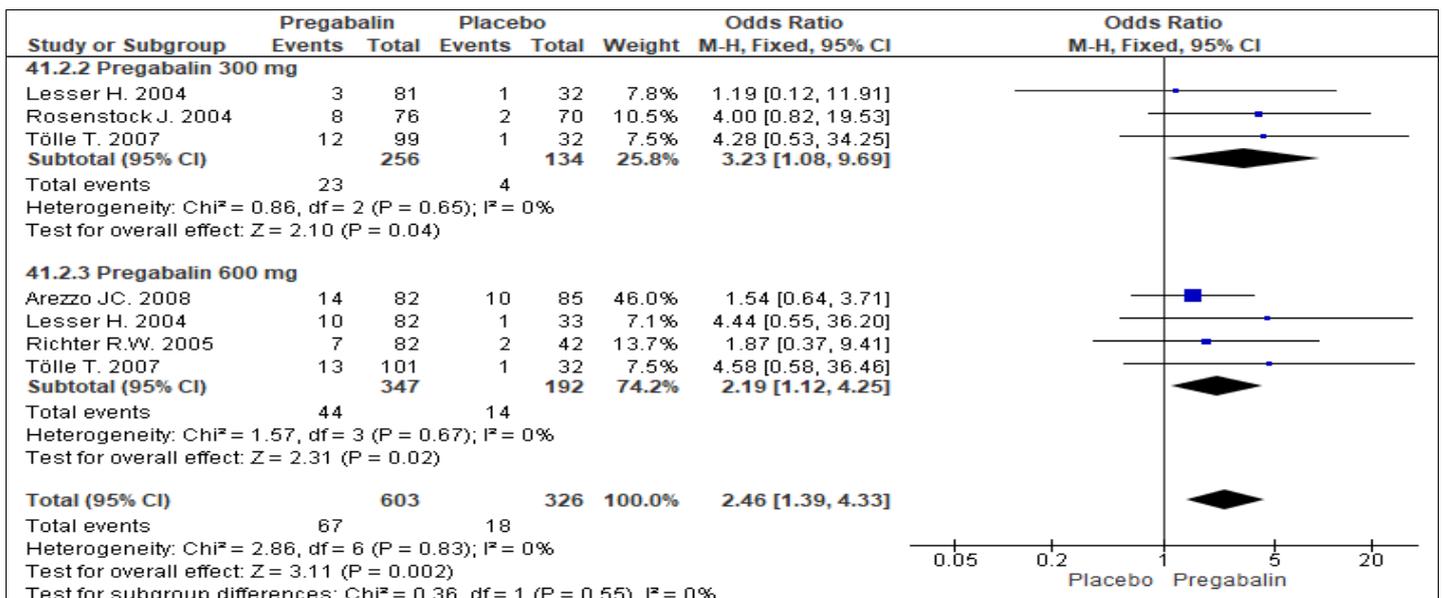


Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 2,73 [1,91 - 3,90] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur.

Pour la prégabaline 300 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 2,53 [1,09 - 5,89]. Le NNT était à 5,3 [2,9 - 25]. Il existait une hétérogénéité importante (I²=64%).

A la posologie de 600 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR = 2,89 [1,91 - 4,36]. Le NNT était à 4,3 [3,2 - 6,7].

Profil de tolérance (études avec score de Jadad > ou = à 4)



Globalement, indépendamment de la posologie, la prégabaline multipliait par un facteur 2,46 [1,39 - 4,33] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire.

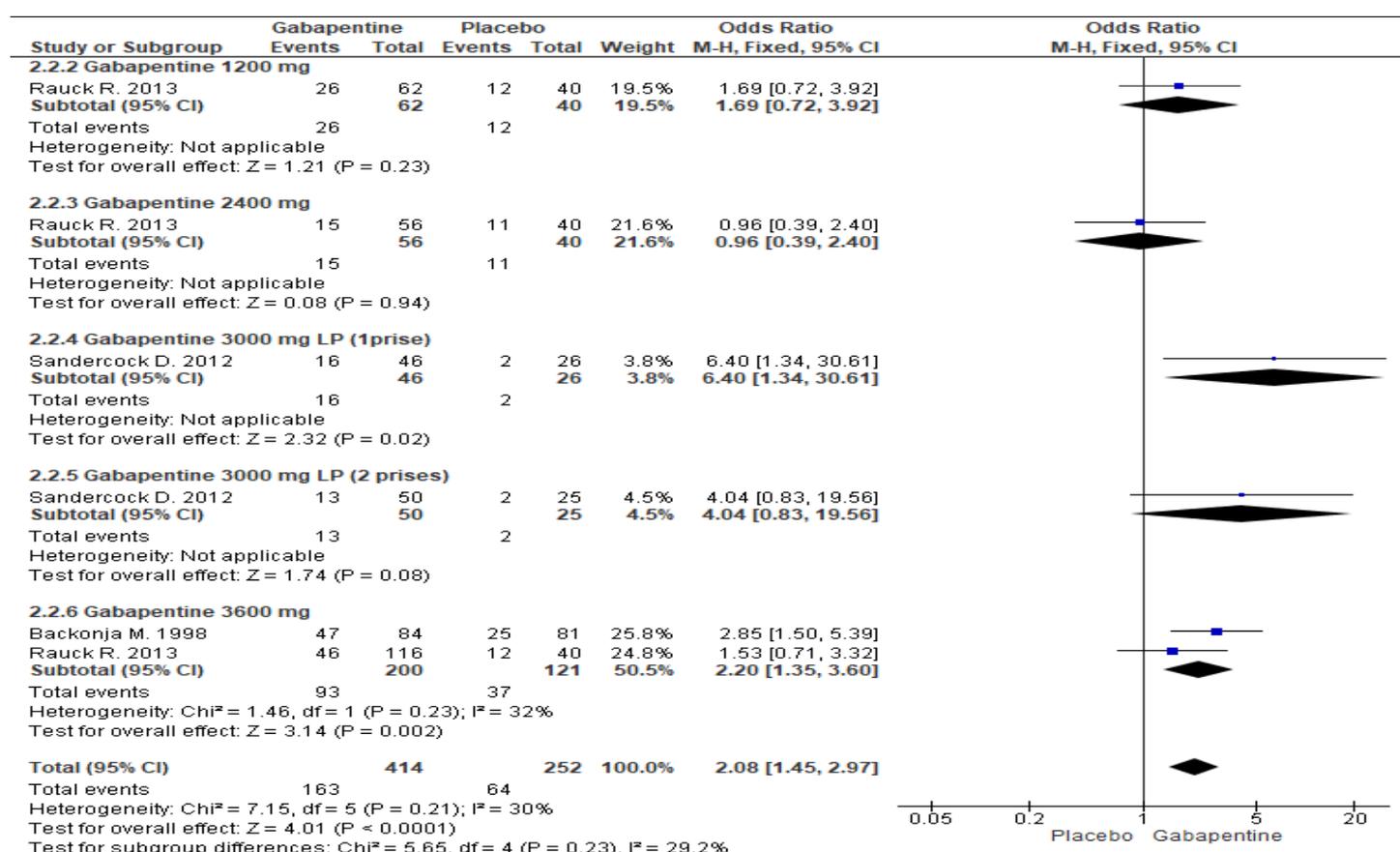
La prégabaline 300 mg avait un profil de tolérance défavorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR = 3,23 [1,08 - 9,69]. Le NNH était à 16,7 [9,1 - 100].

Le profil de tolérance à la posologie de 600 mg était également défavorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus important qu'avec le placebo, OR = 2,19 [1,12 - 4,25]. Le NNH était à 14,3 [8,3 - 50].

2. Gabapentine (Neurontin)

2.1. Analyse globale

Taux de répondeurs



[16, 17, 18]

Globalement, indépendamment de la posologie, la gabapentine multipliait par un facteur 2,08 [1,45 - 2,97] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur.

A la posologie de 1200 mg, ce taux n'était pas augmenté.

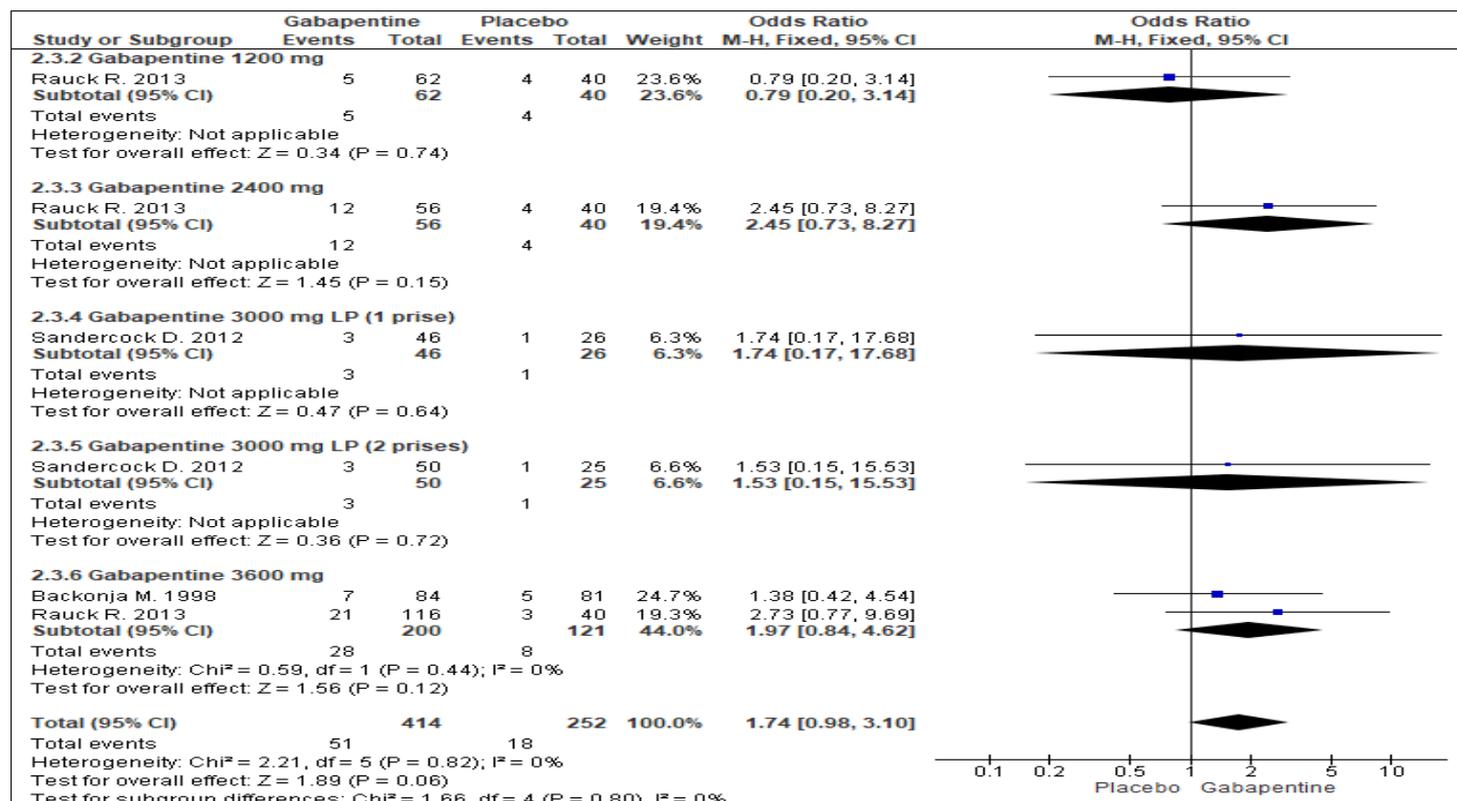
Le taux de répondeurs n'était pas augmenté à la posologie de 2400 mg.

Pour la gabapentine 3000 mg LP en 1 prise, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR= 6,40 [1,34 - 30,61]. Le NNT était à 3,7 [2,3 - 10].

Pour la gabapentine 3000 mg LP en 2 prises, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

Pour la gabapentine 3600 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,20 [1,35 - 3,60]. Le NNT était à 5,3 [3,3 - 12,5]. Il existait une hétérogénéité modérée ($I^2=32\%$).

Profil de tolérance



Globalement, indépendamment de la posologie, la gabapentine n'augmentait pas le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire, OR = 1,74 [0,98 - 3,10].

La gabapentine 1200 mg avait un profil de tolérance favorable, avec des retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'étaient pas plus importants qu'avec le placebo.

Le profil de tolérance de la gabapentine 2400 mg était favorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus important qu'avec le placebo.

La gabapentine 3000 mg LP (2 prises) avait un profil de tolérance favorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

La gabapentine 3000 mg LP (1 prise) avait un profil de tolérance favorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,74 [0,17 - 17,68], NNH à 33,3 [7,7 - ∞]. Les principaux effets secondaires étaient distribués comme suit : vertiges (17%), somnolence (13%), céphalées (4%).

Pour la gabapentine 3600 mg, le profil de tolérance était favorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,97 [0,84 - 4,62], NNH à 16,7 [8,3 - ∞]. Les principaux effets secondaires étaient les suivants : vertiges (19%), somnolence (17%), céphalées (7%).

2.2 Analyses de sensibilité

2.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

2.1 Pain (11 points numeric rating scale)	4	706	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.69 [-1.02, -0.37]
2.1.1 Gabapentine 900 mg	1	40	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.40 [-1.67, 0.87]
2.1.2 Gabapentine 1200 mg	1	102	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.30 [-1.20, 0.60]
2.1.3 Gabapentine 2400 mg	1	96	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	0.00 [-0.84, 0.84]
2.1.4 Gabapentine 3000 mg LP (1 prise)	1	72	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.20 [-2.14, -0.26]
2.1.5 Gabapentine 3000 mg LP (2 prises)	1	75	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.80 [-1.76, 0.16]
2.1.6 Gabapentine 3600 mg	2	321	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.93 [-1.42, -0.44]

[19]

Globalement, indépendamment de la posologie, la gabapentine diminuait de -0,69 [-1,02, -0,37] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 11 points.

La gabapentine 900 mg ne montrait pas de diminution de la douleur.

La gabapentine 1200 mg ne montrait pas de diminution de la douleur.

Pour la gabapentine 2400 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

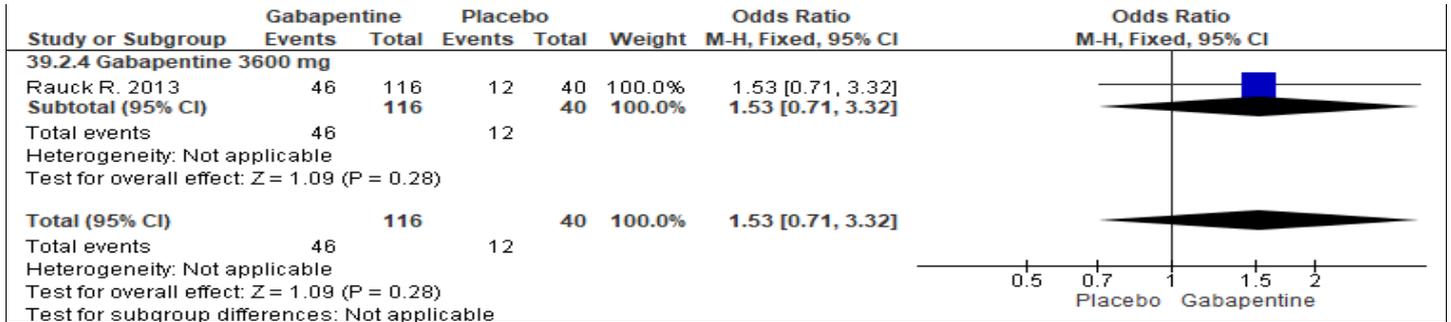
Pour la gabapentine LP 3000 mg en 1 prise, la diminution moyenne de la douleur était de -1,2 [-2,14, -0,26] sur une échelle de 11 points.

La gabapentine 3000 mg LP en 2 prises ne montrait pas de diminution de la douleur.

A la posologie de 3600 mg, la diminution moyenne de la douleur était de -0,93 [-1,42, -0,44] sur une échelle de 11 points. Il existait une hétérogénéité modérée ($I^2=47\%$).

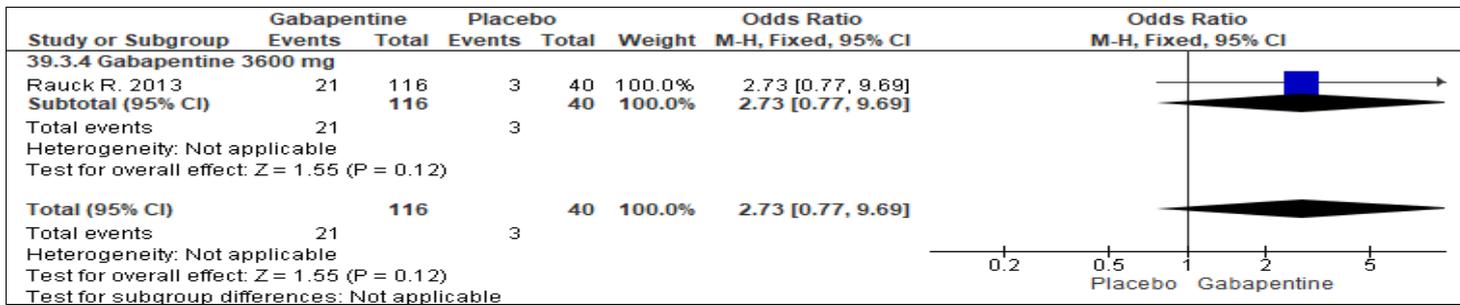
2.2.2 Durée des études

Taux de répondeurs (études > ou = à 12 semaines)



Pour la gabapentine 3600 mg, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,53 [0,71 - 3,32].

Profil de tolérance (études > ou = à 12 semaines)

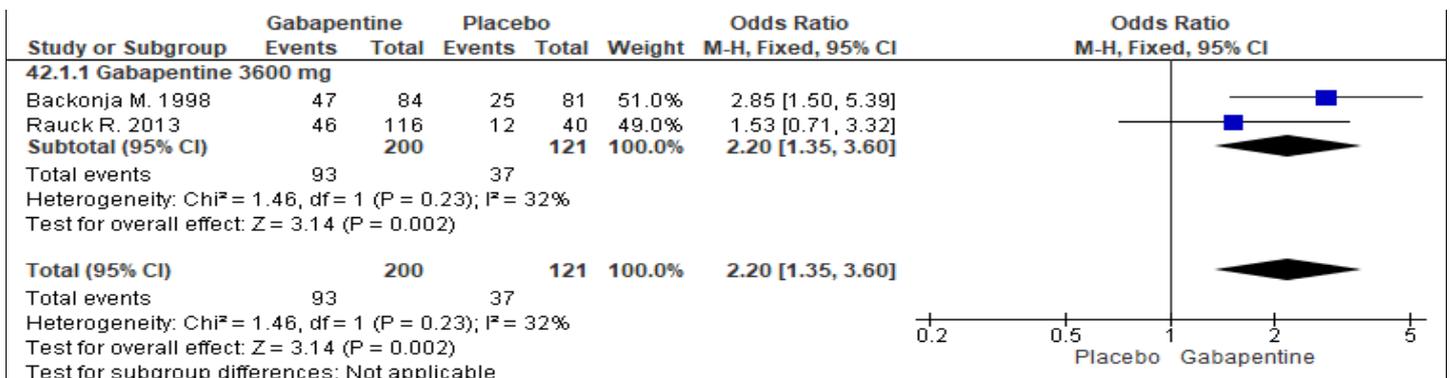


Pour la gabapentine 3600 mg, le profil de tolérance était favorable avec un nombre de retraits dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,73 [0,77 - 9,69].

La gabapentine 3000 mg LP en 1 prise n'a pas été incluse dans l'analyse de sensibilité sur la durée des études car l'étude concernant cette posologie était de durée inférieure à 12 semaines (4 semaines).

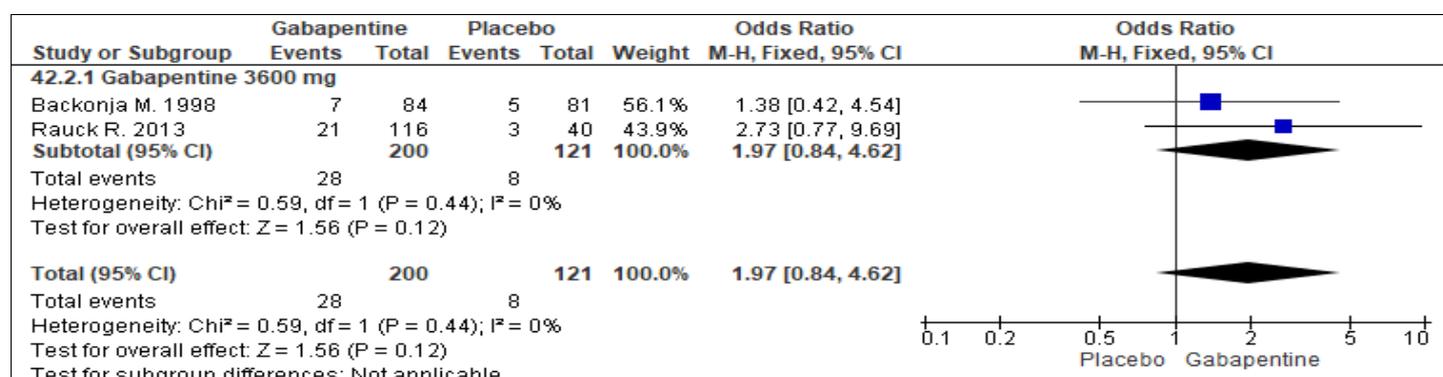
2.2.3 Qualité des études

Taux de répondeurs (études avec score de Jadad > ou = à 4)



Le taux de répondeurs de la gabapentine 3600 mg était plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,20 [1,35 - 3,60]. Le NNT était à 5,3 [3,3 - 12,5]. Il existait une hétérogénéité modérée ($I^2=32\%$).

Profil de tolérance (études avec score de Jadad > ou = à 4)



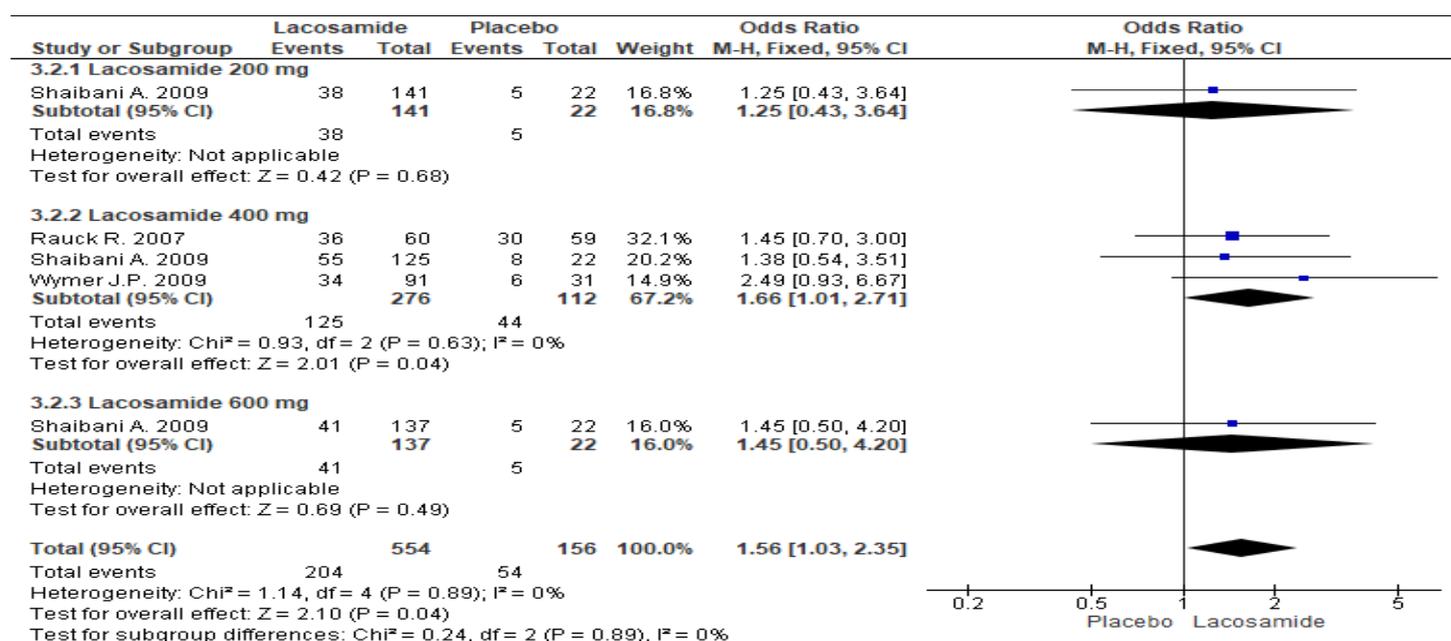
Le profil de tolérance de la gabapentine 3600 mg était favorable avec un nombre de retraits dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,97 [0,84 - 4,62], NNH à 16,7 [8,3 - ∞].

La gabapentine 3000 mg LP en 1 prise n'a pas été incluse dans l'analyse de sensibilité sur la qualité des études car l'étude concernant cette posologie avait un score de Jadad inférieur à 4 (score à 3).

3. Lacosamide (Vimpat)

3.1 Analyse globale

Taux de répondeurs



[20, 21, 22]

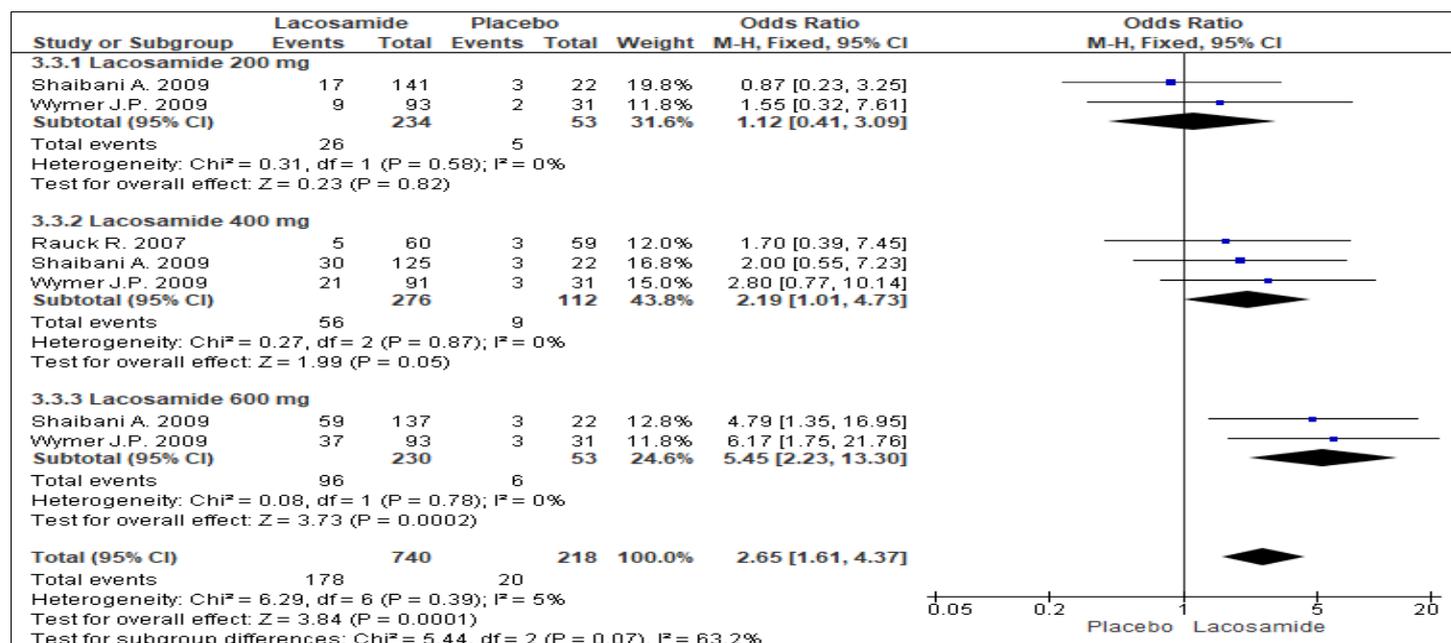
Globalement, indépendamment de la posologie le lacosamide multipliait par un facteur 1,56 [1,03 - 2,35] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur.

Le taux de répondeurs à la posologie de 200 mg n'était pas augmenté.

Pour le lacosamide 400 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,66 [1,01 - 2,71]. Le NNT était à 8,3 [4,5 - 33,3].

Le taux de répondeurs à la posologie de 600 mg n'était pas augmenté.

Profil de tolérance



Globalement, indépendamment de la posologie, le lacosamide multipliait par un facteur 2,65 [1,61 - 4,37] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire.

Le profil de tolérance du lacosamide 200 mg était favorable. Le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires n'était pas plus important qu'avec le placebo.

Le lacosamide 400 mg avait un profil de tolérance défavorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR=2,19 [1,01 - 4,73]. Le NNH était à 12,5 [6,3 - 100]. Les principaux effets secondaires étaient distribués comme suit : vertiges (17%), céphalées (11%), nausées (9%).

Le profil de tolérance à la posologie de 600 mg était défavorable. Le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus important qu'avec le placebo, OR=5,45 [2,23 - 13,30].

3.2 Analyses de sensibilité

3.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

3.1 Pain (11 points numeric rating scale)	4	1313	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.48 [-0.83, -0.13]
3.1.1 Lacosamide 200 mg	2	287	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.21 [-0.99, 0.57]
3.1.2 Lacosamide 400 mg	4	566	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.63 [-1.15, -0.12]
3.1.3 Lacosamide 600 mg	3	460	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.42 [-1.04, 0.19]

[23]

Globalement, indépendamment de la posologie, le lacosamide diminuait de -0,48 [-0,83, -0,19] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 11 points.

Pour la posologie de 200 mg, il n'y avait pas de diminution de la douleur.

Pour le lacosamide 400 mg, la diminution moyenne de la douleur était de -0,63 [-1,15, -0,12] sur une échelle de 11 points.

A la posologie de 600 mg on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

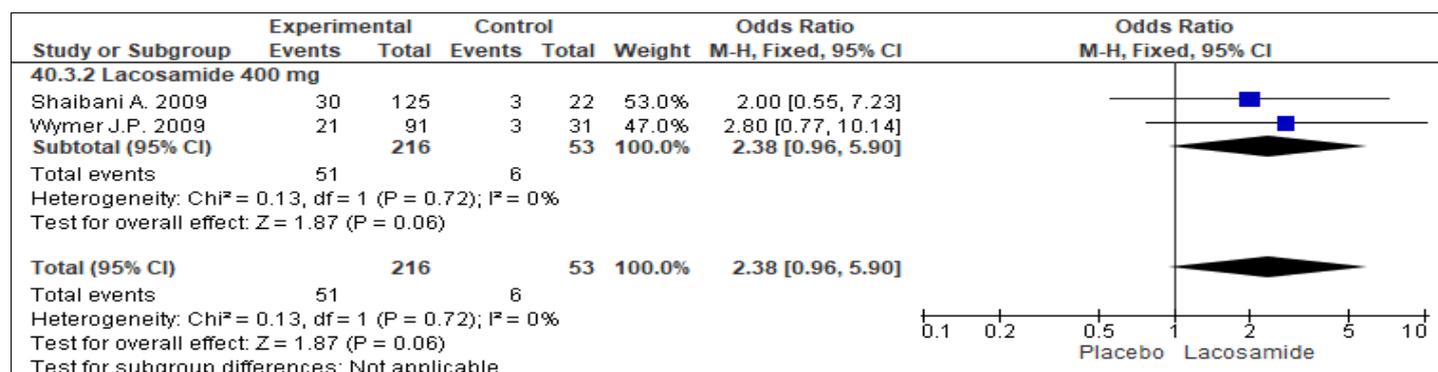
3.2.2 Durée des études

Taux de répondeurs (études > ou = à 12 semaines)

Study or Subgroup	Experimental		Control		Weight	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI	Odds Ratio M-H, Fixed, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
40.2.2 Lacosamide 400 mg							
Shaibani A. 2009	55	125	8	22	57.6%	1.38 [0.54, 3.51]	
Wymer J.P. 2009	34	91	6	31	42.4%	2.49 [0.93, 6.67]	
Subtotal (95% CI)		216		53	100.0%	1.85 [0.94, 3.62]	
Total events	89		14				
Heterogeneity: Chi ² = 0.73, df = 1 (P = 0.39); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)							
Total (95% CI)		216		53	100.0%	1.85 [0.94, 3.62]	
Total events	89		14				
Heterogeneity: Chi ² = 0.73, df = 1 (P = 0.39); I ² = 0%							
Test for overall effect: Z = 1.78 (P = 0.07)							
Test for subgroup differences: Not applicable							

Pour le lacosamide 400 mg, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,85 [0,94 - 3,62].

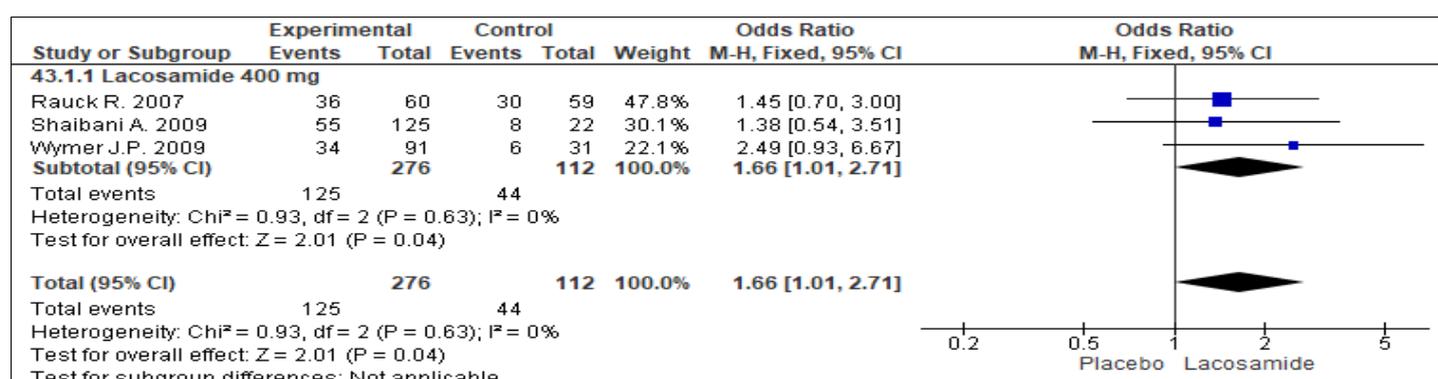
Profil de tolérance (études > ou = 12 semaines)



Le lacosamide 400 mg avait un profil de tolérance favorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,38 [0,96 - 5,90].

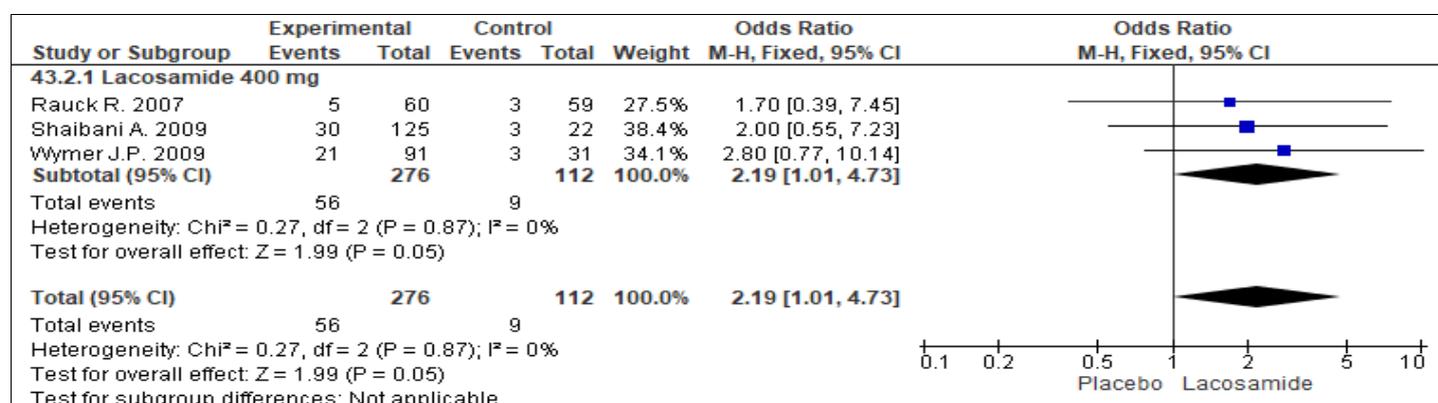
3.2.3 Qualité des études

Taux de répondeurs (études avec score de jadad > ou = à 4)



Le taux de répondeurs du lacosamide 400 mg était plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,66 [1,01 - 2,71], le NNT était à 8,3 [4,5 - 100].

Profil de tolérance (études avec score de Jadad > ou = à 4)

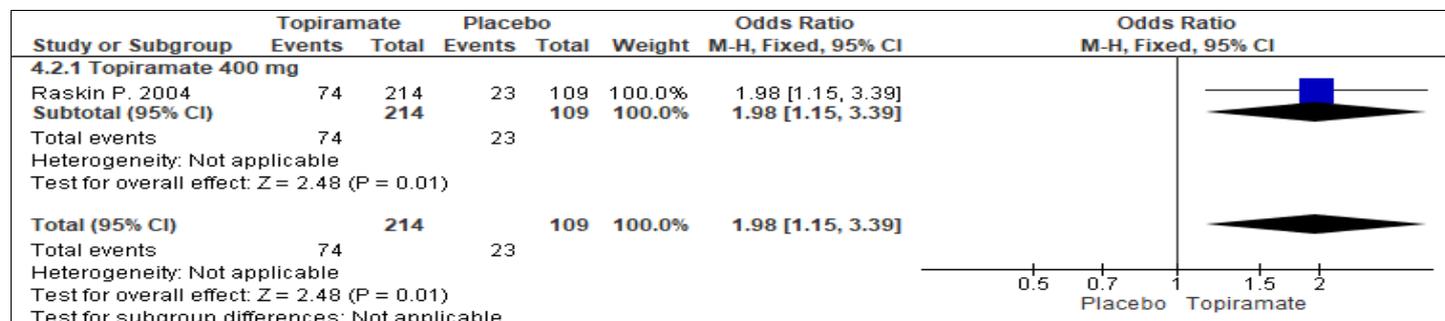


Le profil de tolérance du lacosamide 400 mg était défavorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,19 [1,01 - 4,73]. Le NNH était à 12,5 [6,25 - 100].

4. Topiramate (Epitomax)

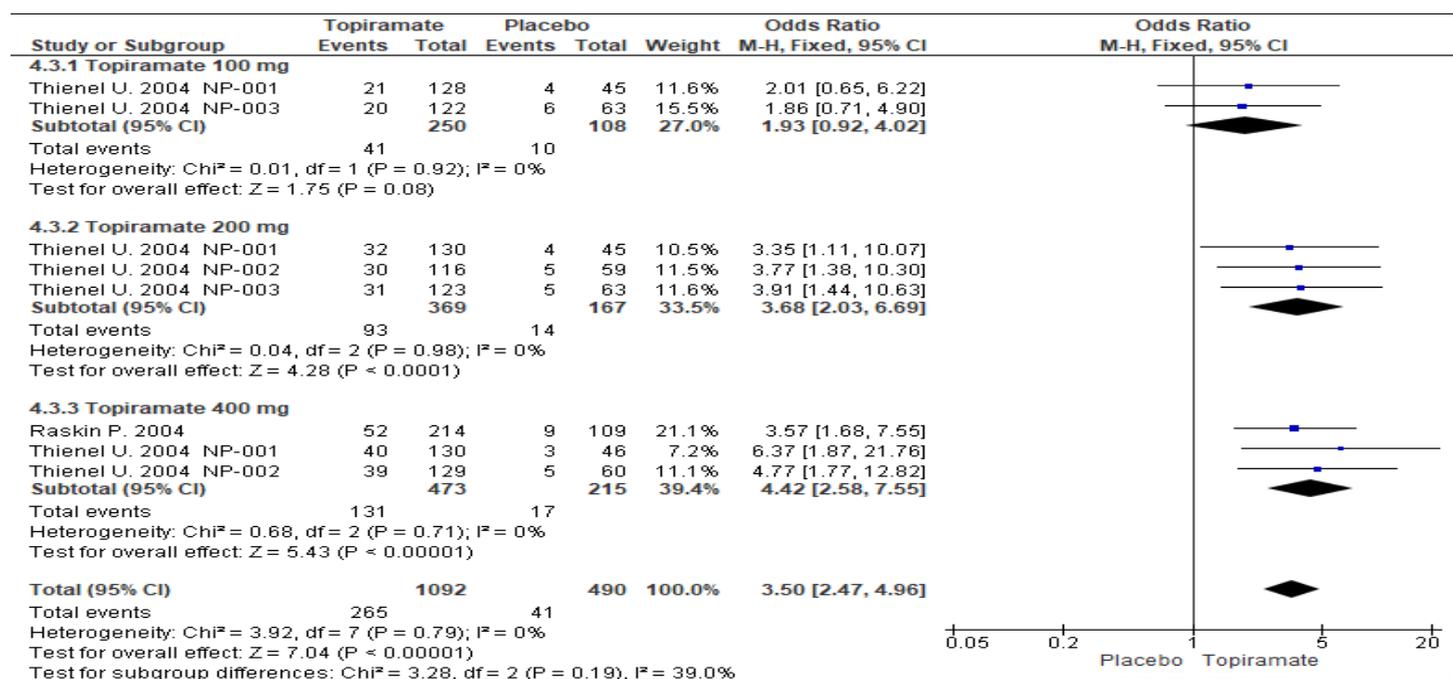
4.1. Analyse globale

Taux de répondeur



Seule la posologie de 400 mg était évaluée pour le taux de répondeurs. Ce taux était plus élevé qu'avec le placebo, OR=1,98 [1,15 - 3,39]. Le NNT était à 7,7 [4,3 - 25].

Profil de tolérance



[24, 25]

Globalement, indépendamment de la posologie, le topiramate multipliait par un facteur 3,50 [2,47 - 4,96] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire.

Le profil de tolérance du topiramate 100 mg était favorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires n'était pas plus important qu'avec le placebo.

A la posologie de 200 mg, le profil de tolérance était défavorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR=3,68 [2,03 - 6,69].

Le profil de tolérance du topiramate 400 mg était également défavorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR=4,42 [2,58 - 7,55]. Le NNH était à 5 [4 - 7,1]. Les principaux effets secondaires étaient les suivants : fatigue (9%), nausées (6%), paresthésies (5%).

4.2 Analyses de sensibilité

4.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

4.1 Pain (100 mm pain visual analog scale)	4	1582	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.10 [-6.17, 1.97]
4.1.1 Topiramate 100 mg	2	358	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.04 [-13.58, 13.66]
4.1.2 Topiramate 200 mg	3	536	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.46 [-7.88, 6.97]
4.1.3 Topiramate 400 mg	3	688	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-5.23 [-9.72, -0.73]

Globalement, indépendamment de la posologie, le topiramate ne diminuait pas le score d'évaluation de la douleur.

Pour la posologie de 100 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=77\%$).

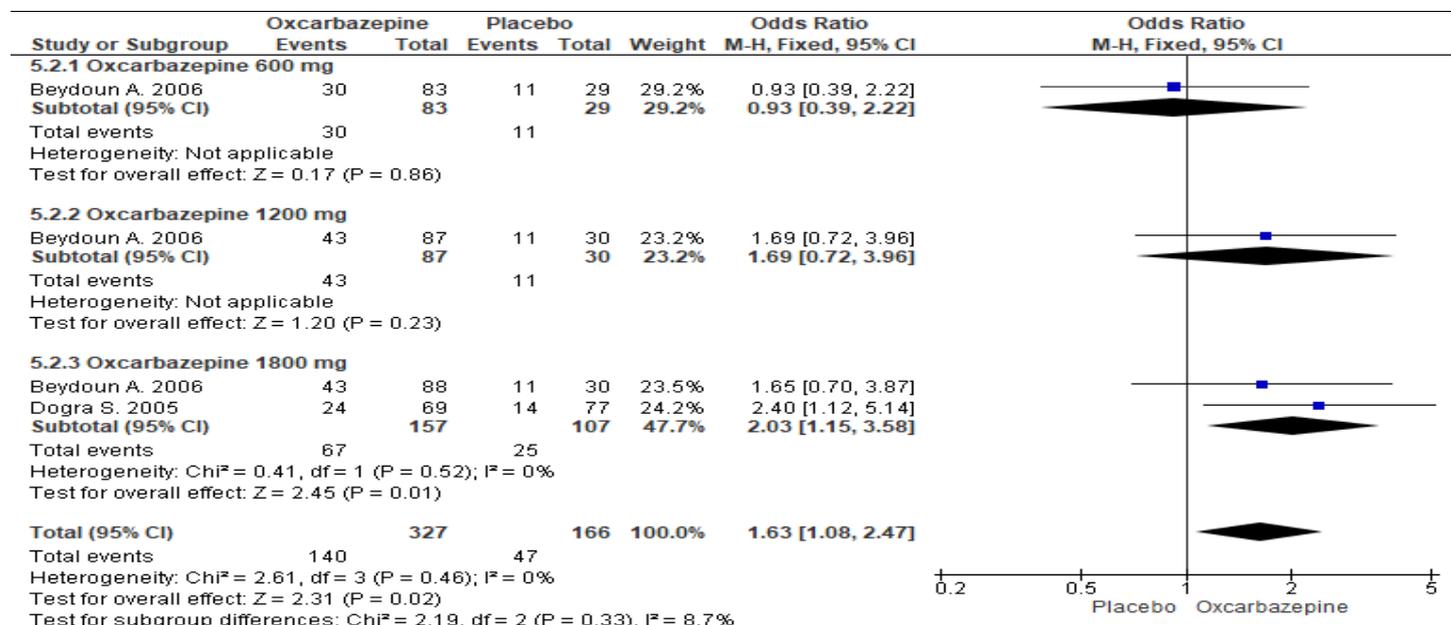
Pour le topiramate 200 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=51\%$).

Le topiramate 400 mg apportait une diminution de la douleur de -5,23 [-9,72, -0,73] sur une échelle de 100 mm.

5. Oxcarbazépine (Trileptal)

5.1 Analyse globale

Taux de répondeurs



[26, 27, 28]

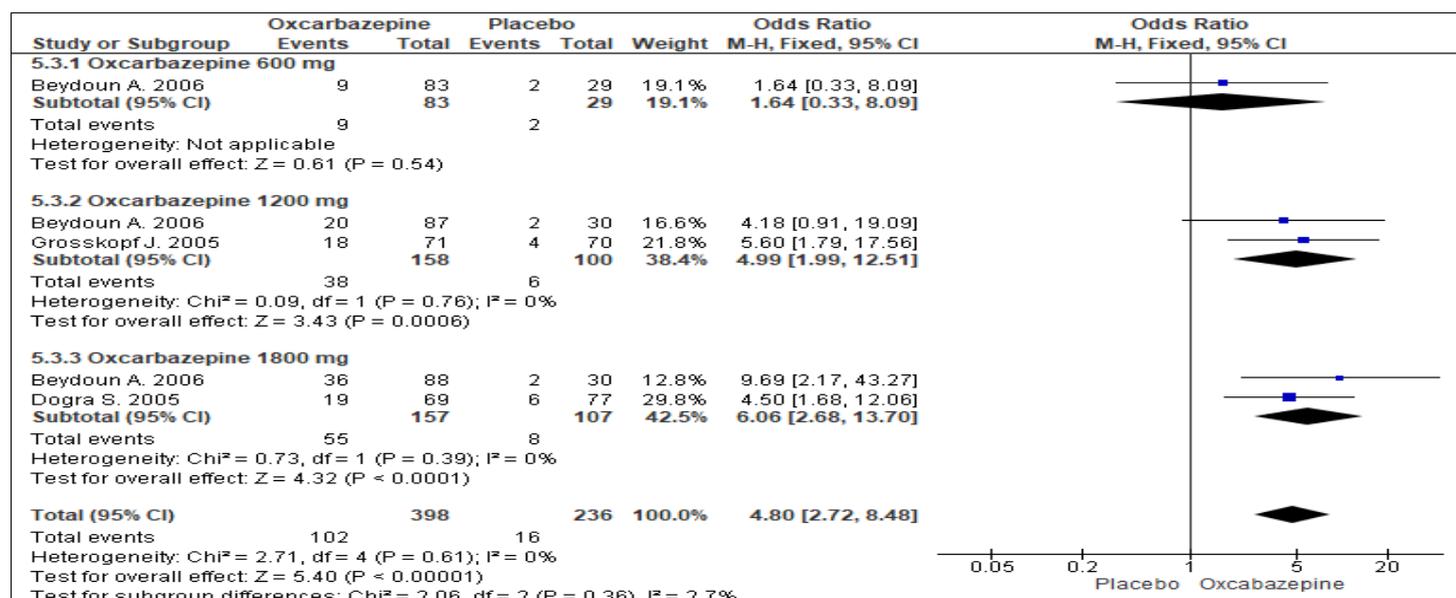
Globalement, indépendamment de la posologie, l'oxcarbazépine multipliait par un facteur 1,63 [1,08 - 2,47] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur.

Pour l'oxcarbazépine 600 mg, le taux de répondeurs n'était pas augmenté.

A la posologie de 1200 mg, le taux de répondeurs n'était pas augmenté.

Pour l'oxcarbazépine 1800 mg, le taux de répondeurs était plus élevé qu'avec le placebo, OR=2,03 [1,15 - 3,58]. Le NNT était à 6,7 [3,7 - 33,3].

Profil de tolérance



Globalement, indépendamment de la posologie, l'oxcarbazépine multipliait par un facteur 4,80 [2,72 - 8,48] le nombre de patients sortis d'étude en raison d'un effet secondaire.

Le profil de tolérance de l'oxcarbazépine 600 mg était favorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

Le profil de tolérance à la posologie de 1200 mg était défavorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires plus important qu'avec le placebo, OR=4,99 [1,99 - 12,51].

L'oxcarbazépine 1800 mg avait également un profil de tolérance défavorable, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus important qu'avec le placebo, OR=6,06 [2,68 - 13,70]. Le NNH était à 4 [2,9 - 6,3]. Les principaux effets secondaires étaient distribués comme suit : vertiges (39%), nausées (21%), céphalées (18 %).

5.2 Analyse de sensibilité

5.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

5.1 Pain (100 mm pain visual analog scale)	3	634	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-4.76 [-9.17, -0.35]
5.1.1 Oxcarbazepine 600 mg	1	112	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.00 [-12.10, 10.10]
5.1.2 Oxcarbazepine 1200 mg	2	258	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.14 [-6.96, 6.69]
5.1.3 Oxcarbazepine 1800 mg	2	264	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-10.69 [-17.44, -3.93]

Globalement, indépendamment de la posologie, l'oxcarbazépine diminuait de -4,76 [-9,17, -0,35] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 100 mm.

L'oxcarbazépine 600 mg ne montrait pas de diminution de la douleur.

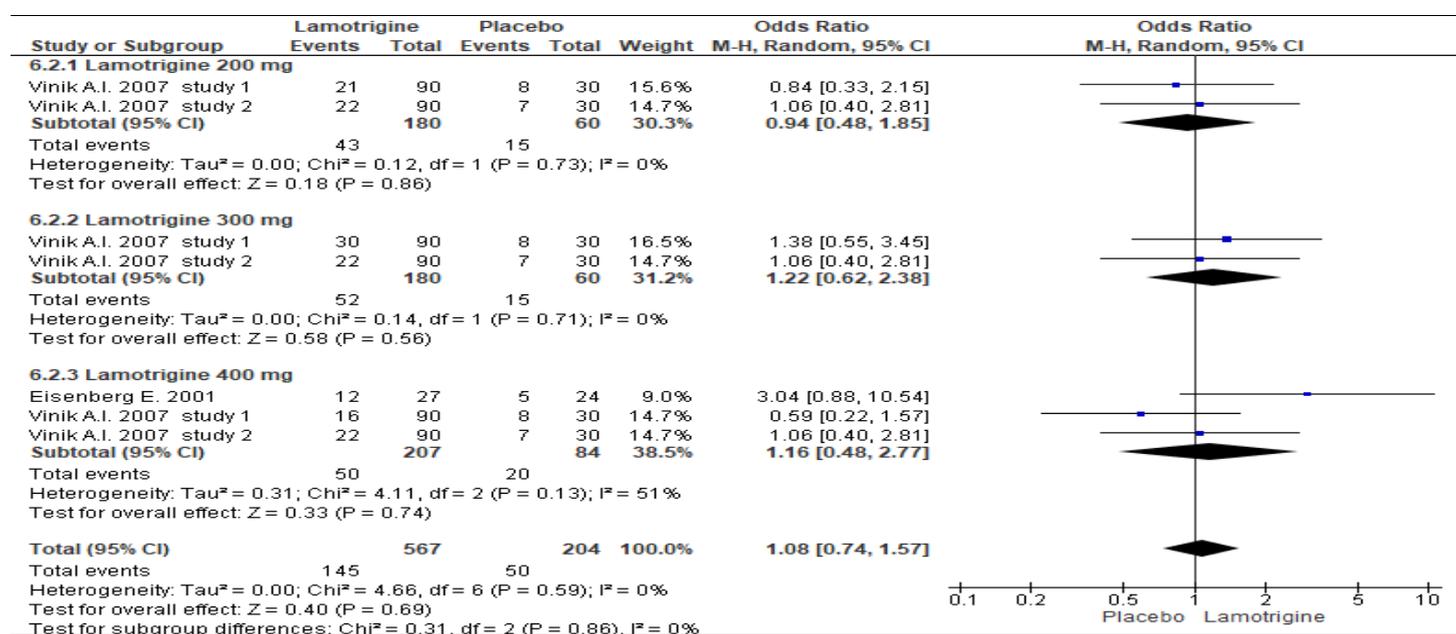
A la posologie de 1200 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur. Il existait une hétérogénéité faible ($I^2=21\%$).

A la posologie de 1800 mg, la diminution moyenne de la douleur était de -10,69 [-17,44, -3,93] sur une échelle de 100 mm.

6. Lamotrigine (Lamictal)

6.2 Analyse globale

Taux de répondeurs



[29, 30]

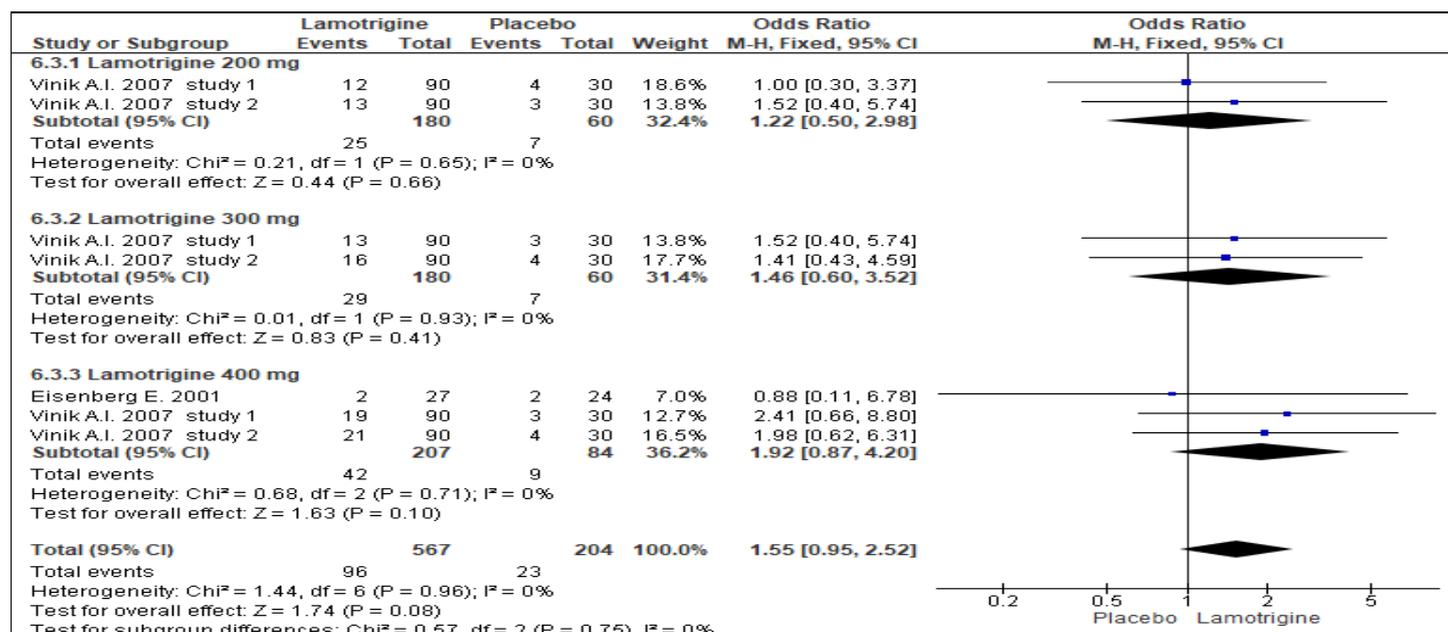
Globalement, indépendamment de la posologie, la lamotrigine n'augmentait pas la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de la douleur, OR=1,08 [0,74 - 1,57].

Pour la lamotrigine 200 mg, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

A la posologie de 300 mg, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

Pour la lamotrigine 400 mg, le taux de répondeurs n'était pas plus élevé qu'avec le placebo. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=51\%$).

Profil de tolérance



Globalement, indépendamment de la posologie, la lamotrigine n'augmentait pas le nombre de patients sortis d'études en raison d'effets secondaires, OR= 1,55 [0,95 - 2,52]

Le profil de tolérance de la lamotrigine 200 mg était favorable, avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

Pour la lamotrigine 300 mg, le profil de tolérance était favorable avec un nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires qui n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

A la posologie de 400 mg, le profil de tolérance était favorable également, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires n'était pas plus élevé qu'avec le placebo.

6.2 Analyse de sensibilité

6.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Douleur

6.1 Pain (11 points numeric rating scale)	3	771	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.33 [-0.71, 0.06]
6.1.1 Lamotrigine 200 mg	2	240	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	0.10 [-0.48, 0.68]
6.1.2 Lamotrigine 300 mg	2	240	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.45 [-1.03, 0.13]
6.1.3 Lamotrigine 400 mg	3	291	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-0.53 [-1.29, 0.22]

Globalement, indépendamment de la posologie, la lamotrigine ne diminuait pas le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 11 points.

A la posologie de 200 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

Pour la lamotrigine 300 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur.

A la posologie de 400 mg, on ne retrouvait pas de diminution de la douleur. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=60\%$).

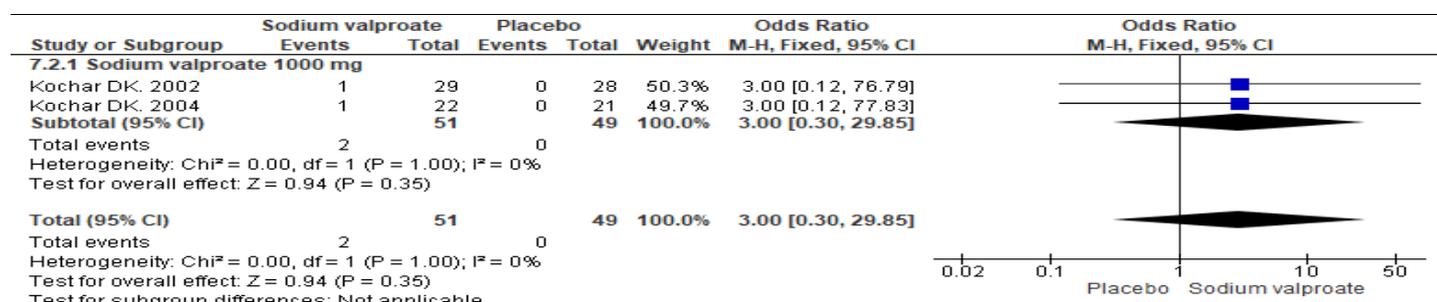
7. Valproate de sodium (Dépakine)

7.2 Analyse globale

Taux de répondeurs

Le taux de répondeurs du valproate de sodium n'était pas évalué dans les 2 études incluses.

Profil de tolérance



[31, 32]

Le valproate de sodium 1000 mg n'augmentait pas le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire, OR= 3,00 [0,30 - 29,85]

7.2 Analyse de sensibilité

7.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

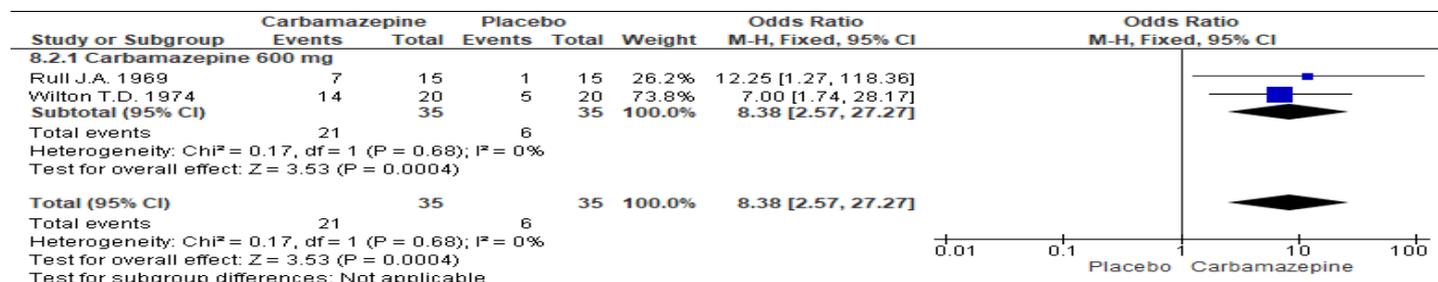
7.1 Pain (11 points visual analogic scale)	2	100	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.08 [-3.84, -0.32]
7.1.1 Sodium valproate 1000 mg	2	100	Mean Difference (IV, Random, 95% CI)	-2.08 [-3.84, -0.32]

Le valproate de sodium 1000 mg diminuait en moyenne de -2,08 [-3,84, -0,32] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 11 points. Il existait une hétérogénéité importante ($I^2=80\%$).

8. Carbamazepine (Tégretol)

8.1 Analyse globale

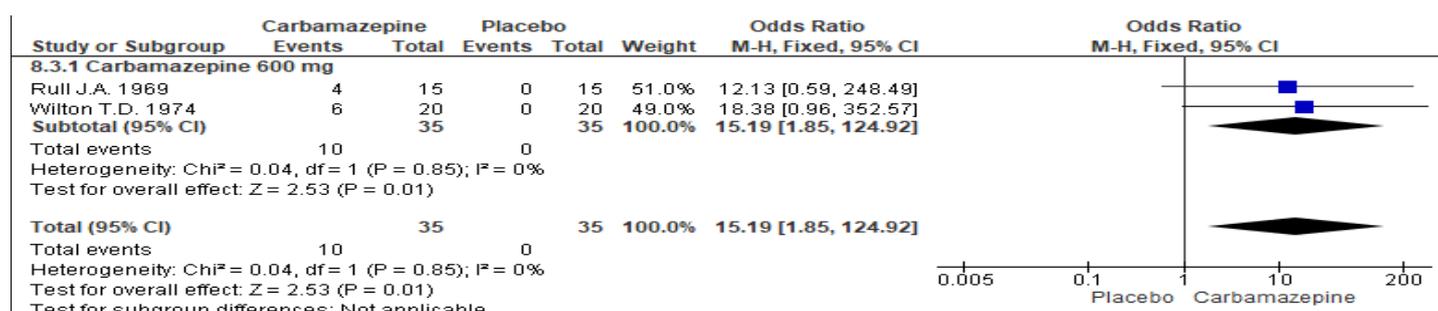
Taux de répondeurs



[33, 34]

La carbamazépine 600 mg multipliait par un facteur 8,38 [2,57 - 27,27] la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur. Le NNT était à 2,3 [1,6 - 4,3].

Profil de tolérance



La carbamazépine 600 mg multipliait par un facteur 15,19 [1,85 - 124,92] le nombre de patients sortis d'études en raison d'un effet secondaire. Le profil de tolérance était défavorable. Le NNH était à 3,4 [2,2 - 8,3]. Les principaux effets secondaires étaient distribués comme suit : vertiges (46%), somnolence (30%), vomissements (10%).

8.2 Analyse de sensibilité

8.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Douleur

8.1 Pain (10 cm pain visual analog scale)	2	70	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.87 [-2.84, -0.90]
8.1.1 Carbamazepine 600 mg	2	70	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-1.87 [-2.84, -0.90]

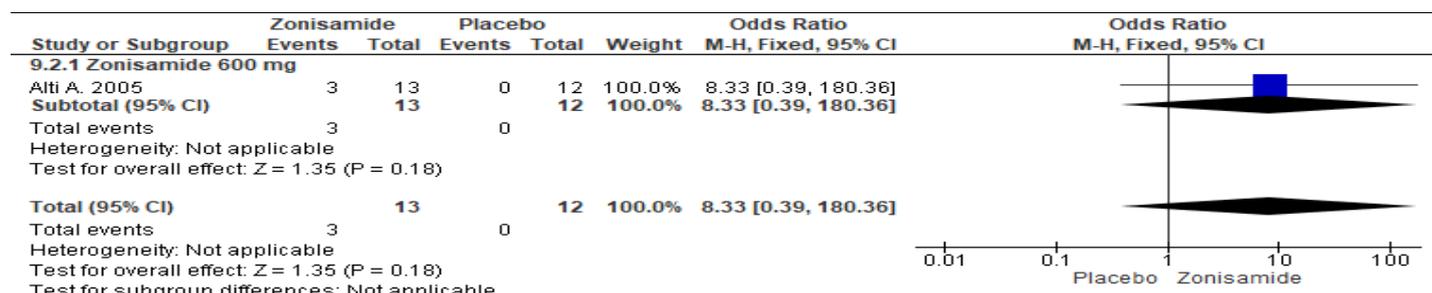
La carbamazépine 600 mg diminuait de -1,87 [-2,84, -0,90] le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 10 cm.

La carbamazépine 600 mg n'a pas été incluse dans l'analyse de sensibilité sur la durée et la qualité des études car les 2 études concernant cette molécule étaient d'une durée inférieure à 12 semaines (3 semaines), avec un score de Jadad inférieur à 4 (score à 2).

9. Zonisamide (Zonegran)

9.1. Analyse globale

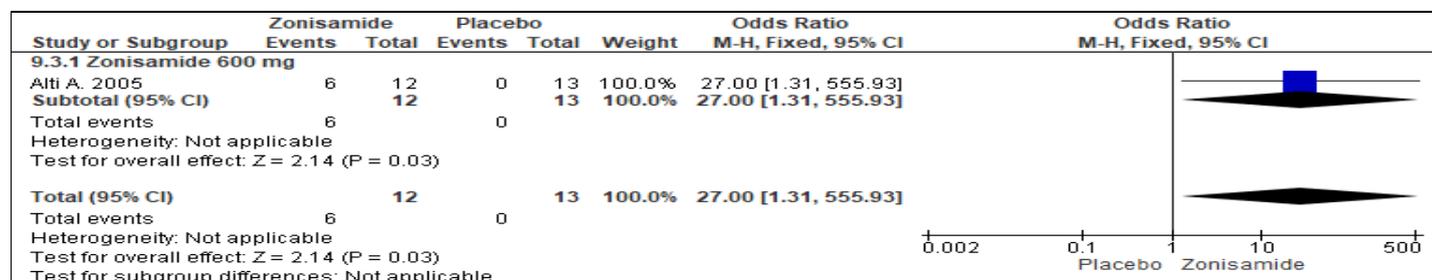
Taux de répondeurs



[35]

Le zonisamide 600 mg n'augmentait pas la proportion de patients rapportant une diminution d'au moins 50% de leur douleur, OR= 8,33 [0,39 - 180,36].

Profil de tolérance



Le zonisamide 600 mg multipliait par un facteur 27 [1,31 - 555,93] le nombre de patients sortis d'étude en raison d'un effet secondaire.

9.2 Analyse de sensibilité

9.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

9.1 Pain (100 mm pain visual analog scale)	1	25	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-15.80 [-31.91, 0.31]
9.1.1 Zonisamide 600 mg	1	25	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-15.80 [-31.91, 0.31]

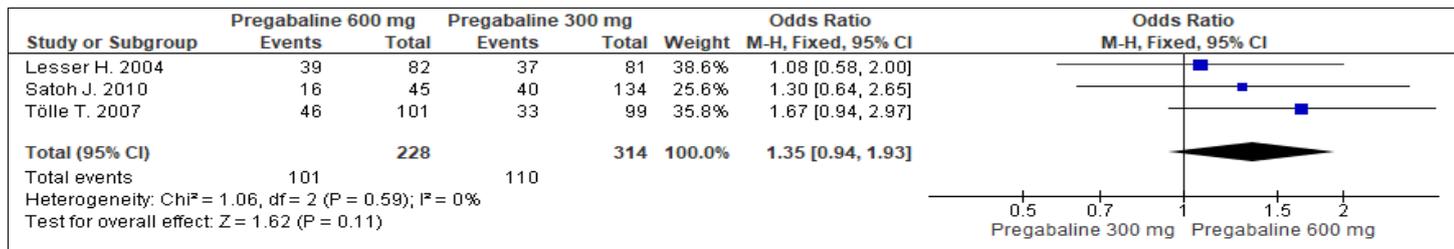
Le zonisamide 600 mg ne diminuait pas le score d'évaluation de la douleur sur une échelle de 100 mm.

COMPARAISONS DES POSOLOGIES

1. Prégabaline 600 mg versus prégabaline 300 mg

1.1 Analyse globale

Taux de répondeurs



Le taux de répondeurs de la prégabaline 600 mg ne différait pas de celui de la prégabaline 300 mg, OR=1,35 [0,94 – 1,93]

Profil de tolérance



Le profil de tolérance de la prégabaline 600 mg était défavorable versus prégabaline 300 mg, le nombre de retraits d'études dus aux effets secondaires était plus élevé, OR=1,96 [1,15 - 3,34]. Il existait une hétérogénéité modérée (I²=43%).

1.2 Analyse de sensibilité

1.2.1 Critère secondaire d'efficacité

Score d'évaluation de la douleur

28.1 Pain (11 points numeric rating scale)	3	542	Mean Difference (IV, Fixed, 95% CI)	-0.35 [-0.75, 0.06]
--	---	-----	-------------------------------------	---------------------

La prégabaline 600 mg ne diminuait pas plus la douleur que la prégabaline 300 mg.

Molécule / posologie	Nombre de prises	Nombre d'études (nombre de participants)	Taux de répondeurs (Odd Ratio)	NNT	Hétérogénéité entre les études	Retraits dus aux effets secondaires (Odd Ratio)	NNH	Hétérogénéité entre les études	Rapport NNH / NNT
Pregabaline 300 mg	2	5 (797)	2,16 [1,52 - 3,07]	7,1 [5 - 12,5]	<u>38%</u>	3,28 [1,71 - 6,31]	12,5 [9,1 - 25]	0%	1,76
Pregabaline 600 mg	2	5 (651)	2,69 [1,87 - 3,89]	4,8 [3,4 - 7,1]	0%	2,81 [1,57 - 5,01]	10,0 [6,7 - 20]	<u>6%</u>	2,08
Gabapentine 3000 mg LP	1	1 (72)	6,40 [1,34 - 30,61]	3,7 [2,3 - 10]	NA	1,74 [0,17 - 17,68]	33,3 [7,7 - ∞]	NA	9,00
Gabapentine 3600 mg	3	2 (321)	2,20 [1,35 - 3,60]	5,3 [3,3 - 12,5]	<u>32%</u>	1,97 [0,84, 4,62]	16,7 [8,3 - ∞]	0%	3,15
Lacosamide 400 mg	2	3 (388)	1,71 [1,11 - 2,63]	8,3 [4,5 - 33,3]	0%	2,19 [1,01 - 4,73]	12,5 [6,2 - 100]	0%	1,51
Carbamazépine 600 mg	2	1 (70)	8,38 [2,57 - 27,27]	2,3 [1,6 - 4,3]	NA	15,19 [1,85 - 124,92]	3,4 [2,2 - 8,3]	NA	1,48

Figure 2. Tableau récapitulatif des NNT et NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité pour les molécules et posologies ayant un balance bénéfice-risque favorable, NNT<NNH.

Résultats après analyse globale.

(NA : non applicable)

Molécule / posologie	Nombre de prises	Nombre d'études (nombre de participants)	Taux de répondeurs (Odd Ratio)	NNT	Hétérogénéité entre les études	Retraits dus aux effets secondaires (Odd Ratio)	NNH	Hétérogénéité entre les études	Rapport NNH / NNT
Pregabaline 300 mg	2	3 (538)	1.59 [1.03 - 2.45]	12,5 [6,2 - 100]	0%	3.46 [1.62, 7.37]	11,1 [7,1 - 25]	0%	0,95
Pregabaline 600 mg	2	3 (412)	2.35 [1.51 - 3.65]	5,3 [3,6 - 11,1]	0%	2.83 [1.48, 5.42]	8,3 [5,6 - 20]	<u>48%</u>	1,57
Gabapentine 3600 mg	3	1 (156)	1.53 [0.71 - 3.32]	NA	NA	2.73 [0.77, 9.69]	NA	NA	NA
Lacosamide 400 mg	2	2 (269)	1.85 [0.94 - 3.62]	NA	0%	2.38 [0.96, 5.90]	NA	0%	NA

Figure 3. Tableau récapitulatif des NNT et NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité pour les molécules et posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.

Résultats après analyse de sensibilité sur la durée des études (durée > ou = à 12 semaines).

(NA : non applicable)

Molécule / posologie	Nombre de prises	Nombre d'études (nombre de participants)	Taux de répondeurs (Odd Ratio)	NNT	Hétérogénéité entre les études	Retraits dus aux effets secondaires (Odd Ratio)	NNH	Hétérogénéité entre les études	Rapport NNH / NNT
Pregabaline 300 mg	2	3 (390)	2.53 [1.09 - 5.89]	5,3 [2,9 - 25]	<u>60%</u>	3.23 [1.08, 9.69]	16,7 [9,1 - 100]	0%	3,15
Pregabaline 600 mg	2	4 (539)	2.89 [1.91, 4.36]	4,3 [3,2 - 6,7]	0%	2.19 [1.12, 4.25]	14,3 [8,3 - 50]	0%	3,33
Gabapentine 3600 mg	3	2 (321)	2.20 [1.35, 3.60]	5,3 [3,3 - 12,5]	<u>32%</u>	1.97 [0.84, 4.62]	16,7 [8,3 - ∞]	0%	3,15
Lacosamide 400 mg	2	3 (388)	1.66 [1.01, 2.71]	8,3 [4,5 - 100]	0%	2.19 [1.01, 4.73]	12,5 [6,25 - 100]	0%	1,51

Figure 4. Tableau récapitulatif des NNT et NNH en fonction du nombre d'études et de l'hétérogénéité pour les molécules et posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.

Résultats après analyse de sensibilité sur la qualité des études (score de Jadad > ou à 4).

DISCUSSION

Synthèse des résultats

Les molécules/posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable dans la neuropathie diabétique après analyse globale (inclusion des 30 ECR) sont les suivantes :

- La gabapentine 3000 mg LP (1 prise), NNT=3,7 (hétérogénéité non applicable), NNH=33,3 (hétérogénéité non applicable), rapport NNH/NNT=9,00.
- La gabapentine 3600 mg, NNT=5,3 (hétérogénéité 32%), NNH=16,7 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=3,15.
- La prégabaline 600 mg, NNT=4,8 (hétérogénéité 0%), NNH=10,0 (hétérogénéité 6%), rapport NNH/NNT=2,08.
- La prégabaline 300 mg, NNT=7,1 (hétérogénéité 38%), NNH=12,5 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=1,76.
- Le lacosamide 400 mg, NNT=8,3 (hétérogénéité 0%), NNH=12,5 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=1,51.
- La carbamazépine 600 mg, NNT=2,3 (hétérogénéité 0%), NNH=3,4 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=1,48.

Toutes les autres molécules/posologies ont un bénéfice non significatif ou une balance bénéfice-risque défavorable après analyse globale.

Les molécules/posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale, et apportant une diminution significative de la douleur dans la neuropathie diabétique après analyse de sensibilité sur le critère secondaire d'efficacité sont les suivantes :

- La carbamazépine 600 mg, diminution de la douleur de -1,87 sur une échelle de 10 cm.
- La gabapentine 3000 mg LP (1 prise), diminution de la douleur de -1,20 sur une échelle de 11 points.
- La prégabaline 600 mg, diminution de la douleur de -1,00 sur une échelle de 11 points.
- La gabapentine 3600 mg, diminution de la douleur de -0,93 sur une échelle de 11 points.
- La prégabaline 300 mg, diminution de la douleur de -0,73 sur une échelle de 11 points.
- Le lacosamide 400 mg, diminution de la douleur de -0,63 sur une échelle de 11 points.

En ce qui concerne la gabapentine 3000 mg LP en 1 prise, les résultats sont à considérer avec une certaine réserve. Cette posologie a été évaluée dans une seule étude de qualité méthodologique moyenne (Jadad 3), avec une durée d'évaluation à pleine dose très brève (2 semaines) qui ne permet pas de conclure sur une balance bénéfice-risque favorable à moyen ou long terme.

En ce qui concerne la carbamazépine, les résultats sont également à considérer avec une certaine réserve. Les 2 études évaluant cette molécule sont des études anciennes datant de 1969 et 1974. La qualité méthodologique des études est moyenne (Jadad 2), les effectifs sont limités (<40) et la durée d'étude à pleine dose est courte (3 semaines). Ceci ne permet pas de conclure sur une balance bénéfice-risque favorable à moyen ou long terme.

La gabapentine 3000 mg LP et la carbamazépine ne sont donc pas incluses dans l'analyse de sensibilité sur la durée des études (durée > ou = à 12 semaines) et sur la qualité des études (score de Jadad > ou = à 4).

Parmi les molécules/posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale, voici leurs balances bénéfice-risque après analyse de sensibilité sur la durée des études (études de durée > ou = à 12 semaines) :

- La prégabaline 600 mg, NNT=5,3 (hétérogénéité 0%), NNH=10,0 (hétérogénéité 48%), rapport NNH/NNT=1,57.
- La prégabaline 300 mg, balance bénéfice-risque défavorable, NNT=12,5 (hétérogénéité 0%), NNH=11,1 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=0,95.
- La gabapentine 3600 mg, absence de bénéfice significatif.
- Le lacosamide 400 mg, absence de bénéfice significatif.

Parmi les molécules ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale, voici leurs balances bénéfice-risque après analyse de sensibilité sur la qualité des études (score de Jadad > ou = à 4) :

- La prégabaline 600 mg, NNT=4,3 (hétérogénéité 0%), NNH=14,3 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=3,33.
- La gabapentine 3600 mg, NNT=5,3 (hétérogénéité 32%), NNH=16,7 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=3,15.
- La prégabaline 300 mg, NNT=5,3 (hétérogénéité 60%), NNH=16,7 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=3,15.
- Le lacosamide 400 mg, NNT=8,3 (hétérogénéité 0%), NNH=12,5 (hétérogénéité 0%), rapport NNH/NNT=1,51.

Les études concernant la prégabaline 300 et 600 mg sont des études de bonne qualité méthodologique globale (score moyen de Jadad à 4), de durée correcte (en moyenne 10 semaines) avec des effectifs importants (n>150) ce qui permet de conclure à une balance bénéfice-risque favorable à moyen terme.

Dans 3 études sur 5, l'analyse des résultats est faite en ITTLOCF en ce qui concernait le critère secondaire d'efficacité, ce qui a tendance à favoriser la molécule active.

Les études concernant la gabapentine 3600 mg sont des études de bonne qualité méthodologique globale (score moyen de Jadad à 4), de durée longue (en moyenne 12 semaines) avec des effectifs importants (n>150) ce qui permet de conclure à une balance bénéfice-risque favorable à moyen terme. L'analyse des résultats dans une des deux études est réalisée en ITTLOCF en ce qui concernait le critère secondaire d'efficacité.

En ce qui concerne le lacosamide 400 mg, les études sont de bonne qualité méthodologique globale (score moyen de Jadad à 4), de durée longue (en moyenne 14 semaines) avec des effectifs importants (n>100) ce qui permet de conclure à une balance bénéfice-risque favorable à moyen terme.

L'analyse des résultats de ces 3 études est réalisée en ITTLOCF en ce qui concernait le critère secondaire d'efficacité.

En ce qui concerne la comparaison de la prégabaline 300 mg et la prégabaline 600 mg, le profil de bénéfice de la prégabaline 600 mg (critère principal de bénéfice en fonction de l'hétérogénéité) est meilleur que celui de la prégabaline 300 mg, en revanche le profil de tolérance de la prégabaline 300 mg est meilleur que celui de la prégabaline 600 mg.

Confrontations aux études et méta-analyses antérieures

En ce qui concerne les molécules efficaces dans le traitement de la neuropathie diabétique, les NNT calculés dans cette étude après analyse globale, sont proches des NNT calculés dans l'étude de Wiffen et al. réalisée à partir de revues systématiques Cochrane. Prégabaline 300 mg : 11 vs 7,1. Prégabaline 600 mg : 6,3 vs 4,8. Gabapentine 3600 mg : 5,8 vs 5,3. Lacosamide 400 mg : 10 vs 8,3.

Les profils de tolérance (NNH) ne peuvent être comparés car les NNH fournis dans l'étude de Wiffen et al. sont calculés pour l'ensemble des indications étudiées dans cette revue à savoir la neuropathie diabétique, la névralgie post-herpétique et la fibromyalgie.

En comparaison avec la revue de Wong et al. les OR retrouvés pour le taux de répondeurs (plus de 50% de diminution de la douleur) dans les mêmes études incluses sont similaires (Eisenberg et al., Dogra et al., Rosenstock et al., Lesser et al.).

Les NNT ne sont pas cités dans cette revue, mais ils seraient similaires étant donné des OR similaires.

De la même manière, les OR retrouvés pour le profil de tolérance (retraits dus aux effets secondaires) dans les mêmes études incluses sont également similaires (Eisenberg et al., Kochar et al. 2002, Kochar et al. 2004, Beydoun et al., Dogra et al., Rosenstock et al., Backonja et al., Lesser et al.).

Les NNH ne sont pas cités dans cette revue, mais ils seraient également similaires étant donné des OR similaires.

Il n'est pas possible de comparer avec ces 2 revues les diminutions du score d'évaluation de la douleur versus placebo, car cette analyse n'a pas été réalisée dans celles-ci.

Forces et limites

Les forces de ce travail de méta-analyse sur la balance bénéfice-risque des antiépileptiques dans la neuropathie diabétique sont les suivantes :

- Une méthodologie de recherche rigoureuse avec une harmonisation des équations de recherche pour les différentes bases de données, ainsi que la consultation de la base de données EMBASE, qui est la base de données de référence sur les essais thérapeutiques. Ceci a permis un recueil exhaustif des différents ECR sur les antiépileptiques versus placebo dans la ND. Notre travail incluait 30 ECR au total tandis que les deux dernières méta-analyses qui font références sur ce sujet en incluaient respectivement 10 et 15.
- Une extraction des données après double-lecture qui a permis une analyse descriptive détaillée de chaque étude avec une quantification précise du risque de biais.
- Une méta-analyse réalisée sur un critère principal de bénéfice : taux de répondeurs (> 50 % de diminution de la douleur) ; et un critère principal de risque : profil de tolérance (retraits des études dus aux effets secondaires), afin de définir une balance bénéfice-risque.
- Une analyse de sensibilité sur un critère secondaire d'efficacité pour l'ensemble des molécules/posologies.
- Une analyse de sensibilité sur la durée des études pour les molécules/posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.
- Une analyse de sensibilité sur la durée des études pour les molécules/posologies ayant une balance bénéfice-risque favorable après analyse globale.
- Une disparité faible entre les études en ce qui concernait les critères d'inclusion et d'exclusion des patients, les critères de jugement principaux et secondaires, le mode d'administration des traitements.
- Une méta-analyse en sous-groupes pour les différentes posologies de chaque molécule étudiée, ce qui a permis de montrer que certaines molécules ne sont efficaces et raisonnablement tolérées qu'à certaines posologies, ou que certaines molécules sont efficaces mais mal tolérées à certaines posologies. Ceci a également permis de limiter dans une certaine mesure l'hétérogénéité.

Ce travail de méta-analyse présente plusieurs limites :

- Il existe un risque de biais de publication. Il existe probablement des études non publiées qui montrent des résultats négatifs ou nuls en terme d'effets thérapeutiques et qui peuvent contredire les résultats des études publiées.
- Il existe une disparité entre les études en ce qui concerne la durée d'étude (de 4 à 18 semaines), c'est pourquoi nous avons réalisé une analyse de sensibilité sur la durée des études.
- Il existe une disparité entre les études en ce qui concerne la qualité des études (score de jadad de 2 à 5), c'est pourquoi nous avons réalisé une analyse de sensibilité sur la qualité des études.
- Le potentiel de biais en général des différentes études analysées dans ce travail est modéré. Il est admis que dans les essais réalisés sur les douleurs chroniques, les critères de jugement, la

durée, la taille, et la gestion des retraits d'études sont tous reconnus comme des sources potentielles de biais [37]. Les durées d'étude à pleine dose inférieures à 6 semaines surestiment les effets du traitement, car cela a tendance à réduire l'importance de la réponse placebo [37]. Les effectifs restreints (< 50 patients) surestiment les effets du traitement (cet effet peut résulter de la combinaison d'une qualité méthodologique plus faible des petites études associée à un potentiel de biais plus important) [38,39]. Lorsque les retraits d'études dus aux effets secondaires sont plus importants avec le traitement actif qu'avec le placebo, ce qui est le cas dans la quasi-totalité des études, l'analyse par LOCF (last observation carried forward) conduit à une surestimation importante de l'effet du traitement actif [40]. Quand un patient se retire de l'étude (le plus souvent à cause des effets secondaires), la méthode LOCF utilise la dernière mesure de douleur avant le retrait de l'étude pour calculer l'efficacité du traitement.

Les patients porteurs de douleurs chroniques considèrent que le succès d'un traitement se définit par une diminution de 50 % de l'intensité de la douleur, sur plus de 3 mois avec des effets indésirables tolérables. Ce bénéfice permettant d'obtenir des améliorations sur les troubles du sommeil, la fatigue, le syndrome dépressif et la qualité de vie [41].

Le praticien doit être conscient de la surestimation possible de l'effet du traitement dans les différentes études et du fait que seule une minorité de patients est susceptible de bénéficier d'une diminution significative des douleurs en l'absence d'effets indésirables intolérables, avec les molécules dont le profil de prescription apparaît favorable dans ce travail [41]. Enfin, certains biais (de sélection, de mesure...) retrouvés dans les études sélectionnées, sont responsables de certaines hétérogénéités importantes retrouvées dans ce travail.

- On retrouve dans cette méta-analyse plusieurs cas où il existe une hétérogénéité intra-dose faible à modérée, et de rares cas où elle est importante ($I^2 > 50\%$). Il existe une hétérogénéité modérée concernant le bénéfice pour la prégabaline 300 mg et la gabapentine 3600 mg, et une hétérogénéité modérée concernant le risque à long terme pour la prégabaline 600 mg.

L'analyse en sous-groupes par posologie pour chaque molécule a déjà permis de diminuer les cas d'hétérogénéité. Lorsqu'il existait une hétérogénéité, nous avons comparé les résultats en méthode « effet fixe » et en méthode « effet aléatoire ». Les OR et les RD et donc les NNH et les NNT, ne différaient pas. Les balances bénéfice-risque étaient donc semblables.

L'hétérogénéité entre les différentes posologies, qui témoigne de la relation dose-effet, était quant à elle attendue. Elle est présente de façon modérée pour la prégabaline et la gabapentine, mais absente pour certaines autres molécules. On note dans les différentes études une disparité en ce qui concerne l'intensité de la réponse placebo, parfois faible à modérée et parfois importante, qui participe à l'hétérogénéité entre les études.

On souligne ici l'importance de mieux comprendre l'effet placebo et les facteurs impliqués dans sa genèse, puisqu'il conditionne le bénéfice relatif attendu du traitement. Cette méta-analyse souligne le fort impact de l'effet placebo dans les études sur la douleur. Sélectionner des populations en apparence homogènes et appliquer des protocoles d'études relativement semblables ne suffit pas à obtenir une réponse au placebo similaire entre les études [42]

Des réponses placebo plus ou moins élevées et des résultats discordants ou incohérents sont fréquents dans les essais sur les douleurs neuropathiques [43] en raison des variabilités intra et interindividuelles dans l'auto-évaluation de la douleur et du caractère fluctuant par nature de la douleur neuropathique. Toutes ces différentes notions illustrent la difficulté inhérente à

l'évaluation de l'efficacité d'un traitement d'une pathologie douloureuse chronique, notamment lorsqu'elle est d'origine neurologique, que ce soit pour le patient comme pour le clinicien.

Conclusion / implication pour les cliniciens et la recherche

La molécule antiépileptique à utiliser en première intention dans la neuropathie diabétique est la prégabaline :

- A la posologie de 600 mg, la balance bénéfice-risque est favorable dans toutes les analyses.
- A la posologie de 300 mg, la balance bénéfice-risque est favorable dans 2 analyses sur 3.

La molécule antiépileptique à utiliser en deuxième intention dans la neuropathie diabétique est la gabapentine :

- A la posologie de 3600 mg, la balance bénéfice-risque est favorable dans 2 analyses sur 3.

La molécule antiépileptique à utiliser en troisième intention dans la neuropathie diabétique est le lacosamide :

- A la posologie de 400 mg, la balance bénéfice-risque est favorable dans 2 analyses sur 3.

Etant donné une efficacité modeste et des effets indésirables fréquents, la balance bénéfice-risque doit être régulièrement réévaluée au cours de la prise en charge.

Les autres molécules étudiées n'ont pas leur place dans la prise en charge de la neuropathie diabétique, soit parce qu'elles sont inefficaces, soit parce qu'elles sont mal tolérées.

De futures études, rigoureuses sur le plan méthodologique, de durée supérieure à 12 semaines et de taille suffisante ($n > 150$), dont les analyses statistiques sont réalisées en ITT vraie, avec une meilleure gestion de la réponse placebo, sont encore nécessaires afin d'optimiser l'utilisation des antiépileptiques dans la neuropathie diabétique.

BIBLIOGRAPHIE

1. Young, M. J., A. J. Boulton, A. F. MacLeod, D. R. Williams, et P. H. Sonksen. « A Multicentre Study of the Prevalence of Diabetic Peripheral Neuropathy in the United Kingdom Hospital Clinic Population ». *Diabetologia* 36, n° 2 (février 1993): 150-54.
2. Huang, Elbert S., Anirban Basu, Michael O'Grady, et James C. Capretta. « Projecting the Future Diabetes Population Size and Related Costs for the U.S ». *Diabetes Care* 32, n° 12 (décembre 2009): 2225-29. <https://doi.org/10.2337/dc09-0459>.
3. Tesfaye, Solomon, Andrew J. M. Boulton, Peter J. Dyck, Roy Freeman, Michael Horowitz, Peter Kempler, Giuseppe Lauria, et al. « Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments ». *Diabetes Care* 33, n° 10 (octobre 2010): 2285-93. <https://doi.org/10.2337/dc10-1303>.
4. Abbott, Caroline A., Rayaz A. Malik, Ernest R. E. van Ross, Jai Kulkarni, et Andrew J. M. Boulton. « Prevalence and Characteristics of Painful Diabetic Neuropathy in a Large Community-Based Diabetic Population in the U.K ». *Diabetes Care* 34, n° 10 (octobre 2011): 2220-24. <https://doi.org/10.2337/dc11-1108>.
5. Vinik, Aaron, Birol Emir, Raymond Cheung, et Ed Whalen. « Relationship between Pain Relief and Improvements in Patient Function/Quality of Life in Patients with Painful Diabetic Peripheral Neuropathy or Postherpetic Neuralgia Treated with Pregabalin ». *Clinical Therapeutics* 35, n° 5 (mai 2013): 612-23. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.03.008>.
6. Martinez, Valéria, Nadine Attal, Didier Bouhassira, et Michel Lantéri-Minet. « Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur ». *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement* 11, n° 1 (février 2010): 3-21. <https://doi.org/10.1016/j.douleur.2009.12.009>.
7. Wong M.C., Murad M.H., et Smith S.A. « Review: TCAs, anticonvulsants, opioids, and capsaicin cream are effective for diabetic neuropathy: Commentary ». *Evidence-Based Medicine* 13, n° 1 (2008): 21. <https://doi.org/10.1136/ebm.13.1.21>.
8. Wiffen P.J., Sheena Derry, R. Andrew Moore, Dominic Aldington, Peter Cole, Andrew S. C. Rice, Michael P. T. Lunn, Katri Hamunen, Maija Haanpaa, et Eija A. Kalso. « Antiepileptic Drugs for Neuropathic Pain and Fibromyalgia - an Overview of Cochrane Reviews ». *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, n° 11 (11 novembre 2013): CD010567. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010567.pub2>.
9. Lesser H., Sharma U., LaMoreaux L., et Poole R.M. « Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: A randomized controlled trial ». *Neurology* 63, n° 11 (2004): 2104-10.
10. Richter R.W., Portenoy R., Sharma U., Lamoreaux L., Bockbrader H., et Knapp L.E. « Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: A randomized, placebo-controlled trial ». *Journal of Pain* 6, n° 4 (2005): 253-60. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2004.12.007>.
11. Tölle T., Freynhagen R., Versavel M., Trostmann U., et Young Jr. J.P. « Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: A randomized, double-blind study ». *European Journal of Pain* 12, n° 2 (2008): 203-13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2007.05.003>.

12. Huffman C., Stacey B.R., Tuchman M., Burbridge C., Li C., Parsons B., Pauer L., Scavone J.M., Behar R., et Yurkewicz L. « Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of patients with painful diabetic peripheral neuropathy and pain on walking ». *Clinical Journal of Pain* 31, n° 11 (2015): 946-58. <https://doi.org/10.1097/AJP.000000000000198>.
13. Rosenstock J., Tuchman M., Lamoreaux L., et Sharma U. « Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind, placebo-controlled trial ». *Pain* 110, n° 3 (2004): 628-38. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2004.05.001>.
14. Satoh J., Yagihashi S., Baba M., Suzuki M., Arakawa A., Yoshiyama T., et Shoji S. « Efficacy and safety of pregabalin for treating neuropathic pain associated with diabetic peripheral neuropathy: A 14 week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial ». *Diabetic Medicine* 28, n° 1 (2011): 109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03152.x>.
15. Arezzo J.C., Rosenstock J., LaMoreaux L., et Pauer L. « Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: A double-blind placebo-controlled trial ». *BMC Neurology* 8, n° (Arezzo J.C., Arezzo@acom.yu.edu) Albert Einstein College of Medicine, New York, NY, United States (2008). <https://doi.org/10.1186/1471-2377-8-33>.
16. Rauck R., Makumi C.W., Schwartz S., Graff O., Meno-Tetang G., Bell C.F., Kavanagh S.T., et Mcclung C.L. « A Randomized, Controlled Trial of Gabapentin Enacarbil in Subjects with Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy ». *Pain Practice* 13, n° 6 (2013): 485-96. <https://doi.org/10.1111/papr.12014>.
17. Sandercock D., Cramer M., Biton V., et Cowles V.E. « A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: Efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial ». *Diabetes Research and Clinical Practice* 97, n° 3 (2012): 438-45. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2012.03.010>.
18. Backonja, M., A. Beydoun, K. R. Edwards, S. L. Schwartz, V. Fonseca, M. Hes, L. LaMoreaux, et E. Garofalo. « Gabapentin for the Symptomatic Treatment of Painful Neuropathy in Patients with Diabetes Mellitus: A Randomized Controlled Trial ». *JAMA* 280, n° 21 (2 décembre 1998): 1831-36.
19. Gorson K.C., Schott C., Herman R., Ropper A.H., et Rand W.M. « Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: A placebo controlled, double blind, crossover trial [4] ». *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 66, n° 2 (1999): 251-52.
20. Shaibani A., Fares S., Selam J.-L., Arslanian A., Simpson J., Sen D., et Bongardt S. « Lacosamide in Painful Diabetic Neuropathy: An 18-Week Double-Blind Placebo-Controlled Trial ». *Journal of Pain* 10, n° 8 (2009): 818-28. <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2009.01.322>.
21. Wymer J.P., Simpson J., Sen D., et Bongardt S. « Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: An 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens ». *Clinical Journal of Pain* 25, n° 5 (2009): 376-85. <https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e318196d2b6>.
22. Rauck R.L., Shaibani A., Biton V., Simpson J., et Koch B. « Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: A phase 2 double-blind placebo-controlled study ». *Clinical Journal of Pain* 23, n° 2 (2007): 150-58. <https://doi.org/10.1097/01.ajp.0000210957.39621.b2>.

23. Ziegler D., Hidvégi T., Gurieva I., Bongardt S., Freynhagen R., Sen D., et Sommerville K. « Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy ». *Diabetes Care* 33, n° 4 (2010): 839-41. <https://doi.org/10.2337/dc09-1578>.
24. Thienel U., Neto W., Schwabe S.K., et Vijapurkar U. « Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: Findings from three double-blind placebo-controlled trials ». *Acta Neurologica Scandinavica* 110, n° 4 (2004): 221-31. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00338.x>.
25. Raskin P., Donofrio P.D., Rosenthal N.R., Hewitt D.J., Jordan D.M., Xiang J., et Vinik A.I. « Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: Analgesic and metabolic effects ». *Neurology* 63, n° 5 (2004): 865-73.
26. Beydoun A., Shaibani A., Hopwood M., et Wan Y. « Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: Results of a dose-ranging study ». *Acta Neurologica Scandinavica* 113, n° 6 (2006): 395-404. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2006.00631.x>.
27. Grosskopf J., Mazzola J., Wan Y., et Hopwood M. « A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy ». *Acta Neurologica Scandinavica* 114, n° 3 (2006): 177-80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00559.x>.
28. Dogra S., Beydoun S., Mazzola J., Hopwood M., et Wan Y. « Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: A randomized, placebo-controlled study ». *European Journal of Pain* 9, n° 5 (2005): 543-54. <https://doi.org/10.1016/j.ejpain.2004.11.006>.
29. Vinik, Aaron I., Michael Tuchman, Beth Safirstein, Clinton Corder, Louis Kirby, Kerri Wilks, Steve Quessy, et al. « Lamotrigine for Treatment of Pain Associated with Diabetic Neuropathy: Results of Two Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Studies ». *Pain* 128, n° 1-2 (mars 2007): 169-79. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2006.09.040>.
30. Eisenberg E., Lurie Y., Braker C., Daoud D., et Ishay A. « Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: A randomized, controlled study ». *Neurology* 57, n° 3 (2001): 505-9.
31. Kochar, D. K., N. Jain, R. P. Agarwal, T. Srivastava, P. Agarwal, et S. Gupta. « Sodium Valproate in the Management of Painful Neuropathy in Type 2 Diabetes - a Randomized Placebo Controlled Study ». *Acta Neurologica Scandinavica* 106, n° 5 (novembre 2002): 248-52.
32. Kochar D.K., Rawat N., Agrawal R.P., Vyas A., Beniwal R., Kochar S.K., et Garg P. « Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: A randomized double-blind placebo-controlled study ». *QJM - Monthly Journal of the Association of Physicians* 97, n° 1 (2004): 33-38. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hch007>.
33. Rull, J. A., R. Quibrera, H. González-Millán, et O. Lozano Castañeda. « Symptomatic Treatment of Peripheral Diabetic Neuropathy with Carbamazepine (Tegretol): Double Blind Crossover Trial ». *Diabetologia* 5, n° 4 (août 1969): 215-18.
34. Wilton, T. D. « Tegretol in the Treatment of Diabetic Neuropathy ». *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde* 48, n° 20 (27 avril 1974): 869-72.
35. Atli A., et Dogra S. « Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study ». *Pain Medicine* 6, n° 3 (2005): 225-34. <https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2005.05035.x>.

36. P. Nony et al., « Introduction à La Méthodologie Métaanalytique », *La Revue de Médecine Interne* (1995) 16, n° 7 (s. d.): 536-46.
37. Wiffen, P. J., et C. Eccleston. « The Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group: An Update ». *Palliative Medicine* 23, n° 2 (mars 2009): 179-80.
<https://doi.org/10.1177/0269216308101532>.
38. Nüesch, Eveline, Sven Trelle, Stephan Reichenbach, Anne W. S. Rutjes, Beatrice Tschannen, Douglas G. Altman, Matthias Egger, et Peter Jüni. « Small Study Effects in Meta-Analyses of Osteoarthritis Trials: Meta-Epidemiological Study ». *BMJ (Clinical Research Ed.)* 341 (16 juillet 2010): c3515.
39. Sterne, Jonathan A. C., Peter Jüni, Kenneth F. Schulz, Douglas G. Altman, Christopher Bartlett, et Matthias Egger. « Statistical Methods for Assessing the Influence of Study Characteristics on Treatment Effects in “Meta-Epidemiological” Research ». *Statistics in Medicine* 21, n° 11 (15 juin 2002): 1513-24. <https://doi.org/10.1002/sim.1184>
40. Moore, R. Andrew, Sebastian Straube, Christopher Eccleston, Sheena Derry, Dominic Aldington, Philip Wiffen, Rae F. Bell, Katri Hamunen, Ceri Phillips, et Henry McQuay. « Estimate at Your Peril: Imputation Methods for Patient Withdrawal Can Bias Efficacy Outcomes in Chronic Pain Trials Using Responder Analyses ». *Pain* 153, n° 2 (février 2012): 265-68.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2011.10.004>.
41. Andrew Moore, R., Christopher Eccleston, Sheena Derry, Phillip Wiffen, Rae F. Bell, Sebastian Straube, Henry McQuay, ACTINPAIN Writing Group of the IASP Special Interest Group on Systematic Reviews in Pain Relief, et Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Systematic Review Group Editors. « “Evidence” in Chronic Pain--Establishing Best Practice in the Reporting of Systematic Reviews ». *Pain* 150, n° 3 (septembre 2010): 386-89.
<https://doi.org/10.1016/j.pain.2010.05.011>.
42. Netgen. « De la variabilité de l’effet placebo ». *Revue Médicale Suisse*, 21, n°524, 2016 : 1211-1212. Consulté le 13 janvier 2018. <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-524/De-la-variabilite-de-l-effet-placebo>
43. Kingery, W. S. « A Critical Review of Controlled Clinical Trials for Peripheral Neuropathic Pain and Complex Regional Pain Syndromes ». *Pain* 73, n° 2 (novembre 1997): 123-39.

ANNEXES

Annexe 1 : tableau descriptif des 30 ECR.

Auteur/Année	Molécule(s) étudiée(s)	Molécule(s) comparatives(s)	Type d'étude durée	Critère de jugement principal	Nombre de patients	Analyse en intention de traiter	Résultats du critère de jugement principal	Répondeurs : 50% de diminution de la douleur	Effets secondaires vs placebo	Arrêt de l'étude dû aux effets secondaires. Décès	Biais	Conflits d'intérêts	Randomisation	Double insu	Description retraits et abandons	Randomisation appropriée	Double insu décrite et appropriée	Score de Jadad
Rosenstock J. 2004	Prégabaline 300 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 8 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	146	Non n=2	Différences : PGB 300 : -1,47 > Significatif p<0,001	Placebo: 10 (14,5%) PGB 300: 30 (40%) > Significatif p<0,001	Vertiges: Placebo 8 (11,4%) PGB 300 27 (55,5%) Somnolence: Placebo 2 (2,9%) PGB 300 15 (19,7%) Œdème périphérique: Placebo 1 (1,4%) PGB 300 8 (10,5%)	Placebo 2 (2,9%) PGB 300 8 (10,5%)	Sélection Attrition	Pfizer	1	1	1	1	1	5
Lesser H. 2004	Prégabaline 75 mg 300 mg 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 5 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	338 (-)	Non n=2	Différences : PGB 75 mg : -0,15 PGB 300 mg : -1,26 > Significatif p<0,001 PGB 600 mg : -1,45 > Significatif p<0,001	Placebo: 17 (8%) PGB 75: 18 (23%) PGB 300: 37 (48%) > Significatif PGB 600: 39 (48%) > Significatif	Vertiges: Placebo 5 (2,4%) PGB 75 6 (7,8%) PGB 300 3 (3,7%) PGB 600 22 (27,2%) PGB 600 32 (39%) Somnolence: Placebo 4 (1,1%) PGB 75 3 (3,9%) PGB 300 19 (23,5%) PGB 600 22 (28,8%) Œdèmes périphériques: Placebo 2 (2,1%) PGB 75 3 (3,9%) PGB 300 6 (7,4%) PGB 600 11 (13,4%)	Placebo 3 (3,1%) PGB 75 2 (2,8%) PGB 300 3 (3,7%) PGB 600 10 (12,2%)	Attrition Mesure	Pfizer	1	1	1	1	1	4
Richter RW. 2005	Prégabaline 150 mg 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 6 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	246	Non n=3	Différences : PGB 150 mg : -0,44 PGB 600 mg : -1,26 > Significatif p<0,001	Placebo: 13 (15%) PGB 150: 15 (19%) PGB 600: 32 (39%) > Significatif p<0,02	Vertiges: Placebo 2 (2,4%) PGB 150 8 (10,1%) PGB 600 31 (37,8%) Somnolence: Placebo 3 (3,5%) PGB 150 4 (5,1%) PGB 600 18 (22%) Œdèmes périphériques: Placebo 4 (4,7%) PGB 150 3 (3,8%) PGB 600 14 (17,1%)	Placebo: 4 (4,7%) PGB 150: 2 (2,5%) PGB 600: 7 (8,5%)	Attrition	Pfizer	1	1	1	1	1	5

Tolle T. 2007	Prégabaline 150 mg 300 mg 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	395	Oui	Différences ITT: PGB 150: -0,27 PGB 300: -0,10 PGB 600: -0,91 > Significatif $p < 0,01$ Différences PP: PGB 150: -0,40 PGB 300: -0,10 PGB 600: -1,03 > Significatif $p < 0,01$	Placebo: 29 (30,1%) PGB 150: 34 (34,4%) PGB 300: 33 (33,3%) PGB 600: 46 (46,3%) > Significatif $p = 0,036$	Vertiges: Placebo 2 (2,1%) PGB 150 3 (3%) PGB 300 9 (9,1%) PGB 600 14 (13,9%) Somnolence: Placebo 1 (1%) PGB 150 5 (5,1%) PGB 300 4 (4%) PGB 600 8 (7,9%) Oedèmes périphériques: Placebo 2 (2,1%) PGB 150 5 (5,1%) PGB 300 9 (9,1%) PGB 600 10 (9,9%)	Placebo 3 (3,1%) PGB 150 5 (5,1%) PGB 150 1 décès PGB 300 11 (11,1%) PGB 300 1 décès PGB 600 13 (12,9%)	Atention Mesure Effet centre	Pfizer	1	1	1	1	0	4
Arezzo J.C. 2008	Prégabaline 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	167	Oui BOCF et LOCF	Différence ITTBOCF: PGB 600: -0,71 > Significatif $p < 0,05$ Différence ITTLOCF: PGB 600: -1,28 > Significatif $p < 0,01$	Placebo: 20 (23%) PGB 600: 40 (49%) > Significatif $p < 0,001$	Vertiges: Placebo 5 (5,3%) PGB 600 27 (32,9%) Somnolence: Placebo 5 (5,3%) PGB 600 11 (13,4%) Oedème périphérique: Placebo 27 (31,8%) PGB 600 30 (36,8%)	Placebo: 10 (12%) PGB 600: 14 (17%)	Mesure	Pfizer	1	1	1	0	1	4
Satoch J. 2011	Prégabaline 300 mg 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 14 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	317 (-3)	OUI LOCF	Différences ITTLOCF: PGB 300: -0,63 > Significatif $p < 0,01$ PGB 600: -0,74 > Significatif $p < 0,05$	Placebo: 29 (21,5%) PGB 300: 40 (23,1%) PGB 600: 16 (35,8%)	Vertiges: Placebo 9 (6,7%) PGB 300 26 (19,4%) PGB 600 17 (37,8%) Somnolence: Placebo 11 (8,1%) PGB 300 28 (20,9%) PGB 600 18 (40%) Œdèmes périphériques: Placebo 6 (4,4%) PGB 300 17 (12,7%) PGB 600 6 (13,3%)	Placebo 7 (5,2%) PGB 300 17 (12,7%) PGB 600 13 (28,9%)	Sélection Atention Mesure	Pfizer Astellas Lilly Sanofi	1	1	0	1	0	3

Huffman C. 2014	Prégabaline 300 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, croisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	205	Non n=32	Différence: PGB 300: -0,22	Placebo: 14 (13,7%) PGB 300: 24 (23,8%)	Vertiges: Placebo 5 (2,7%) PGB 300 10 (5,1%) Somnolence: Placebo 4 (2,2%) PGB 300 12 (6,1%) Œdème périphérique: Placebo 2 (0,5%) PGB 300 7 (3,4%)	Placebo 5 (2,7%) PGB 300 13 (16,5%) PGB 300 2 décès	Attrition Mesure Effet de report	Pfizer	1	1	1	0	0	3
Backonja M. 1998	Gabapentine 3600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 8 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	185	Non n=3	Différence ITT/LOCF : GBP 3600 mg: -1,2 > Significatif p<0,01	Placebo: 25 (31%) GBP 3600: 47 (55%) > Significatif p<0,05	Vertiges: Placebo 4 (4,9%) GBP 3600 20 (23,8%) Somnolence: Placebo 5 (6,2%) GBP 3600 19 (22,6%) Céphalées: Placebo 3 (3,7%) GBP 3600 9 (10,7%)	Placebo 5 (6%) GBP 3600 7 (8%)	Mesure Attrition	Parke-Davis	1	1	0	1	1	4
Gorson K. 2002	Gabapentine 900 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, croisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	40	Cui	Différence ITT: GBP 900: -0,4	Non renseigné.	Vertiges: placebo 1 (2,5%) PGB 900 3 (7,5%) Somnolence: placebo 2 (5%) PGB 900 6 (15%) Asthénie: Placebo 1 (2,5%) GBP 900 4 (10%)	Non renseigné.	Information Mesure	Parke-Davis.	1	1	0	0	1	3
Sandercock D. 2012	Gabapentine LP 3000 mg (1 prise) 3000 mg (2 prises)	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 4 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	147	Cui BOCF et LOCF	Différence ITT/BOCF: GBP LP 3000 mg (1b): -1,2 > Significatif p<0,002 GBP LP 3000 mg (2b): -0,5 Différence ITT/LOCF: GBP LP 3000 mg (1b): -1,4 > Significatif p<0,001 GBP LP 3000 mg (2b): -0,6	Placebo: 4 (7,8%) GBP LP 3000 (1b): 16 (34,8%) > Significatif p<0,001 GBP LP 3000 (2b): 13 (28%) > Significatif p<0,015	Vertiges: Placebo 0 (0%) GBP LP 3000 (1b) 8 (17%) GBP LP 3000 (2b) 16 (12,2%) Somnolence: Placebo 0 (0%) GBP 3000 LP (1b) 6 (12,8%) GBP LP 3000 (2b) 2 (4,1%) Céphalées: Placebo 2 (3,9%) GBP LP 3000 (1b) 2 (4,3%) GBP LP 3000 (2b) 3 (6,1%)	Placebo 2 (3,9%) GBP LP 3000 (1b) 3 (6,5%) GBP LP 3000 (2b) 3 (8%)	Sélection Information	Depomed	1	1	0	0	1	3

Rauk R. 2003	Gabapentine Enacabil 3600 mg 2400 mg 1200 mg	Placebo PGB 300	Essai de phase III, multicentrique randomisé à double-insu, contrôlé par placebo. 16 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	420 (354)	Oui BOCF et LOCF	Différence ITTBOCF: GBPe 1200mg: -0,29 GBPe 2400 mg: -0,02 GBPe 3600 mg: -0,58 Différence ITTLOCF: GBPe 1200 mg: -0,35 GBPe 2400mg: 0,02 GBP 3600 mg: -0,55	Placebo 35 (29%) GBPe 1200mg 26 (42%) GBPe 2400 mg 16 (27%) GBPe 3600 mg 46 (40%)	Vertiges: Placebo 7 (6%) GBPe 1200 mg 9 (15%) GBPe 2400 mg 8 (14%) GBPe 3600 mg 16 (14%) Somnolence: Placebo 5 (4%) GBPe 1200 mg 2 (3%) GBPe 2400 mg 7 (13%) GBPe 3600 mg 14 (12%) Céphalées: Placebo 9 (8%) GBPe 1200 mg 3 (5%) GBPe 2400 mg 4 (7%) GBPe 3600 mg 4 (3%)	Placebo 11 (9%) GBPe 1200 mg 5 (8%) GBPe 2400 mg 12 (21%) GBPe 3600 mg 21 (18%)	Sélection	GSK	1	1	1	0	1	4
Rauk R. 2007	Lacosamide 400 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 10 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	119	Oui LOCF et PP	Différence ITTLOCF: LAC 400: -0,9 > Significatif p<0,05 Différence PP: LAC 400: -1,4 > Significatif p<0,01	Placebo 30 (50,8%) LAC 400 36 (80%) > Significatif p<0,05	Vertiges: Placebo 5 (8%) LAC 400 9 (15%) Nausées: Placebo 4 (7%) LAC 400 7 (12%) Céphalées: Placebo 13 (22%) LAC 400 11 (18%)	Placebo: 3 (4%) LAC 400: 5 (8%)	Sélection Mesure	Swartz Pharma	1	1	1	0	1	4
Shalabi A. 2009	Lacosamide 200 mg 400mg 600mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 18 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	469	Oui LOCF	Différences ITTLOCF: LAC 200: -0,33 LAC 400: -0,61 > Significatif p<0,05 LAC 600: -0,56	Placebo 18 (27%) LAC 200 38 (27%) LAC 400 55 (44%) > Significatif p<0,05 LAC 600 41 (30%)	Vertiges: Placebo 3 (4,6%) LAC 200 8 (5,7%) LAC 400 27 (21,6%) LAC 600 39 (28,5%) Nausées: Placebo 4 (6,2%) LAC 200 14 (9,9%) LAC 400 9 (7,2%) LAC 600 25 (18,2%) Céphalées: Placebo 8 (12,3%) LAC 200 14 (9,9%) LAC 400 10 (8%) LAC 600 18 (13,1%)	Placebo 9 (14%) LAC 200 17 (12%) LAC 400 30 (24%) LAC 600 58 (42%) LAC 600 1 décès	Attention	Swartz Pharma	1	1	0	1	1	4

Ziegler D. 2009	Lacosamide 400 mg 600 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé à double-insu, contrôlé par placebo. 16 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	355	Non n=2	Différences: LAC 400: -0,35 LAC 600: -0,5	Non renseigné.	Vertiges: LAC 400 > 7 (>5%) LAC 600 > 7 (>5%) Somnolence: LAC 400 > 7 (>5%) LAC 600 > 7 (>5%) Céphalées: LAC 400 > 7 (>5%) LAC 600 > 7 (>5%)	Non renseigné.	Vertiges: Placebo 5 (6,4%) LAC 200 9 (9,7%) LAC 400 12 (13,2%) LAC 600 27 (29%) Nausées: Placebo 8 (8,6%) LAC 200 8 (8,6%) LAC 400 7 (7,7%) LAC 600 14 (15,1%) Céphalées: Placebo 6 (6,6%) LAC 200 6 (6,6%) LAC 400 7 (7,7%) LAC 600 9 (9,7%)	Information Attrition	Lilly Pfizer Bayer Sanofi	1	1	0	0	1	3
Mjmer JP 2009	Lacosamide 200 mg 400mg 600mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé à double-insu, contrôlé par placebo. 18 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	370	Oui LOCF	Différences ITT/LOCF: LAC 200: -0,39 LAC 400: -0,74 >Significatif p<0,01 LAC 600: -0,42	Placebo 20 (2%) LAC 400 34 (9,7%)	Vertiges: Placebo 8 (9%) LAC 200 8 (9%) LAC 200 1 décès LAC 400 21 (23%) LAC 600 37 (40%)	Sélection Attrition	Swartz Pharma	1	1	1	0	1	4		
Thienel U. 2004 Revue systématique de 3 ECR sur Le Topiramate versus placebo dans la neuropathie diabétique		Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé à double-insu, contrôlé par placebo. 18 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	524	Oui LOCF	Différences ITT LOCF: Placebo: -14,4 TOP 100: -24 TOP 200: -17,5 TOP 400: -16,6	Non renseigné.	Fatigue: Placebo: 4 (2,9%) TOP 100: 6 (4,7%) TOP 200: 6 (4,6%) Top 400: 10 (7,7%) Nausées: Placebo: 3 (2,2%) TOP 100: 5 (3,9%) TOP 200: 5 (3,8%) TOP 400: 7 (5,4%) Paresthésies: Placebo: 2 (1,5%) TOP 100: 5 (3,9%) TOP 200: 5 (3,8%) TOP 400: 6 (4,6%)	Attrition mesure	Johnson and Johnson	1	1	1	1	0	4		

MP-002	Topiramate 200 mg 400 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 18 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	384	Oui LOCF	Différences ITT LOCF: Placebo: -15,9 TOP 200: -20,2 TOP 400: -18,5	Non renseigné.	Fatigue: Placebo: 3 (2,5%) TOP 200: 5 (4,3%) TOP 400: 10 (7,7%) Nausées: Placebo: 2 (1,7%) TOP 200: 4 (3,4) TOP 400: 6 (4,8%) Paresthésies: Placebo: 1 (0,8%) TOP 200: 4 (3,4%) TOP 400: 6 (4,7%)	Placebo 10 (8,4%) TOP 200 30 (25,9%) TOP 400 39 (30,2%)	Attrition mesure	Johnson and Johnson	1	1	1	1	0	4
MP-003	Topiramate 100 mg 200 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 18 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	371	Oui LOCF	Différences ITT LOCF: Placebo: -17,5 TOP 100: -15,7 TOP 200: -14,6	Non renseigné.	Fatigue: Placebo 4 (3,2%) TOP 100 5 (4,1%) TOP 200: 4 (3,3%) Nausées: Placebo 2 (1,6%) TOP 100 5 (4,1%) TOP 200: 5 (4,1%) Paresthésies: Placebo 2 (1,6%) TOP 100 4 (3,3%) TOP 200 5 (4,1%)	Placebo 11 (8,7%) TOP 100: 20 (16,4%) TOP 200: 31 (25,2%)	Attrition mesure	Johnson and Johnson	1	1	1	1	0	4
Raskin P. 2004	Topiramate 400 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	323	Oui LOCF	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -15,1 TOP 400: -21,8 > Significatif p<0,05	Placebo 23 (21%) TOP 400: 74 (36,6%) > Significatif p<0,05	Diarrhées: Placebo 4 (3,7%) TOP 400 24 (11,9%) Perte d'appétit: Placebo 1 (0,9%) TOP 400 23 (10,9%) Somnolence: Placebo 4 (3,7%) TOP 400 21 (10%)	Placebo 9 (8,3%) TOP 400 52 (24,3%)	Attrition Mesure	Ortho Macnell Pharmaceutical	1	1	0	1	0	3
Dogra S. 2005	Oxcarbazépine 1800 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 16 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	146	Oui LOCF et PP	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -14,7 DXB 1800: -24,7 > Significatif p=0,01 Diminution PP: Placebo: -15,6 DXB 1800: -25,3 > Significatif p=0,02	Placebo 13 (18,4%) DXB 1800 27 (36,2%) > Significatif p=0,01	Vertiges: Placebo 6 (7,8%) DXB 1800 31 (44,9%) Nausées: Placebo 7 (9,1%) DXB 1800 16 (23,2%) Céphalées: Placebo 6 (7,8%) DXB 1800 17 (24,8%)	Placebo 6 (7,8%) DXB 1800 19 (27,5%)	Sélection	Novartis	1	1	1	1	1	5

Grosskopf J. 2005	Oxcarbazépine 1200mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 16 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	141	Oui LOCF	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -22 OXB 1200: -20	Non renseigné.	Vertiges: Placebo 3 (5%) OXB 1200 14 (20%) Nausées: Placebo 1 (1%) OXB 1200 12 (17%) Céphalées: Placebo 3 (4%) OXB 1200 7 (10%)	Placebo 4 (5,9%) OXB 1200 18 (25%)	Sélection Attrition	Novartis	1	1	1	0	0	3
Bejdoun A. 2006	Oxcarbazépine 600 mg 1200 mg 1800 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 16 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique graduée sur 100mm.	347	Oui LOCF, et OD	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -19,1 OXB 600: -25,9 OXB 1200: -29 OXB 1800: -26,5 Diminution OD: Placebo: -21,9 OXB 600: -28 OXB 1200: -36 OXB 1800: -37,6 > Significatif p<0,05	Placebo 33 (97,3%) OXB 600 30 (86,4%) OXB 1200 43 (90%) OXB 1800 43 (93,3%)	Vertiges: Placebo 2 (2,2%) OXB 600 5 (6%) OXB 1200 16 (18,8%) OXB 1800 30 (34,5%) Nausées: Placebo 5 (5,8%) OXB 600 2 (2,4%) OXB 1200 13 (15,3%) OXB 1800 17 (19,5%) Céphalées: Placebo 7 (7,9%) OXB 600 9 (10,8%) OXB 1200 9 (10,6%) OXB 1800 10 (11,5%)	Placebo 6 (6,7%) OXB 600 9 (10,8%) OXB 1200 20 (23%) OXB 1800 36 (41%)	Sélection Mesure	Novartis	1	1	1	0	0	3
Yinik AL. 2007 Revue systématique de 2 ECR sur la Lamotrigine versus placebo dans la neuropathie diabétique	Lamotrigine 200 mg 300 mg 400 mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 19 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	360	Oui LOCF, et OD	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -16 LAM 200: -16 LAM 300: -2 LAM 400: -2,2 Diminution OD: Placebo: -2,2 LAM 200: -1,9 LAM 300: -2,9 LAM 400: -2,5	Placebo 24 (27%) LAM 200 21 (23%) LAM 300 30 (33%) LAM 400 16 (18%)	Céphalées: Placebo 3 (3%) LAM 200 7 (8%) LAM 300 19 (21%) LAM 400 14 (16%) Rash: Placebo 8 (9%) LAM 200 13 (15%) LAM 300 7 (8%) LAM 400 11 (12%) Vertiges: Placebo 2 (2%) LAM 200 3 (3%) LAM 300 8 (9%) LAM 400 10 (11%)	Placebo 9 (10%) Placebo 1 décès LAM 200 12 (13,3%) LAM 300 12 (13,3%) LAM 300 1 décès LAM 400 19 (21%)	Sélection Attrition Mesure	GlaxoSmithKline	1	1	1	1	0	4

Study2	Lamotrigine 200mg 300mg 400mg	Placebo	Essai de phase III, multicentrique randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 19 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	360	Oui, LDCF, et OD	Diminution ITT/LOCF: Placebo: -18 LAM 200: -2 LAM 300: -2,2 LAM 400: -2 Diminution OD: Placebo: -16 LAM 200: -2,3 LAM 300: -2,3 LAM 400: -2,7 > Significatif p<0,05	Placebo 21(20%) LAM 200 22(24%) LAM 300 22(24%) LAM 400 22(24%)	Céphalées: Placebo 6(7%) LAM 200 14(16%) LAM 300 15(17%) LAM 400 18(21%) Rash: Placebo 8(9%) LAM 200 9(10%) LAM 300 10(11%) LAM 400 14(16%) Vertiges: Placebo 6(7%) LAM 200 4(4%) LAM 300 6(7%) LAM 400 9(10%)	Placebo 11(2,2%) LAM 200 13(14,4%) LAM 300 16(17,8%) LAM 400 21(23,3%)	Sélection Attrition Mesure	GlaxoSmithKline	1	1	1	1	0	4
Eisenberg E. 2001	Lamotrigine 400mg	Placebo	Essai de phase III, randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 6 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	59	Non n=6	Différence: LAM 400: -11 > Significatif p<0,001	Placebo 5(19,3%) LAM 400 12(44,5%) > Significatif p<0,05	Nausées: Placebo 4(15,4%) LAM 400 4(14,8%) Vertiges: Placebo 4(15,4%) LAM 400 3(11,1%) Douleurs épigastriques: Placebo 1(3,8%) LAM 400 3(11,1%)	Placebo 2(7,7%) LAM 400 2(7,4%)	Sélection Attrition	GlaxoSmithKline	1	1	1	1	0	4
Kochar DK. 2002	Valproate de Sodium 1000mg	Placebo	Essai de phase II, randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 4 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	57	Non n=5	Différence: VAL 1200: -119 > Significatif p<0,05	Non renseigné.	Cytolyse hépatique: Placebo 0(0%) VAL 1200 1(3,6%)	Placebo 0(0%) VAL 1200: 1(3,6%)	Attrition Mesure	Aucun	1	1	1	0	0	3
Kochar DK. 2004	Valproate de Sodium 1000mg	Placebo	Essai de phase II, randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Différence vs placebo, entre le score moyen de douleur en fin d'étude sur une échelle d'évaluation numérique en 11 points.	43	Non n=4	Différence: VAL 1000: -3 > Significatif p<0,001	Non renseigné.	Nausées: Placebo 0(0%) VAL 1000 2(9%) Somnolence: Placebo 0(0%) VAL 1000 1(4,5%) Cytolyse hépatique: Placebo 0(0%) VAL 1000 1(4,5%)	Placebo 0(0%) VAL 1000 1(4,5%)	Attrition Mesure	Aucun	1	0	1	0	0	2

Full JA. 1969	Catbamazépine 600mg	Placebo	Essai de phase II, randomisé, croisé , à double-insu, contrôlé par placebo. 4 semaines	Diminution de la symptomatologie douloureuse côtée de -5 (disparition) à -5 (augmentation maximale).	30	Oui	Diminution moyenne avec la carbamazépine: -3. Diminution moyenne avec la placebo: -1.	Placebo 2 (6.7%) CRB 600 15 (50%)	Somnolence: Placebo 0 (0%) CRB 600 16 (53.3%) Vertiges: Placebo 0 (0%) CRB 600 12 (40%) Modification de la démarche: Placebo 0 (0%) CRB 4 (13.3%)	Placebo 0 (0%) CRB 600 2 (6.7%)	Information Mesure	J.R. Geigy (SA) Laboratoires	0	1	1	0	0	0	2
Wilton TD. 1974	Catbamazépine 600mg	Placebo	Essai de phase II, randomisé, croisé , à double-insu, contrôlé par placebo. 4 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique gradée sur 100mm.	40	Oui	Diminution: CRB 600: -17,6 > Significatif p<0,05	Placebo 9 (22.5%) Catb 600 28 (70%)	Vertiges: Placebo 2 (5%) CRB 600 (52.5%) Somnolence: Placebo 0 (0%) CRB 600 3 (7.5%) Yomissements: Placebo 0 (0%) CRB 600 4 (10%)	Placebo 0 (0%) Catb 600 6 (15%)	Mesure	J.R. Geigy (SA) Laboratoires	1	1	0	0	0	0	2
Alli A. 2005	Zonisamide 600mg	Placebo	Essai de phase II, randomisé, à double-insu, contrôlé par placebo. 12 semaines	Diminution du score moyen de douleur basé sur une échelle visuelle analogique gradée sur 100mm.	25	Oui	Diminution ITTLOCF: Placebo: -6,9 ZON 600: -17,7 Diminution PP: Placebo: -7,9 ZON 600: -25,1 > Significatif p=0,05.	ITTLOCF: Placebo 0 (0%) ZON 600 3 (27%) PP: Placebo 0 (0%) ZON 600 3 (47%) > Significatif p=0,04	Rash cutané: Placebo 3 (25%) ZON 600 4 (33%) Bronchite: Placebo 3 (25%) ZON 600 4 (33%) Vertiges: Placebo 0 (0%) ZON 600 4 (33%)	Placebo 0 (0%) ZON 600 5 (41.8%) ZON 600 1 décès	Sélection Attrition	Elan Pharmaceutical	1	1	1	0	0	0	3

Annexe 2. Synthèse du risque de biais évalué pour chacun des 30 ECR inclus dans la méta-analyse avec les critères du logiciel Revman.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Alti A. 2005	?	?	-	+	?	+	+
Arezzo JC. 2008	?	+	+	+	+	+	?
Backonja M. 1998	+	+	+	+	-	+	?
Beydoun A. 2006	?	+	?	+	?	+	+
Dogra S. 2005	+	+	+	+	?	+	+
Eisenberg E. 2001	+	?	?	+	?	+	+
Gorson K. 2002	?	+	+	+	-	?	+
Grosskopf J. 2005	?	+	?	+	?	+	+
Huffman C. 2014	?	+	?	+	+	+	?
Kochar DK. 2002	?	+	?	+	?	+	?
Kochar DK. 2004	?	+	-	+	?	+	?
Lesser H. 2004	+	+	+	+	?	+	?
Raskin P. 2004	+	+	?	+	+	+	?
Rauck R. 2007	?	?	+	+	+	+	+
Rauck R. 2013	?	+	+	+	+	+	+
Richter R.W. 2005	+	+	+	+	?	+	+
Rosenstock J. 2004	+	-	+	+	+	+	+
Rull J.A. 1969	-	+	?	+	+	?	?
Sandercock D. 2012	?	?	+	+	?	?	+
Satoh J. 2010	?	+	?	+	+	+	?
Shaibani A. 2009	+	+	+	+	?	+	+
Thienel U. 2004 NP-001	+	+	+	+	?	+	-
Thienel U. 2004 NP-002	+	+	+	+	?	+	-
Thienel U. 2004 NP-003	+	+	+	+	?	+	-
Tölle T. 2007	+	+	?	+	+	+	?
Vinik A.I. 2007 study 1	+	+	?	+	?	+	?
Vinik A.I. 2007 study 2	+	+	?	+	?	+	?
Wilton T.D. 1974	?	?	?	+	-	+	?
Wymer J.P. 2009	?	+	+	+	?	+	+
Ziegler D. 2009	?	+	+	+	-	?	+



risque improbable



risque possible



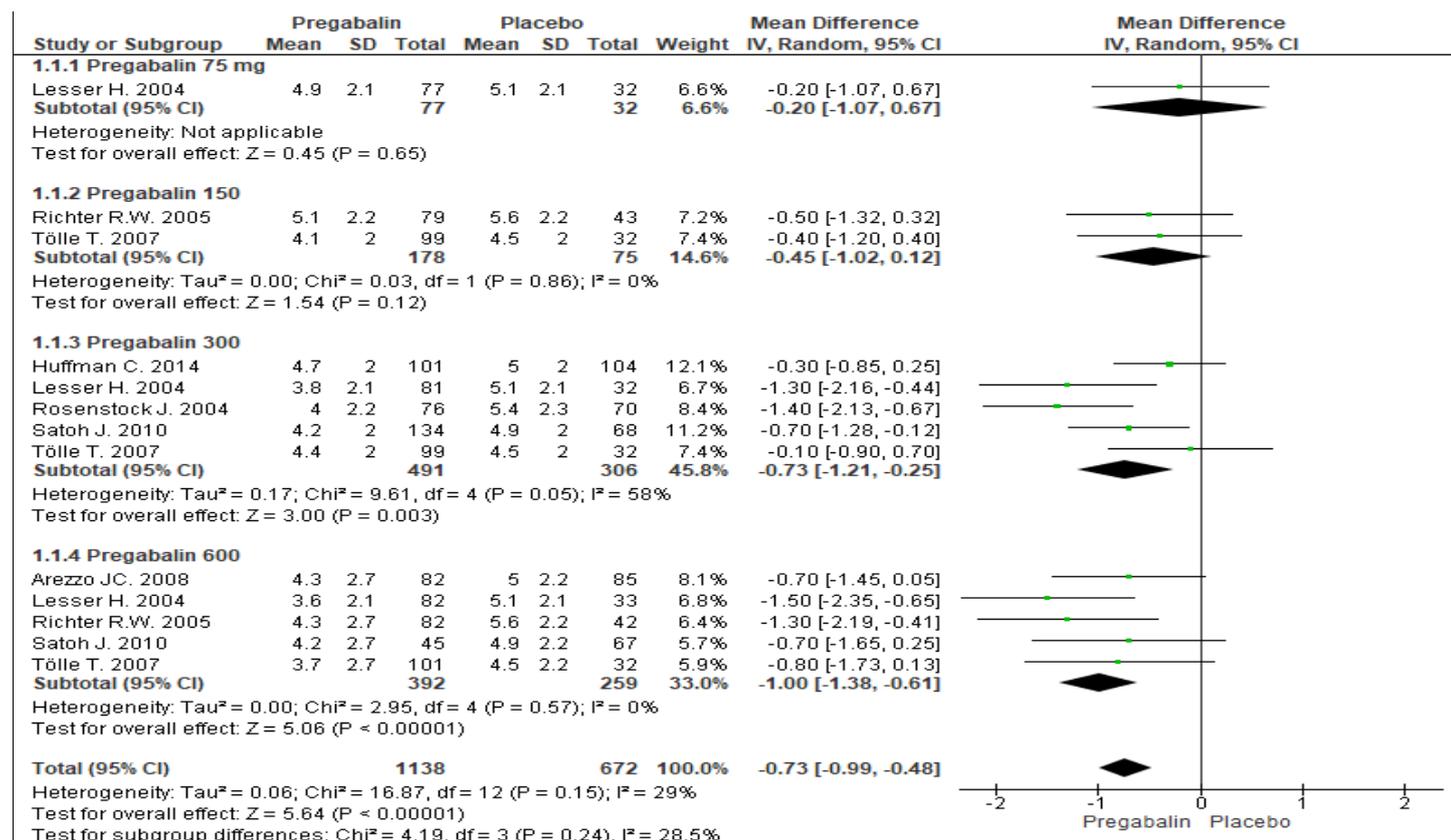
risque probable

Annexe 3 : Tableaux de méta-analyses (forest-plot), pour le critère secondaire d'efficacité (score de douleur).

Comparaisons versus placebo.

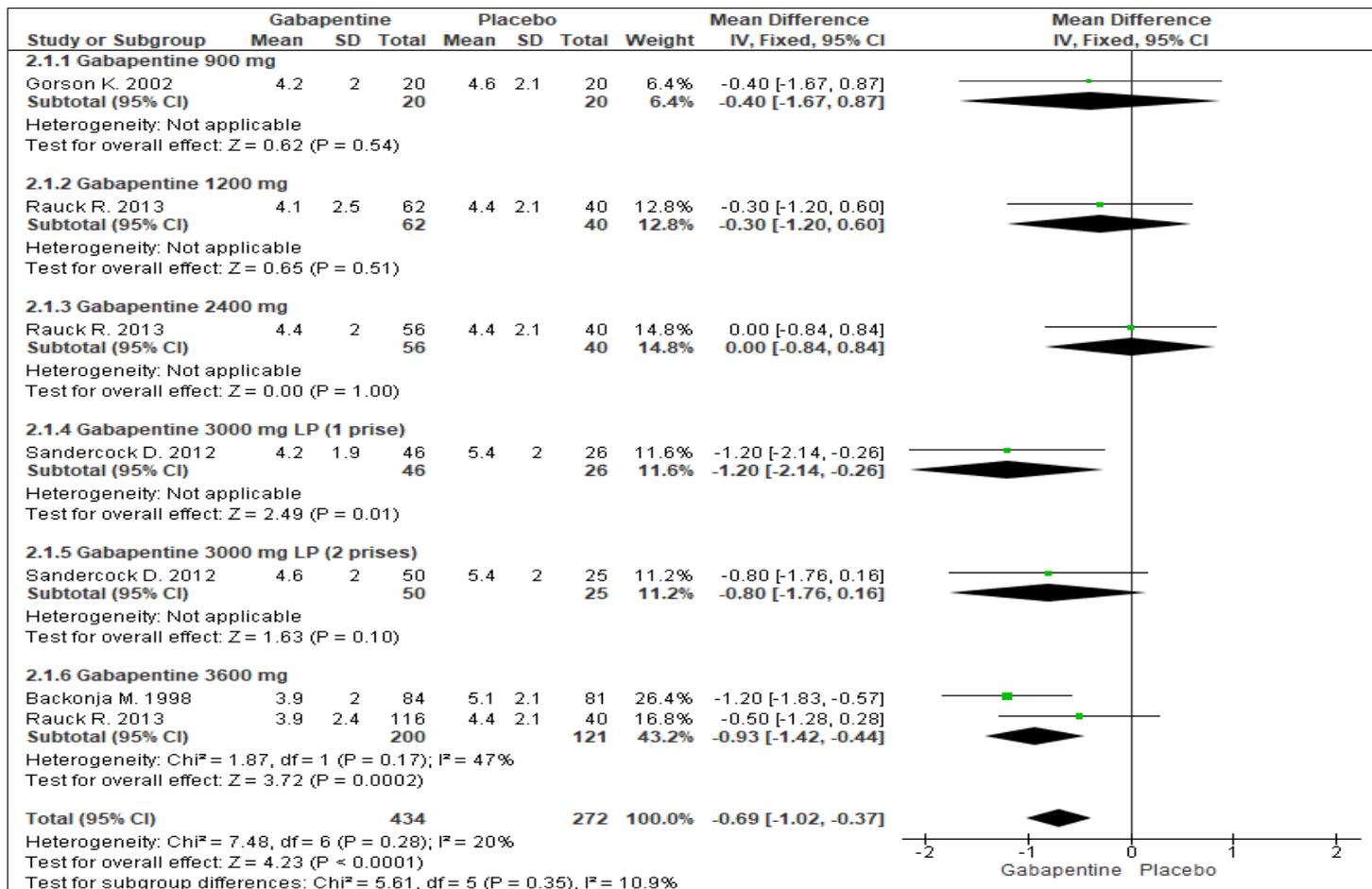
Prégabaline

Score d'évaluation de la douleur



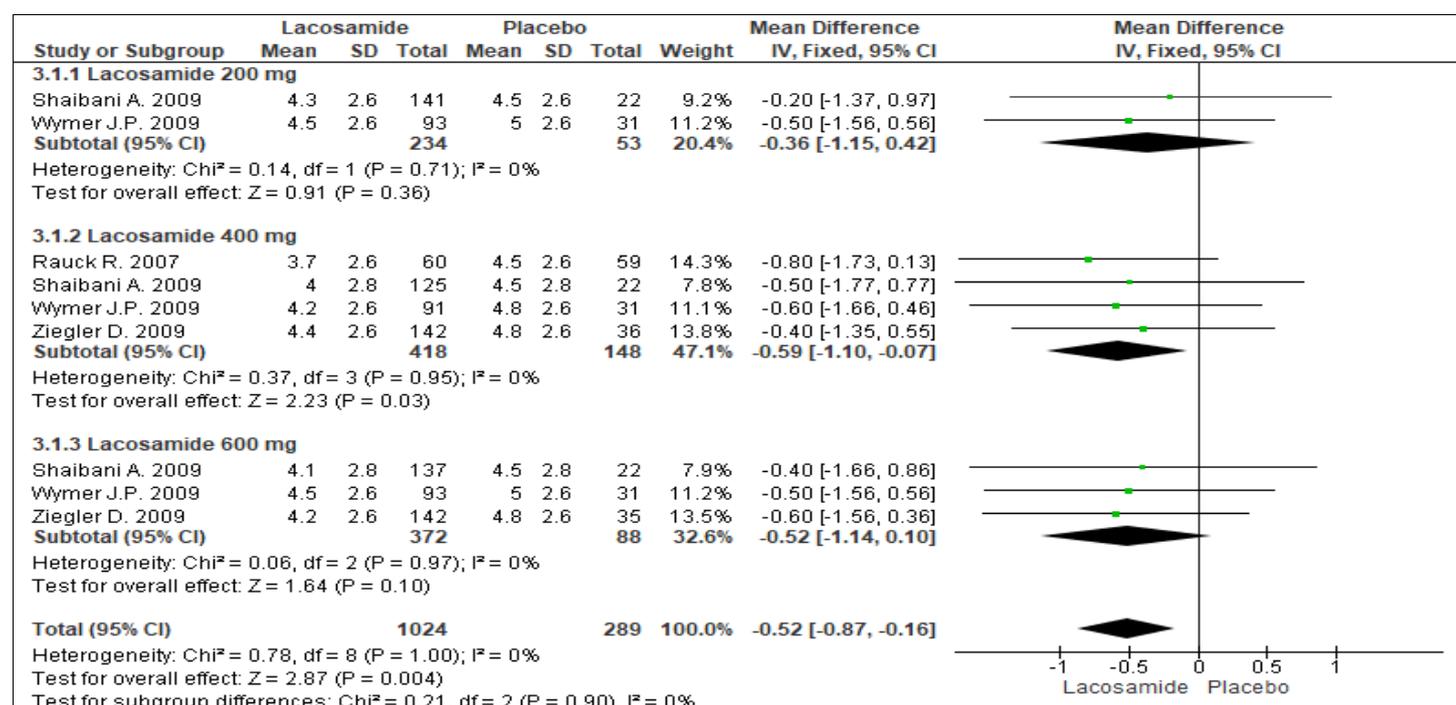
Gabapentine

Score d'évaluation de la douleur.



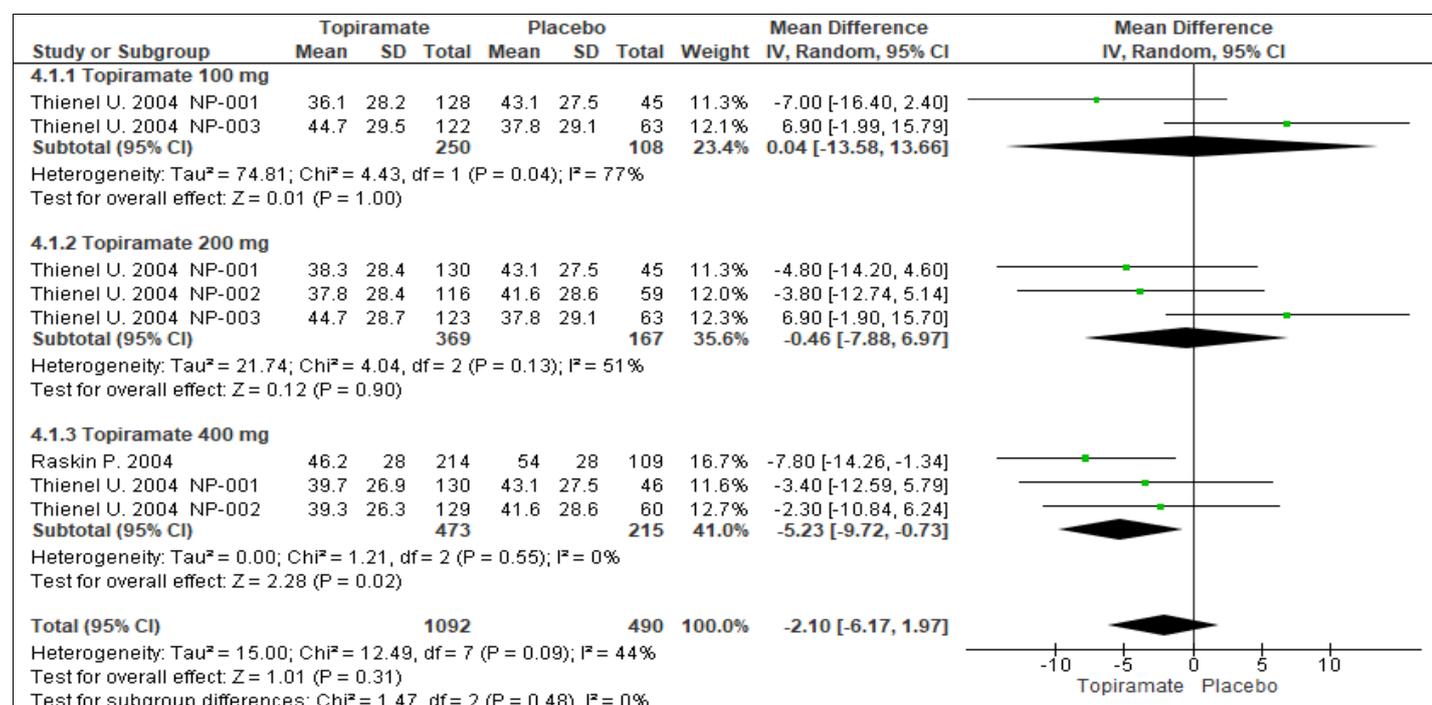
Lacosamide

Score d'évaluation de la douleur



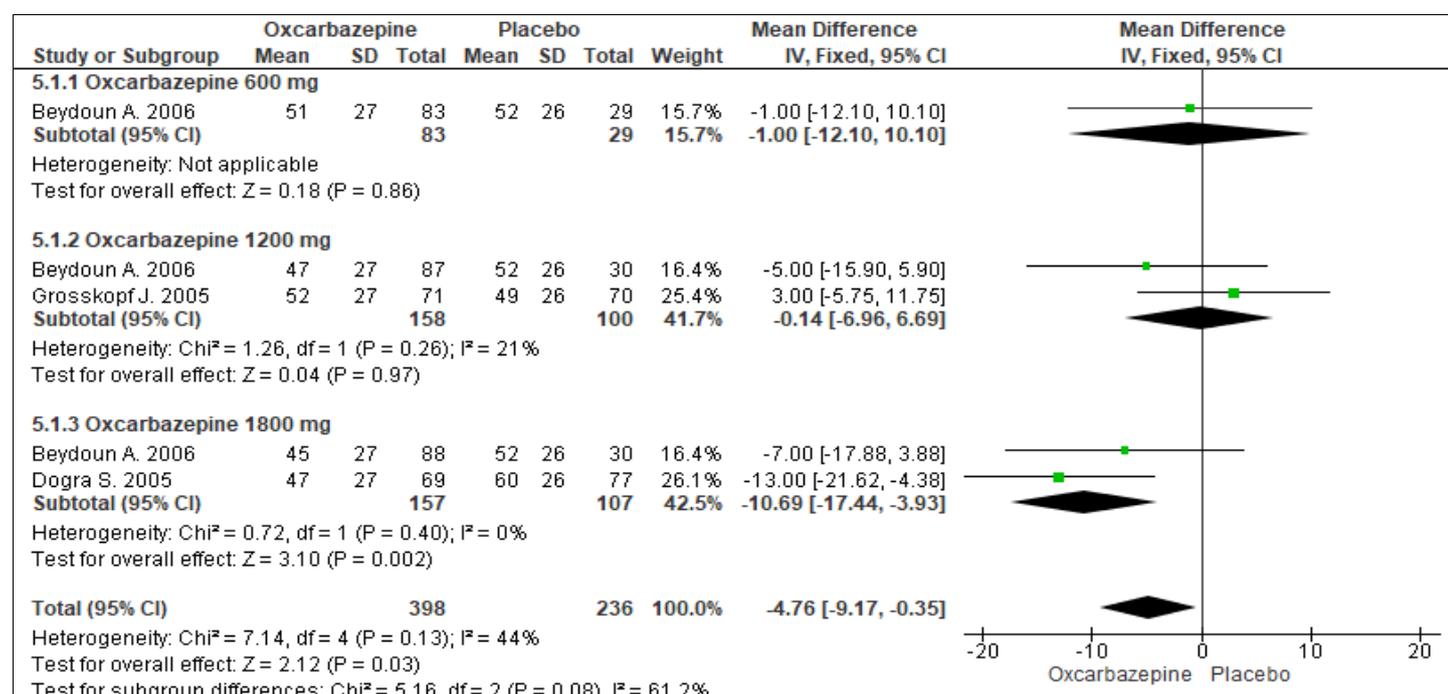
Topiramate

Score d'évaluation de la douleur



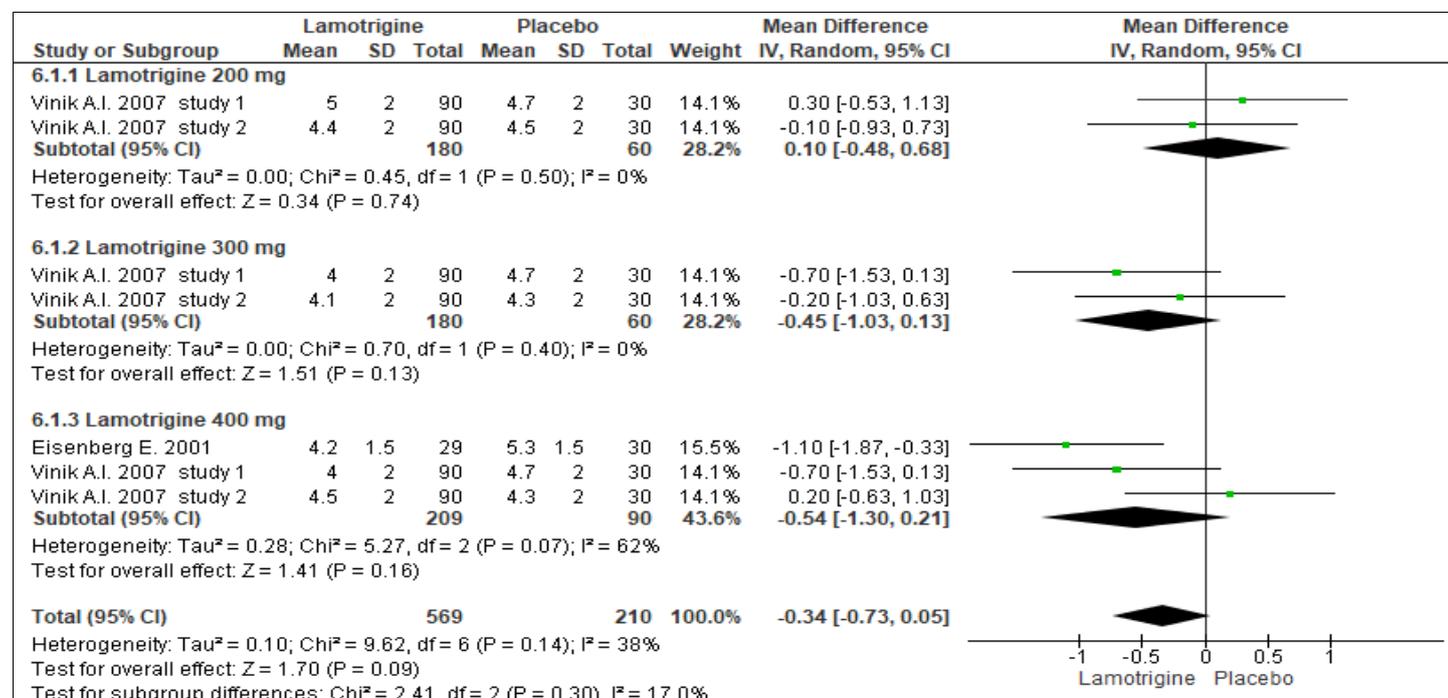
Oxcarbazépine.

Score d'évaluation de la douleur



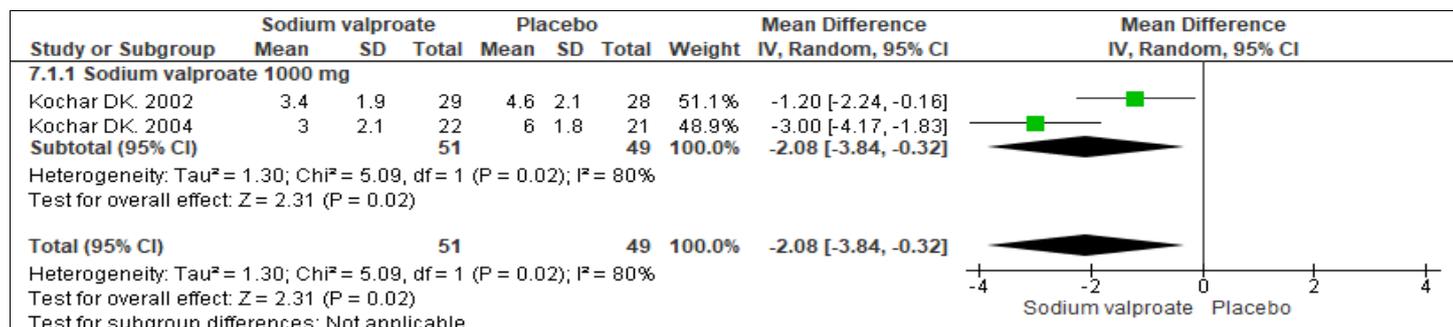
Lamotrigine

Score d'évaluation de la douleur



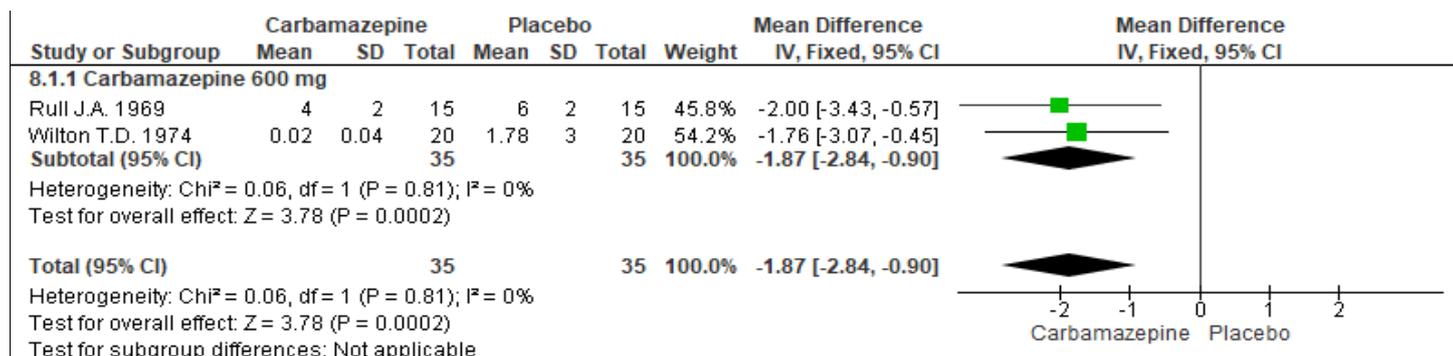
Valproate de Sodium

Score d'évaluation de la douleur



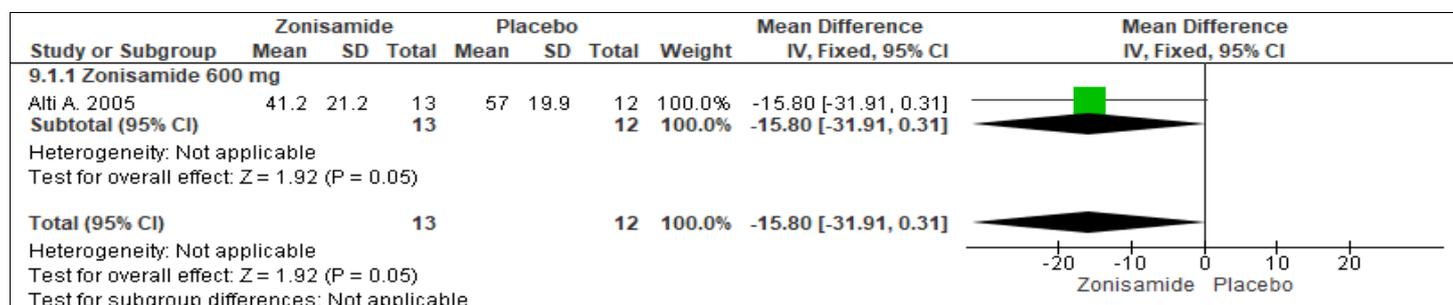
Carbamazépine

Score d'évaluation de la douleur



Zonisamide

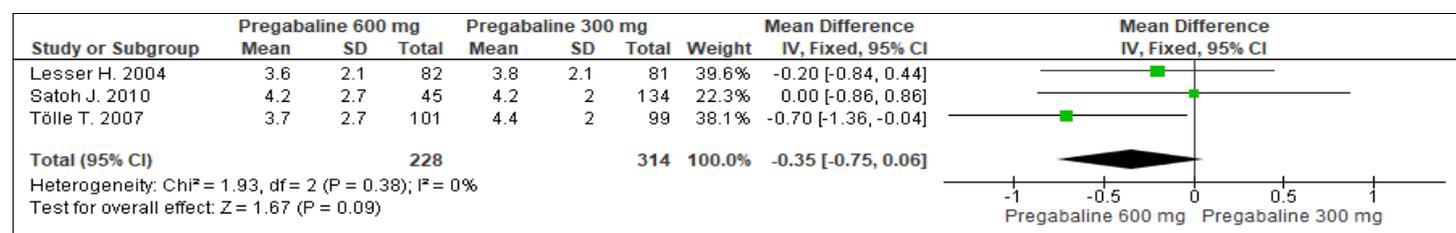
Score d'évaluation de la douleur



Comparaisons entre posologies.

Prégabaline 600 mg versus prégabaline 300 mg

Score d'évaluation de la douleur



Annexe 4 : Tableau récapitulatif des NNT et NNH pour toutes les molécules/posologies après analyse globale.

Molécules	Posologies	Nombre d'études	Nombre de participants	NNT (95% CI)	NNH (95% CI)
Prégabaline	Prégabaline 75 mg	1	109	20 (4,8 - ∞)	∞
	Prégabaline 150 mg	2	263	16,7 (5,9 - ∞)	∞
	Prégabaline 300 mg	5	797	7,1 (4,8 - 12,5)	12,5 (9 - 25)
	Prégabaline 600 mg	5	651	4,8 (3,4 - 7,1)	10 (6,7 - 20)
Gabapentine	Gabapentine 1200 mg	1	102	8,3 (3,2 - ∞)	∞
	Gabapentine 2400 mg	1	96	∞	9,1 (3,8 - ∞)
	Gabapentine 3000 mg LP (1x)	1	72	3,7 (2,3 - 10)	33,3 (7,7 - ∞)
	Gabapentine 3000 mg LP (2x)	1	75	5,6 (2,9 - 50)	50 (8,3 - ∞)
	Gabapentine 3600 mg	2	321	5,3 (3,3 - 12,5)	12,5 (6,7 - 100)
Lacosamide	Lacosamide 200 mg	NNT 1 / NNH 2	163 / 287	25 (4,3 - ∞)	∞
	Lacosamide 400 mg	NNT 3 / NNH 4	450 / 566	8,3 (4,5 - 33,3)	12,5 (6,25 - 100)
	Lacosamide 600 mg	NNT 1 / NNH 3	159 / 460	33,3 (3,8 - ∞)	3,3 (2,4 - 5,3)
Topiramate	Topiramate 100 mg	NNH 2	358	Non renseigné	14,3 (7,1 - ∞)
	Topiramate 200 mg	NNH 3	536	Non renseigné	5,9 (4,3 - 9,1)
	Topiramate 400 mg	NNT 1 / NNH 3	323 / 688	7,7 (4,3 - 25)	5 (4 - 7,1)
Oxcarbazépine	Oxcarbazépine 600 mg	1	112	∞	25 (6,7 - ∞)
	Oxcarbazépine 1200 mg	NNT 1 / NNH 2	117 / 258	7,7 (3 - ∞)	5,6 (3,7 - 10)
	Oxcarbazépine 1800 mg	2	264	5,6 (3,3 - 14,3)	4 (2,9 - 6,3)
Lamotrigine	Lamotrigine 200 mg	2	240	∞	50 (8,3 - ∞)
	Lamotrigine 300 mg	2	240	25 (5,9 - ∞)	25 (7,1 - ∞)
	Lamotrigine 400 mg	3	299	20 (7,1 - ∞)	12,5 (6,3 - ∞)
Valproate de sodium	Valproate de sodium 1000 mg	NNH 1	100	Non renseigné	25 (8,3 - ∞)
Carbamazépine	Carbamazépine 600 mg	2	70	2,3 (1,6 - 4,3)	3,4 (2,2 - 8,3)
Zonisamide	Zonisamide 600 mg	1	25	4,3 (2,1 - ∞)	2 (1,3 - 4,8)



GHILAIN Gaëtan.

CONCLUSIONS

La neuropathie diabétique (ND) est une des complications du diabète les plus fréquentes en soins primaires, affectant entre 30 et 50 % des personnes atteintes de diabète à des degrés divers. La douleur dans la neuropathie diabétique a un impact négatif sur la qualité de vie physique et psychologique du patient, du fait des troubles anxieux et du sommeil qu'elle génère. Les antiépileptiques sont régulièrement utilisés pour la prise en charge de la douleur dans la ND. Deux méta-analyses, aujourd'hui incomplètes, ont été réalisées en 2007 et 2013 sur les antiépileptiques dans la ND.

L'objectif de ce travail était de réaliser une revue systématique exhaustive de la littérature internationale, avec méta-analyse, concernant les différents antiépileptiques (à différentes posologies) versus placebo dans la ND.

Nous avons effectué une recherche sur les banques de données Medline, Cochrane et Embase jusqu'en Décembre 2017, en utilisant les mêmes mots-clés : « Diabète neuropath* and « Anticonvulsants ». La consultation des titres et des résumés, et d'une partie des articles en texte complet, nous a permis d'identifier les articles correspondant aux critères d'inclusion suivants : études concernant la neuropathie diabétique, évaluant un antiépileptique seul vs placebo, comportant un essai contrôlé randomisé (ECR) ou une revue d'ECR, en langue anglaise ou française. Nous n'avons pas inclus les études dont les critères de jugement principaux ou secondaires ne concernaient pas la douleur. La qualité méthodologique des articles sélectionnés a été évaluée selon les critères de Jadad, et selon le tableau de risque de biais du logiciel Revman. La méta-analyse a été réalisée avec le logiciel Review Manager version 5.3.

Nous avons réalisé les 3 critères de jugement suivants : un critère principal de bénéfice : le taux de répondeurs, exprimé en odds ratio et en NNT (number needed to treat) ; un critère principal de risque : retraits d'études dus aux effets secondaires, exprimé en odds ratio et en NNH (number needed to harm) ; et un critère secondaire d'efficacité : le score d'évaluation de la douleur, exprimé en « différences entre les moyennes ». Nous avons réalisé une méta-analyse en sous-groupes pour les différentes posologies de chaque molécule testée.

L'échantillon des articles retenus comportait 30 ECR au total, comparant neuf molécules antiépileptiques versus placebo : la pregabaline, la gabapentine, le lacosamide, le topiramate, l'oxcarbazépine, la lamotrigine, le valproate de sodium, la carbamazépine, et le zonisamide.

Le risque de biais a été évalué pour chaque étude incluse.

Parmi les molécules efficaces, celles qui ont la meilleure balance bénéfices-risques sont les suivantes (sous réserve des analyses de sensibilité selon la durée et la qualité des essais) : gabapentine 3000 mg par jour (en 1 ou 2 prises), gabapentine 3600 mg par jour, pregabaline 600 mg par jour, pregabaline 300 mg par jour, lacosamide 400 mg par jour, carbamazépine 600 mg par jour. Les études concernant la carbamazépine 600 mg et la gabapentine 3000 mg LP sont de durées insuffisantes pour conclure à une efficacité à moyen ou long terme.



Le potentiel global de biais des différentes études analysées dans ce travail est modéré. Le praticien doit être conscient de la surestimation possible de l'effet des traitements dans les différentes études et du fait que seule une minorité de patients est susceptible de bénéficier d'une diminution significative des douleurs en l'absence d'effets indésirables graves. On retrouvait dans cette méta-analyse plusieurs cas où il existait une hétérogénéité faible à modérée, et de rares cas où elle était importante. Des résultats discordants pourvoyeurs d'hétérogénéité sont fréquents dans les méta-analyses sur les douleurs neuropathiques, en raison des variabilités intra- et interindividuelles dans l'auto-évaluation de la douleur, et du caractère par nature fluctuant des douleurs neuropathiques.

Le Président de la thèse,

Nom et Prénom du Président

Signature

Pr Laurent Letrilliart

Vu :

Pour Le Président de l'Université

Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon Est



Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 07 FEV, 2018

Le Serment d'Hippocrate

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

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

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

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement la vie ni ne provoquerai délibérément la mort. Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé si j'y manque.

GHILAIN Gaétan

BALANCE BENEFICE-RISQUE DES ANTIEPILEPTIQUES DANS LA NEUROPATHIE DIABETIQUE: UNE REVUE DE LA LITTERATURE AVEC META-ANALYSE.

Résumé : La neuropathie diabétique représente une des complications les plus fréquentes du diabète. L'objectif de ce travail était d'évaluer la balance bénéfico-risque des antiépileptiques dans la neuropathie diabétique. Les banques de données Medline, Cochrane et Embase ont été interrogées. Les études ont été sélectionnées à partir de critères d'inclusion précis, prédéfinis. Au total 30 ECR ont été inclus dans la méta-analyse.

La méta-analyse a été réalisée sur un critère principal de bénéfice (répondeurs) et un critère principal de risque (tolérance), des analyses de sensibilité ont été réalisées sur un critère secondaire d'efficacité (douleur), ainsi que sur la durée et la qualité des études.

Après analyse globale et analyses de sensibilité, les molécules avec une balance bénéfico-risque favorable (NNT inférieur au NNH) dans la ND, sont la prégabaline à la posologie de 300 et 600 mg, la gabapentine 3600 mg, le lacosamide 400 mg.

Le potentiel de biais dans les études incluses est modéré. Des réponses placebo plus ou moins élevées et des résultats discordants ou incohérents à l'origine d'hétérogénéités modérées sont retrouvés dans ce travail. Ces hétérogénéités sont tributaires des variabilités intra et interindividuelles dans l'auto-évaluation de la douleur, et du caractère fluctuant par nature de la douleur neuropathique.

Mots clés : revue de littérature, méta-analyse, antiépileptiques, neuropathie diabétique, douleur, essais contrôlés randomisés, balance bénéfico-risque, prégabaline, gabapentine, lacosamide, biais, hétérogénéité.

JURY

Président : Monsieur le Professeur LETRILLIART, professeur universitaire de médecine générale, directeur adjoint du CUMG de la faculté Claude Bernard Lyon Est.

Asseseurs : Monsieur le Professeur GUEYFFIER, professeur de pharmacologie clinique et fondamentale, chef du service de pharmacologie clinique des Hospices Civils de Lyon.

Monsieur le Professeur VIGHETTO, professeur universitaire de neurologie.

Monsieur le Docteur Jean-Luc PERRARD, docteur en médecine générale, maître de stage de l'université Claude Bernard Lyon Est.

Soutenu le 6 Mars 2018.

GHILAIN Gaétan.

9 Impasse des Pastelles.

97460 Saint-Paul.

gaetan.ghilain@laposte.net