

# Ibuprofène local ou oral pour une gonarthrose douloureuse ?

● **Question clinique** Quel traitement est le plus efficace et le plus sûr entre un AINS local ou un AINS oral en cas de gonalgie chez une personne âgée de plus de 50 ans ?

## Analyse

P. Chevalier

## Référence

Underwood M, Ashby D, Cross P, et al; TOIB study team. Advice to use topical or oral ibuprofen for chronic knee pain in older people: randomised controlled trial and patient preference study. *BMJ* 2008;336:138-42.

## Contexte

La localisation la plus fréquente d'arthrose accompagnée de douleur est le genou. Son incidence croît avec l'âge des patients, environ un tiers des patients se plaignant de gonalgies après l'âge de 50 ans. L'application locale d'AINS serait, a priori, plus sûre que la prise orale d'AINS. Une synthèse méthodique<sup>1</sup> concluait, en 1998, à leur efficacité à court terme, versus placebo, pour le traitement de douleurs chroniques incluant l'arthrose et la tendinite. Une deuxième concluait à une efficacité des AINS topiques supérieure à celle d'un placebo, pendant les deux premières semaines de traitement mais non à 4 semaines, sans différence versus AINS oral<sup>2</sup>.

## Population étudiée

- au départ de pratiques de médecine générale, inclusion de 585 personnes âgées d'au moins 50 ans, souffrant d'une douleur handicapante du genou la plupart des jours depuis au moins un mois, d'une gonalgie durant au moins 3 mois sur l'année précédente et ayant reçu un traitement
- exclusion : prothèse du genou en place ou prévue, risque lié à l'administration d'un AINS.

## Protocole d'étude

- 2 volets : une RCT d'équivalence et une étude selon la préférence du patient, en protocole ouvert
- RCT : 282 sujets de 63 ans d'âge moyen, 138 sous AINS local et 144 sous AINS oral
- étude de préférence : 303 sujets de 65 ans d'âge moyen, 224 sous AINS topique et 79 sous AINS oral
- prescription d'un AINS, de préférence de l'ibuprofène, ou achat de « médicament de comptoir » (OTC) par le patient
- enregistrement des **Defined Daily Doses** pour l'ibuprofène, d'autres AINS ou analgésiques, et des médicaments pour la dyspepsie, le système respiratoire ou cardiovasculaire
- évaluation en aveugle
- analyse en intention de traiter.

## Mesure des résultats

- critère de jugement primaire : score Western Ontario and McMaster Universities **WOMAC** VA 3.1 questionnaire (douleur, ankylose, capacités fonctionnelles et évaluation globale) à 12 mois

- critères secondaires : degré de douleur chronique (douleur générale et handicap dans les 6 derniers mois) ; qualité de vie au SF-36v2 (4 semaines précédentes)
- effets indésirables majeurs (hospitalisation non prévue, décès) et mineurs
- suivi par questionnaires (envoi postal) à 3, 6, 12 et 24 mois et évaluation par une infirmière (avec prise de sang) à 12 et 24 mois.

## Résultats

- taux de réponse aux questionnaires : 83% à 12 mois ; 55% à 24 mois
- peu de modification du score WOMAC dans les 2 groupes, dans les 2 études
- pas de différence au score WOMAC global entre les groupes traitement oral ou local, dans les 2 études pour les différentes évaluations dans le temps
- composante douleur du WOMAC : résultat en faveur du traitement oral à 24 mois dans la RCT (à la limite de la signification statistique, sur un nombre faible de sujets)
- critères secondaires : pas de différence significative sauf pour le handicap lié à la douleur, moindre sous traitement oral à certains termes mais pas à 12 mois
- effets indésirables sévères : pas de différence
- effets indésirables mineurs : moins d'effets indésirables respiratoires en cas de traitement topique : -9% (IC à 95% de -17% à -2%) ; augmentation de la créatininémie pour le traitement oral, diminution sous traitement topique
- 11% d'arrêts du traitement oral pour effets indésirables dans la RCT.

## Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que la prescription d'AINS oraux ou locaux a un effet équivalent sur la gonalgie après un an, avec plus d'effets indésirables mineurs sous AINS oral. Les AINS locaux peuvent représenter une alternative utile aux AINS oraux.

**Financement** : NHS Health Technology Assessment Programme.

**Conflits d'intérêt** : le premier auteur a reçu un dédommagement comme orateur pour la firme Pfizer (productrice du célécoxib).

1. Moore RA, Tramèr MR, Carroll D, et al. Quantitative systematic review of topically applied non-steroidal anti-inflammatory drugs. *BMJ* 1998;316:333-4.
2. Lin J, Zhang W, Jones A, Doherty M. Efficacy of topical non-steroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of osteoarthritis: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2004;329:324-9.
3. Chevalier P. AINS topiques dans l'arthrose. *MinervaF* 2005;5(5):78-80.
4. Bjordal JM, Ljunggren AE, Klovning A, Slørdal L. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, including cyclo-oxygenase-2 inhibitors, in osteoarthritic knee pain: meta-analysis of randomised placebo controlled trials. *BMJ* 2004;329:1317-22.

5. Chevalier P. Efficacité des AINS dans l'arthrose du genou. *MinervaF* 2005;4(8):128-30.
6. Jordan KM, Arden NK, Doherty M, et al; Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials ESCISIT. EULAR Recommendations 2003: an evidence based approach to the management of knee osteoarthritis: Report of a Task Force of the Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutic Trials (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2003;62:1145-55.

## Considérations sur la méthodologie

Cette publication concerne à la fois une RCT d'équivalence en protocole ouvert et une étude de préférence. Elle est aussi riche en renseignements sur les attentes des patients et les résultats qui y sont liés quand le traitement correspond à leur attente, que perturbante au niveau de l'interprétation des résultats d'ensemble.

La population de l'étude est fort sélectionnée : personnes ayant déjà reçu un traitement local ou oral pour arthrose ou gonalgie et ayant donc déjà leur expérience personnelle de résultat avec ce traitement. Les caractéristiques des patients sont semblables dans les différents groupes d'études, e.a. avec une absence de différence notable entre les 2 groupes randomisés. Dans l'étude avec choix préférentiel, il y a cependant davantage de personnes plus âgées et de classe sociale inférieure qui choisissent un AINS local plutôt qu'un AINS oral. Davantage de sujets choisissant un traitement oral avaient aussi déjà utilisé un traitement oral et moins souvent un traitement local que dans l'autre groupe. Deux personnes sur 3 choisissent l'étude de préférence plutôt qu'une RCT ; ce dernier rapport aurait sans doute été plus élevé si les auteurs n'avaient pas supprimé cette possibilité de choix dans plusieurs centres pour avoir quand même un recrutement suffisant dans la RCT. Dans l'étude de préférence, 3 personnes sur 4 choisissent un AINS local. L'évaluation des prescriptions reçues montre des prescriptions d'AINS oral chez 37% des personnes sous AINS local dans la RCT et chez 26% de celles sous AINS local dans l'étude de préférence, ce qui biaise les résultats. L'auto-évaluation du traitement demandée dans cette étude a sans doute été influencée par le choix initial du patient, surtout dans l'étude de préférence. L'observance des médicaments prescrits et le recours à des médicaments non prescrits (de comptoir par exemple) ne sont pas pris en compte. Les auteurs annoncent dans leur protocole l'enregistrement de la prise d'autres médicaments mais ils ne donnent aucun chiffre, par exemple pour la prise concomitante d'inhibiteurs de la pompe à protons qui peut fausser l'évaluation des effets indésirables.

## Interprétation des résultats

Les personnes incluses sont relativement jeunes pour la pathologie étudiée, probablement en raison du critère d'exclusion de toute personne à risque pour les AINS, entre autres les personnes ayant déjà eu des effets indésirables avec un AINS. La population incluse est donc à faible risque pour les AINS alors que l'intérêt relatif des AINS locaux

versus AINS oraux aurait dû être plutôt étudié dans une population à risque. Quant à l'interprétation de la différence observée pour la créatininémie, en faveur du traitement local, celle-ci doit rester réservée : cette différence peut être liée au hasard des multiples comparaisons, comme le mentionnent les auteurs. Les croyances, les préoccupations et les attentes du patient ont une importance déterminante sur les résultats enregistrés. Les sujets pouvant choisir leur traitement et présentant une douleur plus sévère ou étendue choisissent un traitement oral plutôt que local. Dans la RCT, davantage de personnes sous AINS local changent de traitement en raison d'une sédation inadéquate de la douleur et davantage de personnes changent de traitement sous traitement oral en raison d'effets indésirables, phénomènes non observés dans l'étude de préférence.

En résumé, quand un patient, non à risque avec les AINS, choisit, avec la collaboration de son médecin, le traitement qui lui convient a priori, il en est plus satisfait.

## Mise en perspective des résultats

Une précédente méta-analyse<sup>2</sup>, analysée dans Minerva<sup>3</sup> avait montré une efficacité des AINS topiques supérieure à celle d'un placebo pendant les deux premières semaines de traitement, mais non à 4 semaines, en cas d'arthrose. Cette étude-ci ne montre pas de résultat favorable pour les AINS topiques à 1 an, versus évaluation initiale, pour le score WOMAC global moyen. Une autre méta-analyse<sup>4</sup>, également analysée dans Minerva<sup>5</sup> montrait l'absence d'une ampleur d'efficacité cliniquement significative des AINS (sélectifs comme non sélectifs) pour traiter la gonarthrose symptomatique.

Cette étude-ci ne montre pas de résultat favorable pour les AINS oraux (ni locaux) à 1 an, versus évaluation initiale, pour le score WOMAC global moyen. Quelques bénéfices pour des critères secondaires, lors d'évaluations intermédiaires ou plus tardives (mais avec un manque de puissance) demandent confirmation. Le bénéfice semble donc faible et doit inciter à rechercher et prescrire le traitement présentant le moins d'effets indésirables. Un choix de traitement en fonction des croyances, des préoccupations, des attentes du patient non à risque de complications avec les AINS oraux peut être proposé, en cas d'échec du paracétamol qui reste le traitement de première intention parce que moins à risque d'effets indésirables<sup>6</sup>.

## Conclusion de Minerva

Cette étude aux nombreuses limites méthodologiques montre, pour une population sélectionnée de patients présentant une gonalgie et non à risque de complications sous AINS, l'absence de différence d'efficacité entre un traitement oral et un traitement local par AINS. Elle montre aussi l'absence de bénéfice pour le résultat de la moyenne du score WOMAC (douleur, ankylose, capacités fonctionnelles et évaluation globale) pour les deux traitements au terme d'un an, par rapport aux données initiales.