



Bénéfices et risques de l'aspirine dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur : une revue systématique de la littérature

Benoît Provent, Étienne Rambaud

► To cite this version:

Benoît Provent, Étienne Rambaud. Bénéfices et risques de l'aspirine dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur : une revue systématique de la littérature. Médecine humaine et pathologie. 2021. dumas-03585926

HAL Id: dumas-03585926

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03585926>

Submitted on 23 Feb 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE

UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

par

PROVENT Benoît et RAMBAUD Etienne

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2021

BÉNÉFICES ET RISQUES DE L'ASPIRINE DANS LE TRAITEMENT
DES DOULEURS MÉCANIQUES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR :

UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directrice de thèse :

Madame Elodie CHARUEL, Cheffe de Clinique des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur Marc ANDRE, Professeur des Universités, Service Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand

Membre du jury :

Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maître de Conférences des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand

UNIVERSITÉ CLERMONT AUVERGNE
UFR DE MÉDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMÉDICALES

THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLOME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
par

PROVENT Benoît et RAMBAUD Etienne

Présentée et soutenue publiquement le 8 novembre 2021

BÉNÉFICES ET RISQUES DE L'ASPIRINE DANS LE TRAITEMENT
DES DOULEURS MÉCANIQUES DE L'APPAREIL LOCOMOTEUR :
UNE REVUE SYSTÉMATIQUE DE LA LITTÉRATURE

Directrice de thèse :

Madame Elodie CHARUEL, Cheffe de Clinique des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Président du jury :

Monsieur Marc ANDRE, Professeur des Universités, Service Médecine Interne et Immunologie Clinique, CHU Gabriel Montpied de Clermont-Ferrand

Membre du jury :

Madame Hélène VAILLANT-ROUSSEL, Maître de Conférences des Universités, Département de Médecine Générale, UFR de Médecine et des professions paramédicales de Clermont-Ferrand



UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis
: **DOLY** Michel
: **TURPIN** Dominique
: **VEYRE** Annie
: **DULBECCO** Philippe
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre
: **FONTAINE** Jacques
: **BOUTIN** Christian
: **MONTEIL** Jean-Marc
: **ODOUARD** Albert
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias
: **DEQUIEDT** Vianney
: **WILLIAMS** Benjamin
: **HENRARD** Pierre

: **PEYRARD** Françoise
: **PAQUIS** François

UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice
: **HAZAL** Jean

DOYEN
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre
: **ROBERT** Gaëlle

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques – CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mmes GLANDDIER Phyllis - LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LEVAL Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - Mme MOINADE Simone - MM. MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - RAYNAUD Elie - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. RISTORI Jean-Michel - ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - Mlle VEYRE Annie - VIALLET Jean-François

PROFESSEURS EMERITES :

MM. - BEYTOUT Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOUX Alain - DAUPLAT Jacques - DETEIX Patrice - ESCHALIER Alain - IRTIUM Bernard - JACQUETIN Bernard - KEMENY Jean-Louis – Mme LAFEUILLE Hélène – MM. LEMERY Didier - LESOURD Bruno - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques

M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique
M. GILAIN Laurent	O.R.L.
M. LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M. CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M. LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M. PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M. SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M. BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. CONSTANTIN Jean-Michel	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
Mme DUCLOS Martine	Physiologie
M. SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique

**PROFESSEURS DE
1ère CLASSE**

M. DECHELOTTE Pierre	Anatomie et Cytologie Pathologique
M. CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M. VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M. CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M. D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénéréologie
Mme JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mlle BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M. GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M. GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M. SOUBRIER Martin	Rhumatologie
M. TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M. MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M. RICHARD Ruddy	Physiologie
M. RUIVARD Marc	Médecine Interne
M. SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M. BERGER Marc	Hématologie
M. COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M. ABERGEL Armando	Hépatologie
M. LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M. CHIAMBARETTA Frédéric	Ophtalmologie

M. FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M. GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M. GUY Laurent	Urologie
M. TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M. ANDRE Marc	Médecine Interne
M. BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M. CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M. COSTES Frédéric	Physiologie
M. FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M. MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique

**PROFESSEURS DE
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV Andréï	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique - Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Fédérico	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Anne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Andrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

Mme CASSAGNES Lucie
M. LEBRETON Aurélien

Radiologie et Imagerie Médicale
Hématologie

**MAITRES DE CONFERENCES DE
2ème CLASSE**

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MASDASY Salwan	Endocrinologie, Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme BONHOMME Brigitte	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. TANGUY Gilles	Médecine Générale
M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale

REMERCIEMENTS ET DÉDICACES

A Monsieur le Professeur Marc André, qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider cette soutenance de thèse, nous vous adressons nos sincères remerciements.

A Elodie Charuel, qui nous a dirigés sur ce travail depuis le début, merci pour ton aide précieuse, tes encouragements et ta bonne humeur toujours au rendez-vous.

A Hélène Vaillant-Roussel, qui a été présente dans les moments clés de ce travail, merci pour votre bienveillance et tous vos conseils avisés.

A Nathalie Piñol, pour son aide infiniment précieuse dans l'élaboration de l'équation de recherche et à l'ensemble de l'équipe de la Bibliothèque Universitaire de Médecine de Clermont-Ferrand pour nous avoir aidés à obtenir des publications parfois difficiles à trouver.

----- Remerciements Etienne -----

A Pauline, qui partage ma vie depuis maintenant dix ans et qui a été présente à mes côtés depuis le début de cette aventure, dans les meilleurs moments comme dans les plus difficiles. Cet aboutissement est aussi et surtout le résultat de ton indéfectible soutien.

A mes parents, Jean et Marie-Joseph, qui m'ont transmis la valeur du travail et permis de réussir ce long parcours, merci pour tout.

----- Remerciements Benoît -----

A tous mes amis, roannais, parisiens, bordelais, franc-comtois, clermontois, qui m'auront soutenu et tant apporté pendant ces années d'études.

A mes parents, Sophie, Sébastien, et toute ma famille qui m'ont accompagné pendant cette grande bifurcation professionnelle vers la médecine jusqu'à cet aboutissement.

A Adeline, merci d'être présente à mes côtés à chaque moment de ma vie. Merci pour ton soutien tout au long de ce travail. A Billie, notre fille, qui aura aussi vu défiler les heures sur cette thèse du haut de ses 15 mois.

TABLE DES MATIÈRES

Liste des tableaux et des figures.....	p. 13
Liste des abréviations.....	p. 14
Introduction	p. 15
Méthode	p. 17
Résultats	p. 21
1. Efficacité	p. 24
1.1. Aspirine contre placebo	p. 24
1.1.1. Douleurs d'origine arthrosique	p. 24
1.1.2. Douleurs musculaires, ligamentaires, tendineuses.....	p. 24
1.2 Aspirine contre paracétamol.....	p. 25
1.3 Aspirine contre AINS disponibles en France	p. 25
1.3.1 Douleurs d'origine arthrosique	p. 25
1.3.2 Douleurs musculaires, ligamentaires, tendineuses	p. 26
1.4 Aspirine contre AINS non disponibles en France	p. 26
1.4.1 Douleurs d'origine arthrosique	p. 26
1.4.2 Douleurs musculaires, ligamentaires, tendineuses	p. 27
1.5 Aspirine contre autres antalgiques de palier 2	p. 27
2. Tolérance	p. 30
2.1 Etude PAIN.....	p. 30
2.2 Autres essais	p. 31
2.2.1 Aspirine contre placebo	p. 31
2.2.2 Aspirine contre paracétamol	p. 31

2.2.3 Aspirine contre AINS	p. 31
Discussion	p. 36
1. Résultats principaux.....	p. 36
2. Comparaison à la littérature.....	p. 37
3. Forces et faiblesses.....	p. 42
4. Implications pour la pratique.....	p. 43
Conclusion	p. 44
Références bibliographiques	p. 45
Annexe I. Données de remboursement de l'assurance maladie	p. 51
Annexe II. Equations de recherche	p. 52
Annexe III. Tableaux des résultats (efficacité et tolérance) pour les molécules non disponibles en France et/ou retirées du marché.....	p.56
Annexe IV. Evolution du risque de biais des essais au cours du temps.....	p. 60
Annexe V. Liste des AINS disponibles en France au 20 mai 2021.....	p. 61
Serment d'Hippocrate.....	p. 62

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

TABLEAUX

Tableau I.	Risque de biais.....	p. 23
Tableau II.	Résultats sur critères d'efficacité (molécules disponibles en France).....	p. 28
Tableau III.	Résultats sur critères de tolérance (molécules disponibles en France).....	p. 33

FIGURES

Figure 1.	Diagramme de flux.....	p. 21
Figure 2.	Répartition des essais en fonction de la durée et de la posologie d'aspirine moyenne journalière.....	p. 35

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AINS : Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

CNGE : Collège National des Généralistes Enseignants

ECR : Essai Contrôlé Randomisé

HAS : Haute Autorité de Santé

IF : Impact Factor

OTC: Over The Counter

REB: Reconstruire l'Evidence Base

RR : Risque Relatif

SMR : Service Médical Rendu

INTRODUCTION

L'aspirine, ou acide acétylsalicylique, synthétisée par Félix Hoffmann entre 1893 et 1897 (1), est une molécule mondialement utilisée depuis plus d'un siècle (2). Elle a longtemps été employée comme antalgique et antipyrétique avant que ses mécanismes d'action ne soient décrits : l'inhibition de synthèse des prostaglandines en 1971 (1,3), l'inhibition des enzymes cyclo-oxygénases COX1 et COX2 à la fin du 20^{ème} siècle (4) et d'autres mécanismes au 21^{ème} siècle, soulignant sa complexité (3). Elle a une action dose-dépendante : entre 1 et 3 grammes par jour elle est antalgique et antipyrétique, supérieure à 3 grammes par jour elle a une action anti-inflammatoire (3,5). Elle a été utilisée sous prescription et en automédication avant la naissance des agences de régulation fixant les autorisations de mise sur le marché des médicaments (6). Selon l'avis de la commission de transparence de la HAS du 1^{er} juillet 2015, son SMR est considéré comme important dans les indications de traitement symptomatique des douleurs légères à modérées, avec un taux de remboursement maintenu à 65 % (7). Avec le paracétamol et l'ibuprofène, elle est un des trois médicaments antalgiques par voie orale disponibles en France avec ou sans prescription (8). En France, en 2015, on dénombrait une consommation de 2 doses d'aspirine à but antalgique par jour pour 1000 habitants contre environ 9 doses d'ibuprofène et 62 doses de paracétamol (9). Seulement sur prescription, en 2018, on comptait 1 389 765 boîtes d'aspirine à posologie 500 mg et 1000 mg remboursées par l'assurance maladie, pour un coût total de 2 587 811 euros (10) **(Annexe I)**. Plusieurs études soulignent une consommation des AINS en vente libre de façon importante voire excessive dans la population générale (11). Dans une étude descriptive portant sur 576 patients utilisant ces antalgiques sans prescription, seuls 19 % d'entre eux connaissaient les bonnes posologies de l'aspirine, 13 % prenaient des doses supra-thérapeutiques et 50 %

connaissaient les contre-indications de ces traitements (12). Initialement en accès direct, les spécialités contenant ces trois molécules ont été retirées de la liste des médicaments officinales selon la décision de l'ANSM du 17 décembre 2019 et sont désormais accessibles sans ordonnance mais placées « derrière le comptoir », renforçant ainsi le rôle de conseil du pharmacien (8,13).

L'aspirine est restée longtemps le médicament de référence dans les pathologies rhumatismales dont l'arthrose, maladie ostéoarticulaire la plus fréquente (14), cause de douleurs chroniques de l'appareil locomoteur très souvent rencontrées en soins primaires. On estime qu'elle touchera 10 % des hommes et 18 % des femmes à partir de l'âge de 60 ans (14). L'aspirine a récemment fait l'objet de revues de la littérature dans les indications de céphalées, migraines, douleurs post opératoires et dysménorrhées (15–21) mais il n'existe que très peu de données sur l'utilisation de l'aspirine dans les douleurs de l'appareil locomoteur (6,22). De plus, ces données paraissent de qualité médiocre, en dépit de l'usage commun qu'on lui prête (6,23,24). Des auteurs soulignent même que l'aspirine aurait probablement échoué aux multiples épreuves pour obtenir une AMM si elle avait été découverte à la fin du 20^{ème} siècle (2,6). Malgré un recul de plus d'un siècle d'utilisation, il persiste donc de nombreuses inconnues.

Afin de déterminer les données cliniques disponibles pour évaluer la balance bénéfice-risque de l'aspirine dans les douleurs de l'appareil locomoteur, nous avons réalisé une revue systématique de la littérature. Cette revue s'inscrit dans la démarche du projet Reconstruire l'Evidence Base (REB), soutenu par le Collège National des Généralistes Enseignants (CNGE).

MÉTHODE

Une revue systématique de la littérature a été conduite selon les recommandations et critères PRISMA (25) en utilisant les bases de données *Medline*, *Embase* et *Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)*. Les équations de recherches ont été élaborées avec l'aide d'une bibliothécaire universitaire spécialisée dans la recherche bibliographique médicale. Elles sont basées sur les termes clés référencés dans les différentes bases (MeSH et Emtree) tels que "musculoskeletal disease", "rheumatic disease", "osteoarthritis", "musculoskeletal pain", "rheumatic pain", "muscle pain", "acetylsalicylic acid", "salicylates". Le détail des équations utilisées est rapporté en **Annexe II**. L'utilisation de filtres de recherche validés par Cochrane (26–32) a permis de cibler les essais cliniques contrôlés randomisés, les revues systématiques et les méta-analyses. Cette revue est enregistrée dans le registre Prospero sous le numéro CRD42021252166.

Critères d'inclusion et d'exclusion

Les critères d'inclusion regroupaient :

- Les essais cliniques contrôlés randomisés (ECR).
- Une population composée d'adultes (âgés d'au moins 18 ans) présentant des douleurs nociceptives de l'appareil locomoteur (musculaires, tendineuses ou ostéoarticulaires).
- L'aspirine à visée antalgique par voie orale comparée à un placebo ou un autre antalgique par voie orale.
- Articles publiés en anglais ou en français.

Les articles étaient exclus s'ils comprenaient l'un des critères suivants :

- Population comprenant les enfants jusqu'à 18 ans ou les femmes enceintes et en post-partum (jusqu'à un mois après l'accouchement).
- Les patients atteints d'affections systémiques documentées : rhumatismes inflammatoires, maladies auto-immunes, maladies auto-inflammatoires.
- Les douleurs en lien avec une pathologie cancéreuse, secondaires aux thérapies anticancéreuses ou liées à des procédures chirurgicales ou diagnostiques.

La publication était exclue lorsque le texte intégral n'était pas disponible y compris après demande auprès de leurs auteurs. Il n'y a pas eu de restriction sur la durée du traitement, la posologie utilisée ou sur le caractère aigu ou chronique de la douleur. Les essais en « cross-over » ont été inclus.

La recherche a été menée sur l'ensemble des articles disponibles jusqu'au 15/05/2021. Chaque article a été analysé en parallèle par deux investigateurs (BP et ER) de façon indépendante. En cas de désaccord, une seconde lecture était effectuée par un troisième investigateur (EC ou HVR). Les articles ont été triés de façon indépendante par titre et résumé, et en cas d'éligibilité, lus dans leur intégralité afin de ne retenir que les études répondant aux critères de la revue. Les études citées par d'autres revues systématiques pouvaient être incluses si elles répondaient aux critères d'inclusion.

Objectifs et critères de jugement

Les objectifs étaient l'évaluation de l'efficacité antalgique de l'aspirine dans les douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur en comparaison avec un placebo ou une autre molécule antalgique ainsi que l'évaluation de la tolérance clinique.

Les critères de jugement pour évaluer l'efficacité regroupaient tous les paramètres de soulagement de la douleur et d'amélioration des capacités fonctionnelles paraissant cliniquement pertinents et mesurés directement (en excluant les critères de jugement indirects). D'autres critères de jugement secondaires non prévus initialement pouvaient être ajoutés en fonction de la pertinence clinique des données disponibles dans les études incluses.

Pour la tolérance, les critères de jugement principaux étaient les effets indésirables cliniques rapportés dans chaque essai. La survenue dans le temps des différents événements a été précisée selon la disponibilité des données (durée de suivi, délai d'évaluation de la douleur...).

Evaluation des études

La qualité méthodologique des articles inclus a été évaluée par une analyse des biais selon l'outil *The Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* (RoB 2) (33). Le risque de biais a été évalué critère par critère selon 5 domaines d'analyse : le procédé de randomisation, les déviations au protocole préétabli, les données manquantes, la mesure des résultats et la sélection de résultats. Le risque de biais était qualifié d'«élevé», «faible» ou «incertain» en cas de données insuffisantes. Les résultats présentés dans chaque essai ainsi que les analyses de biais ont été saisis manuellement par deux auteurs de manière indépendante (ER,BP). En cas de désaccord un consensus était recherché avec l'aide d'un troisième auteur (EC ou HVR).

Analyse statistique

La construction de méta-analyse(s) a été prévue avec l'utilisation du Logiciel *Review Manager* 5.4. Pour être incluses dans la méta-analyse, les données devaient être complètes (moyennes et écart-types en cas de données continues, nombres absolus d'évènements dans chaque

groupe pour les critères dichotomiques) et correspondre à un même critère clinique issu d'études portant sur des populations et interventions similaires. Si un critère de jugement n'était évalué que dans un seul essai, ce dernier ne pouvait être intégré dans l'analyse quantitative ni faire l'objet d'une méta-analyse.

Dimension éthique

Aucun accord de comité éthique n'a été nécessaire à la réalisation de cette étude sur données de la littérature. Elle ne bénéficie d'aucun soutien de firme pharmaceutique. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer avec le travail présenté ici.

Financement

Aucun.

RÉSULTATS

Le diagramme de flux est présenté en **Figure 1**.

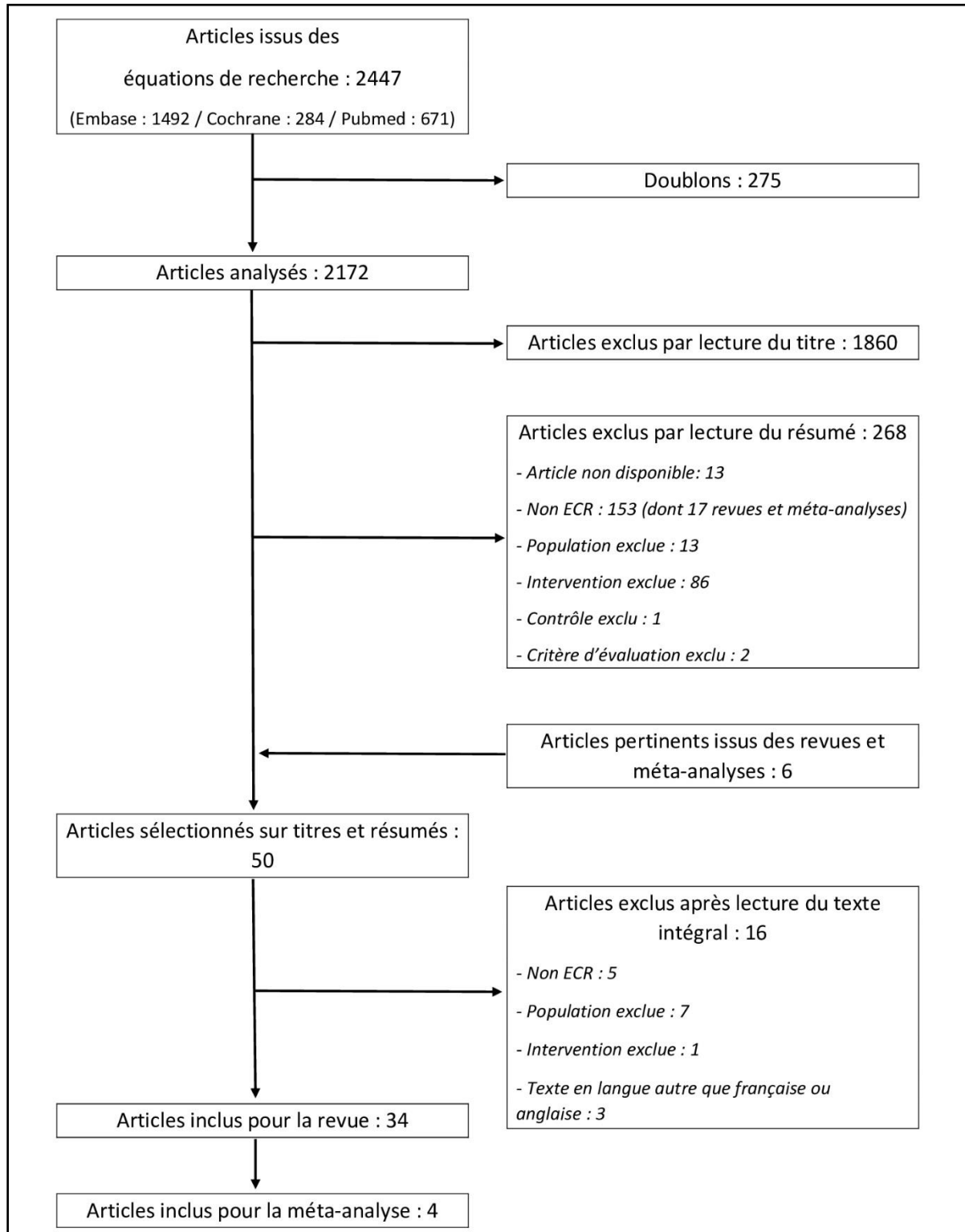


Figure 1. Diagramme de flux

Sur 2447 articles, 1860 ont été exclus après lecture du titre et 268 après lecture du résumé ; 50 ont été retenus pour lecture, parmi lesquels 6 non présents initialement mais cités par des revues systématiques trouvées grâce aux équations de recherche. Finalement, 34 essais ont été inclus dans la revue.

Les essais portent sur l'arthrose (22 essais), les douleurs ligamentaires (1 essai), les douleurs musculaires (1 essai) et les douleurs musculosquelettiques sans distinction (10 essais). L'évaluation de la douleur se faisait sur la raideur, la douleur au repos, en charge, nocturne, la sensibilité à la palpation, la capacité à réaliser une fonction (monter les escaliers et se lever d'une chaise...) le temps de marche sur 50 pieds de distance (concerne arthrose hanche et genou) et la satisfaction du patient.

Nous avons retenu 4 essais pour méta-analyse. Ces études traitent de l'arthrose de hanche, genou et épaule (grosses articulations), pathologie la plus représentée dans les essais inclus, et possèdent des critères de jugement homogènes avec un comparateur commun (placebo) (32-35).

Qualité des essais

Le résultat de l'analyse des biais de ces articles est présenté dans le **Tableau I**. La qualité méthodologique de ces essais a surtout été altérée par des imprécisions récurrentes sur les données de randomisation. Des déviations au protocole préétabli ont aussi été relevées. Il existait des incertitudes et/ou un haut risque de biais sur chaque critère.

Par ailleurs, de nombreuses données chiffrées indispensables sur les résultats se sont avérées manquantes, il n'a donc pas été possible d'effectuer une méta-analyse.

<u>Étude</u>	<u>Molécule étudiée</u>	<u>Comparateur</u>	<u>Critère de jugement</u>					<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Global</u>	
Rosekrans 1986	Aspirine	Placebo	Difficulté à monter les escaliers					-	+	+	+	!	-	+
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Difficulté à monter les escaliers					-	-	+	+	+	-	!
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Difficulté à monter les escaliers					!	+	+	+	+	!	-
Rosekrans 1986	Aspirine	Placebo	Douleur nocturne					-	+	+	+	!	-	
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Douleur nocturne					-	-	+	+	+	-	D1
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Douleur nocturne					!	+	+	+	+	!	D2
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Opinion patient					-	-	+	+	+	-	D3
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Opinion patient					!	+	+	+	+	!	D4
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Difficulté à se lever d'une chaise					-	-	+	+	+	-	D5
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Difficulté à se lever d'une chaise					-	+	+	+	!	-	
Rosekrans 1976	Aspirine	Placebo	Raideur matinale					-	+	+	+	+	-	
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Raideur matinale					-	-	-	+	+	-	
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Raideur matinale					!	+	+	+	+	!	
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Douleur en charge (debout)					!	+	+	+	+	!	
Rosekrans 1976	Aspirine	Placebo	Douleur en charge (debout)					-	+	+	+	!	-	
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Douleur en charge (debout)					-	-	+	+	+	-	
Giansiracusa 197	Aspirine	Placebo	Temps de marche sur 50 pieds					!	-	-	!	!	-	
Sanda 1983	Aspirine	Placebo	Temps de marche sur 50 pieds					-	-	+	+	+	-	
Andelman 1983	Aspirine	Placebo	Temps de marche sur 50 pieds					!	+	+	+	+	!	

Tableau I. Risque de biais

Analyse descriptive

Les données obtenues pour les molécules disponibles en France sont présentées dans le **Tableau II**, les données concernant les molécules étrangères et/ou retirées du marché sont présentées en **Annexe III**.

1. Efficacité

1.1. Aspirine contre placebo

1.1.1. Douleurs d'origine arthrosique

Cinq essais comparant l'aspirine contre placebo dans l'arthrose ont montré une efficacité supérieure de l'aspirine dans l'arthrose de hanche (34–37), du genou (35–38) et de l'épaule (36) sur des critères similaires regroupant la réduction de la douleur (en charge, nocturne) et de la raideur, l'amélioration de la capacité à réaliser une fonction, du temps de marche et des amplitudes articulaires. Ces essais ont été conduits sur une durée d'étude moyenne de 10,2 semaines (de 3 à 16 semaines) auprès de 559 patients avec une majorité de femmes. L'âge moyen était de 61,6 ans. Les posologies de l'aspirine étaient en moyenne de 3391 mg/j (de 2275 à 4800 mg/j, supérieures à 3200 mg/j dans trois essais).

1.1.2. Douleurs musculaires, ligamentaires, tendineuses

Dans un essai en ouvert regroupant 125 patients présentant des douleurs musculaires aiguës (étiologie non précisée), l'aspirine à 300 ou 600 mg en prise unique a été significativement supérieure dans l'amélioration de la douleur, comparée à un placebo (39). Aucune différence n'a été objectivée dans deux autres essais auprès de 123 patients comparant l'aspirine à des posologies de 900 à 2600 mg/j dans les douleurs musculaires aiguës induites par l'effort (40)

et dans les douleurs musculaires, ligamentaires et tendineuses aiguës (41) sur une durée d'étude moyenne de 7 jours (de 3 à 11 jours).

1.2. Aspirine contre paracétamol

Un essai évaluant l'aspirine contre paracétamol auprès de 273 patients sur une semaine dans les douleurs articulaires a montré une efficacité supérieure significative de l'aspirine (2500 mg/j en moyenne) contre paracétamol (même dosage) dans les douleurs rachidiennes seulement. L'étiologie sous-jacente aux douleurs n'était pas connue (42). Un autre essai comparant l'aspirine au paracétamol dans les douleurs musculo-tendineuses induites par les mouvements répétés du coude n'a pas montré de différence significative, pour des doses inférieures (aspirine 900 mg/j et paracétamol 1000 mg/j) (40).

1.3. Aspirine contre AINS disponibles en France

1.3.1. Douleurs d'origine arthrosique

Dans sept essais comparant l'aspirine à l'ibuprofène (36), à l'étodolac (34,35), au sulindac (38), à la nabumétone (43), au flurbiprofène (44) et au fénoprofène (37), aucune amélioration significative sur la douleur liée à l'arthrose de hanche, de genou et d'épaule n'a été démontrée sur un total de 743 patients (études réalisées en moyenne sur 12,4 semaines).

Concernant le diclofénac, un essai réalisé en ouvert sur une population de 32 patients a montré une amélioration significative dans la réduction de la douleur et de la raideur contre l'aspirine à 1800 mg/j dans l'arthrose de hanche et de genou (45). Un autre essai clinique randomisé en double aveugle et en cross-over compare le diclofénac aux mêmes posologies à des doses supérieures d'aspirine (3000 mg/j). Réalisé sur 84 patients atteints d'arthrose de

genou, il n'a montré aucune différence significative sur des critères de jugements similaires (46).

1.3.2. Douleurs musculaires, ligamentaires et tendineuses

Cinq essais comparent l'aspirine aux AINS dans les douleurs musculosquelettiques au sens large : atteintes ligamentaires (entorses), tendineuses (tendinites) et musculaires (hématomes, contusions, contractures). Un seul a montré une différence significative en faveur du piroxicam dosé à 20 et 40 mg/j contre l'aspirine à 4000 mg/j (sur 93 patients évalués pendant 2 semaines). La sensibilité à la palpation des zones lésées et le temps avant reprise des activités ont été significativement réduits, mais il n'a pas été montré de différence sur les autres critères de jugement. Les quatre autres essais comparant respectivement le naproxène (47), le diclofénac (48), le fénoprophène (49) et l'acide tiaprofénique (50) à l'aspirine (1950-3600 mg) n'ont montré aucune différence significative dans ce type de douleur chez 417 patients évalués sur 6,75 jours en moyenne.

1.4. Aspirine contre AINS non disponibles en France

1.4.1. Douleurs d'origine arthrosique

Sur neuf AINS ne disposant pas d'AMM en France, quatre sont disponibles uniquement sur ordonnance dans d'autres pays : le diflunisal (USA, Suède, Italie, Australie, Grande-Bretagne), le salsalate (USA), le clonixinate de lysine (Paraguay, Mexique, Argentine) et l'oxaprozine (USA, Australie).

Le clonixinate de lysine a été plus efficace que l'aspirine sur la douleur et les signes inflammatoires locaux dans la poussée d'arthrose de genou (étude réalisée sur 2 semaines auprès de 113 patients) (51). L'oxaprozine comparée à l'aspirine a eu une efficacité supérieure

sur l'amélioration de la douleur et d'autres critères fonctionnels dans l'arthrose de hanche, de genou, d'épaule et du rachis cervical (étude réalisée sur 24 semaines auprès de 688 patients) (52).

Aucune différence significative n'a été retrouvée entre l'aspirine et le diflunisal ou le salsalate dans ces indications (53–56).

Les cinq autres molécules, testées dans les années 1970-1980 contre l'aspirine dans des indications similaires ont été ensuite retirées du marché à cause d'effets indésirables graves. Le zomepirac s'est avéré plus efficace sur la douleur arthrosique dans deux essais comparés à l'aspirine (57,58). L'indoprofène et le phénylbutazone ont montré des résultats significativement supérieurs également (59,60), tandis que le fenbufène n'a pas montré de différence significative (61).

1.4.2. Douleurs musculaires, ligamentaires et tendineuses

Deux essais comparant l'aspirine au suprofène dans les douleurs tendineuses, musculaires et ligamentaires ont montré une supériorité du suprofène en traitement de courte durée (41) mais sans différence sur le long terme (62). Cette molécule a été retirée du marché en 1988 devant la survenue de néphropathies induites.

1.5. Aspirine contre autres antalgiques de palier 2

Aucun des essais retenus ne comparait l'aspirine à des antalgiques de palier 2 dans l'arthrose. Aucune différence n'a été montrée entre l'aspirine et le néfopam (39) ou la codéine (40) dans les douleurs musculaires (173 patients).

Auteurs/Année	Comparateur(s) et posologie moyenne	Indication	Posologie moyenne de l'Aspirine	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/compositeur(s))	Critère(s) de jugement principal(aux)	Résultats
Médicaments à prescription médicale facultative							
Cabane et al, 1996	Paracétamol (2000-3000mg/j)	Douleurs variables (60 % : douleurs articulaires, tendineuses et rachidiennes) et 40% autres (céphalées, douleurs dentaires, pleurales...)	2000-3000mg/j	1 semaine	144 / 129 (douleurs musculosquelettiques)	Douleur	Supériorité de l'Aspirine contre Paracétamol sur les douleurs rachidiennes (p< 0,01) Pas de différence sur les douleurs articulaires
Barlas et al, 1999	Paracétamol (1000mg/j) Codéine (60mg/j) Placebo	Douleur musculaire du coude	900mg/j	11 jours	12 / 12 / 12 / 12	Douleur Amplitudes articulaires Raideur	Pas de différence significative
Giansiracusa et al, 1977 (cross over)	Ibuprofène (1800mg/j) Placebo	Arthrose de hanche, genou, épaule	3600mg/j	8 semaines	215 / 222	Douleur à l'effort Capacité à réaliser une fonction Temps de marche 50 ft Evaluation globale par le patient et l'investigateur	Supériorité de l'Aspirine contre Placebo réduction de la douleur (p<0,05) et capacité à réaliser une fonction (p<0,01), temps de marche et préférence du patient Pas de différence entre Aspirine et Ibuprofène
Médicament à prescription médicale obligatoire							
Andersen et al, 1984	Naproxène (750mg/j)	Douleurs musculosquelettiques (hématomes, tendinites, entorses)	2000mg/j	1 semaine	40 / 39	Douleur au repos et en mouvement Sensibilité à la palpation Capacité à réaliser une activité, sommeil Globale évaluation par le patient et investigateur	Pas de différence significative
Joubert et al, 1974 (cross over)	Diclofénac (75 et 150 mg/j)	Arthrose du genou	3000mg/j	2 semaines	28 / 29 / 27	Douleur, raideur, sensibilité à la palpation Capacité à marcher, bien être global Préférence du patient et de l'investigateur Force quadricipitale, circonférence du genou	Pas de différence significative
Torralba et al, 1976 (essai en ouvert)	Diclofénac (75mg/j)	Arthrose de genou et hanche	1800mg/j	2 semaines	16 / 16	Douleur Durée de la douleur Raideur Evaluation globale par le patient et l'investigateur Volonté de poursuivre le traitement par le patient	Supériorité du Diclofénac contre Aspirine intensité de la douleur (p<0,01), raideur (p<0,01), évaluation globale du patient (p<0,01) volonté de poursuivre le traitement (p<0,01)
Duncan et al, 1988	Diclofénac (150 mg/j)	Douleurs ligamentaires (entorses) du genou et de la cheville	3600mg/j	3 à 10 jours	70 / 69	Douleur et limitation du mouvement Nombre de jours avant reprise de l'activité Nombre de patients reprenant l'activité Evaluation globale patient et investigateur	Pas de différence significative
Sanda et al, 1983	Etodolac (200-400mg/j) Placebo	Arthrose de hanche	3200-4800mg/j	12 semaines	14 / 13 / 11	Douleur en charge, nocturne Sensibilité à la palpation, raideur Temps de marche sur 50 ft Amplitudes articulaires Capacité à réaliser une activité (monter les escalier, se lever d'une chaise) Opinion générale du patient et de l'investigateur	Supériorité de l'Aspirine et de l'Etodolac contre placebo (p<0,05) Pas de différence significative de l'Aspirine contre Etodolac

Tableau II. Résultats sur critères d'efficacité

Auteurs/Année	Comparateur(s) et posologie moyenne	Indication	Posologie moyenne de l'Aspirine	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/ comparateur(s))	Critère(s) de jugement principal(aux)	Résultats
						Médicament à prescription médicale obligatoire (suite)	
Andelman et al, 1983	Etodolac (390mg/j) Placebo	Arthrose de hanche et genou	4480mg/j	12 semaines	10 / 10 / 10	Douleur en charge, nocturne Sensibilité à la palpation, raideur Temps de marche sur 50 ft Amplitudes articulaires Capacité à réaliser une activité (monter les escalier, se lever d'une chaise) Opinion générale du patient et de l'investigateur	Supériorité de l'Aspirine et de l'Etodolac contre placebo (p = 0,01 - 0,05) Pas de différence significative entre Aspirine et Etodolac
Rosekrans et al, 1976	Sulindac (100-250mg/j) Placebo	Arthrose du genou	1600-3600mg/j	3 semaines	8 / 8 / 8	Douleur en charge, nocturne Raideur Capacité à réaliser une activité Globale évaluation par patient et investigateur Amplitudes articulaires	Supériorité du Sulindac et de l'Aspirine contre placebo Pas de différence significative entre Sulindac et Aspirine
Mullen et al, 1987	Nabumetone (1000mg/j)	Arthrose	3600mg/j	24 semaines	18 / 19	Douleur Capacité à réaliser une activité Globale évaluation par patient et investigateur	Pas de différence significative
Lomen et al, 1986	Flurbiprofène (50-200mg/j)	Arthrose du genou	1000-4000mg/j	12 semaines	74 / 73	Douleur en charge, nocturne Sensibilité à la palpation, raideur Epanchement Instabilité latérale, amplitudes articulaires Incapacité globale (investigateur) Réponse au traitement globale (investigateur)	Pas de différence significative
Brooke et al, 1976 (cross over)	Fenoprofène (800-2400mg/j) Placebo	Arthrose de hanche et genou	2275mg/j	16 semaines	/	Douleur (sévérité et durée) Raideur Bien être global Temps de marche 50 ft Amplitudes articulaires	Supériorité du Fenoprofène et de l'Aspirine contre placebo Pas de différence significative entre Fenoprofène et Aspirine
McIlwain et al, 1985	Fenoprofène (1800-2400mg/j)	Douleurs musculo squelettiques (hématomes, contractures, tendinites, entorses)	1950-2600mg/j	3-10 jours	50 / 50	Douleur au repos et en mouvement passif Sensibilité à la palpation Capacité à réaliser une activité, sommeil Incapacité globale (patient et investigateur)	Pas de différence significative
Wiseman et al, 1988	Piroxicam (20-40 mg/j)	Douleurs musculo squelettiques (entorses, tendinites)	4000mg/j	2 semaines	49 / 44	Douleur au repos et en mouvement Globale évaluation par le patient et investigateur Gonflement, sensibilité à la palpation Amplitudes articulaires Réduction de la force musculaire Temps pour reprise d'une activité physique	Supériorité du Piroxicam contre Aspirine sensibilité à la palpation, le temps de reprise d'une activité et l'évaluation globale (p =0,005 - 0,05)
Donald et al, 1980	Acide tiaprofénique (600mg/j)	Douleurs musculo squelettiques (entorses, lombagos, torticolis, contusions...)	1800mg/j	1 semaine	49 / 50	Douleur, gonflement Globale évaluation par le patient et investigateur	Pas de différence significative
Cohen et al, 1976 (essai en ouvert)	Néfopam (30 et 60 mg/j) Placebo	Douleurs musculaires	300 ou 600mg/j	1 jour	25 / 25 / 25 / 25 / 25	Douleur	Supériorité de l'Aspirine 600mg et du Néfopam 30 et 60 mg contre placebo (p = 0,001 - 0,005) Pas de comparaison Aspirine / Néfopam

Tableau II. Résultats sur critères d'efficacité (suite)

2. Tolérance

Le détail des résultats est présenté dans le **Tableau III** pour les molécules disponibles en France, et en **Annexe III** pour les molécules étrangères et/ou retirées du marché.

2.1. Etude PAIN

L'étude PAIN (*Paracétamol, Aspirin and Ibuprofen New Tolerability Study*) (63) est un essai randomisé en double aveugle mené sur plusieurs centres français par Moore et al à la fin des années 1990. L'objectif était de comparer la tolérance du paracétamol, de l'aspirine et de l'ibuprofène dans la douleur quelle que soit son origine (musculosquelettique, migraineuse, ORL, dentaire, gynécologique...). Cette étude a été conduite pendant une semaine auprès de 8677 patients d'âge moyen de 43,5 ans avec des posologies libres selon l'intensité douloureuse : jusqu'à 3000 mg/j d'aspirine et de paracétamol, et jusqu'à 1200 mg/j d'ibuprofène.

La survenue d'effets indésirables dits « significatifs » (*i.e.* donnant lieu à une consultation auprès d'un médecin ou à une sortie d'étude) a été significativement plus élevée dans le groupe aspirine avec un risque relatif de 1,36 (IC95% 1,18-1,57) contre ibuprofène et de 1,29 (IC95% 1,12-1,48) contre paracétamol, pour des posologies moyennes de 1850 mg/j d'aspirine, 1860 mg/j de paracétamol et 730 mg/j d'ibuprofène sur 5,5 jours. Il n'y a pas eu de différence entre l'ibuprofène et le paracétamol.

Le profil des événements indésirables rapportés était en majorité digestif avec une incidence de douleurs abdominales, de dyspepsies et de nausées significativement plus élevée avec l'aspirine. Il n'y a pas eu de différence significative quant à la survenue de saignements

digestifs. Davantage de vomissements et de vertiges sont survenus dans le groupe aspirine, sans différence significative.

Le Parc et *al* a repris cet essai en 2002 et a comparé sur les mêmes critères de jugement la survenue d'évènements indésirables dans les douleurs d'origine musculosquelettique contre les autres types de douleur. Les résultats se sont avérés similaires avec toutefois moins d'évènements dans le groupe des douleurs non musculosquelettiques (64).

2.2. Autres essais

2.2.1. Aspirine contre placebo

Sur 7 essais analysant la tolérance de l'aspirine contre un placebo, 3 rapportent davantage d'évènements indésirables de façon significative dans le groupe aspirine pour des doses moyennes journalières de 3600 à 4500 mg sur 8 à 12 semaines (33–35). Il n'y a pas eu de différence significative dans les 4 autres essais étudiant l'aspirine à des doses plus faibles (entre 300 et 2600 mg/j) et pour des durées plus courtes (1 jour à 3 semaines excepté un essai de 16 semaines) (32,36,37,39).

2.2.2. Aspirine contre paracétamol

En dehors de l'étude PAIN, un seul essai comparait la tolérance de l'aspirine contre le paracétamol, sans différence significative (2000 à 3000mg/j d'aspirine ou de paracétamol sur 1 semaine) (40).

2.2.3. Aspirine contre AINS

L'ibuprofène s'est avéré significativement mieux toléré que l'aspirine (respectivement 1800 et 3600 mg/j) dans l'étude de Giansiracusa et *al* (36) menée sur 8 semaines. Il y a eu plus

d'effets indésirables digestifs (douleurs abdominales, nausées, vomissements, inconforts digestif, constipations) et ORL (vertiges, acouphènes) dans le groupe aspirine. Aucune différence n'a été montrée dans la survenue d'un saignement digestif occulte. Deux essais comparant l'éthodolac et l'aspirine (3200-4800 mg/j) sur 12 semaines ont retenu également davantage d'événements indésirables dans le groupe aspirine (34,35) avec une majorité significative d'effets indésirables digestifs (nausées et vomissements, douleurs abdominales, dyspepsies) et ORL (vertiges, acouphènes, baisses d'audition). Dans l'essai comparatif entre la nabumétone et l'aspirine (3600 mg/j sur 24 semaines (43)), l'aspirine s'est avérée significativement moins bien tolérée avec davantage d'effets modérés à sévères notamment digestifs (dyspepsies, douleurs abdominales).

Parmi les essais sur les molécules non commercialisées en France, l'aspirine à 3600 mg/j sur 4 semaines s'est avérée moins bien tolérée que le salsalate avec de façon significative une plus grande fréquence de nausées, dyspepsies mais aussi des saignements digestifs occultes (56). Des résultats similaires ont été démontrés par Cayetti et al (51) avec significativement plus de saignements digestifs occultes et de brûlures d'estomac dans le groupe aspirine comparé au clonixinate de lysine. L'aspirine était alors dosée à 1500 mg/j sur deux semaines. Un essai sur l'oxaprozine (52) et deux sur le zomepirac (58,65) ont rapporté significativement plus de troubles digestifs et d'acouphènes avec l'aspirine (2600-3300 mg/j) sur 24 et 12 semaines d'études. Un autre travail réalisé par Honig et al (57) sur un an a également mis en évidence un taux d'acouphènes et de pertes d'audition significativement plus élevé avec l'aspirine (dose moyenne 2877 mg/j) comparée au zomepirac.

Les données de tolérance des autres essais, lorsqu'elles étaient étudiées, n'ont pas montré de différences significatives.

Auteurs/Année	Comparateur(s)	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))	Tolérance	Principaux profils d'effets indésirables rapportés pour l'Aspirine
Médicaments à prescription médicale facultative						
Cabane et al, 1996	Paracétamol (2000-3000mg/j)	2000-3000mg/j	1 semaine	144 / 129 (Douleurs musculosquelettiques)	Pas de différence significative	Digestifs, vertiges
Giansiracusa et al, 1977 (cross over)	Ibuprofène (1800mg/j) Placebo	3600mg/j	8 semaines	215 / 222	Aspirine moins tolérée que l'Ibuprofène (p<0,001)	Digestifs, vertiges
Moore et al, 1999	Ibuprofène (200-1200mg/j) Paracétamol (500-3000mg/j)	1850mg/j	1 semaine	2900 / 2886 / 2888	Aspirine moins tolérée que l'Ibuprofène (RR 1,36 (IC95 1,18-1,57) et que le Paracétamol (RR 1,29 (IC95 1,12-1,48) Pas de différence entre Ibuprofène et Paracétamol)	Douleur abdominales dyspepsie et nausées plus fréquentes avec Aspirine (p<0,005) Pas de différence sur saignement digestifs
Le Parc et al, 2002	Ibuprofène (200-1200mg/j) moyenne 732/j Paracétamol (500-3000mg/j) moyenne 1863/j	1850mg/j	1 semaine	1436 / 1432 / 1423	Aspirine moins tolérée que l'Ibuprofène et Paracétamol (p<0,001) Davantage d'évènement indésirables pour le groupe des douleurs musculo-squelettiques	Douleur abdominales dyspepsie et nausées plus fréquentes avec Aspirine (p<0,005) Pas de différence sur saignement digestifs
Médicament à prescription médicale obligatoire						
Andersen et al, 1984	Naproxène (750mg/j)	2000mg/j	1 semaine	40 / 39	Pas de différence significative	Digestifs
Joubert et al, 1974 (cross over)	Diclofenac (75 et 150 mg/j)	3000mg/j	2 semaines	28 / 29 / 27	Pas de différence significative	Digestifs
Torralba et al, 1976 essai en ouvert	Diclofenac (75mg/j)	1800mg/j	2 semaines	16 / 16	Pas de différence significative	Digestifs
Duncan et al, 1988	Diclofenac (150 mg/j)	3600mg/j	3 à 10 jours	70 / 69	Pas de différence significative	Digestifs

Tableau III. Résultats sur critères de tolérance

Auteurs/Année	Comparateur(s)	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))	Tolérance	Principaux profils d'effets indésirables rapportés pour l'Aspirine
Médicament à prescription médicale obligatoire (suite)						
Sanda et al, 1983	Etodolac (200-400mg/j) Placebo	3200-4800mg/j	12 semaines	14 / 13 / 11	Aspirine moins tolérée que l'Etodolac (p<0,05)	Digestifs, neurologiques (vertiges, acouphènes, baisse d'audition)
Andelman et al, 1983	Etodolac (390mg/j) Placebo	4480mg/j	12 semaines	10 / 10 / 10	Aspirine moins tolérée que l'Etodolac	Digestifs, neurologiques (vertiges, somnolence, céphalées)
Rosekrans et al, 1976	Sulindac (100-250mg/j) Placebo	1600-3600mg/j	3 semaines	8 / 8 / 8	Pas de différence significative	Digestifs, neurologiques
Mullen et al, 1987	Nabumetone (1000mg/j)	3600mg/j	24 semaines	18 / 19	Aspirine moins tolérée (p=0,05) avec notamment davantage d'effets modérés à sévères (p=0,06)	Digestifs surreprésentés dans le groupe Aspirine (p=0,02)
Lomen et al, 1986	Flurbiprofène (50-200mg/j)	1000-4000mg/j	12 semaines	74 / 73	Pas de différence significative	Digestifs
Brooke et al, 1976 (cross over)	Fenoprofène (800-2400mg/j) Placebo	2275mg/j	16 semaines	/	Pas de différence significative	Digestifs, saignements digestifs
McIlwain et al, 1985	Fenoprofène (1800-2400mg/j)	1950-2600mg/j	3-10 jours	50 / 50	Pas de différence significative	Digestifs, acouphènes
Wiseman et al, 1988	Piroxicam (20-40 mg/j)	4000mg/j	2 semaines	49 / 44	Pas de différence significative	Digestifs
Donald et al, 1980	Acide tiaprofénique (600mg/j)	1800mg/j	1 semaine	49 / 50	Pas de différence significative	Digestifs, neurologiques (vertiges)
Cohen et al, 1976 essai en ouvert	Néfopam (30 et 60 mg/j) Placebo	300 ou 600mg/j	1 jour	25 / 25 / 25 / 25 / 25	Pas de différence significative	/

Tableau III. Résultats sur critères de tolérance (suite)

La présence de différences de tolérance entre l'aspirine et la molécule contrôle de chaque essai a été rapportée dans un graphique en fonction de la posologie d'aspirine journalière moyenne et de la durée d'étude. Les résultats sont présentés dans la **Figure 2**.

Les différences significatives, avec de façon systématique une moindre tolérance pour l'aspirine, prédominent dans les essais étudiant l'aspirine à des posologies supérieures à 3000 mg/j et pour une durée de traitement de plus de 4 semaines.

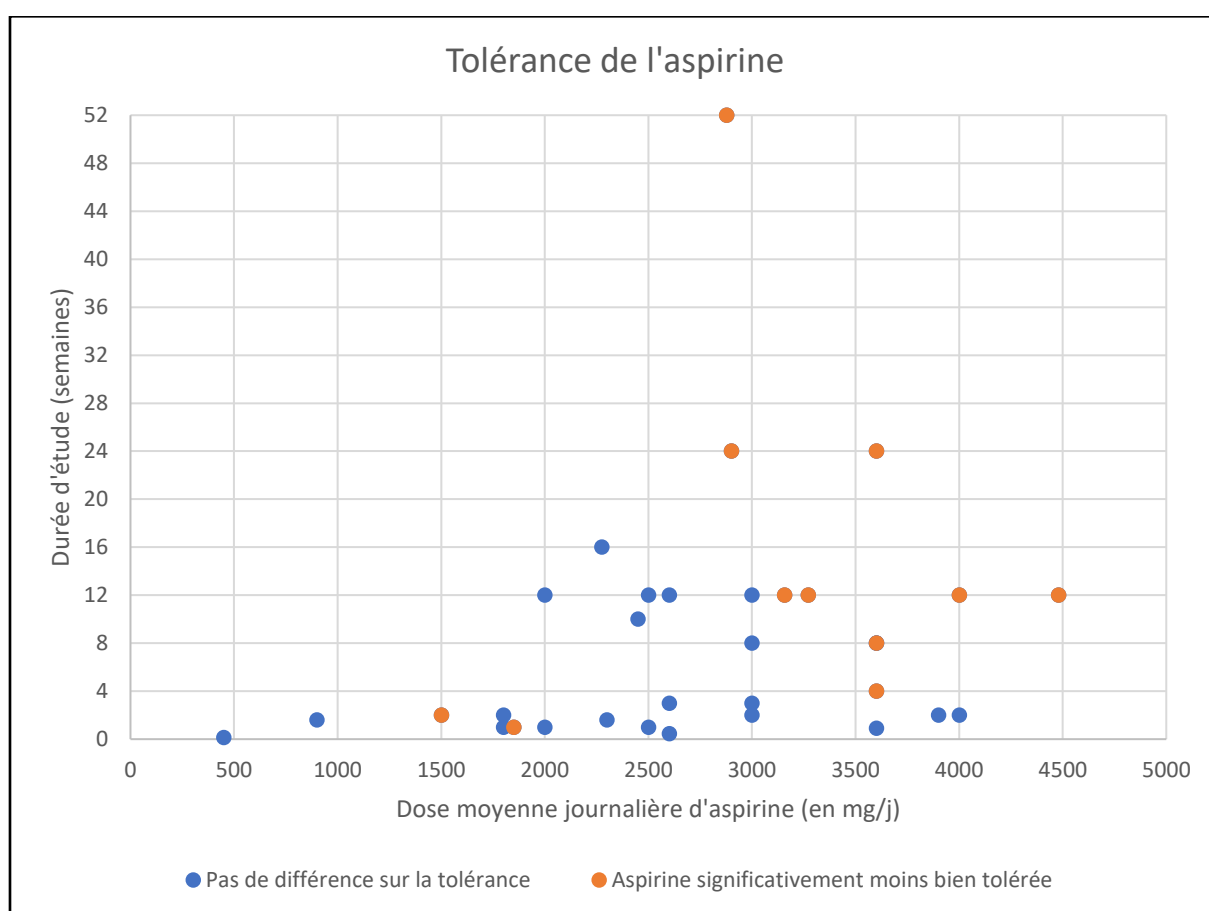


Figure 2. Différences de tolérance rapportées par chaque essai, en fonction de la durée d'étude et de la posologie d'aspirine moyenne journalière.

DISCUSSION

1. Résultats principaux

Les données des articles sélectionnés pour la méta-analyse étaient incomplètes et imprécises et n'ont pas permis de la réaliser. De plus, l'évaluation du risque de biais a rapporté un risque incertain ou élevé sur plusieurs critères, ce qui interroge sur la qualité de ces études.

D'après les articles intégrés à notre revue, l'aspirine à dose antalgique semblerait plus efficace qu'un placebo et aussi efficace que les AINS disponibles en France concernant les douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur. Elle serait globalement moins bien tolérée, avec des effets indésirables principalement digestifs, mais il n'y aurait pas plus d'évènements indésirables graves en comparaison aux autres AINS. Il existe toutefois un risque d'ototoxicité à fortes doses. Nous avons pu mettre en évidence un seuil d'effets indésirables plus fréquents avec des posologies supérieures ou égales à 3000 mg/j et au-delà de 4 semaines de traitement.

Nous avons volontairement séparé les AINS en 2 groupes selon leur disponibilité ou non en France, initialement pour faciliter l'interprétation des résultats dans le cadre du projet REB. Cela a finalement révélé des tendances différentes d'efficacité et de tolérance entre les deux groupes avec des discordances pour les AINS non disponibles en France.

Enfin, nous soulignons que seuls 2 essais comparant l'aspirine et le paracétamol ont été retenus, avec une supériorité significative de l'aspirine dans un seul essai et uniquement sur les douleurs rachidiennes.

2. Comparaison à la littérature

Un manque de qualité des études

La gradation du risque de biais que nous avons réalisé pour les 4 essais inclus pour méta-analyse montre un risque de biais incertain ou élevé pour chaque critère. Dans la plupart des essais le manque de données était principalement situé au niveau des séquences de randomisation et au niveau des résultats chiffrés.

Ce constat a été partagé par d'autres auteurs dans des revues récentes (2006, 2012) centrées sur l'aspirine ou l'arthrose. Ils excluent la quasi-totalité des essais ou revues plus anciennes à cause d'un manque de qualité (23,66) et déplorent le manque d'études bien construites concernant l'utilisation de l'aspirine dans les douleurs musculosquelettiques (6,67). D'autres revues récentes traitant de l'aspirine dans la migraine, les douleurs post-opératoires ou les douleurs gynécologiques soulignent toutes ce manque de qualité d'études (15,16,18–20).

La plupart des essais que nous avons analysés sont datés d'avant 1995, seuls 3 essais sur les 34 sont postérieurs à cette date. Dans une méta-analyse de 2021 étudiant la qualité de 176 620 essais randomisés contrôlés entre 1966 et 2018, les auteurs montrent que le risque de biais décroît au cours du temps surtout au niveau des séquences de randomisation et d'allocation des traitements (**Annexe IV**). Cela est corroboré par l'utilisation plus tardive de critères de qualité de construction des essais comme les critères CONSORT créés en 1996 ou encore par l'enregistrement des essais cliniques avec un protocole de recherche plus transparent et accessible (68). Notre constat basé sur une méthodologie rigoureuse rejoint les conclusions d'autres auteurs sur le manque de qualité et de données fiables concernant l'aspirine à dose antalgique dans ces indications.

Une efficacité de l'aspirine peut-être équivalente aux AINS en France et au paracétamol

Les auteurs d'une revue réalisée en 1992 évaluant le coût-efficacité des AINS dans la douleur arthrosique rapportent de la même façon qu'aucun des AINS non salicylés n'apparaît comme plus efficace que l'aspirine. Ce constat ne justifiait pas selon eux l'emploi des AINS, molécules plus onéreuses à l'époque (69).

Une revue de 1980 centrée sur le diclofénac n'avait pas non plus objectivé de différence d'efficacité avec l'aspirine pour des doses entre 4 et 5 grammes par jour, mais les auteurs soulignaient une possible supériorité du diclofénac comparé à l'aspirine à des doses plus faibles (70). Toutefois, nous nuancions ce constat, car il est basé sur les résultats de deux études incluses dans notre revue : l'essai de Joubert et *al* (46) dans lequel la seule supériorité significative concerne la préférence des patients et sur l'essai de Torralba et *al* (45) réalisé en ouvert sur 32 patients uniquement. Une autre revue n'a pas montré de différence entre l'aspirine et le diclofénac (71).

Concernant le paracétamol, nous n'avons relevé qu'une seule revue de 2015 comparative à l'aspirine dans les douleurs lombaires, sans différence en terme d'efficacité (72), ce qui vient contredire les résultats de l'étude de Cabane et *al* incluse dans notre revue (42).

Parmi les essais que nous avons retenus, une minorité étudiait l'aspirine dans les douleurs musculaires, tendineuses et ligamentaires. Nous n'avons retrouvé aucune revue ou méta-analyse dans ces mêmes indications dans la littérature.

AINS non disponibles en France : des données contradictoires

A l'opposé des AINS disponibles en France, aucune tendance ne se dégage clairement parmi les AINS commercialisés dans d'autres pays. Aucune différence n'a été observée avec le

diflunisal, le salsalate et la proquazone dans la douleur arthrosique, ce résultat étant confirmé par d'autres revues (23,24,73,74), tandis que le clonixinate de lysine a été supérieur à l'aspirine (51). Une revue comparant l'oxaprozine à l'aspirine et d'autres AINS n'a pas conclu à une différence d'efficacité dans l'arthrose (75) alors que la seule étude comparant l'aspirine à l'oxaprozine dans notre revue montre une supériorité significative de cette dernière (52).

Le zomepirac, la phenylbutazone, le fenbufène, le piroprofène, le suprofène, l'indoprofène et l'isoxicam paraissaient au moins aussi efficaces et aussi bien tolérés que l'aspirine dans les essais de notre revue. D'autres auteurs font les mêmes constats (76,77), et il est aussi décrit une efficacité similaire entre le piroprofène et l'aspirine (78) ainsi qu'entre le phénylbutazone et l'aspirine dans les douleurs lombaires (72). Pourtant, ces molécules ont été retirées du marché à posteriori à cause d'évènements indésirables graves : anaphylaxie, agranulocytose, toxicité hépatique, insuffisance rénale, hémorragie digestive, syndrome de Lyell... Ces résultats soulignent la limite des essais avant mise sur le marché et la nécessité d'études de phase IV pour apprécier la tolérance des médicaments à large échelle.

Des effets indésirables peut-être plus fréquents, un effet-dose important

Sur les 33 essais étudiant la tolérance de l'aspirine contre d'autres molécules, 12 ont montré des effets indésirables plus fréquents pour l'aspirine en comparaison aux molécules contrôles ou au placebo. Cette tendance a été confirmée par d'autres revues comparant l'aspirine à un placebo, au piroprofène, à l'oxaprozine, à la proquazone et à l'isoxicam (3,71,73,74,76).

Dans les 21 autres essais, il n'y avait pas de différence de tolérance entre aspirine et AINS, néfopam, paracétamol ou placebo. Parmi ces essais, ceux centrés sur le diclofénac, le diflunisal et le flurbiprofène sont pourtant en contradiction avec les résultats d'autres revues traitant des mêmes molécules et concluant à une moindre tolérance de l'aspirine (70,71,73,80).

L'explication se situe vraisemblablement dans la posologie utilisée puisque ces revues traitent d'essais avec l'aspirine à des doses comprises entre 3000-5000 mg/jour contrairement à des doses entre 1600-3600 mg/jour utilisée dans les essais de notre revue. Cet effet-dose est confirmé par les données de la **Figure 2** objectivant une différence au-delà de 3000 mg/jour. Il existe vraisemblablement un effet-durée associé avec une moindre tolérance au-delà de 4 semaines de traitement.

Huit essais de notre revue ne relèvent pas de différence de tolérance entre aspirine ou antalgique contrôle, parmi lesquels 4 essais étudiaient des doses supérieures à 3000 mg/jour et 4 autres essais avaient une durée supérieure à 4 semaines. De plus, l'étude PAIN révèle une tolérance moindre pour l'aspirine à des doses moyennes inférieures à 3000mg/j et pour une durée de 2 semaines. Ces conclusions, corroborées par 2 autres revues centrées sur le suprofène et la proquazone (74,76) nuancent les résultats de notre figure. Nous n'avons pas trouvé suffisamment d'informations dans d'autres revues pour étayer cet effet-dose-durée.

Cependant, cet effet-dose avait déjà été constaté beaucoup plus tôt au 20ème siècle, un rapport américain de 1947 préconisant l'emploi d'aspirine sans dépasser 4000 mg/jour et sur une durée maximale de 10 jours (2). Cette toxicité semble être liée à une saturation des mécanismes d'élimination de l'acide acétylsalicylique, faisant augmenter de façon exponentielle la salicylémie (multipliée par 3 lorsque la dose augmente de 50% à partir de 65 mg/kg/jour) (5).

Des effets indésirables principalement digestifs

La totalité des essais analysant la tolérance de l'aspirine rapporte des événements indésirables d'ordre digestif : la dyspepsie, la douleur abdominale, les nausées principalement. La dyspepsie légère à modérée ressort comme le principal effet indésirable significatif et dose-

dépendant dans une revue de 2012 étudiant l'effet de l'aspirine dans la douleur et la fièvre (6). L'utilisation à posologies plus faibles réduirait cette dyspepsie, et donnerait un profil de tolérance comparable aux AINS selon une revue de 2006 (23,24).

Une toxicité cochléaire (baisse d'audition, acouphènes) et des vertiges semblent apparaître pour des doses et/ou des durées d'exposition élevées dans de nombreux essais. Cela est confirmé dans une revue de 1982 (5), avec un effet réversible à l'arrêt de l'exposition à de fortes doses d'aspirine.

Evènements indésirables graves : pas plus qu'avec les autres AINS disponibles en France

Nous n'avons retrouvé aucune différence dans les essais comparant l'aspirine aux AINS autorisés en France, au paracétamol, au nefopam et même au placebo. Seulement 2 essais ont montré une différence significative concernant la survenue de saignements digestifs plus fréquents pour l'aspirine par rapport au salsalate et au clonixinate de lysine (51,56), molécules non disponibles en France. Une méta-analyse d'études épidémiologiques de 1992 relève des risques relatifs d'ulcère gastrique et de saignement digestif proches entre aspirine et autres AINS, mais difficilement interprétables à cause de données manquantes (69). Il n'y a donc globalement pas de différences significatives dans la survenue d'évènements indésirables graves entre aspirine et autres antalgiques dans notre revue ou dans la littérature.

Une étude cas-témoins de 2017 révèle un RR de 4,86 de survenue de saignement digestif sur des sujets hospitalisés initialement sous AINS ou aspirine à dose antalgique, sans distinction. Ces saignements sont apparus dans les 2/3 des cas lors de prise de fortes doses sur de courtes durées. Les patients sous aspirine de façon plus prolongée auraient été davantage traités de façon concomitante par protecteurs gastriques selon les auteurs (11). Cela souligne la possible diminution d'effets indésirables digestifs de l'aspirine grâce à un protecteur gastrique.

Certains AINS commercialisés en France révèlent aussi des risques d'évènements indésirables graves non décrits dans les études. C'est le cas du diclofénac qui dans un recueil d'études épidémiologiques s'avèrerait plus pourvoyeur d'effets tels que l'agranulocytose, l'anémie, l'anaphylaxie et les complications gastro-intestinales sévères en comparaison avec l'aspirine (3).

3. Forces et faiblesses

Nous avons trié plus de 2400 essais sur les trois principales bases de données existantes avec l'aide d'une bibliothécaire spécialisée dans la recherche médicale, dans un but d'exhaustivité. Certains essais ont pu ne pas être pris en compte (autres bases de données ou non publiés), toutefois, plusieurs auteurs ont montré qu'environ 80% des ECR inclus dans les revues systématiques étaient issus de MEDLINE (81,82). Le risque de publications non incluses s'avère donc limité dans notre cas.

Nous avons choisi de n'inclure que des ECR pour obtenir des données de qualité et nous les avons comparé avec des revues et méta-analyses issues des mêmes bases de données lors d'une recherche effectuée en parallèle. Nous avons réalisé une analyse de biais dans le but d'évaluer au mieux la qualité méthodologique des essais inclus en utilisant l'outil *ROB2* validé par COCHRANE.

Les critères de jugement choisis étaient cliniques (douleur, raideur, limitation fonctionnelle), au plus proche de la pratique centrée sur les patients dans le but d'obtenir des données d'efficacité et de sécurité concrètes pour argumenter une décision médicale partagée.

Cette revue présente plusieurs faiblesses. La qualité méthodologique s'est avérée incertaine voire faible pour la plupart des articles inclus. La récurrence du manque de données détaillées n'a pas permis de réaliser la méta-analyse initialement prévue.

Certains AINS disponibles en France à l'heure actuelle (dont le kétoprofène) n'ont pas fait l'objet d'essais comparatifs à l'aspirine dans les douleurs musculosquelettiques. Le naproxène n'a pas été étudié dans les douleurs d'origine arthrosique en comparaison à l'aspirine, alors qu'il est largement utilisé dans cette indication. L'interprétation des résultats est donc limitée aux seuls AINS analysés (**Annexe V**).

Le paracétamol a seulement été étudié dans deux essais, alors qu'il reste la molécule antalgique la plus prescrite en France.

La majeure partie des articles a été publiée dans les années 1970 et 1980, avec seulement 4 essais datés des années 1990 et un seul de 2002. Nous ne disposons donc pas de données récentes et actualisées.

4. Implications pour la pratique

Même si elle semble aussi efficace que les AINS disponibles en France, il manque de données de qualité pour conclure sur la place de l'aspirine à dose antalgique dans les douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur. De plus les effets indésirables semblent plus fréquents qu'avec d'autres antalgiques. Pour les limiter, il impliquerait pour la pratique d'utiliser des doses inférieures à 3000 mg/jour et des durées de traitement courtes (moins de 4 semaines). Le risque de saignement digestif semble identique aux autres AINS et pourrait être atténué par un protecteur gastrique.

CONCLUSION

L'aspirine est l'un des trois antalgiques par voie orale à prescription médicale facultative en France avec le paracétamol et l'ibuprofène. La prise d'antalgiques en vente libre est importante dans la population générale. L'aspirine doit-elle garder sa place dans le traitement des douleurs de l'appareil locomoteur ?

Cette revue systématique de la littérature s'intéresse à l'aspirine à dose antalgique dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur, notamment liées à l'arthrose. Nous avons analysé 2447 articles et sélectionné 34 essais contrôlés randomisés correspondant aux critères d'inclusions fixés pour rechercher des données d'efficacité cliniques et de sécurité. Plusieurs études incluses dans cette revue semblent montrer que l'aspirine est plus efficace qu'un placebo et équivalente aux autres AINS disponibles en France. La fréquence des effets indésirables, principalement digestifs, apparaît plus importante par rapport aux autres AINS, sans différence évidente sur la survenue d'effets indésirables graves. Sur 34 essais, 4 ont été retenus pour méta-analyse de l'efficacité de l'aspirine contre placebo dans les douleurs d'arthrose, mais le manque de données et le risque de biais trop élevé n'ont pas permis de l'effectuer. L'ancienneté des études réalisées sur l'aspirine dans ces indications pourrait expliquer ce manque de qualité.

En pratique, la qualité des données de la littérature s'avère insuffisante pour attribuer un niveau de preuve satisfaisant à l'aspirine dans le traitement antalgique des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur, notamment par rapport au paracétamol et à l'ibuprofène.

Le Doyen de l'UFR de Médecine,

Pierre CLAVELOU



Le Président du Jury,

Marc ANDRÉ


CHU GABRIEL MONTPIED
63003 CLERMONT FERRAND CEDEX 1
Professeur Marc ANDRÉ
Médecine Interne
mandre@chu-clermontferrand.fr
Tél.: 04 73 751 435 Fax : 04 73 754 799
numéro RPPS : 10003168068

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Hedner T, Everts B. The early clinical history of salicylates in rheumatology and pain. Clin Rheumatol. 1 janv 1998;17(1):17-25.
2. Lévesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles: Rappel historique. Rev Médecine Interne. 1 mars 2000;21:S8-17.
3. Vergne P, Bertin P, Trèves R. [Aspirin, pain and inflammation]. Rev Med Interne. mars 2000;21 Suppl 1:89s-96s.
4. Vane JR, Botting RM. The mechanism of action of aspirin. Thromb Res. 15 juin 2003;110(5):255-8.
5. La Revue Prescrire. Aspirine des éléments pour un choix. févr 1982;Tome 2(12).
6. McCarthy DM. Efficacy and gastrointestinal risk of aspirin used for the treatment of pain and cold. Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2012;26(2):101-12.
7. HAS. Avis de la commission de transparence de la HAS du 1er juillet 2015 [Internet]. 2015 juill [cité 26 sept 2021] p. 6. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_2047015/en/aspirine-upsa-acide-acetylsalicylique
8. ANSM. Médicaments en accès direct [Internet]. 2021 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/reference/medicaments-en-acces-direct>
9. Hider-Mlynarz K, Cavalié P, Maison P. Trends in analgesic consumption in France over the last 10 years and comparison of patterns across Europe. Br J Clin Pharmacol. 2018;84(6):1324-34.
10. ANSM. Médicaments délivrés par les pharmacies de ville par classe ATC - Medic'AM [Internet]. 2021 [cité 19 sept 2021]. Disponible sur: <https://assurance-maladie.ameli.fr/etudes-et-donnees/medicaments-classe-atc-medicam-2021>
11. Sostres C, Carrera-Lasfuentes P, Lanas A. Non-steroidal anti-inflammatory drug related upper gastrointestinal bleeding: types of drug use and patient profiles in real clinical practice. Curr Med Res Opin. oct 2017;33(10):1815-20.
12. Grézy-Chabardès C, Fournier J-P, Dupouy J, Poutrain J-C, Oustric S. Patients' Knowledge About Analgesic-Antipyretic Medications Purchased in Community Pharmacies: A Descriptive Study. J Pain Palliat Care Pharmacother. 2 oct 2015;29(4):334-40.
13. ANSM. Décision portant modification de la liste des médicaments de médication officinale mentionnée à l'article R. 5121-202 du code de la santé publique. déc 17, 2019 p. 2.
14. Glyn-Jones S, Palmer AJR, Agricola R, Price AJ, Vincent TL, Weinans H, et al. Osteoarthritis. Lancet Lond Engl. 25 juill 2015;386(9991):376-87.

15. Baena CP, D'Amico RC, Slongo H, Brunoni AR, Goulart AC, Benseñor I. The effectiveness of aspirin for migraine prophylaxis: a systematic review. *Sao Paulo Med J Rev Paul Med*. févr 2017;135(1):42-9.
16. Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Aspirin for acute treatment of episodic tension-type headache in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 13 janv 2017;1:CD011888.
17. Kirthi V, Derry S, Moore RA. Aspirin with or without an antiemetic for acute migraine headaches in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 avr 2013;(4):CD008041.
18. Derry S, Moore RA. Single dose oral aspirin for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 18 avr 2012;(4):CD002067.
19. Edwards JE, Oldman AD, Smith LA, Carroll D, Wiffen PJ, McQuay HJ, et al. Oral aspirin in postoperative pain: a quantitative systematic review. *Pain*. juin 1999;81(3):289-97.
20. Shepherd E, Grivell RM. Aspirin (single dose) for perineal pain in the early postpartum period. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 juill 2020;7:CD012129.
21. Zhang WY, Li Wan Po A. Efficacy of minor analgesics in primary dysmenorrhoea: a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol*. juill 1998;105(7):780-9.
22. Moore RA, Derry C. Efficacy of OTC analgesics. *Int J Clin Pract*. 2013;67(s178):21-5.
23. Chou R, Helfand M, Peterson K, Dana T, Roberts C. Comparative Effectiveness and Safety of Analgesics for Osteoarthritis [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2006 [cité 11 sept 2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK42994/>
24. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review [Internet]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011 [cité 12 sept 2021]. (AHRQ Comparative Effectiveness Reviews). Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK65646/>
25. Akl E, Altman D, Aluko P. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*. 2^e éd. Julian PT Higgins, James Thomas, Jacqueline Chandler, Miranda Cumpston, Tianjing Li, Matthew J Page, Vivian A Welch; 2019.
26. Hneiny L. LibGuides: Systematic Reviews: Search Filters / Hedges [Internet]. AUB University Libraries - American University of Beirut. 2021 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://aub.edu.lb/libguides.com/c.php?g=329862&p=3023731>
27. Parker R. LibGuides: Systematic Reviews: A How-To Guide: Search Filters [Internet]. [cité 25 avr 2021]. Disponible sur <https://dal.ca/libguides.com/systematicreviews/searchfilters>
28. Glanville J, Foxlee R, Wisniewski S, Noel-Storr A, Edwards M, Dooley G. Translating the Cochrane EMBASE RCT filter from the Ovid interface to Embase.com: a case study. *Health Inf Libr J*. sept 2019;36(3):264-77.

29. Search Strategy Used to Create the PubMed Systematic Reviews Filter [Internet]. National Library of Medicine. U.S. National Library of Medicine; 2018 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: https://www.nlm.nih.gov/bsd/pubmed_subsets/sysreviews_strategy.html
30. Librarians S. Guides: Systematic Reviews, Scoping Reviews, and other Knowledge Syntheses: Search filters and tools [Internet]. McGill Library - Montréal. 2021 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://libraryguides.mcgill.ca/knowledge-syntheses/search-tools>
31. Glanville J, Kotas E, Featherstone R, Dooley G. Which are the most sensitive search filters to identify randomized controlled trials in MEDLINE? *J Med Libr Assoc JMLA*. 108(4):556-63.
32. Billings B. Research Guides: Embase at UAB Libraries: Hedges (search filters) [Internet]. UAB Libraries - The University of Alabama at Birmingham. 2021 [cité 25 avr 2021]. Disponible sur: <https://guides.library.uab.edu/Embase/Hedges>
33. Higgins J, Savovic J. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). Risque of bias tool;
34. Sanda M, Collins S, Mahady J. Three-month multicenter study of etodolac (Ultradol(Reg.trademark)) in patients with osteoarthritis of the hip. *Curr Ther Res Clin Exp*. 1983;33(5):782-792.
35. Andelman SY. Etodolac, aspirin, and placebo in patients with degenerative joint disease: a twelve-week study. *Clin Ther*. 1983;5(6):651-61.
36. Giansiracusa JE, Donaldson MS, Koonce ML, Lefton TE, Ruoff GE, Brooks CD. Ibuprofen in osteoarthritis. *South Med J*. janv 1977;70(1):49-52.
37. Brooke JW. Fenoprofen therapy in large-joint osteoarthritis: double-blind comparison with aspirin and longterm experience. *J Rheumatol*. 1976;2:71-5.
38. Rosekrans P, Stoyanova M, Mak M. A comparative study of sulindac (MK 231), aspirin and placebo in coxarthrititis: some problems related to the clinical evaluation of analgesic, anti inflammatory drugs. *Pharmatherapeutica*. 1976;1(1):52-64.
39. Cohen A, Hernandez C. Nefopam hydrochloride: new analgesic agent. *J Int Med Res*. 1976;4(2):138-143.
40. Barlas P, Craig JA, Robinson J, Walsh DM, Baxter GD, Allen JM. Managing delayed-onset muscle soreness: Lack of effect of selected oral systemic analgesics. *Arch Phys Med Rehabil*. 2000;81(7):966-72.
41. Silberman HM. Multiple-dose comparison of suprofen, aspirin, and placebo in the treatment of musculoskeletal pain. *Pharmacology*. 1983;27 Suppl 1:65-73.
42. Cabane J, Festino C, Lablache Comblor B. Comparison of the relative analgesic efficacy of lysine acetylsalicylate and paracetamol: A randomized double-blind study in adults. *Presse Med*. 1996;25(30):1367-71.

43. Mullen BJ. Results of a six-month study comparing the safety and efficacy of nabumetone and aspirin in the treatment of osteoarthritis. *Am J Med.* oct 1987;83(4):74-7.
44. Lomen PL, Lamborn KR, Porter GH, Turner LF, Brinn EL. Treatment of osteoarthritis of the knee: A comparison of flurbiprofen and aspirin. *Am J Med.* mars 1986;80(3):97-102.
45. Torralba TP. A short term between patient comparison of diclofenac sodium and acetylsalicylic acid in osteoarthritis of the knee and hip. *Philipp J Intern Med.* 1976;14:2:77-82.
46. Joubert PH, Kushlick AR, Müller FO. South African Multicentre Trial with Voltaren in Osteo-arthritis of the Knee. 1974;6.
47. Andersen LA, Gøtzsche PC. Naproxen and aspirin in acute musculoskeletal disorders: a double-blind, parallel study in patients with sports injuries. *Pharmatherapeutica.* 1984;3(8):531-7.
48. Duncan JJ, Farr JE. Comparison of diclofenac sodium and aspirin in the treatment of acute sports injuries. *Am J Sports Med.* 1 nov 1988;16(6):656-9.
49. McIlwain HH. Fenoprofen calcium versus aspirin in the treatment of acute inflammatory soft-tissue injuries. *J Med.* 1985;16(4):429-38.
50. Donald JF, Molla AL. A comparative double-blind study of tiaprofenic acid and aspirin in the treatment of muscular rheumatism, fibrositis, sprains and soft tissue injuries in general practice. *J Int Med Res.* 1980;8(6):382-7.
51. Cayetti LM, De Los Santos AR, Martí ML, Di Girolamo G, Niselman V. Lysine clonixinate versus aspirin in the treatment of gonarthrosis. *Curr Ther Res.* sept 1995;56(9):894-905.
52. Kolodny L, Klipper AR, Harris BK. The efficacy and safety of single daily doses of Oxaprozin in osteoarthritis : a comparison with aspirin. *Semin Arthritis Rheum.* 15(3):72-9.
53. Essigman WK, Chamberlain MA, Wright V. Diflunisal in osteoarthrosis of the hip and knee. *Curr Med Res Opin.* 1978;5(7):550-5.
54. Grayson MF. A clinical trial of diflunisal against aspirin in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil.* nov 1978;17(4):265-9.
55. Dieppe PA, Huskisson EC. Diflunisal and Aspirin : a comparison of efficacy and nephrotoxicity in osteoarthritis. *Rheumatol Rehabil.* 1979;18(1):53.
56. Liyanage SP, Tambar PK. Comparative study of salsalate and aspirin in osteoarthrosis of the hip or knee. *Curr Med Res Opin.* 1978;5(6):450-3.
57. Honig S. Long-term therapy for the pain of osteoarthritis: a comparison of zomepirac sodium and aspirin. *J Clin Pharmacol.* déc 1983;23(11-12):494-504.
58. Ruoff G. Treatment of the chronic pain of osteoarthritis: zomepirac versus aspirin. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1982;32(5):638-645.

59. Katona G. Double-blind comparative trial of indoprofen and acetylsalicylic acid in osteoarthritis. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 1981;4(1):107-12.
60. Rostein J. Phenylbutazone and aspirin in osteoarthritis A controlled study. *Curr Ther Res.* 1975;17(5):444-51.
61. Valtonen EJ. Clinical comparison of fenbufen and aspirin in osteoarthritis. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1979;(27):1-7.
62. Willkens RF. Long-term clinical evaluation of suprofen and aspirin in patients with osteoarthritis. *Pharmacology.* 1983;27 Suppl 1:48-54.
63. Moore N, Van Ganse E, Le Parc J-M, Wall R, Schneid H, Farhan M, et al. The PAIN study: Paracetamol, aspirin and ibuprofen new tolerability study. A large-scale, randomised clinical trial comparing the tolerability of aspirin, ibuprofen and paracetamol for short-term analgesia. *Clin Drug Investig.* 1999;18(2):89-98.
64. Le Parc J-M, Van Ganse E, Moore N, Wall R, Schneid H, Verri re F. Comparative Tolerability of Paracetamol, Aspirin and Ibuprofen for Short-Term Analgesia in Patients with Musculoskeletal Conditions: Results in 4291 Patients. *Clin Rheumatol.*   vr 2002;21(1):28-31.
65. Ruoff G, Andelman S, Cannella J. Long-term safety of zomepirac: a double-blind comparison with aspirin in patients with osteoarthritis. *J Clin Pharmacol.* 1980;20(5-6 II):377-384.
66. Chou R, McDonagh MS, Nakamoto E, Griffin J. Analgesics for Osteoarthritis: An Update of the 2006 Comparative Effectiveness Review. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2011.
67. Altman RD. Review of ibuprofen for osteoarthritis. *Am J Med.* 13 juill 1984;77(1A):10-8.
68. Vinkers CH, Lamberink HJ, Tjldink JK, Heus P, Bouter L, Glasziou P, et al. The methodological quality of 176,620 randomized controlled trials published between 1966 and 2018 reveals a positive trend but also an urgent need for improvement. *PLoS Biol.* avr 2021;19(4):e3001162.
69. Greene JM, Winickoff RN. Cost-conscious prescribing of nonsteroidal anti-inflammatory drugs for adults with arthritis. A review and suggestions. *Arch Intern Med.* oct 1992;152(10):1995-2002.
70. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE. Diclofenac Sodium: A Review of its Pharmacological Properties and Therapeutic Use in Rheumatic Diseases and Pain of Varying Origin. *Drugs.* 1980;20(1):24-48.
71. Small RE. Diclofenac sodium. *Clin Pharm.* ao t 1989;8(8):545-58.
72. Halila GC, Czepula AIS, Otuki MF, Correr CJ. Review of the efficacy and safety of over-the-counter medicine. *Braz J Pharm Sci.* 2015;51(2):403-14.

73. Brogden RN, Heel RC, Pakes GE, Speight TM, Avery GS. Diflunisal: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in pain and musculoskeletal strains and sprains and pain in osteoarthritis. *Drugs*. févr 1980;19(2):84-106.
74. Clissold SP, Beresford R. Proquazone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy in rheumatic diseases and pain states. *Drugs*. mai 1987;33(5):478-502.
75. Todd PA, Brogden RN. Oxaprozin. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. oct 1986;32(4):291-312.
76. Todd PA, Heel RC. Suprofen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and analgesic efficacy. *Drugs*. déc 1985;30(6):514-38.
77. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Fenbufen: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and acute pain. *Drugs*. janv 1981;21(1):1-22.
78. Todd PA, Beresford R. Pirprofen. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*. déc 1986;32(6):509-37.
79. Burch FX. Evaluation of the safety of isoxicam. *Am J Med*. 1985;79(4 B):28-32.
80. Brooks CD, Linet OI, Schellenberg D, Turner LF, Defesche CL, Teoh KW, et al. Clinical safety of flurbiprofen. *J Clin Pharmacol*. avr 1990;30(4):342-51.
81. Halladay CW, Trikalinos TA, Schmid IT, Schmid CH, Dahabreh IJ. Using data sources beyond PubMed has a modest impact on the results of systematic reviews of therapeutic interventions. *J Clin Epidemiol*. 1 sept 2015;68(9):1076-84.
82. Booth A. Over 85% of included studies in systematic reviews are on MEDLINE. *J Clin Epidemiol*. 1 nov 2016;79:165-6.

ANNEXES

ANNEXE I : Données de remboursements des spécialités à base d'aspirine, d'ibuprofène et de paracétamol par voie orale uniquement, en 2018 (d'après les données Médic'AM issues de l'assurance maladie).

Spécialités	Base de remboursement	Nombre de boîtes remboursées	Montant remboursé
ASPIRINE UPSA 500 MG CPR EFF 20	202 343 €	127 870	141 508 €
ASPIRINE UPSA 1G CPR EFF 20	920 836 €	344 401	639 181 €
ASPIRINE MYLAN 500 MG (ACETYLSALICYLATE DE LYSINE)	2€	1	1€
ASPEGIC 1G AD PDR ORALE SACHET 20	2 091 304 €	646 640	1 460 974 €
ASPEGIC 500MG PDR ORALE SACHET 20	496 303 €	270 853	346 147 €
TOTAL		1 389 765	2 587 811 €

SPECIALITES A BASE DE PARACETAMOL SEUL (voie orale) 500 à 1000 mg	485 072 883 €	415 581 052	356 952 518 €
SPECIALITES A BASE D'IBUPROFENE SEUL (voie orale) 200 à 400 mg	30 249 982 €	27 530 626	4 740 601 €

ANNEXE II : Equations utilisées pour la recherche dans MEDLINE via PUBMED, EMBASE et COCHRANE

Equation utilisée dans PUBMED

("rheumatic diseases"[MeSH Terms] OR "rheumatic diseases"[Text Word] OR "disease rheumatic"[Text Word] OR "rheumatic syndrome"[Text Word] OR "rheumatism"[Text Word] OR "enthesopathy diagnosis"[Text Word] OR "rheumatic disorders"[Text Word] OR "rheumatic disease"[Text Word] OR "chronic rheumatic disease"[Text Word] OR "musculoskeletal pain disorder"[Text Word] OR "rheumatic disorder"[Text Word] OR "diseases rheumatic"[Text Word] OR "enthesopathy"[Text Word] OR "chronic rheumatism"[Text Word] OR "enthesopathies"[Text Word] OR "joint diseases"[MeSH Terms] OR "ankylosis of hand joint"[Text Word] OR "articular disease"[Text Word] OR "articular disorder"[Text Word] OR "disease of joint"[Text Word] OR "disorder joint"[Text Word] OR "arthropathies"[Text Word] OR "arthropathy"[Text Word] OR "diseases of the joints"[Text Word] OR "diseases of joints"[Text Word] OR "joint diseases"[Text Word] OR "arthropathia"[Text Word] OR "joint disorder"[Text Word] OR "disorder of joint"[Text Word] OR "disease of the joints"[Text Word] OR "arthrosis"[Text Word] OR "diseases joint"[Text Word] OR "disease joint"[Text Word] OR "articular defect"[Text Word] OR "joint disease"[Text Word] OR "joint disorders"[Text Word] OR "arthroses"[Text Word] OR "ankylosis of multiple joints"[Text Word] OR "muscular diseases"[MeSH Terms] OR "myopathic changes"[Text Word] OR "disease of skeletal muscle"[Text Word] OR "muscle pathology"[Text Word] OR "muscular diseases"[Text Word] OR "disorders of muscles"[Text Word] OR "muscular disorders"[Text Word] OR "muscle disease"[Text Word] OR "myopathic disease"[Text Word] OR "muscular disorder"[Text Word] OR "disorder of muscle"[Text Word] OR "skeletal muscle disease"[Text Word] OR "disorder of skeletal muscle"[Text Word] OR "disorder muscle"[Text Word] OR "muscle disorder"[Text Word] OR "muscle defect"[Text Word] OR "muscle disorders"[Text Word] OR "muscle tissue disease"[Text Word] OR "muscular disease"[Text Word] OR "musculoskeletal diseases"[MeSH Terms] OR "disorder of musculoskeletal system"[Text Word] OR "musculoskeletal disorders"[Text Word] OR "skeletal muscle disorder"[Text Word] OR "disease;musculoskeletal"[Text Word] OR "musculoskeletal disorder"[Text Word] OR "diseases musculoskeletal"[Text Word] OR "orthopedic disorder"[Text Word] OR "musculoskeletal diseases"[Text Word] OR "orthopedic disorders"[Text Word] OR "musculoskeletal disease"[Text Word] OR "skeletomuscular disorders"[Text Word] OR "osteoarthritis"[MeSH Terms] OR "osteoarthritis"[Text Word] OR "degenerative arthritis"[Text Word] OR "osteoarthrosis"[Text Word] OR "arthritis;degenerative"[Text Word] OR "osteoarthrosis deformans"[Text Word] OR "hypertrophic arthritis"[Text Word] OR "osteoarthrosis joint"[Text Word] OR "degenerative joint disease"[Text Word] OR "osteoarthroses"[Text Word] OR "osteoarthritis deformans"[Text Word] OR "osteoarthritis"[Text Word] OR "oa osteoarthritis"[Text Word] OR "oa osteoarthrosis"[Text Word] OR "degenerative arthritides"[Text Word] OR "degenerative arthropathy"[Text Word] OR "muscle cramp"[MeSH Terms] OR "cramp s"[Text Word] OR "cramp muscle"[Text Word] OR "cramps muscular"[Text Word] OR "limb cramps"[Text Word] OR "muscular cramps"[Text Word] OR "limb cramp"[Text Word] OR "spasm"[Text Word] OR "cramp finding"[Text Word] OR "muscle cramps"[Text Word] OR "leg cramps"[Text Word] OR "muscles cramps"[Text Word] OR "cramp muscular"[Text Word] OR "charley horse"[Text Word] OR "cramps"[Text Word] OR "cramps muscle"[Text Word] OR "cramp"[Text Word] OR "muscle cramp"[Text Word] OR "muscular cramp"[Text Word] OR "muscle cramping"[Text Word] OR "cramping muscles"[Text Word] OR "cramping"[Text Word] OR "tendinopathy"[MeSH Terms] OR "tendonitis"[Text Word] OR "disorder tendon"[Text Word] OR "tendinopathy"[Text Word] OR "tendon inflammation"[Text Word] OR "tendon disease"[Text Word] OR "tendinosis"[Text Word] OR "tendon disorders"[Text Word] OR "inflammation tendon"[Text Word] OR "tendinopathies"[Text Word] OR "tendonosis"[Text Word] OR "tendinitis"[Text Word] OR "disorder of tendon"[Text Word] OR "tendinoses"[Text Word] OR "tendonitides"[Text Word] OR "tendonopathies"[Text Word] OR "tendonopathy"[Text Word] OR "tendon disorder"[Text Word] OR "Enthesopathy"[MeSH Terms]) AND ("pain"[MeSH Terms] OR "soreness"[Text Word] OR "backache"[Text Word] OR "aches"[Text Word] OR "pain"[Text Word] OR

"pains"[Text Word] OR "physical suffering"[Text Word] OR "back ache"[Text Word] OR "painful"[Text Word] OR "physical sufferings"[Text Word] OR "aching"[Text Word] OR "ache"[Text Word] OR "dolor"[Text Word] OR "suffering physical"[Text Word] OR "neck pain"[MeSH Terms] OR "neck ache"[Text Word] OR "cervicalgia"[Text Word] OR "pain anterior cervical"[Text Word] OR "cervical pain"[Text Word] OR "neck pain symptom"[Text Word] OR "cervicodynia"[Text Word] OR "anterior cervical pain"[Text Word] OR "cervicodynias"[Text Word] OR "neck pain"[Text Word] OR "cervicalgias"[Text Word] OR "pains neck"[Text Word] OR "neck pains"[Text Word] OR "pains cervical"[Text Word] OR "ache neck"[Text Word] OR "neck pain anterior"[Text Word] OR "cervical pains"[Text Word] OR "posterior neck pain"[Text Word] OR "aches neck"[Text Word] OR "pain cervical"[Text Word] OR "pain;neck"[Text Word] OR "posterior cervical pain"[Text Word] OR "anterior neck pain"[Text Word] OR "pain in neck"[Text Word] OR "neckaches"[Text Word] OR "neck aches"[Text Word] OR "neckache"[Text Word] OR "painful neck"[Text Word] OR "back pain"[MeSH Terms] OR "lumbago"[Text Word] OR "ache back"[Text Word] OR "pain over the back"[Text Word] OR "pain;back"[Text Word] OR "pains back"[Text Word] OR "back pain with radiation"[Text Word] OR "vertebrogenic pain syndrome"[Text Word] OR "back pains"[Text Word] OR "back pain without radiation"[Text Word] OR "pain in back"[Text Word] OR "back pain"[Text Word] OR "backpain"[Text Word] OR "dorsalgia"[Text Word] OR "aches back"[Text Word] OR "dorsodynia"[Text Word] OR "backaches"[Text Word] OR "notalgia"[Text Word] OR "back aches"[Text Word] OR "dorsal pain"[Text Word] OR "back pain syndrome"[Text Word] OR "vertebrogenic pain syndromes"[Text Word] OR "pain dorsal"[Text Word] OR "low back pain"[MeSH Terms] OR "low back pain finding"[Text Word] OR "low back pain recurrent"[Text Word] OR "pains low back"[Text Word] OR "pain;back low"[Text Word] OR "low back pain"[Text Word] OR "back pain lumbar"[Text Word] OR "postural low back pain"[Text Word] OR "lumbago diagnosis"[Text Word] OR "lbp low back pain"[Text Word] OR "back pain lower"[Text Word] OR "low back pain mechanical"[Text Word] OR "syndrome low back"[Text Word] OR "lower back pain"[Text Word] OR "back pain low"[Text Word] OR "ache low back"[Text Word] OR "low back pain symptom"[Text Word] OR "pains lower back"[Text Word] OR "pain lower back"[Text Word] OR "low backache"[Text Word] OR "backache low"[Text Word] OR "low back syndrome"[Text Word] OR "loin pain"[Text Word] OR "pain low back"[Text Word] OR "lumbar back pain"[Text Word] OR "lumbar pains"[Text Word] OR "back pain lower back"[Text Word] OR "nonspecific pain in the lumbar region"[Text Word] OR "low back ache"[Text Word] OR "lumbar pain"[Text Word] OR "lumbago syndrome"[Text Word] OR "recurrent low back pain"[Text Word] OR "mechanical low back pain"[Text Word] OR "low back pains"[Text Word] OR "lumbalgia"[Text Word] OR "lower back pains"[Text Word] OR "low back pain postural"[Text Word] OR "musculoskeletal pain"[MeSH Terms] OR "pain musculoskeletal"[Text Word] OR "musculoskeletal pain"[Text Word] OR "pains musculoskeletal"[Text Word] OR "rheumatic pain"[Text Word] OR "musculoskeletal pains"[Text Word] OR "myalgia"[MeSH Terms] OR "soreness muscle"[Text Word] OR "aching muscles"[Text Word] OR "pains muscle"[Text Word] OR "neuromuscular pain"[Text Word] OR "muscle pain"[Text Word] OR "muscle ache"[Text Word] OR "myosalgia"[Text Word] OR "muscle aches"[Text Word] OR "myalgia"[Text Word] OR "muscle pains"[Text Word] OR "muscle tenderness"[Text Word] OR "pain;muscle"[Text Word] OR "muscular pains"[Text Word] OR "tenderness muscle"[Text Word] OR "muscle soreness"[Text Word] OR "muscular pain"[Text Word] OR "myalgic"[Text Word] OR "myalgia unspecified"[Text Word] OR "pain muscle s"[Text Word] OR "muscle discomfort"[Text Word] OR "myalgias"[Text Word] OR "myodynia"[Text Word] OR "myoneuralgia"[Text Word] OR "arthralgia"[MeSH Terms] OR "multiple joint pain"[Text Word] OR "pain joint"[Text Word] OR "arthralgia of multiple joints"[Text Word] OR "arthralgia"[Text Word] OR "arthritic pain"[Text Word] OR "aching joint"[Text Word] OR "painful joints"[Text Word] OR "pains joint"[Text Word] OR "articular pain"[Text Word] OR "pain in joint"[Text Word] OR "arthrodynia"[Text Word] OR "joint pain"[Text Word] OR "diffuse arthralgia"[Text Word] OR "arthritic-like pain"[Text Word] OR "aching joints"[Text Word] OR "diffuse joint pains"[Text Word] OR "joints pain"[Text Word] OR "joint pains"[Text Word] OR "arthralgia diagnosis"[Text Word] OR "polyarthralgia"[Text Word] OR "joint pain finding"[Text Word] OR "joint ache"[Text Word] OR "painful joint"[Text Word] OR "arthralgias"[Text Word] OR "shoulder pain"[MeSH Terms] OR "pains shoulder"[Text Word] OR "pain;shoulder"[Text Word] OR "shoulder pain"[Text Word] OR "pain in

shoulder"[Text Word] OR "musculoskeletal shoulder pain"[Text Word] OR "shoulder pains"[Text Word] OR "shoulder region pain"[Text Word] OR "sciatica"[MeSH Terms] OR "ischias"[Text Word] OR "sciatic pain"[Text Word] OR "sciatica diagnosis"[Text Word] OR "sciatic nerve neuritis"[Text Word] OR "neuralgia sciatic"[Text Word] OR "bilateral sciatica"[Text Word] OR "sciatic neuralgias"[Text Word] OR "sciatia"[Text Word] OR "ischialgia"[Text Word] OR "ischia"[Text Word] OR "bilateral sciaticas"[Text Word] OR "sciatic neuralgia"[Text Word] OR "sciatica"[Text Word]) AND ("aspirin"[MeSH Terms] OR "polopiryna"[Text Word] OR "easprin"[Text Word] OR "benzoic acid 2 acetyloxy"[Text Word] OR "acid acetylsalicylic"[Text Word] OR "acetysal"[Text Word] OR "salicylate poisoning"[Text Word] OR "zorprin"[Text Word] OR "magnecyl"[Text Word] OR "aspirin"[Text Word] OR "2 acetyloxy benzoic acid"[Text Word] OR "solprin"[Text Word] OR "micristin"[Text Word] OR "acylpyrin"[Text Word] OR "salicylism"[Text Word] OR "ecotrin"[Text Word] OR "endosprin"[Text Word] OR "acetylsalicylic acid"[Text Word] OR "colfarit"[Text Word] OR "salicylates"[Mesh:NoExp] OR "salicylate"[Text Word] OR "salicylates"[Text Word] OR "salicylic acid"[MeSH Terms] OR "salicylic acid-containing product"[Text Word] OR "salicylic acid"[Text Word] OR "ortho-hydroxybenzoic acid"[Text Word] OR "o-hydroxybenzoic acid"[Text Word] OR "2-hydroxybenzoic acid"[Text Word] OR "acid salicylic"[Text Word] OR "acid 2 hydroxybenzoic"[Text Word] OR "acid o hydroxybenzoic"[Text Word]) AND (((((((("Meta-Analysis as Topic"[Mesh]) OR meta analy*[tw]) OR metaanaly*[tw]) OR Meta-Analysis[pt]) OR (((systematic[tw] AND (review*[tw] OR overview*[tw]))) OR "Review Literature as Topic"[Mesh])) OR (((((((cochrane[tiab]) OR embase[tiab]) OR ((psychlit OR psyclit[tiab]))) OR ((psychinfo OR psycinfo[tiab]))) OR ((cinahl OR cinhal[tiab]))) OR science citation index[tiab]) OR bids[tiab]) OR cancerlit[tiab])) OR (((reference list*[tiab]) OR bibliograph*[tiab]) OR hand-search*[tiab]) OR relevant journals[tiab]) OR manual search*[tiab])) OR (((selection criteria[tiab]) OR data extraction[tiab])) AND "Review"[pt])) NOT (((("Comment"[pt]) OR "Letter"[pt]) OR "Editorial"[pt]) OR ((("Animals"[Mesh])) OR (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab] NOT (animals [mh] NOT humans [mh]))))

Equation utilisée dans EMBASE

('rheumatic disease'/exp OR 'arthropathy'/exp OR 'muscle disease'/exp OR 'musculoskeletal disease'/exp OR 'osteoarthritis'/exp OR 'muscle spasm'/exp OR 'muscle cramp'/exp OR 'tendon disease'/exp OR 'enthesopathy'/exp) AND ('soreness'/exp OR 'pain'/exp OR 'back ache'/exp OR 'dolor'/exp OR 'muscle soreness'/exp OR 'arthralgia'/exp OR 'musculoskeletal pain'/exp OR 'rheumatic pain'/exp OR 'muscle pain'/exp OR 'sciatic pain'/exp OR 'sciatic neuralgia'/exp) AND ('acetylsalicylic acid'/exp OR 'salicylate'/exp OR 'salicylates'/exp OR 'salicylic acid'/exp) AND ('randomized controlled trial'/exp OR 'controlled clinical trial'/exp OR randomized:ti,ab OR placebo:ti,ab OR 'drug therapy':ti,ab OR randomly:ti,ab OR trial:ti,ab OR groups:ti,ab OR 'meta analysis'/de OR 'systematic review'/de) AND 'human'/de AND ('article'/it OR 'article in press'/it) NOT 'case report'/de

Equation utilisée dans COCHRANE

("rheumatic diseases" OR "disease rheumatic" OR "rheumatic syndrome" OR "rheumatism" OR "enthesopathy diagnosis" OR "rheumatic disorders" OR "rheumatic disease" OR "chronic rheumatic disease" OR "musculoskeletal pain disorder" OR "rheumatic disorder" OR "diseases rheumatic" OR "enthesopathy" OR "chronic rheumatism" OR "enthesopathies" OR "ankylosis of hand joint" OR "articular disease" OR "articular disorder" OR "disease of joint" OR "disorder joint" OR "arthropathies" OR "arthropathy" OR "diseases of the joints" OR "diseases of joints" OR "joint diseases" OR "arthropathia" OR "joint disorder" OR "disorder of joint" OR "disease of the joints" OR "arthrosis" OR "diseases joint" OR "disease joint" OR "articular defect" OR "joint disease" OR "joint disorders" OR "arthroses" OR "ankylosis of multiple joints" OR "myopathic changes" OR "disease of skeletal muscle" OR "muscle pathology" OR "muscular diseases" OR "disorders of muscles" OR "muscular disorders" OR "muscle disease" OR "myopathic disease" OR "muscular disorder" OR

"disorder of muscle" OR "skeletal muscle disease" OR "disorder of skeletal muscle" OR "disorder muscle" OR "muscle disorder" OR "muscle defect" OR "muscle disorders" OR "muscle tissue disease" OR "muscular disease" OR "disorder of musculoskeletal system" OR "musculoskeletal disorders" OR "skeletal muscle disorder" OR "disease;musculoskeletal" OR "musculoskeletal disorder" OR "diseases musculoskeletal" OR "orthopedic disorder" OR "musculoskeletal diseases" OR "orthopedic disorders" OR "musculoskeletal disease" OR "skeletomuscular disorders" OR "osteoarthritides" OR "degenerative arthritis" OR "osteoarthrosis" OR "arthritis;degenerative" OR "osteoarthrosis deformans" OR "hypertrophic arthritis" OR "osteoarthrosis joint" OR "degenerative joint disease" OR "osteoarthroses" OR "osteoarthritis" OR "oa osteoarthrosis" OR "degenerative arthritides" OR "degenerative arthropathy" OR "cramp s" OR "cramp muscle" OR "cramps muscular" OR "limb cramps" OR "muscular cramps" OR "limb cramp" OR "spasm" OR "cramp finding" OR "muscle cramps" OR "leg cramps" OR "muscles cramps" OR "cramp muscular" OR "charley horse" OR "cramps" OR "cramps muscle" OR "cramp" OR "muscle cramp" OR "muscular cramp" OR "muscle cramping" OR "cramping muscles" OR "cramping" OR "tendonitis" OR "disorder tendon" OR "tendinopathy" OR "tendon inflammation" OR "tendon disease" OR "tendinosis" OR "tendon disorders" OR "inflammation tendon" OR "tendinopathies" OR "tendonosis" OR "tendinitis" OR "disorder of tendon" OR "tendinoses" OR "tendonitides" OR "tendonopathies" OR "tendonopathy" OR "tendon disorder" OR "Enthesopathy") AND ("soreness" OR "backache" OR "aches" OR "pain" OR "pains" OR "physical suffering" OR "back ache" OR "painful" OR "physical sufferings" OR "aching" OR "ache" OR "dolor" OR "suffering physical" OR "neck ache" OR "cervicalgia" OR "pain anterior cervical" OR "cervical pain" OR "cervicodynia" OR "anterior cervical pain" OR "cervicodynias" OR "neck pain" OR "cervicalgias" OR "pains neck" OR "neck pains" OR "pains cervical" OR "ache neck" OR "cervical pains" OR "aches neck" OR "pain cervical" OR "pain;neck" OR "posterior cervical pain" OR "pain in neck" OR "neckaches" OR "neck aches" OR "neckache" OR "painful neck" OR "lumbago" OR "ache back" OR "pain over the back" OR "pain;back" OR "pains back" OR "vertebrogenic pain syndrome" OR "back pains" OR "pain in back" OR "back pain" OR "backpain" OR "dorsalgia" OR "aches back" OR "dorsodynia" OR "backaches" OR "notalgia" OR "back aches" OR "dorsal pain" OR "vertebrogenic pain syndromes" OR "pain dorsal" OR "low back pain" OR "pains low back" OR "pain;back low" OR "lumbago diagnosis" OR "syndrome low back" OR "ache low back" OR "pains lower back" OR "pain lower back" OR "low backache" OR "backache low" OR "low back syndrome" OR "loin pain" OR "pain low back" OR "lumbar pains" OR "nonspecific pain in the lumbar region" OR "low back ache" OR "lumbar pain" OR "lumbago syndrome" OR "lumbalgia" OR "pain musculoskeletal" OR "musculoskeletal pain" OR "pains musculoskeletal" OR "rheumatic pain" OR "musculoskeletal pains" OR "soreness muscle" OR "aching muscles" OR "pains muscle" OR "neuromuscular pain" OR "muscle pain" OR "muscle ache" OR "myosalgia" OR "muscle aches" OR "myalgia" OR "muscle pains" OR "muscle tenderness" OR "pain;muscle" OR "muscular pains" OR "tenderness muscle" OR "muscle soreness" OR "muscular pain" OR "myalgic" OR "pain muscle s" OR "muscle discomfort" OR "myalgias" OR "myodynia" OR "myoneuralgia" OR "multiple joint pain" OR "pain joint" OR "arthralgia" OR "arthritic pain" OR "aching joint" OR "painful joints" OR "pains joint" OR "articular pain" OR "pain in joint" OR "arthrodynia" OR "joint pain" OR "arthritic-like pain" OR "aching joints" OR "diffuse joint pains" OR "joints pain" OR "joint pains" OR "polyarthralgia" OR "joint pain finding" OR "joint ache" OR "painful joint" OR "arthralgias" OR "pains shoulder" OR "pain;shoulder" OR "shoulder pain" OR "pain in shoulder" OR "shoulder pains" OR "shoulder region pain" OR "ischias" OR "sciatic pain" OR "sciatic nerve neuritis" OR "neuralgia sciatic" OR "sciatic neuralgias" OR "sciatica" OR "ischialgia" OR "ischia" OR "bilateral sciaticas" OR "sciatic neuralgia" OR "sciatica") AND ("polopiryna" OR "easprin" OR "benzoic acid 2 acetyloxy" OR "acid acetylsalicylic" OR "acetysal" OR "salicylate poisoning" OR "zorprin" OR "magnecyl" OR "aspirin" OR "2 acetyloxy benzoic acid" OR "solprin" OR "micristin" OR "acylpyrin" OR "salicylism" OR "ecotrin" OR "endosprin" OR "acetylsalicylic acid" OR "colfarit" OR "salicylate" OR "salicylates" OR "salicylic acid" OR "ortho-hydroxybenzoic acid" OR "o-hydroxybenzoic acid" OR "2-hydroxybenzoic acid" OR "acid salicylic" OR "acid 2 hydroxybenzoic" OR "acid o hydroxybenzoic")

ANNEXE III: Tableaux des résultats (efficacité et tolérance) pour les molécules non disponibles en France et/ou retirées du marché

Efficacité

Auteurs/Année	Comparateur(s)	Indication	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))	Critère(s) de jugement principal(aux)	Résultats (efficacité)
AMM à l'étranger							
Essigman et al, 1978	Diflunisal (750mg/j)	Arthrose de la hanche et du genou	3000mg/j	12 semaines	29 / 31	Raideur Douleur en charge, nocturne Capacité à réaliser une fonction Globale évaluation par le patient et l'investigateur Amplitudes articulaires	Pas de différence significative
Grayson et al, 1978	Diflunisal (500-750mg/j)	Arthrose de la hanche et du genou	2000mg/j	12 semaines	14 / 16	Raideur Douleur en charge, nocturne Capacité à réaliser une fonction Globale évaluation par le patient et l'investigateur Amplitudes articulaires	Pas de différence significative
Dieppe et al, 1979	Diflunisal (500-750mg/j)	Arthrose de la hanche et du genou	3000mg/j	8 semaines	15 / 15	Raideur Douleur en mouvement, nocturne Globale évaluation par le patient et l'investigateur Amplitudes articulaires	Pas de différence significative
Liyanage et al, 1978	Salsalate (3000mg/j)	Arthrose de la hanche et du genou	3600mg/j	4 semaines	10 / 10	Douleur au repos, en charge, à la marche Raideur Troubles du sommeil	Pas de différence significative
Cayerti et al, 1995	Lysine clonixinate (375mg/j)	Arthrose du genou	1500mg/j	2 semaines	55 / 58	Signes inflammatoires locaux (œdème, chaleur, rougeur) Douleur en mouvement actif, passif, et à la palpation	Supériorité du Clonixinate de Lysine contre Aspirine (p<0,005)
Kolodny et al, 1986	Oxaprozine (600-1200mg/j)	Arthrose de hanche, genou, épaule, cervicales	2600-3250mg/j	24 semaines	232 / 456	Raideur, douleur Capacité à réaliser une activité Temps de marche sur 50 ft Amplitudes articulaires Evaluation globale par le patient et l'investigateur	Supériorité de l'Oxaprozine contre Aspirine (p = <0,001 – 0,05)
Retirés du marché							
Honig et al, 1983	Zomepirac (300-400mg/j)	Arthrose (genou, hanche, épaule, lombaire, cervicale, digitale)	2877mg/j	52 semaines	202 / 405	Gonflement articulaire Douleur en charge, au repos, nocturne Sensibilité à la pression articulaire Capacité à réaliser plusieurs fonctions Globale évaluation par le patient et l'investigateur	Supériorité du Zomepirac contre Aspirine sur douleur au repos (p=0,02) et globale (p=0,04), évaluation globale par investigateur (p=0,02) et patient (p=0,03)

Efficacité (suite)

Auteurs/Année	Comparateur(s)	Indication	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))	Critère(s) de jugement principal(aux)	Résultats (efficacité)
Retirés du marché (suite)							
Ruoff <i>et al</i> , 1982	Zomepirac (400-600mg/j)	Arthrose des grosses articulations	3157mg/j	12 semaines	26 / 26	Douleur au repos, mouvement, nocturne Sensibilité à la palpation Capacité à réaliser une activité (monter les escaliers) Evaluation de la réponse par investigateur et par patient	Supériorité du Zomepirac contre Aspirine sur la douleur nocturne (p=0,04) et sur la douleur en général (p=0,05)
Siberman <i>et al</i> , 1983	Suprofène (800mg/j) Placebo	Douleurs aiguës musculosquelettiques diverses (lésions ligamentaires, musculaire ou tendineuse du rachis, épaule...)	2600mg/j	3 jours	25 / 24 / 26	Douleur (intensité et degré d'amélioration) Douleur nocturne (intensité et degré d'amélioration) Capacité à réaliser une activité (et degré d'amélioration) Globale évaluation par l'investigateur	Supériorité du Suprofène contre Aspirine et Placebo sur l'intensité de la douleur et le degré d'amélioration, l'amélioration de l'activité et la douleur nocturne (p<0,05) Pas de différence significative entre aspirine et placebo
Wilkins <i>et al</i> , 1983	Suprofène (800mg/j)	Douleurs chroniques musculosquelettiques dont arthrose	2600mg/j	12 semaines	16 / 16	Douleur (intensité et degré d'amélioration) Douleur nocturne (intensité et degré d'amélioration) Capacité à réaliser une activité (et degré d'amélioration) Globale évaluation par l'investigateur	Pas de différence significative
Rubegni <i>et al</i> , 1981	Indoprofène (600mg/j)	Arthrose rachis, genou, hanche	3000mg/j	3 semaines	22 / 22	Douleur repos, mouvement, en charge Qualité du sommeil Amplitude de flexion rachidienne	Pas de différence significative
Katona <i>et al</i> , 1981	Indoprofène (600-800mg/j)	Arthrose rachis, genou, hanche, cheville, poignet, interdigitale	2100-2800mg/j	10 semaines	14 / 17	Douleur globale, nocturne, en mouvement (passif, actif), en charge Evaluation globale par le patient et l'investigateur	Supériorité de l'indoprofène contre Aspirine (p<0,05)
Rostein <i>et al</i> , 1975	Phénylbutazone (400mg/j)	Arthrose rachis, genou, hanche, épaule	3900mg/j	2 semaines	37 / 38	Raideur Sensibilité à la palpation Douleur Limitation du mouvement Evaluation globale par l'investigateur Temps de marche sur 50 ft	Supériorité du Phénylbutazone contre Aspirine dans l'amélioration de la douleur, la raideur, et la limitation du mouvement (p<0,05) ainsi que dans l'évaluation du patient
Valtonen <i>et al</i> , 1979 (cross over)	Fenbufen (600mg/j)	Arthrose de la hanche et du genou	3600mg/j	8 semaines	26 / 27	Douleur au repos, mouvements actifs et passifs Raideur, sensibilité à la palpation Gonflement/épanchement articulaire Evaluation globale du patient et de l'investigateur	Pas de différence significative

Tolérance

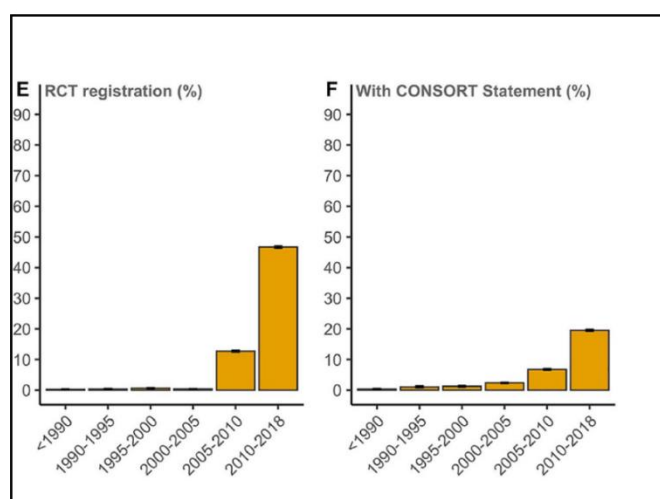
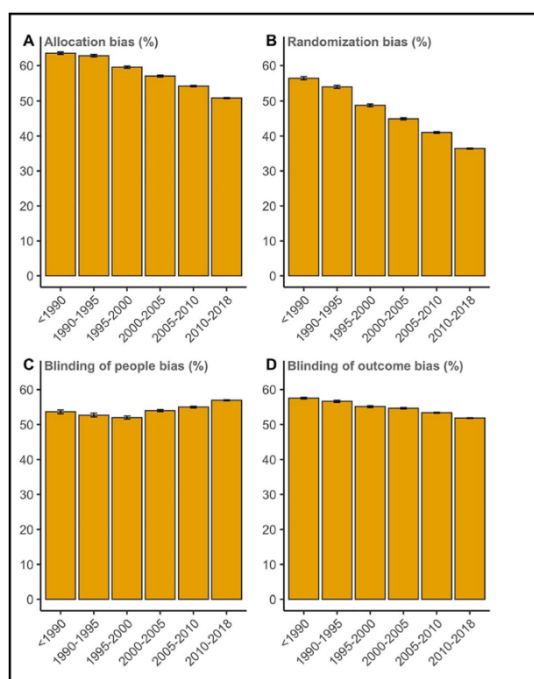
Auteurs/Année	Comparateur(s)	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))	Tolérance	Principaux profils d'effets indésirables rapportés pour l'Aspirine
AMM à l'étranger						
Essigman et al, 1978	Diflunisal (750mg/j)	3000mg/j	12 semaines	29 / 31	Pas de différence significative	Digestifs (douleurs, nausées, diarrhées)
Grayson et al, 1978	Diflunisal (500-750mg/j)	2000mg/j	12 semaines	14 / 16	Pas de différence significative	Digestifs, neurologique (vertiges, céphalées), un saignement gynécologique grave
Dieppe et al, 1979	Diflunisal (500-750mg/j)	3000mg/j	8 semaines	15 / 15	Pas de différence significative	Digestifs
Liyanage et al, 1978	Salsalate (3000mg/j)	3600mg/j	4 semaines	10 / 10	Aspirine moins tolérée que Placebo (p<0,01) et que Salsalate (p<0,05) Significativement plus de saignement digestif occulte avec Aspirine que Salsalate (p<0,02)	Digestifs (indigestions, nausées), saignements digestifs
Cayerti et al, 1995	Lysine clonixinate (375mg/j)	1500mg/j	2 semaines	55 / 58	Aspirine moins tolérée que la Lysine (pyrosis (p<0,01) et saignement occulte (p<0,0001))	Digestifs
Kolodny et al, 1986	Oxaprazine (600-1200mg/j)	2600-3250mg/j	24 semaines	232 / 456	Aspirine moins tolérée majorité de perdus de vue pour effets indésirables dans le groupe Aspirine (p=0,039) avec significativement plus de troubles digestifs et d'acouphènes (p<0,05) Pas de différence sur les saignements digestifs	Digestifs (douleurs, nausées, dyspepsie) et neurologiques (acouphènes)
Retirés du marché						
Honig et al, 1983	Zomepirac (300-400mg/j) Retiré du marché en 1983 (UK, USA) pour surrisque d'anaphylaxie	2877mg/j	52 semaines	202 / 405	Pas de différence significative Pas de différence sur l'incidence de saignement digestif	Digestifs (nausées, douleurs, saignements), neurologiques (céphalées, vertiges,, acouphènes (p<0,0001) et perte d'audition (p=0,04), infections pulmonaires
Ruoff et al, 1980	Zomepirac (400-600mg/j) Retiré du marché en 1983 (UK, USA) pour surrisque d'anaphylaxie	3272mg/j	12 semaines	113 / 111	Aspirine moins tolérée événements indésirables (p<0,05) nécessitant arrêt du traitement (p=0,04) Acouphènes prédominant pour l'Aspirine (p<0,001) Pas de différence sur l'incidence de saignement digestif	Digestifs, acouphènes, vertiges, diminution audition, céphalées, saignement digestifs

Tolérance (suite)

Auteurs/Année	Comparateur(s)	Posologie de l'Aspirine (moyenne)	Durée de l'étude	Retirés du marché (suite)		Tolérance	Principaux profils d'effets indésirables rapportés pour l'Aspirine
				Nombre de participants (Aspirine/comparateur(s))			
Ruoff et al, 1982	Zomepirac (400-600mg/j) Retiré du marché en 1983 (UK, USA) pour surrisque d'anaphylaxie	3157mg/j	12 semaines	26 / 26		Aspirine moins tolérée (p= 0,03), différence marquée pour les acouphènes prédominants pour l'Aspirine (p=0,002)	Digestifs (nausées, douleurs, diarrhées, dyspepsie), acouphènes
Siberman et al, 1983	Suprofène (800mg/j) Placebo Retiré du marché en 1988 pour surrisque d'insuffisance rénale	2600mg/j	3 jours	25 / 24 / 26		Pas de différence significative	Digestifs, vertiges
Wilkins et al, 1983	Suprofène (800mg/j) Retiré du marché en 1988 pour surrisque d'insuffisance rénale	2600mg/j	12 semaines	16 / 16		Pas de différence significative	Digestifs, neurologique (vertiges, céphalées), acouphènes
Rubegni et al, 1981	Indoprofène (600mg/j) Retiré du marché dans les années 1980 pour surrisque d'hémorragie digestive	3000mg/j	3 semaines	22 / 22		Pas de différence significative	Digestifs (douleur gastriques, pyrosis)
Katona et al, 1981	Indoprofène (600-800mg/j) Retiré du marché dans les années 1980 pour surrisque d'hémorragie digestive	2100-2800mg/j	10 semaines	14 / 17		Pas de différence significative	Digestifs (douleur épigastrique, pyrosis), neurologiques (acouphènes, vertiges, céphalées)
Rostein et al, 1975	Phénylbutazone (400mg/j) Retiré du marché en raison d'un risque d'agranulocytose	3900mg/j	2 semaines	37 / 38		Pas de différence significative	Digestifs (dyspepsie, saignement occulte)
Valtonen et al, 1979 (cross over)	Fenbuten (600mg/j) Retiré du marché de la plupart des pays dans les années 1980 pour toxicité hépatique	3600mg/j	8 semaines	26 / 27		Pas de différence significative	Digestifs, acouphènes

ANNEXE IV : Evolution du risque de biais au cours du temps dans les séquences de randomisation et d'allocation des traitements ainsi que sur l'aveugle et le traitement des données avec apparition des critères CONSORT

Selon Vinkers et al, « *The methodological quality of 176,620 randomized controlled trials published between 1966 and 2018 reveals a positive trend but also an urgent need for improvement* », 2021



ANNEXE V. Liste des AINS disponibles en France au 20 mai 2021 (d'après des données VIDAL)

Acéclofénac*
Acide méfénamique*
Acide niflumique*
Acide tiaprofénique
Célécoxib*
Diclofénac
Etodolac
Etoricoxib*
Fénoprofène
Flurbiprofène
Ibuprofène
Indométacine*
Kétoprofène*
Méloxicam*
Nabumétone
Naproxène
Piroxicam
Sulindac
Ténoxica ^m *

** n'ont pas fait l'objet d'études comparatives à l'aspirine dans notre revue*

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

Nom, Prénom

Signature

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, 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 je 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.

Nom, Prénom

Signature

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Contexte. L'aspirine ou acide acétylsalicylique est un principe actif mondialement utilisé depuis plus d'un siècle pour son action antalgique. Son utilisation a été largement supplantée par les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS) dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur, plus particulièrement dans l'arthrose. Pourtant, l'aspirine reste fortement utilisée notamment en automédication, usage facilité par un accès sans prescription. Quelle balance bénéfice-risque pour l'aspirine dans ces indications ?

Objectif. L'objectif de cette étude est d'analyser les données d'efficacité et de tolérance de l'aspirine dans le traitement des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur disponibles dans la littérature.

Méthode. Nous avons conduit une revue systématique selon les critères PRISMA dans les principales bases de données (Cochrane, Pubmed, Embase), en recensant les essais contrôlés randomisés comparant l'aspirine contre placebo ou autre molécule antalgique. Les critères de jugements principaux étaient l'efficacité sur la douleur et la survenue d'effets indésirables.

Résultats. Sur 2447 études, 34 ont été retenues. La qualité méthodologique incertaine voire faible des 4 essais inclus pour méta-analyse n'a pas permis de la réaliser. L'aspirine semblerait supérieure à un placebo dans la douleur liée à l'arthrose, tandis qu'aucune différence significative n'a été retrouvée en comparaison avec les AINS disponibles en France. L'aspirine apparaît moins bien tolérée lorsqu'elle a été comparée à un placebo, au paracétamol ou aux AINS, principalement pour des posologies supérieures ou égales à 3000 mg/j et au-delà de 4 semaines de traitement. Les effets indésirables étaient surtout d'ordre digestif, sans différence évidente sur la survenue d'évènements indésirables graves.

Conclusion. Les essais retrouvés dans cette revue tendent à montrer une efficacité de l'aspirine équivalente aux AINS avec des évènements indésirables plus fréquents. En pratique, la qualité des données de la littérature s'avère insuffisante pour attribuer un niveau de preuve satisfaisant à l'aspirine dans le traitement antalgique des douleurs mécaniques de l'appareil locomoteur.

Mots-clés : *Evidence Based Medicine, systematic review, aspirin, acetylsalicylic acid, osteoarthritis, musculoskeletal pain, non-steroidal anti-inflammatory drugs.*