

Analyse

G. Hans

Référence

Hollingshead J, Dühmke RM, Cornblath DR. Tramadol for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, Issue 3.

Contexte

- douleur neuropathique : symptôme fréquent difficile à traiter
- multiples affections neurologiques périphériques causales¹.

Méthodologie

Synthèse méthodique et méta-analyse

Sources consultées

- Cochrane Neuromuscular Disease Group Trials Register, MEDLINE, EMBASE, LILACS (jusqu'en juin 2005)
- listes de références des publications.

Etudes sélectionnées

- études randomisées et quasi-randomisées incluant des patients avec douleur neuropathique
- tramadol versus placebo, autre analgésique ou absence de traitement
- six études incluses.

Population étudiée

- 21 à 131 participants par étude
- neuropathie post-herpétique (2 études), polyneuropathie diabétique (2 études), douleur cancéreuse (1 étude), polyneuropathie non spécifiée (1 étude).

Mesure des résultats

- critère primaire : diminution de la douleur $\geq 50\%$
- critère secondaire : diminution de l'allodynie $\geq 50\%$ après au moins 2 semaines et survenue d'effet indésirable entraînant une sortie d'étude, fatal, à pronostic vital ou motivant une hospitalisation.

Résultats

Tramadol versus placebo

- aucune des 4 études versus placebo ne reprend le critère diminution de la douleur $\geq 50\%$ comme critère primaire

- calcul possible pour 3 études et seuil de 40% choisi pour la 4^{ème}
- bénéfice relatif sommé pour le tramadol : 1,8 (IC à 95% 1,4 à 2,3) ; NST 3,8 (2,8 à 6,3).

Tramadol versus clomipramine

- 1 étude non en aveugle : 21 patients ; taux de sorties d'étude de 40%
- pas de différence d'efficacité significative.

Tramadol versus morphine

- 1 étude ; 40 patients avec syndrome douloureux nociceptif ou neuropathique
- supériorité en efficacité de la morphine versus tramadol durant la première semaine, disparaissant pendant les 4 semaines suivantes.

Effets indésirables

- dans les groupes tramadol de toutes les études, sorties plus fréquentes (9 à 41%) motivées par des effets indésirables
- pas de mention d'effet indésirable fatal, à pronostic vital ou motivant une hospitalisation.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que le tramadol constitue un traitement efficace de la douleur neuropathique.

Financement : non mentionné

Conflits d'intérêt : un des auteurs est lui-même co-auteur de deux études incluses et consultant pour une firme commercialisant du tramadol (Ortho-McNeil).

1. Holden JE, Pizzi JA. The challenge of chronic pain. *Adv Drug Deliv Rev* 2003;55:935-48.
2. Iannetti CD, Zambreanu L, Wise RC, et al. Pharmacological modulation of pain-related brain activity during normal and central sensitization states in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:18195-200.
3. Finnerup NB, Jensen TS. Mechanisms of disease: mechanism-based classification of neuropathic pain - a critical analysis. *Nat Clin Pract Neurol* 2006;2:107-15.
4. Desmeules JA, Piquet V, Collart L, Dayer P. Contribution of monoaminergic modulation to the analgesic effect of tramadol. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:7-12.
5. Moore RA, McQuay HJ. Single-patient data meta-analysis of 3453 post-operative patients: oral tramadol versus placebo, codeine and combination analgesics. *Pain* 1997;69:287-94.
6. Petrone D, Kamin M, Olson W. Slowing the titration rate of tramadol HCl reduces the incidence of discontinuation due to nausea and/or vomiting: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther* 1999;24:115-23.
7. Desmeules JA. The tramadol option. *Eur J Pain* 2000;4 Suppl A:15-21.
8. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004;43:879-923.
9. Toxicomanie au tramadol. *Rev Prescr* 2004;254:669.
10. Epstein DH, Preston KL, Jasinski DR. Abuse liability, behavioral pharmacology, and physical dependence potential of opioids in humans and laboratory animals: lessons from tramadol. *Biol Psychol* 2006;73:90-9.
11. Kabel JS, van Puijbroeck EP. Bijwerkingen van tramadol: 12 jaar ervaring in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 2005;149:754-7.

Considérations sur la méthodologie

Malgré un bon protocole d'étude, cette méta-analyse présente des limites. Les critères d'inclusion sont mal précisés, ce qui entraîne la sélection d'études incluant des populations hétérogènes avec des syndromes neuropathiques douloureux divers. L'étude évaluant l'efficacité du tramadol versus morphine chez des patients cancéreux ne spécifie pas s'il s'agit d'une douleur neuropathique ou plutôt nociceptive (par lésion tissulaire). Heureusement, les auteurs se limitent à des études concernant les syndromes neuropathiques douloureux périphériques. Nous ne pouvons donc rien en conclure pour les syndromes douloureux neuropathiques centraux (tels accident vasculaire cérébral ou sclérose multiple)². Toutes les études incluses montrent, en outre des limites méthodologiques : nombre restreint de patients, taux important de sorties d'étude, insu non évident, utilisation d'échelles de la douleur différentes (sans justification du choix d'un instrument précis). Tout ceci rend les résultats de cette méta-analyse peu cohérents. Les études cliniques ne nous livrent aucun détail quant à la sévérité et à la durée des syndromes douloureux neuropathiques.

Pertinence des résultats

Le traitement de la douleur neuropathique reste particulièrement complexe. Une approche thérapeutique basée sur le mécanisme a été récemment élaborée afin d'optimiser les possibilités thérapeutiques : elle associe de manière progressive les analgésiques à des « adjuvants »

tels qu'antidépresseurs (tricycliques) ou antiépileptiques³. Dans cette optique, l'activité duale du tramadol pourrait, théoriquement, être intéressante⁴. La présente méta-analyse, en se limitant au tramadol en monothérapie, ne peut nous apporter d'élément permettant d'évaluer le tramadol dans de telles stratégies.

Des études comparatives dans les syndromes douloureux ont montré que l'efficacité analgésique du tramadol est équivalente à celle d'une faible dose de morphine mais supérieure à celle de la codéine⁵. Nous ne possédons malheureusement que des connaissances insuffisantes quant à l'efficacité du tramadol dans des syndromes neuropathiques douloureux spécifiques tels que la polyneuropathie diabétique ou la névralgie post-herpétique.

Effets indésirables

Le mécanisme d'action multifactoriel du tramadol contribue à son activité analgésique spécifique, mais est, simultanément, responsable de plusieurs effets indésirables. Son activité sérotoninergique peut, en effet, souvent provoquer des effets gastro-intestinaux, tels que nausées et vomissements⁶. Des effets indésirables neurologiques peuvent également apparaître, telle une épilepsie, lors d'utilisation de doses plus élevées ou lors d'associations avec d'autres médicaments à activité sérotoninergique. A doses thérapeutiques, le tramadol présente peu ou pas d'effets négatifs sur le système respiratoire, immunologique ou cardiovasculaire⁷ et peu de constipation^{7,8}. Une addiction et un comportement d'abus sont cependant décrits^{9,10}.

● Conclusion de Minerva

Cette méta-analyse montre que le tramadol est efficace dans le traitement d'une douleur neuropathique, uniquement par rapport à un placebo et sans comparaison avec d'autres analgésiques. La qualité méthodologique des études est faible ainsi que le nombre de patients qui y sont inclus. Le tramadol présente des effets indésirables importants ainsi que des interactions médicamenteuses¹¹. Nous devons donc en conclure que la place du tramadol dans les différentes formes de douleur neuropathique est insuffisamment établie. Les antiépileptiques et les antidépresseurs (tricycliques) restent donc un premier choix.