

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 27 septembre 2016 à Poitiers
par **Mlle Adeline JASTRZAB**

**Efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique :
méta-analyse des essais cliniques randomisés versus placebo impur.**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT

Madame le Docteur Claire LAFAY

Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

Université de Poitiers

Faculté de Médecine et Pharmacie

ANNEE 2016

Thèse n°

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE

(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 27 septembre 2016 à Poitiers
par **Mlle Adeline JASTRZAB**

**Efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique :
méta-analyse des essais cliniques randomisés versus placebo impur.**

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA

Membres : Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT

Madame le Docteur Claire LAFAY

Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Rémy BOUSSAGEON



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie



Le Doyen,

Année universitaire 2015 - 2016

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- EUGENE Michel, physiologie (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion
- GUILLET Gérard, dermatologie
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (**en détachement**)
- KITZIS Alain, biologie cellulaire
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques (**surnombre jusqu'en 08/2018**)
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIENT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PAQUEREAU Joël, physiologie (**jusqu'au 31/10/2015**)
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- POURRAT Olivier, médecine interne (**surnombre jusqu'en 08/2016**)
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGAUD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (**surnombre jusqu'en 08/2017**)
- SILVAIN Christine, hépato-gastro-entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- GOMES DA CUNHA José

Professeurs associés de médecine générale

- BINDER Philippe
- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- ARCHAMBAULT Pierrick
- BOUSSAGEON Rémy
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- JORDAN Stephen, maître de langue étrangère
- SASU Elena, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- DORE Bertrand, urologie (08/2016)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOT Catherine, hématologie – transfusion
- BONToux Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GOMBERT Jacques, biochimie
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARQ Guy, radiologie et imagerie médicale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur José GOMES DA CUNHA,

Professeur des universités de Médecine Générale

Pour me faire l'honneur de présider cette thèse de médecine générale et pour votre disponibilité, je vous remercie. Veuillez accepter toute ma gratitude et mon profond respect.

A Madame le Professeur Marie-Christine PERAULT,

Professeur des universités en Pharmacologie Clinique, Praticien Hospitalier

Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger mon travail en tant que spécialiste en pharmacologie clinique. Recevez mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Madame le Docteur Claire LAFAY,

Maitre de conférences des universités en Pharmacologie Clinique, Praticien Hospitalier

Pour avoir accepté d'apporter vos compétences dans le jugement de ma thèse. Recevez mes sincères remerciements et mon profond respect.

A Monsieur le Docteur Rémy BOUSSGEON

Maitre de conférence associé en médecine générale

Pour avoir accepté de diriger ma thèse, pour la confiance que tu m'as accordée en me confiant ce sujet, pour ta disponibilité, ta méthodologie, pour m'avoir fait partager ton expérience et ton savoir sur le sujet. Reçois toute ma gratitude et mon admiration pour tes travaux réalisés.

A mes maitres de stages

Vous qui m'avez tellement apporté par votre expérience et votre savoir au cours de mon internat, que ce soit à l'hôpital ou en cabinet de médecine libérale. Je vous en remercie profondément.

A mes futurs associés

Merci de m'accueillir dans la maison médicale que vous avez créée après ces deux années de remplacements, c'est un plaisir pour moi d'intégrer votre association.

A ma famille :

A mes parents

Merci pour votre soutien et vos encouragements sans faille durant ces longues années, merci de m'avoir transmis le goût de l'apprentissage et la rigueur. Papa, tu as toujours été un modèle pour moi sur le plan professionnel.

Maman, tu m'as toujours portée à bout de bras dans les moments de doute tout au long de mes études et poussée à me dépasser. J'admire le courage et la tenacité dont tu as fait preuve pendant toutes ces années. Tu aurais tellement aimé être présente en ce jour, la vie en a décidé autrement, tu me manques.

A mes grands-parents

Merci pour votre soutien durant ces années, je vous aime.

A Leslie-Anne, ma petite sœur

Malgré la distance qui nous sépare, merci d'être là ! Saches que peu importe ce que tu feras dans ta vie professionnelle, sois heureuse et épanouie.

A François-Xavier

Tu représentes tellement pour moi... Merci pour ton soutien, ton amour et surtout ta patience.

A mes beaux-parents

Merci de m'avoir accueillie à bras ouvert, pour le soutien et l'attention que vous me portez, recevez toute mon affection.

A mes amis :

Marc, Bertrand, Anaïs, à toutes ces années d'externat passées à vos côtés, merci pour ces bons moments, c'est toujours un plaisir de vous retrouver ! Anaïs, merci pour ton soutien, tu es une personne extraordinaire.

Laurence, Marie, Violayne, quel plaisir de vous retrouver régulièrement pour nos soirées entre copines et nos échanges médicaux réguliers.

A toi Caroline, merci pour ta présence, ton écoute, ta bonne humeur. Tu es une véritable amie, ravie de te retrouver dans la région !

Table des matières

Glossaire des abréviations.....	1
Liste des tableaux et figures.....	2
I. Introduction	3
II. Matériel et méthode.....	5
1. Type d'études incluses dans la méta-analyse médicaments versus placebo impur	5
2. Patients inclus :	5
3. Critères de jugement	5
3.1. Critères de jugement principal	5
3.2. Critères de jugement secondaires	6
3.2.1. Evaluation du double-insu.....	6
3.2.2. Publication des traitements concomitants.....	6
4. Analyse statistique :	7
5. Evaluation du risque de biais selon le Risk Of Bias Tool de la Cochrane (ref HANDBOOK):.....	8
6. Analyse de sensibilité en fonction du risque de biais	9
III. Résultats.....	10
1. Critère de jugement principal :	10
1.1. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse	10
1.1.1. Critères dichotomiques.....	16
1.1.2. Critères continus.....	16
2. Evaluation du risque de biais : (détails Annexe 1)	16
3. Efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique versus placebo impur :	18
4. Critères de jugement secondaires :	23
4.1. Evaluation du double-insu	23
4.1.1. Caractéristiques des études rapportant le double-insu.....	23
4.1.2. Degré d'insu.....	23
4.2. Publication des traitements concomitants	24
IV. Discussion.....	24
1. Efficacité des traitements pharmacologique comparés au placebo impur	24
2. Evaluation du double-insu	25
3. Publication des traitements concomitants	26
V. Conclusion.....	29
Annexes.....	30
Références bibliographiques:	60
Résumé.....	80
Mots Clés.....	80
SERMENT	81

Glossaire des abréviations

ECRs : Essais contrôlés randomisés

CONSORT : Consolidated Standards of Reporting Trials

RR : Risque relatif

IC95 : Intervalle de confiance à 95%

ITT : Intention de traiter

PP : Per-protocole

BOCF : Baseline observation carried forward

LOCF : Last observation carried forward

VAS : Visual Analogic Scale

NPRS : Numeric Pain Rating Scale

NRS : Numeric Rating Scale

SD : Standard deviation

Liste des tableaux et figures

Figure 1 : Flow-Chart de la sélection d'ECRs	10
Tableau 1 : Caractéristiques des ECRs inclus dans la méta-analyse.....	11
Tableau 2 : Caractéristiques des études de la revue de la littérature non incluses dans la méta-analyse à cause des résultats non exploitables.....	15
Figure 2 : Graphique des risques de biais en pourcentage des 20 études incluses de la méta-analyse.....	16
Figure 3 : Résumé des risques de biais pour les études de la méta-analyse	17
Figure 4 : Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur – Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré »	18
Figure 5 : Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur – Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré »	19
Figure 6 : Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur – Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » : analyse de sensibilité en fonction des risques de biais des études incluses	20
Figure 7 : Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur – Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » : analyse de sensibilité en fonction des risques de biais des études incluses.....	21
Figure 8 : Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur - Soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « important »	22
Figure 9 : Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur - Soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « important »	22

I. Introduction

La douleur neuropathique est définie par l'Association internationale pour l'étude de la douleur comme une « douleur secondaire à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel ». Elle est consécutive à des lésions du système nerveux qui intéressent les systèmes nociceptifs eux-mêmes et témoignent donc d'une véritable pathologie de la nociception. Elle peut être périphérique (lésion d'un nerf, d'une racine, d'un ganglion sensitif, d'un plexus) ou centrale (lésion de la moelle épinière ou du cerveau). Elle intéresse 7 à 8% de la population générale¹. Les médecins généralistes sont en première ligne dans son diagnostic qui est avant tout clinique². Les études actuelles ont montré une efficacité des anti-dépresseurs (tricycliques, inhibiteurs de recapture sélectifs de la sérotonine et de la noradrénaline), des anti-épileptiques (gabapentine, prégabaline), du tramadol, des opiacés forts (morphine, oxycodone), des emplâtres de lidocaïne dans le traitement de la douleur neuropathique³.

Le Gold Standard pour l'évaluation d'un traitement est l'essai randomisé en double-insu contre placebo. La majorité des études menées chez les patients souffrant de douleur neuropathique publient des résultats en faveur des médicaments en comparaison du placebo^{4, 5, 6}. Le double-insu permet de maintenir la comparabilité des deux groupes tout le long de l'étude, en éliminant théoriquement les biais de suggestion, liés au fait de savoir quel patient reçoit le « vrai » traitement, ainsi que les biais d'évaluation auprès des investigateurs. En son absence l'effet du médicament testé est augmenté de 13 à 68% (soit en moyenne de 34%)^{7, 8, 9, 10, 11}, 68% en ce qui concerne les traitements contre la douleur neuropathique¹².

Le double-insu est obtenu dans les essais thérapeutiques en utilisant des placebos, comprimés identiques au niveau de l'aspect et du goût, les investigateurs et les patients ne connaissant pas leur contenu. Néanmoins, il est reconnu que les patients et les médecins peuvent deviner la nature des traitements (médicaments ou placebo) par le biais de l'efficacité ressentie ou par le biais des effets indésirables du médicament. On parle alors de rupture de l'insu¹³. Le fait de deviner la nature du traitement peut provoquer chez les sujets un phénomène de suggestion qui peut augmenter l'effet placebo du médicament^{14, 15, 16}. Ce problème est particulièrement important dans les troubles sensibles à l'effet placebo, tels que la douleur¹⁶ ou la

dépression¹⁷. Par exemple, par leur effets anticholinergiques, les antidépresseurs entraînent une sensation de bouche sèche qui permet aux patients de savoir qu'ils prennent le médicament^{14, 15, 16, 19}. Irving Kirsch¹⁵ décrit cet écueil dans les essais randomisés en double-insu : un médicament peut être efficace par un effet placebo « augmenté » à cause de ses effets indésirables perceptibles entraînant la rupture du double-insu. Afin de préserver le double-insu, des études utilisent des placebos impurs (molécules dépourvues d'effet thérapeutique reconnu sur la maladie étudiée et mimant les effets secondaires des médicaments). Cette hypothèse a été testée pour les antidépresseurs dans leur globalité par Moncrieff et al.¹⁹ : la différence entre les molécules et les placebos impurs était relativement faible comparé aux résultats contre placebo pur avec une amplitude de l'effet de 0,39 IC95% (0,24-0,54).

Il est important de vérifier que le double-insu ait été évalué, même si cela n'a pas été rendu obligatoire par le CONSORT 2010²⁰. Un grand nombre d'études ont montré une rupture du double-insu, lorsque celui-ci est évalué^{21, 22}. Il n'y a pas de consensus méthodologique sur la manière de l'évaluer. Les études ayant réalisé cette évaluation ont utilisé un questionnaire remis aux investigateurs et aux patients leur demandant de deviner quel traitement avait été alloué lors des différentes périodes de l'essai.

D'autre part, les traitements concomitants pris au cours de l'essai peuvent également influencer sur les résultats d'efficacité du traitement étudié. Une prise de traitements concomitants égale entre les deux groupes permet de garder deux groupes comparables tout au long de l'étude. Si ce n'est pas le cas, il sera impossible de déterminer si la différence en fin d'essai est due à l'efficacité du médicament ou si elle provient de la différence entre les traitements concomitants. La publication des traitements concomitants permet de vérifier l'absence de biais concernant la prise en charge, le suivi et l'évaluation²³.

Les effets indésirables, la rupture du double insu, la prise de traitements concomitants et l'effet placebo augmenté entraînent probablement dans certains essais une extrapolation des résultats en faveur du principe actif. On peut supposer l'essai randomisé en double-insu moins fiable dans les troubles sensibles à l'effet placebo comme la douleur, du fait de l'attente du patient.

L'objectif principal de ce travail est d'étudier l'efficacité des traitements utilisés

pour soulager la douleur neuropathique lorsqu'ils sont comparés à des placebos impurs de la même manière que Moncrieff et al¹⁹.

Les deux objectifs secondaires sont de déterminer, dans les essais thérapeutiques de la douleur neuropathique, la proportion d'essais ayant rapporté l'évaluation du double-insu; ainsi que la proportion d'essais ayant publié la prise de traitements concomitants.

II. Matériel et méthode

La sélection des études se base sur la méta-analyse de Finnerup et al.²⁴ publiée dans le *Lancet Neurology* en janvier 2015. Elle reprend les essais contrôlés randomisés testant tous les traitements utilisés dans la douleur neuropathique, publiés depuis 1966 et non publiées avec des résultats valables soit 229 études, 198 étaient rapportées comme essais contrôlés randomisés et référencés (dont 178 contre placebo), les autres essais n'étant pas exploitables pour notre travail ou non référencés.

1. *Type d'études incluses dans la méta-analyse médicaments versus placebo impur*

Parmi les 178 ECRs, ont été sélectionnés uniquement les ECRs utilisant un placebo impur comme comparateur.

2. *Patients inclus :*

Les participants inclus pouvaient être de tout âge et de tout sexe à condition qu'ils aient été diagnostiqués porteurs d'une douleur neuropathique quel que soit le type.

3. *Critères de jugement*

3.1. Critères de jugement principal

Le critère de jugement principal était le soulagement de la douleur. Les résultats retenus dans chaque étude ont été les suivants :

- Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » lorsque des échelles catégoriques de mots étaient utilisées (en 6 points :

complètement soulagée, important, modérément, légèrement, non soulagée, pire).

- Soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « important » lorsque des échelles de mots étaient utilisées.

3.2. Critères de jugement secondaires

Deux critères de jugement secondaires ont été pris en compte sur l'ensemble des 198 essais référencés testant les traitements contre la douleur neuropathique inclus dans la méta-analyse Finnerup 2015²⁴. En premier lieu, l'évaluation du double-insu auprès des patients ou des investigateurs ou les deux : le but a été d'évaluer la proportion d'essais évaluant la réussite du double-insu, étant donnée l'importance de ce dernier dans les essais médicamenteux. En deuxième lieu, la publication de la prise de traitements concomitants.

Pour cela, ont été pris en compte 197 des 198 études de la méta-analyse Finnerup 2015, Österberg 2005 (thèse suédoise) n'ayant pu être retrouvée.

3.2.1. Evaluation du double-insu

Il a été pris en compte tous les articles dans lesquelles la méthode décrivait la remise d'un questionnaire (aux patients, aux investigateurs ou les 2), demandant de deviner quel traitement avait été alloué dans chaque période de l'essai.

3.2.2. Publication des traitements concomitants

La liste des traitements utilisés considérés comme efficaces contre la douleur neuropathique est celle des traitements testés dans l'étude Finnerup 2015 incluant les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et tous les autres antidépresseurs, la prégabaline, la gabapentine et autres antiépileptiques, le tramadol, les opioïdes, les cannabinoïdes, la lidocaïne patch 5%, la capsaïcine haute concentration patch et crème, la toxine botulique, les antagonistes des récepteurs NMDA (N-méthyl D-aspartate), la mexilétine et tous les traitements topiques.

Les articles ont été classés en trois catégories :

- publiant les traitements concomitants (notés « oui » dans le tableau

annexe) : si était publiée l'utilisation au cours de l'étude des traitements habituels utilisés contre la douleur neuropathique. Si étaient également publiés les traitements de secours autorisés en cas de douleur non ou mal soulagée (le plus souvent paracétamol, acétaminophène, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) parfois quelques traitements opioïdes). Ces traitement devaient être définis dans la méthode et publiés dans les résultats idéalement sous forme de tableau ou dans le texte sur le nombre ou la proportion de patient ayant pris ces traitements au début et à la fin de l'étude dans chaque groupe et/ou retentissement du traitement concomitant sur l'évaluation de la douleur étudiée. Les résultats devaient être inclus dans les statistiques avec publication des chiffres ou au moins une phrase de conclusion sur le caractère significatif ou non de la prise de traitement concomitant.

- ne publiant pas les traitements concomitants (marqué « non » dans le tableau annexe) : aucune donnée publiée dans les résultats.
- imprécis : étaient considérés comme imprécises les études ne donnant les résultats sur les traitements concomitants que pour les traitements habituels ou les traitements de secours en omettant l'une des 2 catégories (résultats partiels), les études donnant un résultat global pour l'ensemble des sujets sans distinction des groupes étudiés.

4. Analyse statistique :

Les informations concernant le soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » et d'au moins 50% ou « important » ont été relevées dans chaque article et entrées dans le logiciel Cochrane : Review Manager (RevMan 5.3). Pour des raisons statistiques (en suivant le Handbook Cochrane²⁵ et la méta-analyse Moore 2014²⁶), l'analyse statistique a été menée de la manière suivante : sur les études en cross-over, testant plusieurs molécules, seuls les résultats concernant la molécule ayant démontré son efficacité dans la douleur neuropathique ont été pris en compte. Soit en premier lieu les antiépileptiques, en second lieu les antidépresseurs tricycliques, en troisième lieu les opiacés. Seuls les critères dichotomiques ont été retenus pour calculer le risque relatif (RR) avec un intervalle de confiance (IC) à 95% en utilisant un modèle à effet aléatoire car une hétérogénéité était d'emblée

suspectée.

L'analyse a été menée sur la globalité des résultats des essais.

5. *Evaluation du risque de biais selon le Risk Of Bias Tool de la Cochrane (ref HANDBOOK):*

5.1. Randomisation (vérifiant le biais de sélection) :

La méthode utilisée pour générer un ordre aléatoire a été évaluée : de bas risque si la méthode utilisait un processus réellement aléatoire comme des tables de nombres aléatoires ou générateur de nombres aléatoires informatique, imprécise s'il était stipulé une randomisation mais sans méthode décrite clairement, de haut risque s'il n'y avait pas de randomisation.

5.2. Allocation dissimulée (vérifiant le biais de sélection) :

Elle a été considérée de bas risque si elle était entreprise indépendamment et à l'aveugle des investigateurs (par téléphone, randomisation centrale, par des enveloppes opaques scellées numérotées consécutivement), imprécise si la méthode n'était pas décrite, de haut risque si elle n'était pas réalisée.

5.3. Double-insu (vérifiant le biais de détection) :

La méthode rendant possible le double-insu pour les participants et l'investigateur a été évaluée et considérée de bas risque si la méthode était clairement décrite (étude déclarée en double-insu, comprimés/traitements comme identiques en apparence goût et odeur), imprécise si l'étude était déclarée en double-insu sans méthode décrite, de haut risque si réalisée en simple insu ou ouvert.

5.4. Données de résultats incomplètes (vérifiant le biais d'attrition) :

En fonction de la manière de traiter les résultats incomplets les études ont été considérées de bas risque si l'analyse était en ITT utilisant la méthode BOCF, imprécise si la méthode LOCF était utilisée, ou si les perdus de vue étaient supérieurs à 10%, de haut risque si l'imputation n'était pas clairement mentionnée ou si uniquement les patients ayant complété l'étude étaient pris en compte dans l'analyse (PP).

5.5. Taille (nombre de participants, vérifiant le biais de confusion dû à la petite taille de l'échantillon) :

Les études ont été considérées de bas risque si le nombre de patient inclus par bras et analysé était supérieur à 200, imprécises si le nombre de patient inclus par bras et analysé était compris entre 50 et 200, de haut risque si le nombre de patients inclus par bras et analysé était inférieur à 50.

5.6. Durée de l'étude :

L'étude a été considérée de bas risque si la durée était supérieure ou égale à 7 semaines, imprécise si la durée était comprise entre 3 et 6 semaines, de haut risque si la durée était inférieure ou égale à 2 semaines.

6. Analyse de sensibilité en fonction du risque de biais

Une analyse de sensibilité en excluant les ECRs présentant au moins un risque de biais élevé a été réalisée.

Le biais de publication a été évalué par la méthode des funnels plots.

III. Résultats

Au total 23 études ont été retenues:

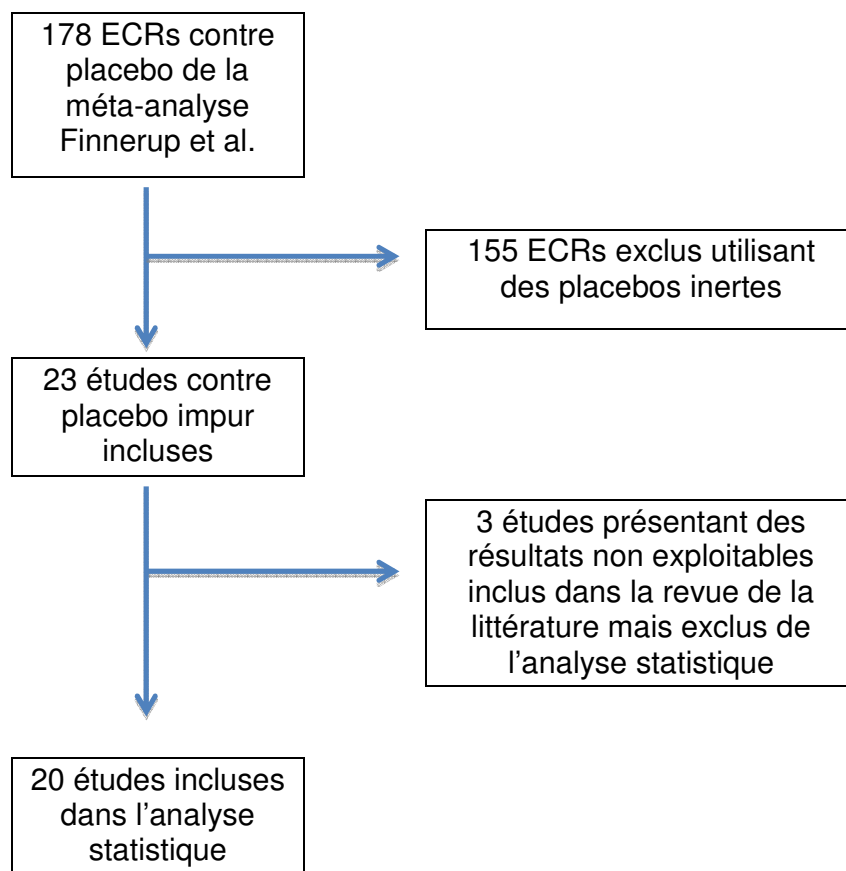


Figure 1 : Flow-Chart de la sélection d'ECRs

1. Critère de jugement principal :

1.1. Caractéristiques des études incluses dans la méta-analyse :

Les études incluses concernaient les douleurs sur lésion de la moelle épinière, la neuropathie diabétique, les névralgies post-herpétiques, la douleur post-amputation, la lombosciatique chronique, la polyneuropathie VIH, les polyneuropathies chroniques mixtes et la névralgie du trijumeau.

Les molécules testées étaient la gabapentine, le topiramate, l'amitriptyline, la desipramine, la nortriptyline, la fluoxétine, l'oxycodone, le dextrométorphan, la capsaïcine locale, l'extrait de noix de muscade local.

12 études ont été réalisées en cross-over, 10 en parallèle, 1 en simultané. Les caractéristiques de ces études sont reportées dans les tableaux ci-après :

Tableau 1 : Caractéristiques des ECRs inclus dans la méta-analyse

<u>Étude</u>	<u>Type de douleur</u>	<u>Médicament testé</u>	<u>Comparateur</u>	<u>Résultats</u>	<u>Nombre de patients randomisés</u>	<u>Design de l'étude</u>	<u>Durée du traitement</u>	<u>Niveau de douleur minimum</u>	<u>Méthode d'imputation</u>
Backonja 2008 ¹⁴⁷	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 8% (NGX-4010) local	Placebo impur (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaine 2-12): - Capsaïcine: 91/206 - Placebo : 69/196	402	Parallèle	12 semaines	EN: 3-9/10	ITT avec LOCF
Backonja 2010 ¹⁴⁸	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 8% (NGX-4010) Local	Placebo impur (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 33% (J8-28): - Capsaïcine: 14/26 - Placebo: 0/12	38	Parallèle	4 semaines	EN: 3-8/10	ITT
Clifford 2012 ¹⁴⁶	Polynéuropathie VIH	Capsaïcine 8% (NGX-4010) local	Placebo impur (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaines 2-12): - Capsaïcine: 144/332 - Placebo: 58/162	494	Parallèle	12 semaines	EN: 3-9/10	ITT avec LOCF
Gillon 2000 ¹⁷⁴	Névralgie de la face	Dextrometorphane 920 mg	Placebo impur (lorazépam 1,84 mg)	Soulagement au moins « modéré » de la douleur (30%): - Dextrometorphane: 6/19 - Placebo: 5/19	19	Cross-Over	6 semaines	Modéré	PP
Gillon 2005 ⁵⁶	Polynéuropathie diabétique névralgie post-herpétique	Gabapentine 3200 mg	Placebo impur (lorazépam 1,6 mg)	Soulagement de la douleur au moins « modéré »: - Gabapentine: 27/57 - Placebo 13/57	57	Cross-Over	5 semaines	Modérée	PP
Irving 2011 ¹⁴⁹	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 8% (NGX-4010) local	Placebo impur (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaine 2-12): - Capsaïcine: 99/214 - Placebo: 71/204 Soulagement de la douleur d'au moins 50% (semaine 2-12): - Capsaïcine: 64/214 - Placebo: 43/204	418	Parallèle	12 semaines	EN: 3-9/10	ITT avec LOCF

Khoromi 2005¹¹⁸	Lombosciatique chronique	Topiramate 400 mg	Placebo impur (diphenhydramine 50 mg)	Soulagement de la douleur au moins « modéré » (30%): -Topiramate: 15/42 - Placebo: 7/42 Soulagement au moins « important » de la douleur (50%): - Topiramate: 9/42 - Placebo: 1/42	42	Cross-Over	6 semaines	EN: 4/10	PP
Khoromi 2007⁴¹	Lombosciatique chronique	Nortriptyline 100 mg	Placebo impur (benztropine 0,25 mg)	Soulagement de la douleur au moins « modéré » (30%): - Nortriptyline: 12/55 - Placebo: 11/55	55	Cross-Over	9 semaines	EN: 4/10	PP
Kishore-Kumar 1990³⁷	Néuralgie post-herpétique	Desipramine 250 mg	Placebo impur (benztropine 1 mg)	Soulagement de la douleur au moins « modéré » (30%): - Desipramine: 12/26 - Placebo: 2/26 Soulagement au moins « important » de la douleur (50%): - Desipramine: 8/26 - Placebo 1/26	26	Cross-Over	6 semaines	non référencé	PP
Low 1995¹⁵⁶	Polynéuropathies chroniques mixtes des extrémités basses	Capsaïcine 0,075%	Placebo impur(méthyl nicotinate)	Soulagement éprouvé (non précisé si modéré): - Capsaïcine: 24/40 - Placebo: 27/40	40	simultané	8 semaines	non référencé	Non indiqué
Max 1987²⁹	Polynéuropathie diabétique	Amitriptyline 150 mg	Placebo impur (benztropine 1 mg)	Soulagement au moins « modéré » (30%): - Amitriptyline: 19/38 - Placebo: 1/38	38	Cross-Over	6 semaines	non référencé	PP
Max 1988³⁵	Néuralgie post-herpétique	Amitriptyline 65 mg	Placebo impur (lorazépam 6 mg)	Soulagement de la douleur au moins « modéré » (30%): - Amitriptyline: 13/62 - Lorazépam (placebo impur): 4/62 Soulagement de la douleur au moins "important" (50%): - Amitriptyline: 10/62 - Lorazépam (placebo impur): 2/62	62	Cross-Over	6 semaines	non référencé	PP

Max 1991 ³⁰	Polynéuropathie diabétique	Desipramine 250 mg	Placebo impur (benztropine 1 mg)	Soulagement au moins « modéré » de la douleur (30%): - Desipramine: 11/24 - Placebo: 2/24 Soulagement au moins « important » de la douleur (50%): - Desipramine: 4/24 - Placebo 2/24	24	Cross-Over	6 semaines	non référencé	PP
Max 1992 ⁵⁴	Polynéuropathie diabétique	Fluoxétine 40 mg	Placebo impur (benztropine 1,5 mg)	Soulagement au moins « modéré » de la douleur (30%): - Fluoxétine: 22/54 - Placebo: 19/54 Soulagement au moins « important » de la douleur (50%): - Fluoxétine: 15/54 - Placebo: 10/54	54	Cross-Over	6 semaines	modérée	PP
Motilal 2013 ¹⁸⁵	Neuropathie diabétique	Extraits de noix de muscade 14% (NEMM)	Méthyl-salicylate 6%/menthol 6%	Soulagement de la douleur d'au moins 33%: - NEMM: 18/37 - Placebo: 16/37	74	Parallèle	4 semaines	DN4 > 4	ITT avec LOCF
Rintala 2007 ²⁸	Lésions de la moelle épinière	Gabapentine 3600 mg	Placebo impur (diphényhydramine 75 mg)	Soulagement de la douleur d'au moins 30%: - Gabapentine : 12/38 - Placebo: 11/38	38	Cross-Over	9 semaines	EN: 5/10	PP
Sang 2002 ¹⁶⁹	Polynéuropathie diabétique	Dextrométorphan 400 mg	Placebo impur (lorazépam 1,8 mg)	Soulagement au moins « modéré » de la douleur (30%): - Dextrométorphan: 13/23 - Placebo: 7/23	23	Cross-Over	9 semaines	modérée	Complété au moins 1 semaine
	Néuralgie post-herpétique	Dextrométorphan 400 mg	Placebo impur (lorazépam 1,2 mg)	Soulagement au moins « modéré » de la douleur (30%): - Dextrométorphan: 5/22 - Placebo: 2/22	22	Cross-Over	9 semaines	modérée	Complété au moins 1 semaine
Simpson 2008 ¹⁴⁵	Polynéuropathie VIH	Capsaïcine 8% (NGX-4010)	Placebo impur (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaines 2-12): - Capsaïcine: 76/225 - Placebo: 15/82	307	Parallèle	12 semaines	modérée	ITT avec LOCF

Webster 2010¹⁵⁰	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 8% (NGX-4010)	Placebo actif (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaine 2-8): - Capsaïcine: 83/222 - Placebo actif: 22/77 Soulagement de la douleur d'au moins 50% (semaine 2-8): - Capsaïcine: 55/222 - Placebo actif: 8/77	299	Parallèle	12 semaines	EN: 3-9/10	ITT avec LOCF
Webster 2010. b¹⁵¹	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 8% (NGX-4010)	Placebo actif (capsaïcine 0,04%)	Soulagement de la douleur d'au moins 30% (semaine 2-12): - Capsaïcine: 50/102 - Placebo actif: 26/53 Soulagement de la douleur d'au moins 50% (semaine 2-12): - Capsaïcine: 40/102 - Placebo actif: 19/53	155	Parallèle	12 semaines	EN: 3-9/10	ITT avec LOCF

Tableau 2 : Caractéristiques des études de la revue de la littérature non incluses dans la méta-analyse à cause des résultats non exploitables

<u>Etude</u>	<u>Type de douleur</u>	<u>Médicament testé</u>	<u>Comparateur</u>	<u>Résultats</u>	<u>Nombre de patients randomisés</u>	<u>Design de l'étude</u>	<u>Durée du traitement</u>	<u>Niveau de douleur minimum</u>	<u>Méthode d'imputation</u>
Graff-Radford 2000 ³⁶	Néralgies post-herpétique	Amitriptyline 200 mg	Placebo impur (glycopyrrolate 3 mg)	VAS post-traitement: - Amitriptyline: 26,6 (SD: 16,77) - Amitriptyline-Fluphénazine: 35,41 (SD: 24,53) -Fluphénazine: 53,9 (SD: 27,79) -Placebo: 48,53 (SD: 24,99)	49	Parallèle	8 semaines	non référencé	Non clairement énoncé
Robinson 2004 ³⁹	Post-amputation douleur fantôme Post-amputation douleur résiduelle	Amitriptyline 125 mg	Placebo impur (benztropine)	NRS post-traitement: - Amitriptyline: 3,1 (SD: 2,2) - Placebo: 3,1 (SD: 2,9) NRS post-traitement: -Amitriptyline: 3,1 (SD: 2,2) - Placebo: 2,3 (SD: 2,0)	39	Parallèle	6 semaines	EN: 2/10	Non précisé
Watson 2003 ¹³⁴	Polynéuropathie diabétique	Oxycodone 80 mg	Placebo impur (benztropine 2 mg)	VAS post-traitement : - Oxycodone: 26,3 (SD: 24,7) - Placebo: 46,7 (SD: 26,9)	45	Cross-Over	4 semaines	modérée	PP mais prise en compte des résultats secondairement réalisés en ITT donnés par l'étude

1.1.1. Critères dichotomiques

Les critères dichotomiques pris en compte soit le soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » et le soulagement d'au moins 50% ou « important » étaient rapportés dans 20 des 23 études. Les 20 études rapportaient le soulagement d'au moins 30% ou « modéré », 8 études rapportaient le soulagement d'au moins 50% ou « important ».

1.1.2. Critères continus

Les critères continus considérés étaient les échelles numériques de la douleur : VAS moyenne post-traitement ; NPRS ou NRS moyenne post-traitement ; échelle de la douleur 0-10 moyenne sur l'étude ; échelle Gracely (0-20) post-traitement. Ils n'ont pas été utilisés, reflétant mal l'efficacité et complexes à utiliser pour une analyse statistique des études en cross-over. Seules 3 études rapportaient uniquement des critères continus et n'ont pas été inclus dans la méta-analyse (Tableau 2).

2. *Evaluation du risque de biais : (détails Annexe 1)*

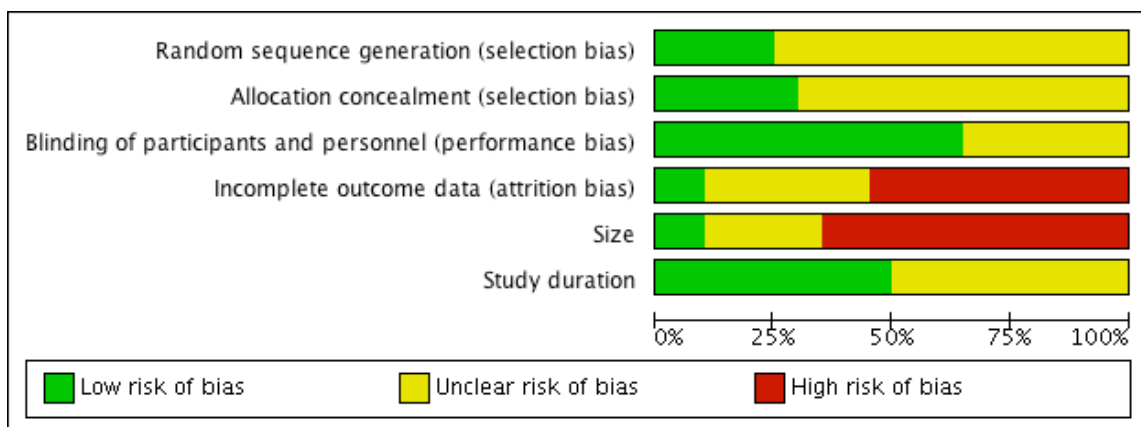


Figure 2 : Graphique des risques de biais en pourcentage des 20 études incluses de la méta-analyse

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Size	Study duration
Backonja 2008	?	+	+	?	+	+
Backonja 2010	?	?	+	+	-	?
Clifford 2012	?	?	?	?	?	+
Gilron 2000	?	?	+	-	-	?
Gilron 2005	+	+	+	-	-	?
Irving 2011	?	+	+	?	+	+
Khoromi 2005	?	+	?	-	-	?
Khoromi 2007	+	?	+	-	-	+
Kishore-Kumar 1990	?	?	?	-	-	?
Low 1995	?	?	+	+	-	+
Max 1987	?	?	+	-	-	?
Max 1988	?	?	?	-	?	?
Max 1991	?	?	?	-	-	?
Max 1992	?	?	?	-	-	?
Motilal 2013	+	+	+	?	-	?
Rintala 2007	+	+	+	-	-	+
Sang 2002	+	?	+	-	-	+
Simpson 2008	?	?	?	?	?	+
Webster 2010	?	?	+	?	?	+
Webster 2010 .b	?	?	+	?	?	+



: Bas risque
 : Haut risque
 : Imprécis

Figure 3 : Résumé des risques de biais pour les études de la méta-analyse

3. Efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique versus placebo impur :

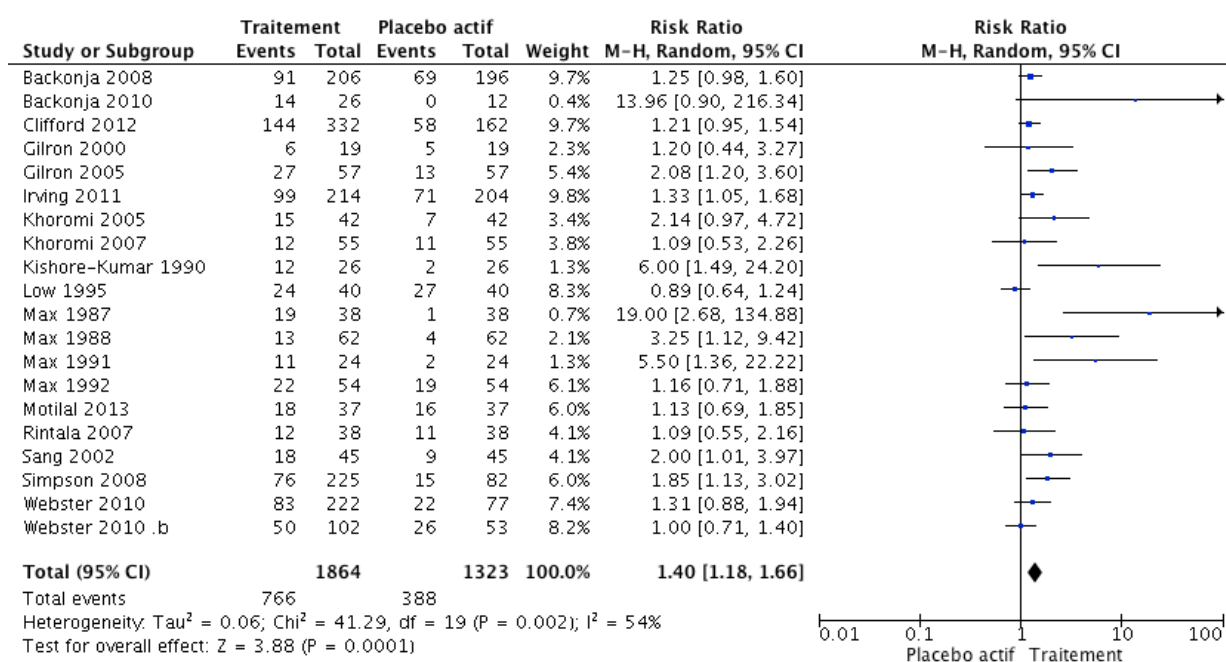
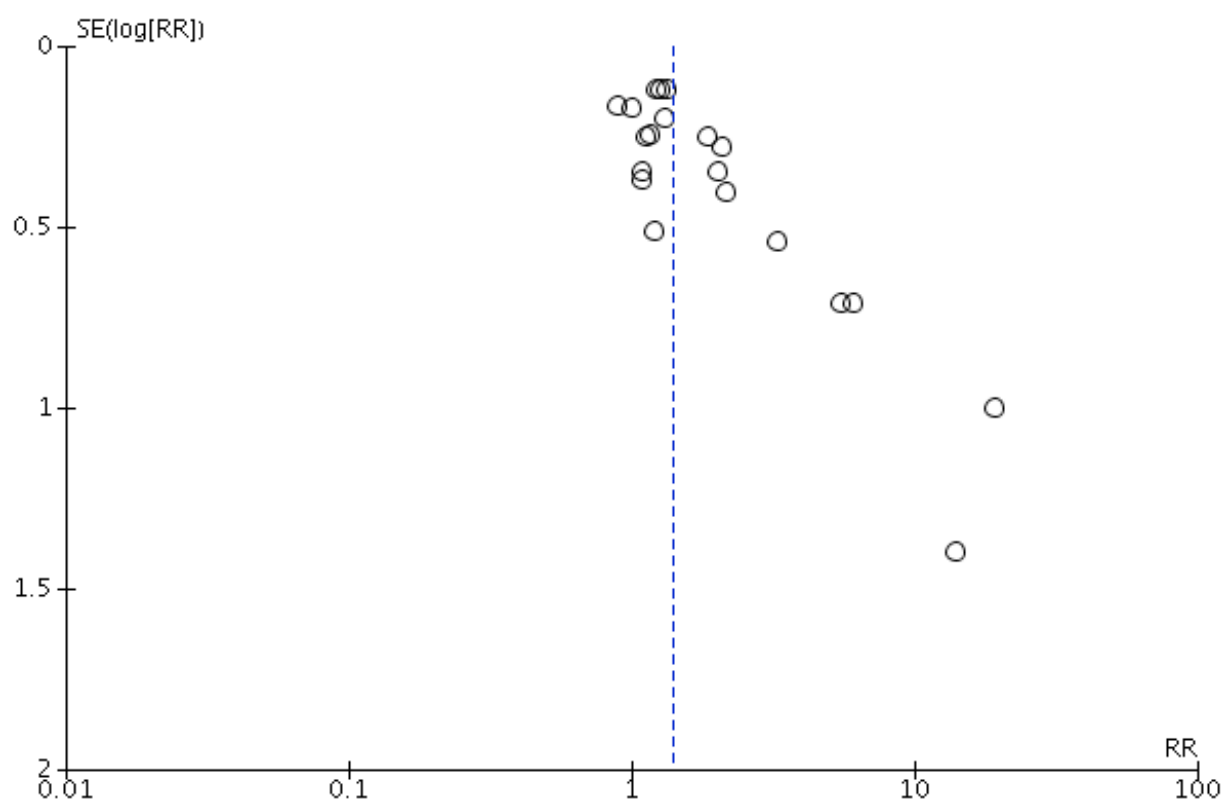


Figure 4 : Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur.

Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré »



**Figure 5 : Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur.
Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré »**

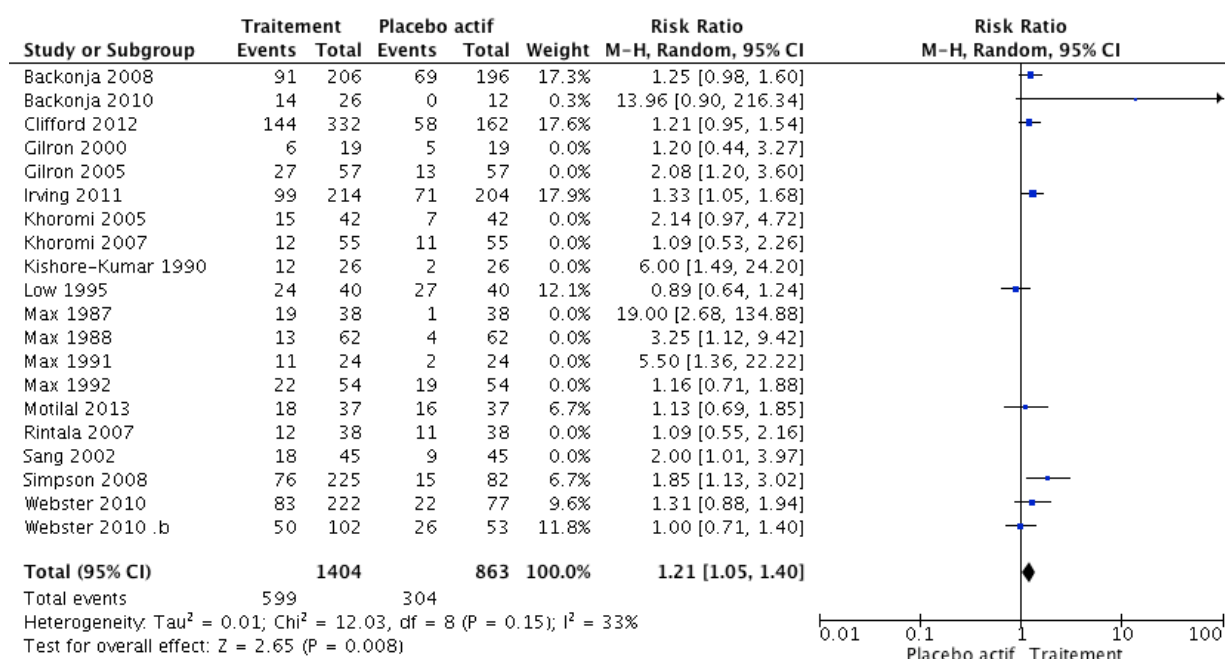
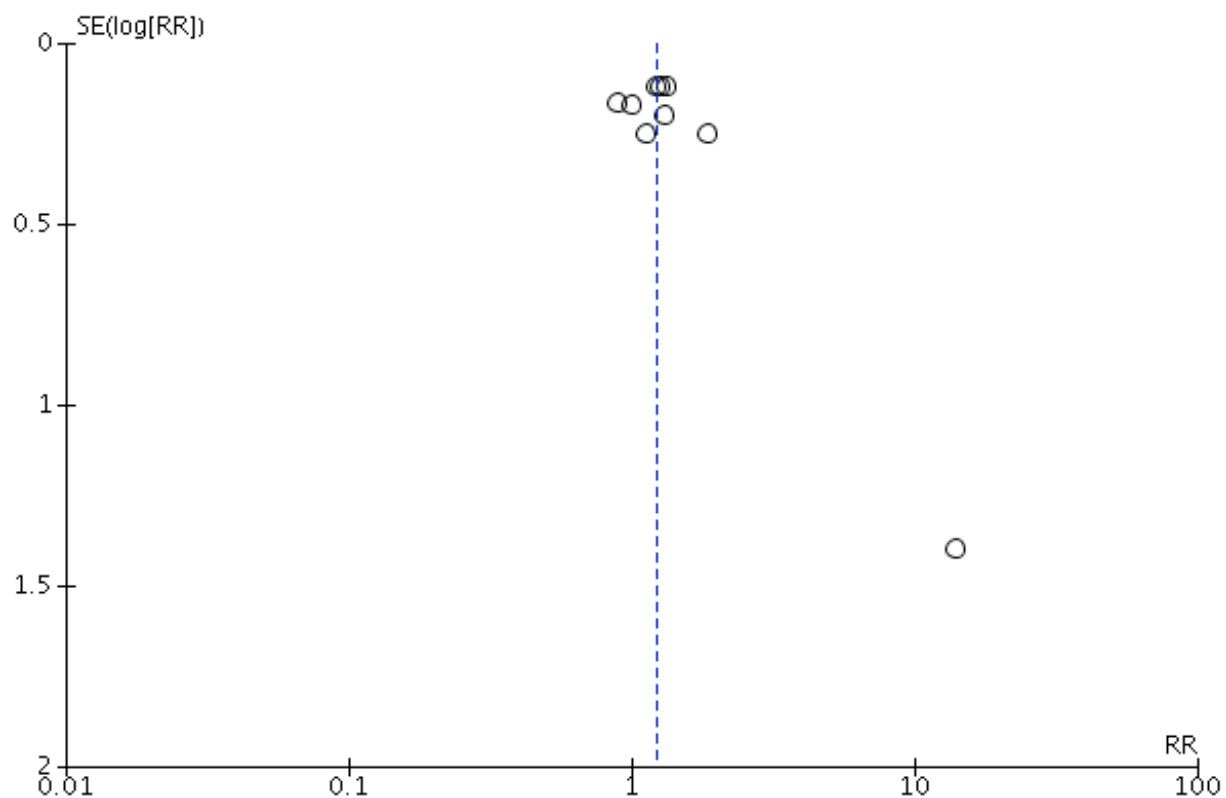


Figure 6 : Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur

Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » : analyse de sensibilité en fonction des risques de biais des études incluses



**Figure 7 : Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur
Soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « modéré » : analyse de
sensibilité en fonction des risques de biais des études incluses**

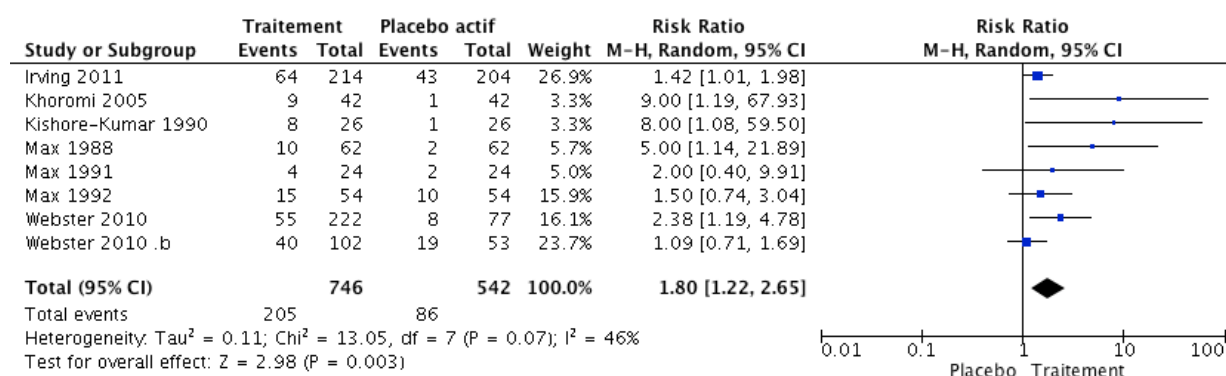


Figure 8: Forest plot comparaison : analyse globale traitement versus placebo impur
Soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « important »

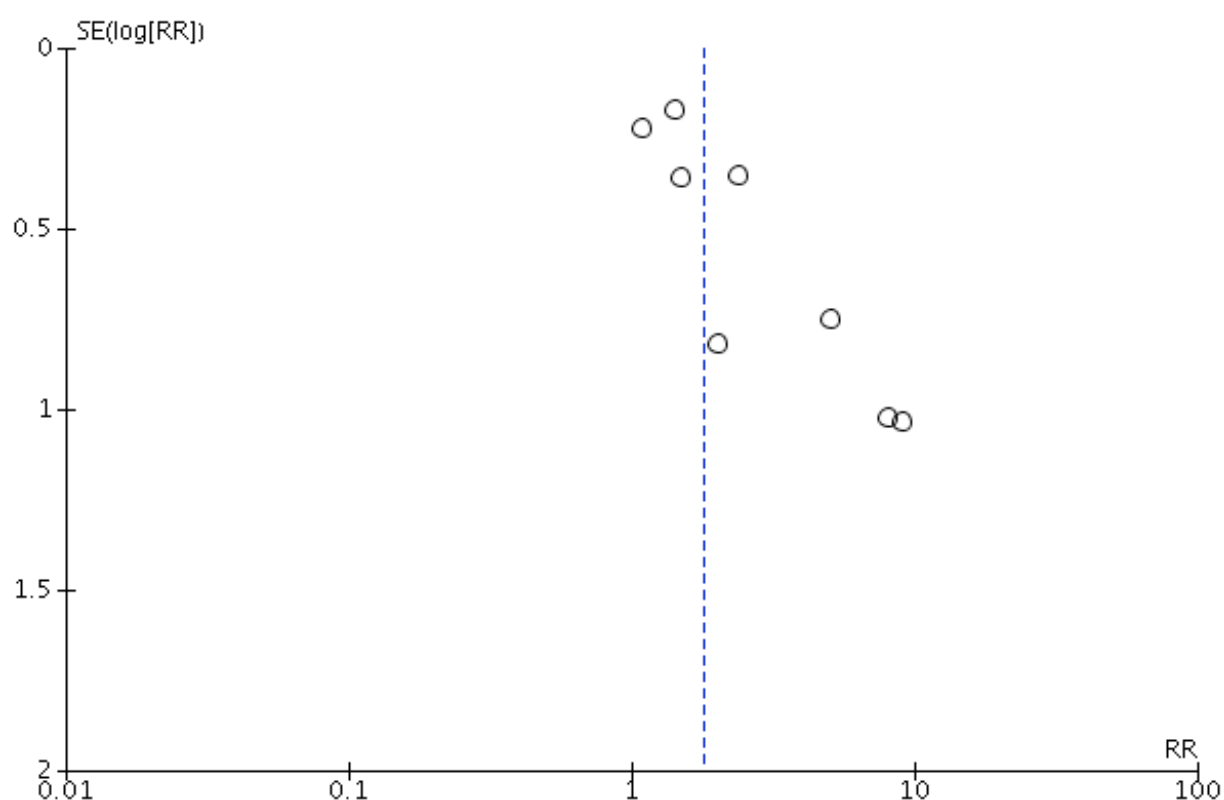


Figure 9: Funnel plot: analyse globale traitement versus placebo impur
Soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « important »

4. Critères de jugement secondaires :

Les caractéristiques de ces études sont reportées Annexe 2.

4.1. Evaluation du double-insu

Pour le critère secondaire d'évaluation du double-insu, sur les 196 essais (L'étude Galer 1999 a été exclue car menée en ouvert), 18 soit 9,2% ont testé sa réussite par un questionnaire.

4.1.1. Caractéristiques des études rapportant l'évaluation du double-insu

La majorité des études comportaient 2 bras (66,7%), la plupart employaient un design en cross-over (72,2%) contre placebo (83,3%), en double-insu pour la totalité et utilisant une analyse en ITT pour 61,1%.

La formulation du questionnaire d'évaluation différait selon les essais. Dans 1/3 des cas, les options de réponses étaient restrictives avec un choix forcé entre traitement actif et contrôle ; 27,8% des 18 études proposaient un choix alternatif autorisant « ne sait pas » ; tandis que 38,9% des études ne décrivaient pas leur questionnaire de manière précise.

Le questionnaire a été soumis dans 50% des cas aux participants et aux évaluateurs, 38,9% des cas uniquement aux participants et 11,1% des cas aux évaluateurs uniquement. 10 essais ont réalisé le questionnaire à la fin de l'étude, 3 au cours de l'étude (dont 2 l'ayant également réalisé à la fin), aucune précision n'a été donnée pour 7 essais.

Une analyse statistique des résultats a été conduite dans 8 études sur 18 (44,5%) avec un test de Chi 2 pour 3 d'entre elles. Pour les autres études, les résultats étaient donnés en pourcentage sans trace d'analyse statistique. Dans 4 essais (22,2%), les auteurs ont conclu à la réussite du double-insu, dans 4 essais les auteurs ont conclu à l'échec du double-insu, dans 10 essais aucune conclusion n'a été rapportée sur le succès ou l'échec de ce dernier, ou celle-ci était imprécise.

4.1.2. Degré d'insu

Le taux moyen de bonnes réponses était de 44% chez les patients (n=10) et

46,6% chez les évaluateurs (n= 8). Les patients et les évaluateurs répondaient majoritairement correctement dans le groupe placebo par rapport aux patients recevant le traitement, soit respectivement 55,1% (n=5) vs 35,6% (n=7) chez les participants et 64,4% (n=2) vs 42,5% (n=6) chez les évaluateurs. 3 études reportant les résultats globaux pour placebo et traitement actif sans distinction n'ont pu être exploitées, les études rapportant des résultats uniquement pour les traitements actifs ont été également exclues.

4.2. Publication des traitements concomitants

Pour le critère secondaire de publication des traitements concomitants, près de 60% des études ne publiaient pas ces résultats, 24,9% des études publiaient de manière précise les traitements concomitants pris au cours de l'étude, 15,2% donnaient une publication imprécise.

IV. Discussion

1. Efficacité des traitements pharmacologiques comparés au placebo impur

Pour le soulagement de la douleur d'au moins 30% ou « soulagement modéré », le RR est de 1,40 IC95% (1,18-1,66) et significatif ($p=0,0001$) (Figure 4). Cependant on retrouve une hétérogénéité significative qui a conduit à une analyse de sensibilité en répétant l'analyse sans les études à haut risque de biais sur le traitement des données manquantes. Sans ces essais, le RR est de 1,21 IC95% (1,05-1,40), $p=0,008$ (Figure 6). Le bénéfice des traitements par rapport au placebo impur persiste avec une hétérogénéité qui devient non significative. Et il peut donc être considéré comme robuste.

En revanche, il existe un biais de publication (Figures 5 et 7). Finnerup et al.²⁴ rapportent un biais de publication plus important dans les ECRs étudiant la Capsaïcine haute concentration avec une surestimation potentielle de l'efficacité. Or ces études représentent 7 ECRs inclus dans la méta-analyse sur 20 pour le soulagement d'au moins 30% ou modéré soit plus d'un tiers des études, 7 sur 9

ECRs dans l'analyse de sensibilité soit plus de 3/4. On peut supposer que le biais de publication peut provenir de ces études.

Pour le soulagement de la douleur d'au moins 50% ou « soulagement important » le RR est de 1,80 IC95% (1,22-2,65), $p= 0,003$ (Figure 8) avec une hétérogénéité également non significative. Ce qui vient confirmer les résultats précédents. Le biais de publication étant toujours présent avec 3 ECRs sur 8 concernant la Capsaïcine haute concentration (Figure 9).

Sous réserve du biais de publication mis en évidence, l'hypothèse selon laquelle l'efficacité des traitements de la douleur neuropathique serait due à une rupture de l'insu à cause des effets indésirables des médicaments et à des biais de suivi, d'évaluation, voire d'effet placebo augmenté est réfutée. Cette méta-analyse montre une efficacité de ces traitements supérieure au placebo impur.

Même si le nombre d'essais inclus est de 20 et totalise un nombre de 3187 patients, 11 présentaient un haut risque de biais, les analyse étant rarement réalisées en ITT ou avec un nombre de perdus de vue supérieur à 10% et la plupart du temps réalisées en PP. Nous avons essayé de limiter ce biais en incluant tous les essais en ITT, considérant les perdus de vue comme des échecs de traitement.

2. *Evaluation du double-insu*

Le taux d'évaluation du double-insu de 9% dans les essais contrôlés randomisés concernant les traitements pharmacologiques contre la douleur neuropathique est minoritaire. Une étude similaire²²³ avait été réalisée et retrouvait une proportion similaire d'évaluation du double-insu dans les essais contrôlé randomisés (8% d'évaluation sur 300 essais). Une autre étude²²⁴ réalisée sur les traitements psychiatriques de la schizophrénie et des troubles affectifs a montré que seuls 2,5% des essais rapportaient cette même évaluation. Cette dernière définissaient 3 critères principaux pour affirmer la bonne évaluation du double-insu: 1) description du questionnaire avec choix alternatif, 2) proportion des réponses correctes et incorrectes pour chaque groupe de traitement de l'étude, 3) réalisation d'une analyse statistique des résultats. Alors que 16,4% des essais inclus dans cette méta-analyse répondaient à ces critères, aucun essai de notre méta-analyse n'y répondait.

Le CONSORT 2010, n'a pas rendu obligatoire l'évaluation du double-insu auprès des participants et évaluateurs par un questionnaire. En effet, dans la mesure où il n'existe pas de consensus méthodologique sur la manière de l'évaluer, il remet en cause l'utilité de ces tests. Il considère indispensable la description complète de la réalisation du double-insu, si celle-ci est effectuée correctement, il n'y a pas lieu de vérifier un travail qui est déjà censé être effectué. Il admet cependant, que dans certains essais, malgré toutes les précautions prises pour éviter l'échec du double-insu, de par les effets secondaires de certains traitements il est inévitable que celui-ci soit levé. D'ailleurs, dans notre étude, les essais s'étant intéressés à la cause de la levée du double-insu rapportent majoritairement les effets secondaires et le soulagement de la douleur.

Les conditions d'évaluation du double-insu différaient d'un essai à l'autre tant sur le questionnaire, le moment de l'évaluation, les personnes soumises au questionnaire (participants ou évaluateurs). De plus, les résultats au moins présentés sous forme de pourcentage, s'ils sont inclus dans une analyse statistique, ne sont que rarement clairement interprétés en terme de succès ou d'échec de réalisation du double-insu. Le taux de bonnes réponses chez les participants et chez les évaluateurs montre une levée du double-insu plus importante dans le groupe placebo.

Une hypothèse peut être émise : le manque d'évaluation du double-insu pourrait-il résulter de la crainte d'affaiblir les résultats des essais si celui-ci s'avérait être un échec ? Le peu d'interprétation des résultats de cette évaluation montre probablement la complexité d'interprétation des données recueillies. En effet, l'espérance de recevoir un traitement actif peut améliorer l'efficacité perçue et au contraire l'amélioration clinique peut inciter les participants à croire qu'ils recevaient le traitement actif. En ce qui concerne les chiffres, aucun critère n'est actuellement défini. Par exemple l'étude Khoromi et al.⁴¹ considèrent qu'au delà de 25% de bonnes réponse le double aveugle est un échec, tandis que Gilron et al.⁸⁶, laissent entendre de manière imprécise un relatif succès du double-insu avec des taux de bonnes réponse compris entre 25 et 71%.

3. Publication des traitements concomitants

Le CONSORT 2010²²⁵ recommande la description de la similitude des

interventions dans chaque groupe dans le point 11b. Une prise de traitement concomitant similaire (sans différence statistiquement significative entre les deux groupes) permet de garder les groupes comparables tout au long de l'étude. Les traitements concomitants autorisés sont souvent les traitements habituels des patients (médicaments efficaces dans le traitement de la douleur neuropathique). Reporter tous les traitements concomitants pris au cours de l'étude permet d'éviter un possible facteur de biais de confusion : conclure à tort à l'efficacité du traitement étudié alors que la prise de traitement concomitant a été significativement supérieure dans le groupe « traitement », ou faire disparaître l'effet du traitement étudié. On retrouve ce problème dans la majorité des ECRs évaluant l'efficacité des médicaments contre la douleur neuropathique. Par exemple, Bernstein et al.¹⁵⁸ retrouvent une supériorité significative de la capsaïcine dans la névralgie post-herpétique. Tous les traitements habituels per-os étaient autorisés à être poursuivis à dose habituelle. Aucune donnée n'est reportée sur les médicaments, ni le nombre de patient en prenant dans chaque groupe. D'une part, on ne sait pas si initialement les groupes étaient comparables selon la prise de traitements concomitants. D'autre part, on ne connaît pas la prise de traitements concomitants pendant l'étude. Il n'est donc pas possible de conclure formellement à l'efficacité de la capsaïcine. Jungehulsing et al. 2012⁹⁵, ont évalué l'efficacité du lévétiracétam dans la neuropathie post-AVC. Les traitements antalgiques concomitants sont répertoriés dans le tableau des caractéristiques des patients inclus, ils sont autorisés à être poursuivis à dose habituelle et concernent des molécules actives dans la douleur neuropathique (antidépresseurs, antiépileptiques, opioïdes notamment). Le nombre de patient prenant des traitements concomitants est reporté en globalité, aucune donnée par groupe n'est publiée ni le caractère significatif ou non entre les 2 groupes. Aucune donnée n'est présentée dans les résultats qui retrouvent d'ailleurs un résultat non significatif sur l'efficacité du lévétiracétam. On peut supposer un biais de suivi et d'évaluation de l'efficacité des traitements, la comparabilité des groupes étant probablement biaisée. Cela est d'ailleurs soulevé dans la discussion : le fait d'autoriser tous les traitements concomitant a peut-être découragé l'observance et rendu des résultats non significatifs. Tandis que Cheville et al.¹⁴⁴ ont évalué l'efficacité de la lidocaïne en patch dans la douleur neuropathique post-chirurgie néoplasique. Ils publient le nombre de patients prenant des antalgiques agissant également dans la douleur neuropathique dans chaque groupe, avant et pendant

l'étude, la différence entre les 2 n'était pas significative. Enfin, Backonja et al.¹⁴⁷ dans l'essai sur l'efficacité de la capsaïcine haute concentration dans la névralgie post-herpétique, publient le nombre de patients prenant les traitements concomitants contre la douleur autorisés à dose stable (opioïdes, antiépileptiques et inhibiteurs non sélectifs de la recapture de la sérotonine) dans chaque groupe. La différence entre les 2 groupes étant significative pour le groupe « traitement » par rapport au groupe placebo ($p=0,021$). Une analyse en sous-groupe a été menée sur le soulagement de la douleur en fonction de la prise ou non de traitements concomitants : le soulagement de la douleur était significatif (respectivement $p=0,04$ et $p=0,006$) pour les 2 groupes. Cette analyse permet d'éviter un biais de confusion lorsque la prise de traitement concomitant est significative entre les 2 groupes.

Une différence dans les traitements concomitants peut aussi être le reflet de l'effet du traitement étudié. Avec un traitement efficace, la fréquence de recours aux traitements de seconde ligne (ou traitements de « secours ») est réduite. Par exemple, Sindrup et al.¹²⁹ ont trouvé une efficacité significativement supérieure du tramadol dans les douleurs neuropathiques (toutes douleurs confondues). Tous les antalgiques habituels devaient être arrêtés, le recours au paracétamol (500 mg 6 fois par jour) était autorisé. Le résultat montre une consommation plus importante dans le groupe placebo (8 patients y ayant eu recours contre aucun pour le tramadol). On peut penser que cette consommation nulle dans le groupe tramadol vient appuyer les résultats de l'étude sur l'efficacité de la molécule testée.

La publication complète des traitements concomitants reste peu fréquente : de l'ordre de 25% en ce qui concerne les traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique. Or dans notre étude, 60% des essais ne rapportent pas cette information et 15% de manière imprécise ce qui ne permet pas d'éliminer totalement un potentiel biais de confusion, de suivi et d'évaluation dans 3/4 des études. Ce défaut de publication doit être pris en compte dans l'analyse des biais des ECRs.

V. Conclusion

En comparaison avec des placebos impurs, les médicaments (Amitriptyline, Nortriptyline, Desipramine, Fluoxétine, Gabapentine, Topiramate, Dextrométorphane, Extraits de noix de muscade, Capsaïcine 8%) utilisés contre la douleur neuropathique et évalués dans la méta-analyse de Finnerup et al. apportent un soulagement supérieur et statistiquement significatif. L'hypothèse selon laquelle leur efficacité pourrait être liée à un effet placebo augmenté par une rupture du double-insu est réfutée, avec la réserve liée à un biais de publication.

D'autre part, dans cet échantillon d'ECRs, la publication de la réussite du double-insu et des traitements concomitants est faible appelant des modifications dans le compte-rendu des ECRs.

Annexes

Annexe 1 : Risques de biais

<u>Etude</u>	<u>Randomisation</u>	<u>Allocation du traitement</u>	<u>Réalisation de l'insu</u>	<u>Données incomplètes des résultats</u>	<u>Taille (nombre de participants)</u>	<u>Durée de l'étude</u>
Backonja 2008 ¹⁴⁷	Imprécis: non décrit	Bas risque: attribution de traitement à distance, utilisant numéro unique sur étiquettes imprimées fixées à l'extérieur de l'enveloppe	Bas risque: utilisation d'une faible concentration de capsaïcine formulée à l'identique pour mimer les effets secondaires	Imprécis: étude réalisée en LOCF (last observation carried forward)	Bas risque: 206/196 randomisés	Bas risque: 12 semaines
Backonja 2010 ¹⁴⁸	Imprécis: randomisation réalisée par "Cardinal Health" méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Bas risque: "les patches de NGX-4010 et les patches placebo étaient identiques en apparence"	Bas risque: analyse en ITT incluant le patient randomisé ayant abandonné	Haut risque: < 50 randomisés (38)	Imprécis: 4 semaines
Clifford 2012 ¹⁴⁶	Imprécis: randomisation réalisée par "Fisher Clinical	Imprécis: non décrit	Imprécis: utilisation d'une faible concentration de capsaïcine pour mimer les effets	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Imprécis: 50 à 200 randomisés par groupe	Bas risque: 12 semaines

Services"		secondaires - non décrite comme identique			
méthode non décrite					
Gilron 2000 ¹⁷⁴	Imprécis: randomisés en ordre aléatoire, méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Bas risque: description de la fabrication des capsules, apparence identique pour traitement et placebo	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude (19)	Imprécis: 6 semaines
	Bas risque: carré Latin équilibré protocole en cross over	Bas risque: plan d'attribution dissimulé préparé	Bas risque: capsules identiques	Haut risque: 57 randomisés, résultats pour 40-44 patients randomisés ayant complété l'étude	Imprécis: 5 semaines chaque période
Irving 2011 ¹⁴⁹	Imprécis: randomisation réalisée par "Fisher Clinical Services" méthode non décrite	Bas risque: Chaque kit "désigné par un numéro de kit unique, qui a été imprimé sur l'étiquette du médicament expérimental fixée à la fermeture du sac extérieure et sur chaque enveloppe individuelle"	Bas risque: "les patches de NGX-4010 et les patches placebo étaient identiques en apparence"	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Bas risque: 12 semaines

Khoromi 2005 ¹¹⁸	Imprécis: randomisés, méthode non décrite	Bas risque: pharmacien indépendant NIH (par blocs de 8 et 4 sur une table de 32 nombres aléatoires)	Imprécis: double-insu - procédure non décrite	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 42 randomisés, résultats pour 29 patients	Imprécis: 6 semaines
Khoromi 2007 ⁴¹	Bas risque: randomisation réalisée par "NIH Pharmaceutical Development Service" réalisé par le même établissement, assignés par des nombres aléatoires (carré Latin) dans un des quatre groupes de traitement	Imprécis: non décrit	Bas risque: capsules bleues et roses données en même temps à chaque période	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 55 randomisés mais résultat pour 28-32 patients ayant complété l'étude	Bas risque: 9 semaines
Kishore-Kumar 1990 ³⁷	Imprécis: randomisé en ordre aléatoire méthode non décrite	Imprécis: non décrite	Imprécis: double-insu - procédure non décrite	Haute risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 26 randomisés, 19 ayant complété l'étude	Imprécis: 6 semaines

Low 1995 ¹⁵⁶	Imprécis: non décrit	Imprécis: non décrit	Bas risque: tubes de crème identiques en apparence	Bas risque: moins de 10% de perdus de vue (39/40 inclus)	Haut risque: < 50 randomisés (40)	Bas risque: 8 semaines
Max 1987 ²⁹	Imprécis: randomisés méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Bas risque: capsules et flacons identiques	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 38 randomisés, 29 ayant complété l'étude	Imprécis: 6 semaines
Max 1988 ³⁵	Imprécis: randomisés, méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Imprécis: double-insu- procédure non décrite	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 63 randomisés, 41 ayant complété l'étude pris en compte	Imprécis: 6 semaines
Max 1991 ³⁰	Imprécis: randomisés méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Imprécis: double-insu- procédure non décrite	Haute risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 24 randomisés, 20 ayant complété l'étude	Imprécis: 6 semaines
Max 1992 ⁵⁴	Imprécis: randomisés, méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Imprécis: double-insu- procédure non décrite	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: 54 randomisés, 46 ayant complété l'étude	Imprécis: 6 semaines

Motilal 2013 ¹⁸⁵	Bas risque: logiciel produisant des nombres aléatoires	Bas risque: allocation par enveloppes scellées contenant un nombre de 1 à 80	Bas risque: aspect des bouteilles similaires, le contenu avait la même couleur, la même viscosité, même odeur grâce au menthol	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Haut risque: moins de 50 patients par groupe	Haut risque: 4 semaines
Rintala 2007 ²⁸	Bas risque: table de nombre aléatoires	Bas risque: préparé empaqueté étiqueté par une pharmacie indépendante	Bas risque: capsules identiques	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: moins de 50 randomisés (38)	Bas risque: 8 semaines
Sang 2002 ¹⁶⁹	Bas risque: randomisés par carré Latin équilibré	Imprécis: non décrit	Bas risque: traitements et placebo dispensés dans des capsules "extrêmement identiques"	Haut risque: uniquement les patients ayant complété l'étude	Haut risque: < 50 randomisés (22/23)	Bas risque: 9 semaines
Simpson 2008 ¹⁴⁵	Imprécis: randomisés méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Imprécis: utilisation d'une faible concentration de capsaïcine pour mimer les effets secondaires - non décrite comme identique	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Imprécis: 50 à 200 randomisés par groupe	Bas risque : 12 semaines
Webster 2010 ¹⁵⁰	Imprécis: randomisation réalisée par "Cardinal Health" méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Bas risque: patches placebo décrits comme identiques en apparence	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Imprécis: 50 à 200 randomisés par groupe	Bas risque: 12 semaines

Webster 2010. b¹⁵¹	Imprécis: randomisation réalisée par "Cardinal Health" méthode non décrite	Imprécis: non décrit	Bas risque: patchs placebo décrits comme identiques en apparence	Imprécis: étude réalisée en LOCF	Imprécis: 50 à 200 randomisés par groupe	Bas risque: 12 semaines
--	--	-------------------------	---	--	---	----------------------------

Annexe 2 : Caractéristiques des 196 études incluses dans l'analyse des critères de jugement secondaire

<u>Etude</u>	<u>Type de douleur</u>	<u>Traitement</u>	<u>Comparateur</u>	<u>Design</u>	<u>Nombre randomisés</u>	<u>Durée</u>	<u>Évaluation du double-insu</u>	<u>Publication des traitements concomitants</u>
Leijon 1989 ²⁷	Neuropathie post-AVC	Amitriptyline 75 mg Carbamazépine 800 mg	Placebo inerte	Cross-Over	15	4 semaines	Non	Non
Rintala 2007 ²⁸	Lésion de la moelle épinière	Gabapentine 3600 mg Amitriptyline 150 mg	Placebo impur (diphenhydramine 75 mg)	Cross-Over	38	9 semaines	Non	Oui
Max 1987 ²⁹	Polyneuropathie diabétique	Amitriptyline 150 mg	Placebo impur (bentropine 1 mg)	Cross-Over	38	6 semaines	Non	Non
Max 1991 ³⁰	Polyneuropathie diabétique	Desipramine 250 mg	Placebo impur (bentropine 1 mg)	Cross-Over	24	6 semaines	Non	Non
Vrethem 1997 ³¹	Polyneuropathies Mixtes	Maprotiline 75 mg Amitriptyline 75 mg	Placebo inerte	Cross-Over	37	4 semaines	Non	Oui
Sindrup 2003 ³²	Polyneuropathies Mixtes	Imipramine 150 mg	Venlafaxine+ Placebo inerte	Cross-Over	40	4 semaines	Non	Oui
Kieburitz 1998 ³³	Polyneuropathie VIH	Amitriptyline 100 mg Mexiletine 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	145	8 semaines	Non	Oui
Watson 1982 ³⁴	Néuralgie post-herpétique	Amitriptyline 73 mg (moyenne)	Placebo inerte	Cross-Over	24	3 semaines	Non	Non

Max 1988³⁵	Névralgie post-herpétique	Amitriptyline 65 mg	Placebo impur (lorazépam 6 mg) Placebo inerte	Cross-Over	62	6 semaines	Non	Non
Graff-Radford 2000³⁶	Névralgie post-herpétique	Amitriptyline 200 mg	Placebo impur (glycopyrrolate 3 mg) + Fluphénazine	Parallèle	49	8 semaines	Non	Non
Kishore-Kumar 1990³⁷	Névralgie post-herpétique	Desipramine 250 mg	Placebo impur (bentropine 1 mg)	Cross-Over	26	6 semaines	Non	Non
Raja 2002³⁸	Névralgie post-herpétique	Nortriptyline ou Desipramine 160 mg Morphine 240 mg ou méthadone	Placebo inerte	Cross-Over	76	8 semaines	Non	Non
Robinson 2004³⁹	Douleur post-amputation	Amitriptyline 125 mg	Placebo impur (bentropine)	Parallèle	39	6 semaines	Non	Non
Kalso 1996⁴⁰	Neuropathie post cancer du sein	Amitriptyline 100 mg	Placebo inerte	Cross-Over	20	4 semaines	Non	Non
Khoromi 2007⁴¹	Lombosciatique chronique	Nortriptyline 100 mg Morphine 90 mg	Placebo impur (bentropine 0,25 mg)+ combinaison	Cross-Over	55	9 semaines	Oui	Non
Panarai 1990⁴²	Neuropathies Mixtes	Clomipramine 100 mg Nortriptyline 100 mg	Placebo inerte	Cross-Over	39	3 semaines	Non	Non

Vranken 2011⁴³	Neuropathie post-AVC ou lésion de la moelle épinière	Duloxétine 60 ou 120 mg	Placebo inerte	Parallèle	48	8 semaines	Non	Non
Rowbotham 2004⁴⁴	Polyneuropathie diabétique	Venlafaxine 75, 150 ou 225 mg	Placebo inerte	Parallèle	245	6 semaines	Non	Oui
Goldstein 2005⁴⁵	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 20, 60 et 120 mg	Placebo inerte	Parallèle	457	12 semaines	Non	Oui
Raskin 2005⁴⁶	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 60, 120 mg	Placebo inerte	Parallèle	348	12 semaines	Non	Oui
Wernicke 2006⁴⁷	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 60, 120 mg	Placebo inerte	Parallèle	334	12 semaines	Non	Oui
Yasuda 2011⁴⁸	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 40, 60 mg	Placebo inerte	Parallèle	339	13 semaines	Non	Non
Gao 2010⁴⁹	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 120 mg	Placebo Inerte	Parallèle	215	12 semaines	Non	Non
Rowbotham 2012⁵⁰	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 60 mg ABT-894 (agoniste récepteur neuronal nicotinique : NNR) 2, 4, 6 mg	Placebo inerte	Parallèle	280	8 semaines		
	Polyneuropathie diabétique	ABT-894 agoniste NNR 12 mg	Placebo inerte	Parallèle	124	8 semaines	Non	Non

Smith 2013 ⁵¹	Neuropathie post-chimiothérapie	Duloxétine 60 mg	Placebo inerte	Cross-Over	231	5 semaines	Non	Oui
Tasmuth 2002 ⁵²	Neuropathie post-chirurgie cancer du sein	Venlafaxine 75 mg	Placebo inerte	Cross-Over	15	4 semaines	Non	Non
Yucel 2005 ⁵³	Neuropathies Mixtes	Venlafaxine 75, 150 mg	Placebo inerte	Parallèle	60	8 semaines	Non	Non
Max 1992 ⁵⁴	Polyneuropathie diabétique	Fluoxétine 40 mg	Placebo impur (benztropine 1,5 mg)	Cross-Over	57	6 semaines	Non	Non
Otto 2008 ⁵⁵	Polyneuropathies mixtes	Escitalopram 20 mg	Placebo inerte	Cross-over	48	6 semaines	Non	Oui
Sindrup 2001 ⁵⁶	Polyneuropathies mixtes	St John Wort	Placebo inerte	Cross-Over	54	5 semaines	Non	Oui
Semenchuk 2001 ⁵⁷	Neuropathies mixtes	Bupropion 300 mg	Placebo inerte	Cross-Over	41	6 semaines	Non	Non
Kim 2011 ⁵⁸	Neuropathie post-AVC	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	220	13 semaines	Non	Non
Siddall 2006 ⁵⁹	Lésion de la moelle épinière	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	137	12 semaines	Non	Oui
Cardenas 2013 ⁶⁰	Lésion de la moelle épinière	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	220	16 semaines	Non	Non
Vranken 2008 ⁶¹	Neuropathie post-AVC ou Lésion de la moelle épinière	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	40	4 semaines	Non	Non
Rosenstock 2004 ⁶²	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 300 mg	Placebo inerte	Parallèle	146	8 semaines	Non	Non

Lesser 2004 ⁶³	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 150, 300, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	337	5 semaines	Non	Impécis
Richter 2005 ⁶⁴	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 150, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	246	6 semaines	Non	Non
Tölle 2008 ⁶⁵	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 150, 300, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	396	12 semaines	Non	Non
Arezzo 2008 ⁶⁶	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	167	12 semaines	Non	Impécis
Satoh 2011 ⁶⁷	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 300, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	317	13 semaines	Non	Non
Rauck 2012 ⁶⁸	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 300 mg Gabapentine 1200, 2400, 3600 mg	Placebo inerte	Parallèle	421	13 semaines	Non	Non
Smith 2013 ⁶⁹	Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 300 mg Carisbamate 800, 1200 mg Carisbamate 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	386	15 semaines		
	Névralgie Post-herpétique	Carisbamate 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	137	4 semaines	Non	Non
Simpson 2010 ⁷⁰	Polyneuropathie VIH	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Cros-Over	91	4 semaines		
				Parallèle	302	14 semaines	Non	Non

Dworkin 2003 ⁷¹	Néuralgie post-herpétique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	173	8 semaines	Non	Non
Sabatowski 2004 ⁷²	Néuralgie post-herpétique	Prégabaline 150, 300 mg	Placebo inerte	Parallèle	238	8 semaines	Non	Non
Van Seventer 2006 ⁷³	Néuralgie post-herpétique	Prégabaline 150, 300, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	370	13 semaines	Non	Non
Stacey 2008 ⁷⁴	Néuralgie post-herpétique	Prégabaline 300, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	270	4 semaines	Non	Non
Freynhagen 2005 ⁷⁵	Néuralgie post-herpétique+ Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	338	12 semaines	Non	Non
Guan 2011 ⁷⁶	Néuralgie post-herpétique+ Polyneuropathie diabétique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	309	8 semaines	Non	Non
Van Seventer 2010 ⁷⁷	Neuropathie périphérique post-traumatique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	254	8 semaines	Non	Non
Moon 2010 ⁷⁸	Neuropathie Mixtes	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	240	9 semaines	Non	Oui
Levendoglu 2004 ⁷⁹	Lésion de la moelle épinière	Gabapentine 3600 mg	Placebo inerte	Cross-Over	20	8 semaines	Non	Non
Backonja 1998 ⁸⁰	Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 3600 mg	Placebo inerte	Parallèle	165	8 semaines	Non	Non

Gorson 1999⁸¹	Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 900 mg	Placebo inerte	Cross-Over	40	6 semaines	Non	Non
Simpson 2001⁸²	Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 3600 mg	Placebo inerte	Parallèle	60	8 semaines	Non	Non
Hahn 2004⁸³	Polyneuropathie VIH	Gabapentine 2400 mg	Placebo inerte	Parallèle	26	4 semaines	Non	Oui
Rowbotham 1998⁸⁴	Polyneuropathie VIH	Gabapentine 3600 mg	Placebo inerte	Parallèle	229	8 semaines	Non	Non
Rice et Maton 2001⁸⁵	Néuralgie post-herpétique	Gabapentine 1800, 2400 mg	Placebo inerte	Parallèle	334	7 semaines	Non	Imprécis
Gilron 2005⁸⁶	Néuralgie post-herpétique+ Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 3200 mg Morphine 120 mg	Placebo impur (lorazépam 1,6 mg)+ combinaison	Cross-Over	57	5 semaines	Oui	Non
Bone 2002⁸⁷	Douleur du membre fantôme	Gabapentine 2400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	19	6 semaines	Non	Non
Smith 2005⁸⁸	Douleur post-amputation	Gabapentine 3600 mg	Placebo inerte	Cross-Over	24	6 semaines	Oui	Non
Gordh 2008⁸⁹	Neuropathie périphérique post-traumatique	Gabapentine 2400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	120	7 semaines	Non	Oui

Serpell 2002 ⁹⁰	Neuropathies mixtes	Gabapentine 2400 mg	Placebo inerte	Parallèle	307	8 semaines	Non	Imprécis
Sandercock 2012 ⁹¹	Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 3000 mg	Placebo inerte	Parallèle	147	4 semaines	Non	Non
Wallace 2010 ⁹²	Néuralgie post-herpétique	Gabapentine 1800 mg	Placebo inerte	Parallèle	407	10 semaines	Non	Non
Sang 2012 ⁹³	Néuralgie post-herpétique	Gabapentine 1800 mg	Placebo inerte	Parallèle	452	10 semaines	Non	Non
Irving 2009 ⁹⁴	Néuralgie post-herpétique	Gabapentine 1800 mg	Placebo inerte	Parallèle	158	4 semaines	Non	Oui
Jungehulsing 2012 ⁹⁵	Neuropathie post-AVC	Lévétiracétam 3000 mg	Placebo inerte	Cross-Over	42	8 semaines	Non	Non
Finnerup 2009 ⁹⁶	Lésion de la moelle épinière	Lévétiracétam 3000 mg	Placebo inerte	Cross-Over	36	5 semaines	Oui	Oui
Falah 2012 ⁹⁷	Sclérose en plaque	Lévétiracétam 3000 mg	Placebo inerte	Cross-Over	30	6 semaines	Non	Oui
Holebech 2011 ⁹⁸	Polyneuropathie mixtes	Lévétiracétam 3000 mg	Placebo inerte	Cross-Over	47	6 semaines	Non	Oui

Vilholm 2008 ⁹⁹	Neuropathie post chirurgie cancer du sein	Lévétiracétam 3000 mg	Placebo inerte	Cross-Over	27	4 semaines	Non	Oui
Finnerup 2002 ¹⁰⁰	Lésion de la moelle épinière	Lamotrigine 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	30	9 semaines	Oui	Imprécis
Breuer 2007 ¹⁰¹	Sclérose en plaqu	Lamotrigine 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	17	11 semaines	Non	Oui
Vestergaard 2001 ¹⁰²	Neuropathie post-AVC	Lamotrigine 200 mg	Placebo inerte	Cross-Over	30	8 semaines	Non	Oui
Eisenberg 2001 ¹⁰³	Polyneuropathie diabétique	Lamotrigine 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	59	8 semaines	Non	Non
Vinik 2007 ¹⁰⁴	Polyneuropathie diabétique	Lamotrigine 200, 300, 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	360	19 semaines	Non	Imprécis
Simpson 2000 ¹⁰⁵	Polyneuropathie VIH	Lamotrigine 300 mg	Placebo inerte	Parallèle	42	14 semaines	Oui	Imprécis
Simpson 2003 ¹⁰⁶	Polyneuropathie VIH	Lamotrigine 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	227	11 semaines	Non	Imprécis
Mc Cleane 1999 ¹⁰⁷	Mixtes	Lamotrigine 200 mg	Placebo inerte	Parallèle	100	8 semaines	Non	Non

Silver 2007 ¹⁰⁸	Mixtes	Lamotrigine 200, 300, 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	223	14 semaines	Non	Imprécis
Rauck 2007 ¹⁰⁹	Polyneuropathie diabétique	Lacosamide 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	119	6 semaines	Non	Imprécis
Shaibani 2009 ¹¹⁰	Polyneuropathie diabétique	Lacosamide 200, 400, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	468	18 semaines	Non	Oui
Wymer 2009 ¹¹¹	Polyneuropathie diabétique	Lacosamide 200, 400, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	370	18 semaines	Non	Non
Ziegler 2010 ¹¹²	Polyneuropathie diabétique	Lacosamide 400, 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	357	18 semaines	Non	Imprécis
Grosskopf 2006 ¹¹³	Polyneuropathie diabétique	Oxcarbazépine 1200 mg	Placebo inerte	Parallèle	141	16 semaines	Non	Non
Dogra 2005 ¹¹⁴	Polyneuropathie diabétique	Oxcarbazépine 1800 mg	Placebo inerte	Parallèle	146	16 semaines	Non	Imprécis
Beydoun 2006 ¹¹⁵	Polyneuropathie diabétique	Oxcarbazépine 600, 1200, 1800 mg	Placebo inerte	Parallèle	347	16 semaines	Non	Imprécis
Raskin 2004 ¹¹⁶	Polyneuropathie diabétique	Topiramate 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	323	12 semaines	Non	Non

Thienel 2004 ¹¹⁷	Polyneuropathie diabétique	Topiramate 100, 200, 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	1259	12-22 semaines	Non	Oui
Khoromi 2005 ¹¹⁸	Lombosciatique chronique	Topiramate 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	42	6 semaines	Non	Non
Drewes 1994 ¹¹⁹	Lésion de la moelle épinière	Valproate 2400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	20	3 semaines	Non	Non
Kockar 2005 ¹²⁰	Néuralgie post-herpétique	Valproate 1200 mg	Placebo inerte	Parallèle	57	4 semaines	Non	Non
Kockar 2004 ¹²¹	Polyneuropathie diabétique	Valproate 1000 mg	Placebo inerte	Parallèle	43	12 semaines	Non	Non
Agrawal 2009 ¹²²	Polyneuropathie diabétique	Valproate 20 mg/kg Glyceryl trinitrate 0,4 mg spray	Placebo inerte+ combinaison	Parallèle	83	12 semaines	Non	Non
Otto 2004 ¹²³	Polyneuropathies mixtes	Valproate 1500 mg	Placebo inerte	Cross-Over	37	4 semaines	Non	Oui
Kochar 2005 ¹²⁴	Néuralgie post-herpétique	Valproate 1000 mg	Placebo inerte	Parallèle	45	8 semaines	Non	Non

Atli et Dogra 2005 ¹²⁵	Polyneuropathie diabétique	Zonisamide 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	25	12 semaines	Non	Non
Nonbrink Ludeberg 2009 ¹²⁶	Lésion de la moelle épinière	Tramadol 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	36	4 semaines	Non	Non
Harati 1998 ¹²⁷	Polyneuropathie diabétique	Tramadol 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	131	6 semaines	Non	Non
Freeman 2007 ¹²⁸	Polyneuropathie diabétique	Tramadol 300 mg+ Acétaminophène 650-2600 mg	Placebo inerte	Parallèle	313	9 semaines	Non	Non
Sindrup 1999 ¹²⁹	Polyneuropathies mixtes	Tramadol 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	45	4 semaines	Non	Oui
Sindrup 2012 ¹³⁰	Polyneuropathies mixtes	Tramadol 400 mg+ GRT 240	Placebo inerte	Cross-Over	64	4 semaines	Non	Oui
Boureau 2003 ¹³¹	Néuralgie post-herpétique	Tramadol 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	127	6 semaines	Non	Oui
Arbaiza et Vidal 2007 ¹³²	Neuropathie néoplasique	Tramadol 400 mg	Placebo inerte	Parallèle	36	6,5 semaines	Non	Imprécis
Gimbel 2003 ¹³³	Polyneuropathie diabétique	Oxycodone 120 mg	Placebo inerte	Parallèle	159	6 semaines	Non	Imprécis

Watson 2003 ¹³⁴	Polyneuropathie diabétique	Oxycodone 80 mg	Placebo impur (benztropine 2 mg)	Cross-Over	45	4 semaines	Non	Imprécis
Hanna 2008 ¹³⁵	Polyneuropathie diabétique	Oxycodone 80 mg	Placebo inerte	Parallèle	338	12 semaines	Non	Imprécis
Watson et Babul 1998 ¹³⁶	Névralgie Post-herpétique	Oxycodone 60 mg	Placebo inerte	Cross-Over	50	4 semaines	Non	Non
Zin 2010 ¹³⁷	Polyneuropathie diabétique Névralgie Post-herpétique	Oxycodone 10 mg	Placebo inerte	Parallèle	62	5 semaines	Non	Imprécis
Wu 2008 ¹³⁸	Douleur post-amputation	Morphine 180 mg Mexilétine 1200 mg	Placebo inerte	Cross-Over	60	6 semaines	Non	Non
Rog 2005 ¹³⁹	Sclérose en plaqu	Sativex en spray	Placebo inerte	Parallèle	66	4 semaines	Non	Non
Svendesen 2004 ¹⁴⁰	Sclérose en plaqu	Dronabinol 10 mg	Placebo inerte	Cross-Over	24	3 semaines	Oui	Oui
Langford 2013 ¹⁴¹	Sclérose en plaqu	Sativex en spray	Placebo inerte	Parallèle	339	14 semaines	Non	Oui
Selvarajah 2010 ¹⁴²	Polyneuropathie diabétique	Sativex en spray	Placebo inerte	Parallèle	30	12 semaines	Non	Non

Nurmikko 2007¹⁴³	Mixtes	Sativex en spray	Placebo inerte	Parallèle	125	5 semaines	Non	Non
Cheville 2009¹⁴⁴	Neuropathie post-chirurgie néoplasique	Lidocaïne patch 5%	Placebo inerte	Cross-Over	30	4 semaines	Non	Oui
Simpson 2008¹⁴⁵	Polyneuropathie VIH	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	307	12 semaines	Non	Imprécis
Clifford 2012¹⁴⁶	Polyneuropathie VIH	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	494	12 semaines	Non	Oui
Backonja 2008¹⁴⁷	Néuralgie Post-herpétique	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	402	12 semaines	Non	Oui
Backonja 2010¹⁴⁸	Néuralgie Post-herpétique	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	38	4 semaines	Non	Imprécis
Irving 2011¹⁴⁹	Néuralgie Post-herpétique	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	418	12 semaines	Non	Oui
Webster 2010¹⁵⁰	Néuralgie Post-herpétique	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	299	12 semaines	Non	Oui
Webster 2010¹⁵¹	Néuralgie Post-herpétique	Capsaïcine 8%	Placebo impur (Capsaïcine 0,04%)	Parallèle	155	12 semaines	Non	Imprécis

Chad 1990 ¹⁵²	Polyneuropathie diabétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	58	4 semaines	Non	Non
Scheffler 1991 ¹⁵³	Polyneuropathie diabétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	54	8 semaines	Non	Non
Capsaïcine Study groupe 1992 ¹⁵⁴	Polyneuropathie diabétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	277	8 semaines	Non	Non
Tandan 1992 ¹⁵⁵	Polyneuropathie diabétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	22	8 semaines	Non	Non
Low 1995 ¹⁵⁶	Polyneuropathies chroniques mixtes des extrémités basses	Capsaïcine 0,075%	Placebo impur (méthyl nicotinate)	Simultané	40	8 semaines	Non	Non
Kulkantrakorn 2012 ¹⁵⁷	Polyneuropathie diabétique	Capsaïcine 0,025%	Placebo inerte	Cross-Over	33	8 semaines	Non	Non
Bernstein 1989 ¹⁵⁸	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	32	6 semaines	Non	Non
Watson 1993 ¹⁵⁹	Névralgie post-herpétique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	143	6 semaines	Non	Non

Watson 1992 ¹⁶⁰	Neuropathie post-mastectomie	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Parallèle	25	6 semaines	Non	Imprécis
Ellison 1997 ¹⁶¹	Neuropathie post-néoplasique	Capsaïcine 0,075%	Placebo inerte	Cross-Over	103	8 semaines	Non	Non
MC Cleane 2000 ¹⁶²	Mixtes	Capsaïcine 0,075% Doxepine 3 ,3%	Placebo inerte+ combinaison	Parallèle	200	4 semaines	Non	Non
Yuan 2009 ¹⁶³	Polyneuropathie diabétique	BTX-A	Placebo inerte	Cross-Over	20	12 semaines	Non	Non
Apalla 2013 ¹⁶⁴	Néuralgie post-herpétique	BTX-A	Placebo inerte	Parallèle	30	4 semaines	Non	Non
Xiao 2010 ¹⁶⁵	Néuralgie post-herpétique	BTX-A	Placebo inerte+ Lidocaïne	Parallèle	60	12 semaines	Non	Oui
Wu 2012 ¹⁶⁶	Néuralgie du trijumeau	BTX-A	Placebo inerte	Parallèle	42	12 semaines	Oui	Non
Ranoux 2008 ¹⁶⁷	Mixtes	BTX-A	Placebo inerte	Parallèle	29	12/24 semaines	Oui	Non
Nelson 1997 ¹⁶⁸	Polyneuropathie diabétique Néuralgie post-herpétique	Dextrométor- 960 mg	pr Placebo inerte	Cross-Over	14 18	6 semaines	Non	Non

Sang 2002 ¹⁶⁹	Polyneuropathie diabétique	Dextrométhorphan 400 mg Mémantine 55 mg	Placebo impur (lorazépam 1,8 mg)	Cross-Over	23	9 semaines	Oui	Non
	Néuralgie post-herpétique	Dextrométhorphan 400 mg Mémantine 35 mg	Placebo impur (lorazépam 1,2 mg)		22	9 semaines		
Shaibani 2012 ¹⁷⁰	Polyneuropathie diabétique	Dextrométhorphan/ Quinidine 45/30mg, 30/30mg	Placebo inerte	Parallèle	379	13 semaines	Non	Oui
Eisenberg 1998 ¹⁷¹	Néuralgie post-herpétique	Mémantine 20 mg	Placebo inerte	Parallèle	24	5 semaines	Non	Non
Nikolajsen 2000 ¹⁷²	Douleur post-amputation	Mémantine 20 mg	Placebo inerte	Cross-Over	19	5 semaines	Non	Imprécis
Maier 2003 ¹⁷³	Douleur fantôme	Mémantine 30 mg	Placebo inerte	Parallèle	36	4 semaines	Oui	Non

Gilron 2000 ¹⁷⁴	Névralgie faciale	Dextrométhorphan 920 mg	Placebo impur (lorazépam 1,84 mg)	Cross-Over	19	6 semaines	Oui	Non
Pickering 2011 ¹⁷⁵	Mixtes	Magnésium 2514 mg	Placebo inerte	Parallèle	45	4 semaines	Non	Non
Chiou-Tan 1996 ¹⁷⁶	Lésion de la moelle épinière	Mexilétine 450 mg	Placebo inerte	Cross-Over	11	4 semaines	Non	Non
Stracke 1992 ¹⁷⁷	Polyneuropathie diabétique	Mexilétine 225, 450, 675 mg	Placebo inerte	Parallèle	95	6 semaines	Non	Oui
Oskarsson 1997 ¹⁷⁸	Polyneuropathie diabétique	Mexilétine 225, 450, 675 mg	Placebo inerte	Parallèle	126	3 semaines	Non	Non
Wright 1997 ¹⁷⁹	Polyneuropathie diabétique	Mexilétine 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	31	3 semaines	Non	Non
Kemper 1998 ¹⁸⁰	Polyneuropathie VIH	Mexilétine 600 mg	Placebo inerte	Cross-Over	22	6 semaines	Non	Non
Chabal 1992 ¹⁸¹	Neuropathie périphérique	Mexilétine 750 mg	Placebo inerte	Cross-Over	14	> 4 semaines	Non	Non
Byas-Smith 1995 ¹⁸²	Polyneuropathie diabétique	Clonidine 0,3 mg	Placebo inerte	Cross-Over	49	3 semaines	Non	Non

Campbell 2012 ¹⁸³	Polyneuropathie diabétique	Clonidine 0,1%	Placebo inerte	Parallèle	182	12 semaines	Non	Non
Zeigler 1992 ¹⁸⁴	Polyneuropathie diabétique	Clonidine 0,3 mg	Placebo inerte	Cross-Over	27	6 semaines	Non	Non
Motilal 2013 ¹⁸⁵	Polyneuropathie diabétique	Extraits de noix de muscade 14%	Placebo impur (Menthol/Méthyl-salicylate)	Parallèle	74	4 semaines	Non	Non
Yuen 2002 ¹⁸⁶	Polyneuropathie diabétique	Isosorbide dinitrate en spray	Placebo inerte	Cross-Over	24	4 semaines	Non	Non
Agrawal 2007 ¹⁸⁷	Polyneuropathie diabétique	Glyceryl trinitrate 0.4 mg en spray	Placebo inerte	Cross-Over	48	4 semaines	Non	Non
Evans 2007 ¹⁸⁸	Polyneuropathie VIH	Prosaptide facteur neurotrophique 16 mg	Placebo inerte	Parallèle	237	6 semaines	Non	Non
Mc Arthur 2000 ¹⁸⁹	Polyneuropathie VIH	rhNGF 0,1 ; 0,3 µg/kg	Placebo inerte	Parallèle	270	18 semaines	Oui	Oui
Windebank 2004 ¹⁹⁰	Polyneuropathie mixte	Facteurs de croissance Insuline-like 0,1 mg/kg	Placebo inerte	Parallèle	40	24 semaines	Non	Imprécis

Staughton 1990¹⁹¹	Névralgie Post-herpétique	Ganlioside 100 mg	Placebo inerte	Parallèle	25	4 semaines	Non	Imprécis
Lynch 2005¹⁹²	Mixtes	Amitriptyline 2% Kétamine 1%	Placebo inerte+ combinaison	Parallèle	92	3 semaines	Non	Oui
Rowbothan 2009¹⁹³	Polyneuropathie diabétique	Récepteur nicotinique neuronal ABT 594	Placebo inerte	Parallèle	266	7 semaines	Non	Oui
Goldstein 2001¹⁹⁴	Polyneuropathie diabétique	Lanepitant antagoniste récepteur NK1	Placebo inerte	Parallèle	93	8 semaines	Non	Oui
Kalliomaäki 2013¹⁹⁵	Polyneuropathie diabétique	AZD2423 20, 150 mg antagoniste CCR2	Placebo inerte	Parallèle	134	4 semaines	Non	Oui
Simpson 1996¹⁹⁶	Polyneuropathie VIH	Peptide T 16 mg	Placebo inerte	Parallèle	104	12 semaines	Non	Oui
Shackelford 2009¹⁹⁷	Névralgie post-herpétique	GW406384 inhibiteur (COX)-2	Placebo inerte	Parallèle	209	3 semaines	Non	Non
Surman 1990¹⁹⁸	Névralgie post-herpétique	Aciclovir	Placebo inerte	Parallèle	21	12 semaines	Non	Non

Ostenfeld 2012 ¹⁹⁹	Neuropathie périphérique post-traumatique	Losmapimod p38 inhibiteur MAP kinases 15 mg	Placebo inerte	Parallèle	168	4 semaines	Non	Oui
Kalliomäki 2013 ²⁰⁰	Neuropathie périphérique post-traumatique	AZD2423 20, 150 mg antagoniste CCR2	Placebo inerte	Parallèle	133	4 semaines	Non	Oui
Guida 2010 ²⁰¹	Lomboscliatique chronique	Palmitoy-éthanolamide (PEA) 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	636	3 semaines	Non	Non
Shembalkar 2001 ²⁰²	Mixtes	Cizorlirtine citrate 400 mg	Placebo inerte	Cross-Over	28	3 semaines	Non	Non
Mishra 2012 ²⁰³	Neuropathies mixtes néoplasiques	Amitriptyline 100 mg Gabapentine 1800 mg Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	120	3 semaines	Non	Imprécis
Baron 2010 ²⁰⁴	Lomboscliatique chronique	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	364	11 semaines	Non	Imprécis

Gilron 2011 ²⁰⁵	Mixtes	Prégabaline 600 mg	Placebo inerte	Parallèle	256	9 semaines	Non	Impécis
Toth 2012 ²⁰⁶	Polyneuropathie diabétique	Nabilone 2 mg	Placebo inerte	Parallèle	37	5 semaines	Non	Non
Schwartz 2011 ²⁰⁷	Polyneuropathie diabétique	Tapentadol 250 mg	Placebo inerte	Parallèle	395	12 semaines	Non	Non
Binder 2009 ²⁰⁸	Névralgie post-herpétique	Lidocaïne 5%	Placebo inerte	Parallèle	71	2 semaines	Non	Non
Kaur 2011 ²⁰⁹	Polyneuropathie diabétique	Amitriptyline 150 mg	Duloxétine 60 mg	Cross-Over	58	20 semaines	Oui	Non
Morello 1999 ²¹⁰	Polyneuropathie diabétique	Gabapentine 1800 mg	Amitriptyline 75 mg	Cross-Over	25	12 semaines	Non	Non
Bansal 2009 ²¹¹	Polyneuropathie diabétique	Amitriptyline 50 mg	Prégabaline 600 mg	Cross-Over	51	13 semaines	Oui	Oui
Chandra 1994 ²¹²	Névralgie post-herpétique	Gabapentine 2700 mg	Nortriptyline 150 mg	Parallèle	76	8 semaines	Non	Non

Gilron 2009 ²¹³	Polyneuropathie diabétique Névralgie post-herpétique	Gabapentine 3600 mg Nortriptyline 100 mg	Combinaison	Cross-Over	56	18 semaines	Oui	Non
Boyle 2012 ²¹⁴	Polyneuropathie diabétique	Amitriptyline 75 mg	Duloxétine 120 mg Prégabaline 600 mg	Parallèle	83	5 semaines	Non	Non
Rowbotham 2005 ²¹⁵	Névralgie post-herpétique	Desipramine 150 mg	Amitriptyline 150 mg Fluoxétine 60 mg	Parallèle	47	10 semaines	Non	Oui
Vollmer 2013 ²¹⁶	Sclérose en plaques	Duloxétine 60 mg	Placebo inerte	Parallèle	239	6 semaines	Non	Imprécis
Teixeira 2013 ²¹⁷	Névralgie post-herpétique	Méthadone	Placebo inerte	Cross-Over	10	8 semaines	Non	Non
Lynch 2014 ²¹⁸	Neuropathies chimiothérapie - induites	Nabiximols (cannabinoïde)	Placebo inerte	Cross-Over	18	10 semaines	Non	Non
Zhang 2013 ²¹⁹	Névralgie post-herpétique	Gabapentine 1200, 2400, 3600 mg	Placebo inerte	Parallèle	371	14 semaines	Non	Imprécis

Raskin 2014²²⁰	Polyneuropathie diabétiques	Prégabaline 300 mg	Placebo inerte	Parallèle	294	13 semaines	Non	Non
Harrison 2013²²¹	Polyneuropathie VIH	Duloxétine 60 mg Méthadone 20 mg	Placebo inerte+ combinaison	Cross-Over	15	20 semaines	Oui	Non
Tesfaye 2013²²²	Polyneuropathie diabétique	Duloxétine 60, 120 mg	Prégabaline 300, 600 mg+ combinaison	Parallèle	804	18 semaines	Non	Non

Références bibliographiques:

1. International Association for the Study of Pain. Epidémiologie de la douleur neuropathique : Est-ce que les douleurs neuropathiques sont courantes et quel est leur impact ? (internet). 2014 (cité 16 mars 2016) Disponible sur : [http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Neuropathic/EpidemiologofNeuropathicPain_FR\(FR\).pdf](http://iasp.files.cms-plus.com/AM/Images/GYAP/Neuropathic/EpidemiologofNeuropathicPain_FR(FR).pdf)
2. Lantéri-Minet M. Diagnostic et principales causes des douleurs neuropathiques. 2008;37:341-345.
3. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. 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. Douleur : Evaluation-Diagnostic-Traitement 2010 ;11 :3-21.
4. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice ASC, Lunn MPT, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia - an overview of Cochrane reviews. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013. Issue 11.
5. Katz J, Nanna B, Finnerup, Robert H. Dworkin. Clinical trial outcome in neuropathic pain. Neurology 2008;70:263–72.
6. Griebeler ML, Morey-Vargas OL, Brito JP, Tsapas A, Wang Z, Carranza Leon BG, Phung OJ, Montori VM, Murad MH. Pharmacologic interventions for painful diabetic neuropathy : An umbrella systematic review and comparative effectiveness network meta-analysis. Ann Intern Med 2014; 161:639-49
7. Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomized trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? Lancet 1998;352:609–13.
8. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman DG. Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials. JAMA 1995;273:408-12.
9. Hróbjartsson A, Skou Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I, Ravaud P, Brorson S. Observer bias in randomized clinical trials with binary outcomes: systematic review of trials with both blinded and non-blinded outcome assessors. BMJ 2012;344(e1119 doi: 10.1136).
10. Hróbjartsson A, Skou Thomsen AS, Emanuelsson F, Tendal B, Hilden J, Boutron I,

Ravaud P, Brorson S. Observer bias in randomized clinical trials with measurement scale outcomes: a systematic review of trials with both blinded and nonblinded assessors. *CMAJ* 2013;185 :201-11.

11. Savović J, Jones H, Altman D, Harris R, Jüni P, Pildal J, Als-Nielsen B, Balk E, Gluud C, Gluud L, Ioannidis J, Schulz K, Beynon R, Welton N, Wood L, Moher D, Deeks J, Sterne J. Influence of reported study design characteristics on intervention effect estimates from randomised, controlled trials. *Ann Intern Med* 2012;157:429–38.
12. Benefits and arms of drugs for neuropathic pain – Therapeutics letter. (internet) 2015 (cité 8 avril 2016) Disponible sur : www.ti.ubc.ca/wordpress/wp-content/uploads/2016/01/96.pdf
13. Schultz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials : hiding who go what. *Lancet* 2002 ;359 :696-700.
14. Thomson R. Side effects and placebo amplification. *Br J Psychiatry* 1982 ;140:64-8
15. Kirsch I. The Emperor's new drugs. Exploding the antidepressant myth. London, The Bodley Head. 2009.
16. Turner JA, Jensen MP, Warms EA, Cardenas DD. Blinding effectiveness and association of pre-treatment expectations with pain improvement in a double-blind randomised controlled trial. *Pain* 2002 ;99 :91-9.
17. Perlis RH, Ostacher M, Pava M, Nüremberg AA, Sachs GS, Rosenbaum JF. Assuring that double-blind is blind. *Am J Psychiatry* 2010 ;167 :250-2.
18. White K, Kando J, Park T, Waternaux C and Brown WA. Side Effects and the “Blindability” of clinical Drug Trials. *Am J Psychiatry* 1992;149:1730–1.
19. Moncrieff J, Wessely S, Hardy R. Active placebos versus antidepressants for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004. Issue 1(Art. No.: CD003012).
20. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group : CONSORT 2010 statement : changes and testing blindness in RCTs. *Lancet* 2010 ;375 :1144-46.
21. Fisher S, Greenberg RP. How sound is the double-blind design for evaluating psychotropic drugs ? *J Nerv Ment Dis* 1993 ;181 :345-50.
22. Boussageon R, Gueyffier F, Moreau A, Gansel Y, Boussageon V. Some reflexions about double-blind. *Encephale* 2008 ;34 :347-51.
23. Boussageon R, Supper I, Erpeldinger S, Cucherat M, Bejan-Angoulvant T, Kassai B, Cornu C, Gueyffier F. Are concomitants traitements confounding factors in randomised controlled trials on intensive blood-glucose control in type 2 diabete ? A systematic review. *BMC Med Res Methodol* 2013;13 :107.

24. Finnerup N, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice A, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 2015;14:162–73.
25. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of intervention. (internet) 2011. (cité le 23 avril 2016). Disponible sur : www.handbook.cochrane.org
26. Moore RA, Derry S, Aldington D, Cole P, Wiffen PJ. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015. Issue 7 (Art. No.: CD008242)
27. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989;36:27-36.
28. Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60
29. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987;37:589-96.
30. Max MB, Kishore KR, Schafer SC, Meister B, Gracely RH, Smoller B, Dubner R. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991;45:3-9
31. Vrethem M, Boivie J, Arnqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison a amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and nondiabetics. *Clin J Pain* 1997;13:313-23
32. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2003;60:1284-9
33. Kieburtz K, Simpson D, Yiannoutsos C, Max MB, Hall CD, Ellis RJ, Marra CM, McKendall R, Singer E, Dal Pan GJ, Clifford DB, Tucker T, Cohen B. A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection. *AIDS Clinical Trial Group 242 Protocol Team. Neurology* 1998;51:1682-8
34. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1982;32:671-3
35. Max MB, Schafer SC, Culnane M, Smoller B, Dubner R, Gracely RH. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988;38:1427-32
36. Graff-Radford SB, Shaw LR, Naliboff BN. Amitriptyline and fluphenazine in the

treatment of postherpetic neuralgia. Clin J Pain 2000;16:188-92

37. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. Clin Pharmacol Ther 1990;47:305-12
38. Raja SN, Haythornthwaite JA, Pappagallo M, Clark MR, Trivison TG, Sabeen S, Royall RM, Max MB. Opioids versus antidepressants in postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. Neurology 2002;59:1015-21.
39. Robinson LR, Czerniecki JM, Ehde DM, Edwards WT, Judish DA, Goldberg ML, Campbell KM, Smith DG, Jensen MP. Trial of amitriptyline for relief of pain in amputees: results of a randomized controlled study. Arch Phys Med Rehabil 2004;85:1-6
40. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. Pain 1996;64:293-302
41. Khoromi S, Cui L, Nackers L, Max MB. Morphine, nortriptyline and their combination vs. placebo in patients with chronic lumbar root pain. Pain 2007;130:66-75
42. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within-patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. Acta Neurol Scand 1990;82:34-8
43. Vranken JH, Hollmann MW, van der Vegt MH, Kruis MR, Heesen M, Vos K, Pijl AJ, Dijkgraaf MG. Duloxetine in patients with central neuropathic pain caused by spinal cord injury or stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2011;152:267-73
44. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. Pain 2004;110:697-706
45. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. Pain 2005;116:109-18
46. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, Wernicke JF. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. Pain Med 2005;6:346-56
47. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, Raskin J. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. Neurology 2006;67:1411-20
48. Yasuda H, Hotta N, Nakao K, Kasuga M, Kashiwagi A, Kawamori R. Superiority of duloxetine to placebo in improving diabetic neuropathic pain: Results of a

randomized controlled trial in Japan. *J Diabetes Invest* 2011;2:132-9

49. Gao Y, Ning G, Jia WP, Zhou ZG, Xu ZR, Liu ZM, Liu C, Ma JH, Li Q, Cheng LL, Wen CY, Zhang SY, Zhang Q, Desai D, Skljarevski V. Duloxetine versus placebo in the treatment of patients with diabetic neuropathic pain in China. *Chin Med J (Engl)* 2010;123:3184-92
50. Rowbotham MC, Arslanian A, Nothaft W, Duan WR, Best AE, Pritchett Y, Zhou Q, Stacey BR. Efficacy and safety of the alpha4beta2 neuronal nicotinic receptor agonist ABT-894 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012;153:862-8
51. Smith EM, Pang H, Cirrincione C, Fleishman S, Paskett ED, Ahles T, Bressler LR, Fadul CE, Knox C, Le-Lindqwister N, Gilman PB, Shapiro CL. Effect of duloxetine on pain, function, and quality of life among patients with chemotherapy-induced painful peripheral neuropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309:1359-67
52. Tasmuth T, Hartel B, Kalso E. Venlafaxine in neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Eur J Pain* 2002;6:17-24
53. Yucel A, Ozyalcin S, Koknel TG, Kiziltan E, Yucel B, Andersen OK, rendt-Nielsen L, Disci R. The effect of venlafaxine on ongoing and experimentally induced pain in neuropathic pain patients: a double blind, placebo controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:407-16
54. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992;326:1250-6
55. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Brosen K, Sindrup SH. Escitalopram in painful polyneuropathy: A randomized, placebo- controlled, cross-over trial. *Pain* 2008;139:275-83
56. Sindrup SH, Madsen C, Bach FW, Gram LF, Jensen TS. St. John's wort has no effect on pain in polyneuropathy. *Pain* 2001;91:361-5
57. Semenchuk MR, Sherman S, Davis B. Double-blind, randomized trial of bupropion SR for the treatment of neuropathic pain. *Neurology* 2001;57:1583-8.
58. Kim JS, Bashford G, Murphy TK, Martin A, Dror V, Cheung R. Safety and efficacy of pregabalin in patients with central post-stroke pain. *Pain* 2011;152:1018-23
59. Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006;67:1792-800
60. Cardenas DD, Nieshoff EC, Suda K, Goto S, Sanin L, Kaneko T, Sporn J, Parsons B, Soulsby M, Yang R, Whalen E, Scavone JM, Suzuki MM, Knapp LE. A randomized trial of pregabalin in patients with neuropathic pain due to spinal cord

injury. *Neurology* 2013;80:533-9

61. Vranken JH, Dijkgraaf MG, Kruis RM, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* 2008;136:150-7
62. Rosenstock J, Tuchmann M, LaMoreaux L, Sharma U. Pregabalin for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled trial. *Pain* 2004;110:628-38
63. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2004;63:2104-10
64. Richter RW, Portenoy R, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Knapp LE. Relief of painful diabetic peripheral neuropathy with pregabalin: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pain* 2005;6:253-60
65. Tolle T, Freynhagen R, Versavel M, Trostmann U, Young JP, Jr. Pregabalin for relief of neuropathic pain associated with diabetic neuropathy: a randomized, double-blind study. *Eur J Pain* 2008;12:203-13
66. Arezzo JC, Rosenstock J, LaMoreaux L, Pauer L. Efficacy and safety of pregabalin 600 mg/d for treating painful diabetic peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled trial. *BMC Neurol* 2008;8
67. Satoh J, Yagihashi S, Baba M, Suzuki M, Arakawa A, Yoshiyama T, 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. *Diabet Med* 2011;28:109-16
68. Rauck R, Makumi CW, Schwartz S, Graff O, Meno-Tetang G, Bell CF, Kavanagh ST, McClung CL. A Randomized, Controlled Trial of Gabapentin Enacarbil in Subjects with Neuropathic Pain Associated with Diabetic Peripheral Neuropathy. *Pain Pract* 2013;13:485-96
69. Smith T, Dibernardo A, Shi Y, Todd MJ, Brashear HR, Ford LM. Efficacy and Safety of Carisbamate in Patients with Diabetic Neuropathy or Postherpetic Neuralgia: Results from 3 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trials. *Pain Pract* 2013b;14:332-42
70. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, Murphy TK, Durso-De CE, Glue P, Whalen E, Emir B, Scott GN, Freeman R. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 2010;74:413- 20
71. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Jr., Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, Garofalo EA, Poole RM. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: A randomized, placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1274-83

72. Sabatowski R, Galvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, Versavel M, Study Group. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2004;109:26-35
73. Van Seventer R., Feister HA, Young JP, Jr., Stoker M, Versavel M, Rigaudy L. Efficacy and tolerability of twice-daily pregabalin for treating pain and related sleep interference in postherpetic neuralgia: a 13-week, randomized trial. *Curr Med Res Opin* 2006;22:375-84
74. Stacey BR, Barrett JA, Whalen E, Phillips KF, Rowbotham MC. Pregabalin for postherpetic neuralgia: placebo- controlled trial of fixed and flexible dosing regimens on allodynia and time to onset of pain relief. *J Pain* 2008;9:1006- 17
75. Freynhagen R, Strojek K, Griesing T, Whalen E, Balkenohl M. Efficacy of pregabalin in neuropathic pain evaluated in a 12-week, randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled trial of flexible- and fixed-dose regimens. *Pain* 2005;115:254-63
76. Guan Y, Ding X, Cheng Y, Fan D, Tan L, Wang Y, Zhao Z, Hong Z, Zhou D, Pan X, Chen S, Martin A, Tang H, Cui L. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo- controlled study conducted in China. *Clin Ther* 2011;33:159-66.
77. van Seventer R., Bach FW, Toth CC, Serpell M, Temple J, Murphy TK, Nimour M. Pregabalin in the treatment of post- traumatic peripheral neuropathic pain: a randomized double-blind trial. *Eur J Neurol* 2010;17:1082-9
78. Moon DE, Lee DI, Lee SC, Song SO, Yoon DM, Yoon MH, Kim HK, Lee YW, Kim C, Lee PB. Efficacy and tolerability of pregabalin using a flexible, optimized dose schedule in Korean patients with peripheral neuropathic pain: a 10-week, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Clin Ther* 2010;32:2370-85
79. Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, Ogun TC, Ugurlu H. Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-51
80. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, LaMoreaux L, Garofalo E. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA* 1998;280:1831-6
81. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind, crossover trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:251-2
82. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic

neuropathy. J Clin Neuromuscular Dis 2001;3:53-62

83. Hahn K, Arendt G, Braun JS, von Giesen HJ, Husstedt IW, Maschke M, Straube ME, Schielke E. A placebo-controlled trial of gabapentin for painful HIV-associated sensory neuropathies. J Neurol 2004;251:1260-6
84. Rowbotham M, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L. Gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized controlled trial. JAMA 1998;280:1837-42
85. Rice AS, Maton S. Gabapentin in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, placebo controlled study. Pain 2001;94:215-24
86. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. N Engl J Med 2005;352:1324-34
87. Bone M, Critchley P, Buggy DJ. Gabapentin in postamputation phantom limb pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Reg Anesth Pain Med 2002;27:481-6
88. Smith DG, Ehde DM, Hanley MA, Campbell KM, Jensen MP, Hoffman AJ, Awan AB, Czerniecki JM, Robinson LR. Efficacy of gabapentin in treating chronic phantom limb and residual limb pain. J Rehabil Res Dev 2005;42:645-54
89. Gordh TE, Stubhaug A, Jensen TS, Arner S, Biber B, Boivie J, Mannheimer C, Kalliomaki J, Kalso E. Gabapentin in traumatic nerve injury pain: A randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over, multi-center study. Pain 2008;138:255-66
90. Serpell MG. Gabapentin in neuropathic pain syndromes: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Pain 2002;99:557-66
91. Sandercock D, Cramer M, Biton V, Cowles VE. A gastroretentive gabapentin formulation for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: efficacy and tolerability in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. Diabetes Res Clin Pract 2012;97:438-45
92. Wallace MS, Irving G, Cowles VE. Gabapentin extended-release tablets for the treatment of patients with postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Clin Drug Investig 2010;30:765-76
93. Sang CN, Sathyanarayana R, Sweeney M. Gastroretentive Gabapentin (G-GR) Formulation Reduces Intensity of Pain Associated With Postherpetic Neuralgia (PHN). Clin J Pain 2013;29:281-8.
94. Irving G, Jensen M, Cramer M, Wu J, Chiang YK, Tark M, Wallace M. Efficacy and tolerability of gastric-retentive gabapentin for the treatment of postherpetic neuralgia: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial.

Clin J Pain 2009;25:185-92

95. Jungehulsing GJ, Israel H, Safar N, Taskin B, Nolte CH, Brunecker P, Wernecke KD, Villringer A. Levetiracetam in patients with central neuropathic post-stroke pain - a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Eur J Neurol* 2013;20:331-7
96. Finnerup NB, Grydehoj J, Bing J, Johannesen IL, Biering-Sorensen F, Sindrup SH, Jensen TS. Levetiracetam in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Spinal Cord* 2009;47:861-7.
97. Falah M, Madsen C, Holbech JV, Sindrup SH. A randomized, placebo-controlled trial of levetiracetam in central pain in multiple sclerosis. *Eur J Pain* 2012;16:860-9
98. Holbech JV, Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. The anticonvulsant levetiracetam for the treatment of pain in polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Eur J Pain* 2011;15:608-14
99. Vilholm OJ, Cold S, Rasmussen L, Sindrup SH. Effect of levetiracetam on the postmastectomy pain syndrome. *Eur J Neurol* 2008;15:851-7
100. Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83
101. Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, Guleyupoglu N, Wallenstein S, Portenoy RK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. *Clin Ther* 2007;29:2022-30
102. Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central poststroke pain: A randomized controlled trial. *Neurology* 2001;56:184-90
103. Eisenberg E, Lurie Y, Braker C, Daoud D, Ishay A. Lamotrigine reduces painful diabetic neuropathy: a randomized, controlled study. *Neurology* 2001;57:505-9
104. Vinik AI, Tuchman M, Safirstein B, Corder C, Kirby L, Wilks K, Quessy S, Blum D, Grainger J, White J, Silver M. Lamotrigine for treatment of pain associated with diabetic neuropathy: results of two randomized, double-blind, placebo-controlled studies. *Pain* 2007;128:169-79.
105. Simpson DM, Olney R, McArthur JC, Khan A, Godbold J, Ebel-Frommer K. A placebo-controlled trial of lamotrigine for painful HIV-associated neuropathy. *Neurology* 2000;54:2115-9.
106. Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, Baird BJ, Barrett P, Hammer AE. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003;60:1508-14
107. McCleane G. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999;83:105-7

108. Silver M, Blum D, Grainger J, Hammer AE, Quessy S. Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Lamotrigine in Combination with Other Medications for Neuropathic Pain. *J Pain Symptom Manage* 2007;34:446-54
109. Rauck RL, Shaibani A, Biton V, Simpson J, Koch B. Lacosamide in painful diabetic peripheral neuropathy: a phase 2 double-blind placebo-controlled study. *Clin J Pain* 2007;23:150-8
110. Shaibani A, Fares S, Selam JL, Arslanian A, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Lacosamide in Painful Diabetic Neuropathy: An 18-Week Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *J Pain* 2009;10:828
111. Wymer JP, Simpson J, Sen D, Bongardt S. Efficacy and safety of lacosamide in diabetic neuropathic pain: an 18-week double-blind placebo-controlled trial of fixed-dose regimens. *Clin J Pain* 2009;25:376-85.
112. Ziegler D, Hidvegi T, Gurieva I, Bongardt S, Freynhagen R, Sen D, Sommerville K. Efficacy and safety of lacosamide in painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2010;33:839-41
113. Grosskopf J, Mazzola J, Wan Y, Hopwood M. A randomized, placebo-controlled study of oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy. *Acta Neurol Scand* 2006;114:177-80
114. Dogra S, Beydoun S, Mazzola J, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2005;9:543-54
115. Beydoun A, Shaibani A, Hopwood M, Wan Y. Oxcarbazepine in painful diabetic neuropathy: results of a dose-ranging study. *Acta Neurol Scand* 2006;113:395-404
116. Raskin P, Donofrio PD, Rosenthal NR, Hewitt DJ, Jordan DM, Xiang J, Vinik AI. Topiramate vs placebo in painful diabetic neuropathy: analgesic and metabolic effects. *Neurology* 2004;63:865-73
117. Thienel U, Neto W, Schwabe SK, Vijapurkar U. Topiramate in painful diabetic polyneuropathy: findings from three double-blind placebo-controlled trials. *Acta Neurol Scand* 2004;110:221-31
118. Khoromi S, Patsalides A, Parada S, Salehi V, Meegan JM, Max MB. Topiramate in chronic lumbar radicular pain. *J Pain* 2005;6:829-36
119. Drewes AM, Andreassen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565-9
120. Kochar DK, Jain N, Agarwal RP, Srivastava T, Agarwal P, Gupta S. Sodium valproate in the management of painful neuropathy in type 2 diabetes - a randomized placebo controlled study. *Acta Neurol Scand* 2002;106:248-52.

121. Kochar DK, Rawat N, Agrawal RP, Vyas A, Beniwal R, Kochar SK, Garg P. Sodium valproate for painful diabetic neuropathy: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2004;97:33-8
122. Agrawal RP, Goswami J, Jain S, Kochar DK. Management of diabetic neuropathy by sodium valproate and glyceryl trinitrate spray: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;83:371- 8
123. Otto M, Bach FW, Jensen TS, Sindrup SH. Valproic acid has no effect on pain in polyneuropathy: a randomized, controlled trial. *Neurology* 2004;62:285-8
124. Kochar DK, Garg P, Bumb RA, Kochar SK, Mehta RD, Beniwal R, Rawat N. Divalproex sodium in the management of post-herpetic neuralgia: a randomized double-blind placebo-controlled study. *QJM* 2005;98:29-34
125. Atli A, Dogra S. Zonisamide in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, placebo- controlled pilot study. *Pain Med* 2005;6:225-34
126. Norrbrink C, Lundeberg T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Clin J Pain* 2009;25:177-84
127. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double- blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998;50:1842-6
128. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, Rosenthal NR. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin* 2007;23:147-61
129. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain* 1999;83:85-90
130. Sindrup SH, Konder R, Lehmann R, Meier T, Winkel M, Ashworth J, Baron R, Jensen TS. Randomized controlled trial of the combined monoaminergic and opioid investigational compound GRT9906 in painful polyneuropathy. *Eur J Pain* 2012;16:849-59
131. Boureau F, Legallicier P, Kabir-Ahmadi M. Tramadol in post-herpetic neuralgia: a randomized, double-blind, placebo- controlled trial. *Pain* 2003;104:323-31
132. Arbaiza D, Vidal O. Tramadol in the treatment of neuropathic cancer pain: a double-blind, placebo-controlled study. *Clin Drug Investig* 2007;27:75-83
133. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology* 2003;60:927-34

134. Watson CP, Moulin D, Watt-Watson J, Gordon A, Eisenhoffer J. Controlled-release oxycodone relieves neuropathic pain: a randomized controlled trial in painful diabetic neuropathy. *Pain* 2003;105:71-8
135. Hanna M, O'Brien C, Wilson MC. Prolonged-release oxycodone enhances the effects of existing gabapentin therapy in painful diabetic neuropathy patients. *Eur J Pain* 2008;12:804-13
136. Watson CP, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998;50:1837-41
137. Zin CS, Nissen LM, O'Callaghan JP, Duffull SB, Smith MT, Moore BJ. A randomized, controlled trial of oxycodone versus placebo in patients with postherpetic neuralgia and painful diabetic neuropathy treated with pregabalin. *J Pain* 2010;11:462-71.
138. Wu CL, Agarwal S, Tella PK, Klick B, Clark MR, Haythornthwaite JA, Max MB, Raja SN. Morphine versus mexiletine for treatment of postamputation pain: a randomized, placebo-controlled, crossover trial. *Anesthesiology* 2008;109:289-96
139. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* 2005;65:812-9
140. Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* 2004;329:253-61
141. Langford RM, Mares J, Novotna A, Vachova M, Novakova I, Notcutt W, Ratcliffe S. A double-blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group study of THC/CBD oromucosal spray in combination with the existing treatment regimen, in the relief of central neuropathic pain in patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:984-97
142. Selvarajah D, Gandhi R, Emery CJ, Tesfaye S. Randomized placebo-controlled double-blind clinical trial of cannabis- based medicinal product (Sativex) in painful diabetic neuropathy: depression is a major confounding factor. *Diabetes Care* 2010;33:128-30
143. Nurmikko TJ, Serpell MG, Hoggart B, Toomey PJ, Morlion BJ, Haines D. Sativex successfully treats neuropathic pain characterised by allodynia: a randomised, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Pain* 2007;133:210-20
144. Cheville AL, Sloan JA, Northfelt DW, Jillella AP, Wong GY, Bearden Iii JD, Liu H, Schaefer PL, Marchello BT, Christensen BJ, Loprinzi CL. Use of a lidocaine patch in the management of postsurgical neuropathic pain in patients with cancer: a phase III double-blind crossover study (N01CB). *Support Care Cancer* 2009;17:451-60

145. Simpson DM, Brown S, Tobias J. Controlled trial of high-concentration capsaicin patch for treatment of painful HIV neuropathy. *Neurology* 2008;70:2305-13
146. Clifford DB, Simpson DM, Brown S, Moyle G, Brew BJ, Conway B, Tobias JK, Vanhove GF. A randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a capsaicin 8% dermal patch, for the treatment of painful HIV-associated distal sensory polyneuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2012;59:126-33.
147. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Jr., Rauck R, Tobias J. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol* 2008;7:1106-12.
148. Backonja MM, Malan TP, Vanhove GF, Tobias JK. NGX-4010, a High-Concentration Capsaicin Patch, for the Treatment of Postherpetic Neuralgia: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study with an Open-Label Extension. *Pain Med* 2010;11:600-8
149. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, Tobias J. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2011;12:99-109
150. Webster LR, Malan TP, Tuchman MM, Mollen MD, Tobias JK, Vanhove GF. A multicenter, randomized, double-blind, controlled dose finding study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *J Pain* 2010a;11:972-82.
151. Webster LR, Tark M, Rauck R, Tobias JK, Vanhove GF. Effect of duration of postherpetic neuralgia on efficacy analyses in a multicenter, randomized, controlled study of NGX-4010, an 8% capsaicin patch evaluated for the treatment of postherpetic neuralgia. *BMC Neurol* 2010b;10:92.
152. Chad DA, Aronin N, Lundstrom R, McKeon P, Ross D, Molitch M, Schipper HM, Stall G, Dyess E, Tarsy D. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990;42:387-8
153. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075%. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991;81:288-9
154. Capsaicin Study Group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. Capsaicin Study Group. *Diabetes Care* 1992;15:159-65
155. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 1992;15:8-14
156. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Dyck PJ, Litchy WJ, O'Brien PC. Double-blind,

placebo-controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995;62:163-8.

157. Kulkantrakorn K, Lorsuwansiri C, Meesawatsom P. 0.025% Capsaicin Gel for the Treatment of Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Crossover, Placebo-Controlled Trial. *Pain Pract* 2013;13:497-503
158. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Millikan LE. Topical capsaicin treatment of chronic postherpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989;21:265-70.
159. Watson CP, Tyler KL, Bickers DR, Millikan LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle-controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin Ther* 1993;15:510-26.
160. Watson CP, Evans RJ. The postmastectomy pain syndrome and topical capsaicin: a randomized trial. *Pain* 1992;51:375-9.
161. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA, Wender DB, Rowland KM, Molina R, Cascino TL, Vukov AM, Dhaliwal HS, Ghosh C. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J Clin Oncol* 1997;15:2974-80.
162. McCleane G. Topical application of doxepin hydrochloride, capsaicin and a combination of both produces analgesia in chronic human neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Br J Clin Pharmacol* 2000;49:574-9
163. Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, Chen WT, Tseng IJ, Chang HH, Hu CJ. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: a randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009;72:1473-8
164. Apalla Z, Sotiriou E, Lallas A, Lazaridou E, Ioannides D. Botulinum Toxin A in Postherpetic Neuralgia: A Parallel, Randomized, Double-Blind, Single-Dose, Placebo-controlled Trial. *Clin J Pain* 2013;29:857-64
165. Xiao L, Mackey S, Hui H, Xong D, Zhang Q, Zhang D. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010;11:1827-33.
166. Wu CJ, Lian YJ, Zheng YK, Zhang HF, Chen Y, Xie NC, Wang LJ. Botulinum toxin type A for the treatment of trigeminal neuralgia: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cephalalgia* 2012;32:443-50
167. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol* 2008;64:274-83
168. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High-dose oral dextromethorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997;48:1212-8.

169. Sang CN, Booher S, Gilron I, Parada S, Max MB. Dextromethorphan and memantine in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia: efficacy and dose-response trials. *Anesthesiology* 2002;96:1053-61.
170. Shaibani AI, Pope LE, Thisted R, Hepner A. Efficacy and safety of dextromethorphan/quinidine at two dosage levels for diabetic neuropathic pain: a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Pain Med* 2012;13:243-54
171. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 1998;2:321- 7.
172. Nikolajsen L, Gottrup H, Kristensen AG, Jensen TS. Memantine (a N-methyl-D-aspartate receptor antagonist) in the treatment of neuropathic pain after amputation or surgery: a randomized, double-blinded, cross-over study. *Anesth Analg* 2000;91:960-6
173. Maier C, Dertwinkel R, Mansourian N, Hosbach I, Schwenkreis P, Senne I, Skipka G, Zenz M, Tegenthoff M. Efficacy of the NMDA-receptor antagonist memantine in patients with chronic phantom limb pain--results of a randomized double-blinded, placebo-controlled trial. *Pain* 2003;103:277-83
174. Gilron I, Booher SL, Rowan MS, Smoller MS, Max MB. A randomized, controlled trial of high-dose dextromethorphan in facial neuralgias. *Neurology* 2000;55:964-71
175. Pickering G, Morel V, Simen E, Cardot JM, Moustafa F, Delage N, Picard P, Eschalier S, Boulliau S, Dubray C. Oral magnesium treatment in patients with neuropathic pain: a randomized clinical trial. *Magnes Res* 2011;24:28-35
176. Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer JR. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehabil* 1996;75:84-7
177. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992;15:1550-5
178. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The Mexiletine Study Group. *Diabetes Care* 1997;20:1594-7
179. Wright JM, Oki JC, Graves L, III. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997;31:29-34
180. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind, placebo-controlled, crossover treatment trial. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;19:367-72.
181. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, Chaney E, Britell CW. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992;76:513-

182. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage 'enriched enrollment' design. *Pain* 1995;60:267-74
183. Campbell CM, Kipnes MS, Stouch BC, Brady KL, Kelly M, Schmidt WK, Petersen KL, Rowbotham MC, Campbell JN. Randomized control trial of topical clonidine for treatment of painful diabetic neuropathy. *Pain* 2012;153:1815-23
184. Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992;48:403-8
185. Motilal S, Maharaj RG. Nutmeg Extracts for Painful Diabetic Neuropathy: A Randomized, Double-Blind, Controlled Study. *J Altern Complement Med* 2013;19:347-52
186. Yuen KC, Baker NR, Rayman G. Treatment of chronic painful diabetic neuropathy with isosorbide dinitrate spray: a double-blind placebo-controlled cross-over study. *Diabetes Care* 2002;25:1699-703
187. Agrawal RP, Choudhary R, Sharma P, Sharma S, Beniwal R, Kaswan K, Kochar DK. Glyceryl trinitrate spray in the management of painful diabetic neuropathy: a randomized double blind placebo controlled cross-over study. *Diabetes Res Clin Pract* 2007;77:161-7
188. Evans SR, Simpson DM, Kitch DW, King A, Clifford DB, Cohen BA, McArthur JC. A randomized trial evaluating Prosaptide for HIV-associated sensory neuropathies: use of an electronic diary to record neuropathic pain. *PLoS ONE* 2007;2:e551
189. McArthur JC, Yiannoutsos C, Simpson DM, Adornato BT, Singer EJ, Hollander H, Marra C, Rubin M, Cohen BA, Tucker T, Navia BA, Schifitto G, Katzenstein D, Rask C, Zaborski L, Smith ME, Shriver S, Millar L, Clifford DB, Karalnik IJ. A phase II trial of nerve growth factor for sensory neuropathy associated with HIV infection. *AIDS Clinical Trials Group Team 291. Neurology* 2000;54:1080-8.
190. Windebank AJ, Sorenson EJ, Civil R, O'Brien PC. Role of insulin-like growth factor-I in the treatment of painful small fiber predominant neuropathy. *J Peripher Nerv Syst* 2004;9:183-9.
191. Staughton RC, Good J. Double-blind, placebo-controlled clinical trial of a mixture of gangliosides ('Cronassial') in post-herpetic neuralgia. *Curr Med Res Opin* 1990;12:169-76
192. Lynch ME, Clark AJ, Sawynok J, Sullivan MJ. Topical 2% amitriptyline and 1% ketamine in neuropathic pain syndromes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesthesiology* 2005;103:140-6.
193. Rowbotham MC, Rachel DW, Thomas J, Nothaft W, Backonja MM. A randomized,

double-blind, placebo-controlled trial evaluating the efficacy and safety of ABT-594 in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2009;146:245-52

194. Goldstein DJ, Wang O, Gitter BD, Iyengar S. Dose-response study of the analgesic effect of lanepitant in patients with painful diabetic neuropathy. *Clin Neuropharmacol* 2001;24:16-22
195. Kalliomaki J, Jonzon B, Huizar K, O'Malley M, Anderson A, Simpson DM. Evaluation of a novel chemokine receptor 2 (CCR2)-antagonist in painful diabetic polyneuropathy. *Scand J Pain* 2013;4:77-83
196. Simpson DM, Dorfman D, Olney RK, McKinley G, Dobkin J, So Y, Berger J, Ferdon MB, Friedman B. Peptide T in the treatment of painful distal neuropathy associated with AIDS: results of a placebo-controlled trial. The Peptide T Neuropathy Study Group. *Neurology* 1996;47:1254-9.
197. Shackelford S, Rauck R, Quessy S, Blum D, Hodge R, Philipson R. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of a Selective COX-2 Inhibitor, GW406381, in Patients With Postherpetic Neuralgia. *J Pain* 2009;10:654-60
198. Surman OS, Flynn T, Schooley RT, Baer L, Parker S, Hirsch MS, Davis LG. A double-blind, placebo-controlled study of oral acyclovir in postherpetic neuralgia. *Psychosomatics* 1990;31:287-92
199. Ostefeld T, Krishen A, Lai RY, Bullman J, Baines AJ, Green J, Anand P, Kelly M. Analgesic efficacy and safety of the novel p38 MAP kinase inhibitor, losmapimod, in patients with neuropathic pain following peripheral nerve injury: a double-blind, placebo-controlled study. *Eur J Pain* 2013;17:844-57.
200. Kalliomaki J, Attal N, Jonzon B, Bach FW, Huizar K, Ratcliffe S, Eriksson B, Janecki M, Danilov A, Bouhassira D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a chemokine receptor 2 (CCR2) antagonist in posttraumatic neuralgia. *Pain* 2013;154:761-7
201. Guida G, De Martino M, De Fabiani A, Canteri L, Alexandre A, Vassallo GM, Rogai M, Lanaia F, Petrosino S. Palmitoylethanolamide (NORMAST®) in chronic neuropathic pain caused by compression lumbosciatalgia: a multicentric clinical trial. *Dolor* 2010;25:42
202. Shembalkar P, Taubel J, Abadias M, Arezina R, Hammond K, Anand P. Cizolirtine citrate (E-4018) in the treatment of chronic neuropathic pain. *Curr Med Res Opin* 2001;17:262-6
203. Mishra S, Bhatnagar S, Goyal GN, Rana SP, Upadhya SP. A comparative efficacy of amitriptyline, gabapentin, and pregabalin in neuropathic cancer pain: a prospective randomized double-blind placebo-controlled study. *Am J Hosp Palliat Care* 2012;29:177-82

204. Baron R, Freynhagen R, Tölle TR, Cloutier C, Leon T, Murphy TK, Phillips K; A0081007 Investigators. The efficacy and safety of pregabalin in the treatment of neuropathic pain associated with chronic lumbosacral radiculopathy. *Pain* 2010;150:420-7.
205. Gilron I, Wajsbrot D, Therrien F, Lemay J. Pregabalin for peripheral neuropathic pain: a multicenter, enriched enrollment randomized withdrawal placebo-controlled trial. *Clin J Pain* 2011;27:185-193.
206. Toth C, Mawani S, Brady S, Chan C, Liu C, Mehina E, Garven A, Bestard J, Korngut L. An enriched-enrolment, randomized withdrawal, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled, parallel assignment efficacy study of nabilone as adjuvant in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2012;153:2073-82
207. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, Okamoto A, Lange R, Haeussler J, Rauschkolb C. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo- controlled trial. *Curr Med Res Opin* 2011;27:151-62.
208. Binder A, Bruxelle J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig* 2009;29:393-408.
209. Kaur H, Hota D, Bhansali A, Dutta P, Bansal D, Chakrabarti A. A comparative evaluation of amitriptyline and duloxetine in painful diabetic neuropathy: a randomized, double-blind, cross-over clinical trial. *Diabetes Care* 2011;34:818-822
210. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med* 1999;159:1931-1937
211. Bansal D, Bhansali A, Hota D, Chakrabarti A, Dutta P. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial. *Diabet Med* 2009;26:1019-1026.
212. Chandra K, Shafiq N, Pandhi P, Gupta S, Malhotra S. Gabapentin versus nortriptyline in post-herpetic neuralgia patients: a randomized, double-blind clinical trial--the GONIP Trial. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44:358-363
213. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet* 2009;374:1252-1261
214. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, Gouni R, Johnsen S, Coppini DV, Kerr D. Randomized, Placebo-Controlled Comparison of Amitriptyline, Duloxetine, and Pregabalin in Patients With Chronic Diabetic Peripheral Neuropathic Pain: Impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes*

215. Rowbotham MC, Reisner LA, Davies PS, Fields HL. Treatment response in antidepressant-naïve postherpetic neuralgia patients: double-blind, randomized trial. *J Pain* 2005;6:741-746.
216. Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, Malcolm SK. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Duloxetine for the Treatment of Pain in Patients with Multiple Sclerosis. *Pain Pract* 2013 Epub Oct 24
217. Teixeira MJ, Okada M, Moscoso AS, Puerta MY, Yeng LT, Galhardoni R, Tengan S, Andrade DC. Methadone in post-herpetic neuralgia: A pilot proof-of-concept study. *Clinics (Sao Paulo)* 2013;68:1057-60
218. Lynch ME, Cesar-Rittenberg P, Hohmann AG. A double-blind, placebo-controlled, crossover pilot trial with extension using an oral mucosal cannabinoid extract for treatment of chemotherapy-induced neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 2014;47:166-73
219. Zhang L, Rainka M, Freeman R, Harden RN, Bell CF, Chen C, Graff O, Harding K, Hunter S, Kavanagh S, Laurijssens B, Schwartzbach C, Warren S, McClung C. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial to assess the efficacy and safety of gabapentin enacarbil in subjects with neuropathic pain associated with postherpetic neuralgia (PXN110748). *J Pain* 2013;14:590-603
220. Raskin P, Huffman C, Toth C, Asmus MJ, Messig M, Sanchez RJ, Pauer L. Pregabalin in Patients With Inadequately Treated Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: A Randomized Withdrawal Trial. *Clin J Pain* 2014;30:379-90
221. Harrison T, Miyahara S, Lee A, Evans S, Bastow B, Simpson D, Gilron I, Dworkin R, Daar ES, Wieclaw L, Clifford DB; ACTG A5252 Team. Experience and challenges presented by a multicenter crossover study of combination analgesic therapy for the treatment of painful HIV-associated polyneuropathies. *Pain Med* 2013;14:1039-47
222. Tesfaye S, Wilhelm S, Lledo A, Schacht A, Tölle T, Bouhassira D, Cruccu G, Skljarevski V, Freynhagen R. Duloxetine and pregabalin: high-dose monotherapy or their combination? The "COMBO-DN study" - a multinational, randomized, double-blind, parallel-group study in patients with diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain* 2013;154:2616-25
223. Bello S, Moustgaard H, Hrobjartsson A. The risk of unblinding was infrequently and incompletely reported in 300 randomized clinical trial publications. *J Clin Epidemiol.* 2014 Jun 25;67:1059–69.
224. Baethge C, Assall OP, Baldessarini RJ. Systematic Review of Blinding Assessment in Randomized Controlled Trials in Schizophrenia and Affective Disorders 2000–2010. *Psychother Psychosom.* 2013;82:152–60.

225. Schulz KF, Altman DG, Moher D, CONSORT Group : CONSORT 2010 statement : updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMJ 2010 ;63 :834-40.

Résumé

Objectifs :

La majorité des essais randomisés en double-insu contre placebo publient des résultats montrant une efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique. La principale cause de rupture du double-insu est la survenue d'effets indésirables du médicament. L'utilisation d'un placebo impur permet d'éviter ce biais potentiel. L'objectif de ce travail est d'étudier l'efficacité des traitements de la douleur neuropathique versus placebo impurs et de déterminer la proportion d'essais testant la réussite du double-insu et publiant la prise de traitement concomitant.

Matériel et méthode :

Sur 178 ECRs contre placebo de la méta-analyse Finnerup et al.²⁴, 23 études utilisant des placebos impurs ont été incluses dans la revue de la littérature. La méta-analyse a été réalisée sur 20 ECRs rapportant le critère de mesure principal de soulagement de la douleur d'au moins 30% ou modéré et 8 ECRs rapportant le soulagement de la douleur d'au moins 50% ou important. 196 ECRs référencés dans Finnerup et al.¹⁵ ont été inclus pour les critères de jugement secondaires.

Résultats :

Le soulagement de la douleur d'au moins 30% ou modéré est significatif en faveur des traitements pharmacologique : RR de 1,40 IC95% (1,18-1,66) $p=0,0001$ avec une hétérogénéité ayant conduit à une analyse de sensibilité excluant les essais à haut risque de biais. L'hétérogénéité disparaît avec des résultats significatifs : RR de 1,21 IC95% (1,05-1,40). Pour les critères de jugement secondaires, 9,2% des ECRs rapportaient une évaluation du double-insu et 24,9% publiaient les traitements concomitants.

Discussion :

Les résultats de cette méta-analyse montrent une efficacité des traitements de la douleur neuropathique lorsqu'ils sont comparés à des placebos impurs.

Mots Clés

Essais contrôlés randomisés – Douleur neuropathique – Efficacité des traitements pharmacologiques – Placebo impur – Evaluation du double-insu – Traitements concomitants



UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de
Pharmacie



SERMENT



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie 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 donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



Résumé

Objectifs :

La majorité des essais randomisés en double-insu contre placebo publient des résultats montrant une efficacité des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique. La principale cause de rupture du double-insu est la survenue d'effets indésirables du médicament. L'utilisation d'un placebo impur permet d'éviter ce biais potentiel. L'objectif de ce travail est d'étudier l'efficacité des traitements de la douleur neuropathique versus placebo impurs et de déterminer la proportion d'essais testant la réussite du double-insu et publiant la prise de traitement concomitant.

Matériel et méthode :

Sur 178 ECRs contre placebo de la méta-analyse Finnerup et al.²⁴, 23 études utilisant des placebos impurs ont été incluses dans la revue de la littérature. La méta-analyse a été réalisée sur 20 ECRs rapportant le critère de mesure principal de soulagement de la douleur d'au moins 30% ou modéré et 8 ECRs rapportant le soulagement de la douleur d'au moins 50% ou important. 196 ECRs référencés dans Finnerup et al.¹⁵ ont été inclus pour les critères de jugement secondaires.

Résultats :

Le soulagement de la douleur d'au moins 30% ou modéré est significatif en faveur des traitements pharmacologique : RR de 1,40 IC95% (1,18-1,66) $p=0,0001$ avec une hétérogénéité ayant conduit à une analyse de sensibilité excluant les essais à haut risque de biais. L'hétérogénéité disparaît avec des résultats significatifs : RR de 1,21 IC95% (1,05-1,40). Pour les critères de jugement secondaires, 9,2% des ECRs rapportaient une évaluation du double-insu et 24,9% publiaient les traitements concomitants.

Discussion :

Les résultats de cette méta-analyse montrent une efficacité des traitements de la douleur neuropathique lorsqu'ils sont comparés à des placebos impurs.

Mots Clés

Essais contrôlés randomisés – Douleur neuropathique – Efficacité des traitements pharmacologiques – Placebo impur – Evaluation du double-insu – Traitements concomitants