



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

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale  
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



Université Claude Bernard Lyon 1

**Année 2024 - N°024**

Effacité du Kétoprofène et de l'Ibuprofène par voie orale dans les troubles musculosquelettiques aigus des membres chez l'adulte : revue systématique de la littérature, méta-analyse des essais cliniques randomisés et évaluation selon les méthodes GRADE et REB.

***THESE D'EXERCICE EN MEDECINE***

*Présentée à l'Université Claude Bernard Lyon 1  
Et soutenue publiquement le 7 mars 2024  
En vue d'obtenir le titre de Docteur en Médecine*

Par

**Julie, Charlotte SUDRE**

née le 06 juin 1996 à Bourgoin Jallieu

En collaboration avec Amandine, Charlotte de Martini  
née le 19 décembre 1990 à Saint Priest

Sous la direction du Professeur Rémy Bousageon

Faculté de Médecine Lyon Est  
<https://lyon-est.univ-lyon1.fr> | Téléphone : (+33/0) 4 78 77 77 00

ACCOMPAGNER  
CRÉER  
PARTAGER

# Liste de l'Université

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

|   |                      |
|---|----------------------|
| Président de l'Université                                     | Frédéric FLEURY      |
| Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche | Hamda BEN HADID      |
| Vice-Président du Conseil d'Administration                    | Didier REVEL         |
| Vice-Présidente de la Commission Formation                    | Céline BROCHIER      |
| Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires             | Jean-François MORNEX |
| Directeur général des services                                | Pierre ROLLAND       |

## SECTEUR SANTE

|  |                        |
|--|------------------------|
| Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est                                      | Gilles RODE            |
| Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux   | Philippe PAPAREL       |
| Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)   | Claude DUSSART         |
| Doyen de l'UFR d'Odontologie   | Jean-Christophe MAURIN |
| Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR) | Jacques LUAUTÉ         |
| Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales                | Carole BURILLON        |

## SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIES

|   |                   |
|---|-------------------|
| Directrice de l'UFR Biosciences   | Kathrin GIESELER  |
| Directeur de l'UFR Faculté des Sciences   | Bruno ANDRIOLETTI |
| Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS) | Guillaume BODET   |
| Directeur de Polytech Lyon  | Emmanuel PERRIN   |
| Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)                     | Michel MASSENZIO  |
| Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)                    | Nicolas LEBOISNE  |
| Directeur de l'Observatoire de Lyon   | Bruno GUIDERDONI  |
| Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)    | Pierre CHAREYRON  |

Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP) Rosaria FERRIGNO

Directrice du Département-composante Informatique Saida BOUAZAK  
BRONDEL

Directeur du Département-composante Mécanique Marc BUFFAT

# Liste des enseignants 2022/2023 de la Faculté de Médecine Lyon-Est

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Classe Exceptionnelle – Echelon 2

|               |                  |  |
|---------------|------------------|--|
| BLAY          | JEAN-YVES        | Cancérologie - Radiothérapie   |
| BORSON-CHAZOT | FRANCOISE        | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques – Gynécologie médicale. |
| CHASSARD      | DOMINIQUE        | Anesthésie-réanimation – Médecine d'urgence                              |
| CLARIS        | OLIVIER          | Pédiatrie  |
| COLIN         | CYRILLE          | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                        |
| D'AMATO       | THIERRY          | Psychiatrie d'adulte – Addictologie                                      |
| DOUEK         | CHARLES PHILIPPE | Radiologie et imagerie médicale  |
| DUCERF        | CHRISTIAN        | Chirurgie viscérale et digestive   |
| FINET         | GERARD           | Cardiologie  |
| GAUCHERAND    | PASCAL           | Gynécologie-obstétrique – Gynécologie médicale                           |
| HONNORAT      | JEROME           | Neurologie   |
| LACHAUX       | ALAIN            | Pédiatrie  |
| LINA          | BRUNO            | Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière                           |
| MIOSSEC       | PIERRE           | Immunologie  |
| MORNEX        | JEAN-FRANÇOIS    | Pneumologie - Addictologie   |
| MOULIN        | PHILIPPE         | Nutrition  |
| NIGHOGHOSSIAN | NORBERT          | Neurologie   |
| OBADIA        | JEAN-FRANÇOIS    | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                                 |
| PONCHON       | THIERRY          | Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie                           |
| REVEL         | DIDIER           | Radiologie et imagerie médicale  |
| RIVOIRE       | MICHEL           | Cancérologie - Radiothérapie   |
| VANDENESCH    | FRANCOIS         | Bactériologie-virologie – Hygiène hospitalière                           |
| ZOULIM        | FABIEN           | Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie                           |

## Professeurs des Universités – Praticiens Hospitaliers

### Classe Exceptionnelle – Echelon 1

|               |                 |   |
|---------------|-----------------|---|
| ARGAUD        | LAURENT         | Réanimation – Médecine intensive  |
| BADET         | LIONEL          | Urologie  |
| BERTRAND      | YVES            | Pédiatrie   |
| CHEVALIER     | PHILIPPE        | Cardiologie   |
| COTTIN        | VINCENT         | Pneumologie - Addictologie  |
| DELAHAYE      | FRANCOIS        | Cardiologie   |
| DENIS         | PHILIPPE        | Ophtalmologie   |
| DI FILIPPO    | SYLVIE          | Cardiologie   |
| DUMONTET      | CHARLES         | Hématologie - Transfusion   |
| DURIEU GUEDON | ISABELLE        | Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie |
| EDERY         | CHARLES PATRICK | Génétique   |
| FAUVEL        | JEAN-PIERRE     | Thérapeutique – Médecine de la douleur - Addictologie   |
| FROMENT       | CAROLINE        | Physiologie   |
| GUEYFFIER     | FRANCOIS        | Pharmacologie fondamentale – Pharmacologie clinique – Addictologie.                           |
| JULLIEN       | DENIS           | Dermatologie - Vénérologie  |
| KODJIKIAN     | LAURENT         | Ophtalmologie   |
| MABRUT        | JEAN-YVES       | Chirurgie générale  |
| MERTENS       | PATRICK         | Anatomie  |
| MORELON       | EMMANUEL        | Néphrologie   |
| RODE          | GILLES          | Médecine physique et de réadaptation  |

|                 |            |   |
|-----------------|------------|---|
| SCHAEFFER       | LAURENT    | Biologie cellulaire                               |
| SCHOTT PETHELAZ | ANNE-MARIE | Epidémiologie, économie de la santé et prévention |
| TRUY            | ERIC       | Oto-rhino-laryngologie                            |
| TURJMAN         | FRANCIS    | Radiologie et imagerie médicale                   |
| VUKUSIC         | SANDRA     | Neurologie  |

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers

Première classe

|                       |                 |   |
|-----------------------|-----------------|---|
| ADER                  | FLORENCE        | Maladies infectieuses – Maladies tropicales   |
| AUBRUN                | FREDERIC        | Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence   |
| BERTHEZENE            | YVES            | Radiologie et imagerie médicale   |
| BESSEREAU             | JEAN-LOUIS      | Biologie cellulaire   |
| BOUSSEL               | LOIC            | Radiologie et imagerie médicale   |
| BUZLUCA DARGAUD       | GAMZE YESIM     | Hématologie - Transfusion   |
| CALENDER              | ALAIN           | Génétique   |
| CHAPURLAT             | ROLAND          | Rhumatologie  |
| CHARBOTEL COING-BOYAT | BARBARA         | Médecine et santé au travail  |
| COLOMBEL              | MARC            | Urologie  |
| COTTON                | FRANCOIS        | Radiologie et imagerie médicale   |
| DAVID                 | JEAN-STEPHANE   | Anesthésiologie -réanimation – Médecine d’urgence   |
| DEVOUSSOUX            | MOJGAN          | Anatomie et cytologie pathologiques   |
| DUBERNARD             | GIL             | Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale  |
| DUBOURG               | LAURENCE        | Physiologie   |
| DUCLOS                | ANTOINE         | Epidémiologie, économie de la santé et prévention   |
| DUMORTIER             | JEROME          | Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie  |
| FANTON                | LAURENT         | Médecine légale   |
| FELLAHI               | JEAN-LUC        | Anesthésiologie-réanimation – Médecine d’urgence  |
| FERRY                 | TRISTAN         | Maladies infectieuses – Maladies tropicales   |
| FOURNERET             | PIERRE          | Pédopsychiatrie ; addictologie  |
| GUENOT                | MARC            | Neurochirurgie  |
| GUIBAUD               | LAURENT         | Radiologie et imagerie médicale   |
| HOT                   | ARNAUD          | Médecine interne  |
| HUISSOUD              | CYRIL           | Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale  |
| JACQUIN COURTOIS      | SOPHIE          | Médecine physique et de réadaptation  |
| JARRAUD               | SOPHIE          | Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière  |
| JAVOUHEY              | ETIENNE         | Pédiatrie   |
| JUILLARD              | LAURENT         | Néphrologie   |
| KROLAK-SALMON         | PIERRE          | Médecine interne – Gériatrie et biologie du vieillissement – Médecine générale - Addictologie |
| LEJEUNE               | HERVE           | Biologie et médecine du développement et de la reproduction                                   |
| LEVRERO               | MASSIMO         | Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie  |
| MERLE                 | PHILIPPE        | Gastroentérologie - Hépatologie - Addictologie  |
| MICHEL                | PHILIPPE        | Epidémiologie, économie de la santé et prévention   |
| MURE                  | PIERRE-YVES     | Chirurgie infantile   |
| NICOLINO              | MARC            | Pédiatrie   |
| PERETTI               | NOËL            | Nutrition   |
| PICOT                 | STEPHANE        | Parasitologie et mycologie  |
| PONCET                | GILLES          | Chirurgie viscérale et digestive  |
| POULET                | EMMANUEL        | Psychiatrie d’adultes - Addictologie  |
| RAVEROT               | GERALD          | Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques - Gynécologie médicale                       |
| RAY-COQUARD           | ISABELLE        | Cancérologie - Radiothérapie  |
| RICHARD               | JEAN-CHRISTOPHE | Réanimation – Médecine d’urgence  |
| ROBERT                | MAUD            | Chirurgie viscérale et digestive  |
| ROMAN                 | SABINE          | Physiologie   |
| ROSSETTI              | YVES            | Physiologie   |
| ROUVIERE              | OLIVIER         | Radiologie et imagerie médicale   |

|         |          |   |
|---------|----------|---|
| ROY     | PASCAL   | Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication |
| SAOUD   | MOHAMED  | Psychiatrie d'adultes - Addictologie                                    |
| THAUNAT | OLIVIER  | Néphrologie   |
| VANHEMS | PHILIPPE | Epidémiologie, économie de la santé et prévention                       |
| WATTEL  | ERIC     | Hématologie - Transfusion   |

Professeur des universités – Praticiens Hospitaliers

### Seconde classe

|                  |             |  |
|------------------|-------------|--|
| BACCHETTA        | JUSTINE     | Pédiatrie  |
| BOUVET           | LIONEL      | Anesthésiologie-réanimation - Médecine péri opératoire             |
| BUTIN            | MARINE      | Pédiatrie  |
| CHARRIERE        | SYBIL       | Nutrition  |
| CHENE            | GAUTIER     | Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale                     |
| COLLARDEAU       | SOPHIE      | Anatomie et cytologie pathologiques                                |
| FRACHON          |             |  |
| CONFAVREUX       | CYRILLE     | Rhumatologie   |
| COUR             | MARTIN      | Médecine intensive de réanimation                                  |
| CROUZET          | SEBASTIEN   | Urologie   |
| CUCHERAT         | MICHEL      | Pharmacologie fondamentale - Pharmacologie Clinique - Addictologie |
| DI ROCCO         | FEDERICO    | Neurochirurgie   |
| DUCRAY           | FRANCOIS    | Neurologie   |
| DURUISSEAUX      | MICHAEL     | Pneumologie - Addictologie   |
| EKER             | OMER        | Radiologie et imagerie médicale                                    |
| GILLET           | YVES        | Pédiatrie  |
| GLEIZAL          | ARNAUD      | Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie                          |
| GUEBRE-EGZIABHER | FITSUM      | Néphrologie  |
| HARBAOUI         | BRAHIM      | Cardiologie  |
| HENAINE          | ROLAND      | Chirurgie thoracique et cardiovasculaire                           |
| JANIER           | MARC        | Biophysique et médecine nucléaire                                  |
| LEMOINE          | SANDRINE    | Physiologie  |
| LESCA            | GAETAN      | Génétique  |
| LOPEZ            | JONATHAN    | Biochimie et biologie moléculaire                                  |
| LUKASZEWICZ-     | ANNE-CLAIRE | Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence                   |
| NOGRETTE         |             |  |
| MEWTON           | NATHAN      | Cardiologie  |
| MEYRONET         | DAVID       | Anatomie et cytologie pathologiques                                |
| MILLON           | ANTOINE     | Chirurgie vasculaire - Médecine vasculaire                         |
| MOHKAM           | KAYVAN      | Chirurgie viscérale et digestive                                   |
| MONNEUSE         | OLIVIER     | Chirurgie viscérale et digestive                                   |
| NATAF            | SERGE       | Histologie - Embryologie - Cytogénétique                           |
| PIOCHE           | MATHIEU     | Gastroentérologie  |
| RHEIMS           | SYLVAIN     | Neurologie   |
| RIMMELE          | THOMAS      | Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence                   |
| SAINTIGNY        | PIERRE      | Cancérologie - Radiothérapie                                       |
| THIBAULT         | HELENE      | Cardiologie  |
| VENET            | FABIENNE    | Immunologie  |
| VOLPE-HAEGELEN   | CLAIRE      | Neurochirurgie   |

Professeur des universités

### Classe exceptionnelle 1

|       |         |   |
|-------|---------|---|
| PERRU | OLIVIER | Epistémologie Histoire des Sciences et techniques |
|-------|---------|---|

Professeur des universités – Médecine Générale

### Classe exceptionnelle 1

|             |         |   |
|-------------|---------|---|
| LETRILLIART | LAURENT | Professeurs associés de Médecine Générale |
|-------------|---------|---|

FARGE  
LAINE  
PIGACHE

THIERRY  
XAVIER  
CHRISTOPHE

Professeurs associés d'autres disciplines

GAZARIAN  
CHVETZOFF  
LOMBARD-BOHAS

ARAM  
GISELE  
CATHERINE

Chirurgie orthopédique  
Médecine palliative  
Cancérologie

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers

Hors Classe

BENCHAIB

MEHDI

Biologie et médecine du développement et de la reproduction – Gynécologie médicale

CHALABREYSSE

LARA

Anatomie et cytologie pathologiques

COZON

GREGOIRE

Immunologie

HERVIEU

VALERIE

Anatomie et cytologie pathologiques

KOLOPP SARDA

MARIE-NATHALIE

Immunologie

MENOTTI

JEAN

Parasitologie et mycologie

PLOTTON

INGRID

Biologie et médecine du développement et de la reproduction

RABILLOUD-  
FERRAND

MURIEL

Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication

STREICHENBERGER

NATHALIE

Anatomie et cytologie pathologiques

TARDY GUIDOLLET

VERONIQUE

Biochimie et biologie moléculaire

TRISTAN

ANNE

Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers

Hors Classe – Echelon Exceptionnel

BRINGUIER  
PERSAT  
PIATON  
SAPPEY-MARINIER

PIERRE  
FLORENCE  
ERIC  
DOMINIQUE

Cytologie et histologie  
Parasitologie et mycologie  
Cytologie et histologie  
Biophysique et médecine nucléaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers

Première classe

BONTEMPS  
CASALEGNO  
COUTANT  
CURIE  
ESCURET PONCIN  
HAESEBAERT  
JACQUESSON  
JOSSET  
VASILJEVIC  
VLAEMINCK  
GUILLEM

LAURENCE  
JEAN-SEBASTIEN  
FREDERIC  
AURORE  
VANESSA  
JULIE  
TIMOTHEE  
LAURENCE  
ALEXANDRE  
VIRGINIE

Biophysique et médecine nucléaire  
Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière  
Immunologie  
Pédiatrie  
Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière  
Epidémiologie, économie de la santé et prévention  
Anatomie  
Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière  
Anatomie et cytologie pathologiques  
Biochimie et biologie moléculaire

Maîtres de conférences – Praticiens hospitaliers

Seconde classe

BAUDIN  
BITKER (stagiaire)  
BOUCHIAT SARABI  
BOUTY-LECAT  
CORTET  
COUTIER-MARIE  
DOREY  
DUPONT

FLORENT  
LAURENT  
CORALIE  
AURORE  
MARION  
LAURIANNE  
JEAN-MICHEL  
DAMIEN

Pédiatrie  
Médecine intensive de réanimation  
Bactériologie-virologie - Hygiène hospitalière  
Chirurgie infantile  
Gynécologie-obstétrique - Gynécologie médicale  
Pédiatrie  
Psychiatrie d'adultes - Addictologie  
Parasitologie et mycologie



|                |           |  |
|----------------|-----------|--|
| HAESEBAERT     | FREDERIC  | Psychiatrie d'adultes - Addictologie             |
| KOENIG         | ALICE     | Immunologie                                      |
| LACQIN REYNAUD | QUITTERIE | Médecine interne - Gériatrie - Addictologie      |
| LILLOT         | MARC      | Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence |
| NGUYEN CHU     | HUU KIM   | Pédiatrie  |
| PASQUER        | ARNAUD    | Chirurgie viscérale et digestive                 |
| ROUCHER BOULEZ | FLORENCE  | Biochimie et biologie moléculaire                |
| SIMONET        | THOMAS    | Biologie cellulaire                              |
| VILLANI        | AXEL      | Dermatologie - Vénérologie                       |

Maîtres de conférences

Hors classe

|          |        |   |
|----------|--------|---|
| GOFFETTE | JEROME | Epistémologie Histoire des Sciences et techniques |
| VIGNERON | ARNAUD | Biochimie, biologie                               |

Maîtres de conférences

Classe normale

|           |            |   |
|-----------|------------|---|
| DALIBERT  | LUCIE      | Epistémologie Histoire des Sciences et techniques   |
| LASSERRE  | EVELYNE    | Ethnologie, préhistoire et anthropologie biologique |
| LECHOPIER | NICOLAS    | Epistémologie Histoire des Sciences et techniques   |
| NAZARE    | JULIE-ANNE | Physiologie   |
| PANTHU    | BAPTISTE   | Biologie cellulaire                                 |
| VINDRIEUX | DAVID      | Physiologie   |

Maîtres de conférences de Médecine Générale

|               |        |
|---------------|--------|
| CHANELIERE    | MARC   |
| LAMORT-BOUCHE | MARION |

Maîtres de conférences associés de Médecine Générale

|               |           |
|---------------|-----------|
| BREST         | ALEXANDRE |
| DE LA POIX DE | HUMBERT   |
| FREMINVILLE   |           |
| PERROTIN      | SOFIA     |
| ZORZI         | FREDERIC  |

Maîtres de conférences associés autre disciplines

|            |        |                                      |
|------------|--------|--------------------------------------|
| TOURNEBISE | HUBERT | Médecine physique et de réadaptation |
|------------|--------|--------------------------------------|

Professeurs émérites

|            |               |  |
|------------|---------------|--|
| BEZIAT     | JEAN-LUC      | Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie  |
| COCHAT     | PIERRE        | Pédiatrie  |
| DALIGAND   | LILIANE       | Médecine légale et Droit de la santé   |
| DROZ       | JEAN-PIERRE   | Cancérologie - Radiothérapie   |
| ETIENNE    | JEROME        | Bactériologie-Virologie - Hygiène hospitalière                                     |
| FLORET     | DANIEL        | Pédiatrie  |
| GHARIB     | CLAUDE        | Physiologie  |
| GUERIN     | CLAUDE        | Médecine intensive de réanimation  |
| GUERIN     | JEAN-FRANCOIS | Biologie et Médecine du développement et de la reproduction - Gynécologie médicale |
| LEHOT      | JEAN-JACQUES  | Anesthésiologie-réanimation - Médecine d'urgence                                   |
| LERMUSIAUX | PATRICK       | Chirurgie vasculaire   |
| MAUGUIERE  | FRANCOIS      | Neurologie   |
| MELLIER    | GEORGES       | Gynécologie - Obstétrique  |
| MICHALLET  | MAURICETTE    | Hématologie - Transfusion  |
| MOREAU     | ALAIN         | Médecine générale  |
| NEGRIER    | CLAUDE        | Hématologie - Transfusion  |
| NEGRIER    | MARIE-SYLVIE  | Cancérologie - Radiothérapie   |
| PUGEAT     | MICHEL        | Endocrinologie et maladies métaboliques  |
| RUDIGOZ    | RENE-CHARLES  | Gynécologie - Obstétrique  |
| SINDOU     | MARC          | Neurochirurgie   |
| TOURAINÉ   | JEAN-LOUIS    | Néphrologie  |

TREPO  
TROILLAS

CHRISTIAN  
JACQUELINE

Gastroentérologie – Hépatologie - Addictologie  
Cytologie et Histologie

## **Le Serment d'Hippocrate**

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

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

J'interviendrai pour les protéger si elles sont vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

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

Je donnerai mes soins à l'indigent et je n'exigerai pas un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

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

Je préserverai l'indépendance nécessaire et je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences.

Je perfectionnerai mes connaissances pour assurer au mieux ma mission.

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

## Préambule

Ce travail de thèse s'intègre à un projet inter-universitaire mené par le Professeur Rémy BOUSSAGEON dit REB (Rebuild the Evidence Base) dont l'objectif est de réévaluer de manière systématique et transparente les traitements les plus prescrits en soins primaires en France dans des indications de pratique courante.

La méthodologie retenue pour le projet REB a été publiée dans la Revue Exercer.

L'objectif principal de cette thèse est d'évaluer l'efficacité comparative du Kétoprofène et de l'Ibuprofène administrés par voie orale par rapport à un placebo dans le soulagement de la douleur associée aux tendinopathies, entorses, contusions et traumatismes des tissus mous périphériques dans une population adulte, en un contexte aigu.

D'autres AINS sont étudiés dans ces mêmes indications par d'autres binômes de recherche afin de proposer une évaluation de l'ensemble des AINS prescrits dans ces indications.

Ce travail de thèse est présenté sous deux formes :

- Un format « Thèse » qui sera soutenu le 7 Mars 2024
- Un format « Article » qui sera proposé à la revue Exercer, placé en annexe 7.

## Remerciements

En premier lieu je tiens à remercier mon directeur de thèse, le Professeur Rémy Bousageon pour nous avoir encadrées et permis de réaliser ce travail, avec à chaque fois beaucoup de réactivité lors de nos sollicitations.

Je vous remercie également pour avoir accepté d'être le second assesseur de notre jury.

Je remercie également tous les membres du jury : le Professeur Gilles Rode qui a accepté d'en prendre la présidence, le Professeur Roland Chapurlat qui a accepté d'en être le premier assesseur, et le Docteur Mélanie Manas qui a accepté d'en être le troisième assesseur.

Je tiens ensuite à remercier Laurence et Amandine, mes co-thésardes pour avoir respectivement posé les fondations de cette thèse, puis l'avoir intégralement réalisée avec moi.

Je remercie aussi mes amis et plus particulièrement Margot, Clémentine, Mathilde, Ronnie, et Cyril, pour tous les moments qu'on a pu passer ensemble durant mes années de fac, puis d'internat. Autant de moments où, dans ces passions qu'on partage, vous m'avez convaincue que le plus beau dans la vie n'est pas écrit dans les pages qui vont suivre.

Je remercie chaleureusement ma belle-famille Haut-Marnaise, Céline, Maryse, Marie-Ange, Frédéric et Michel que j'ai rencontrée à peu près au moment où j'ai commencé cette thèse pour votre accueil si bienveillant, votre confiance et votre soutien dans ce travail.

Je remercie mes grands-parents, Marthe, Vivianne et Bernard pour leur soutien durant ces études et pour tous les moments où vous m'avez reçue avec de bons légumes du jardin, et une piscine impeccable.

Aussi, je te remercie Gabriel, tout tes appels, et ces moments où tu prenais de mes nouvelles lors de mes études puis par la suite et aujourd'hui encore.

Comment ne pas te remercier Gaël, déjà pour ton aide considérable dans cette thèse, car si je l'ai, ce sera en grande partie aussi grâce à toi.

Tu m'as suivie sans hésitation à Aubenas, puis à Belley et maintenant à Tain, ainsi que dans tant d'aventures avec tous ces kilomètres parcourus ensemble qui je l'espère, ne sont qu'un début.

Merci d'ensoleiller ma vie à chaque instant.

Enfin, et surtout, je remercie mes parents pour leur amour et leur soutien inconditionnel, depuis le début. Si j'ai pu gravir toutes ces marches les unes après les autres pour en arriver ici aujourd'hui, c'est grâce à vous !

Sachez que je m'estime infiniment chanceuse d'être votre fille.

*« Hier est de l'histoire, demain est mystère, mais aujourd'hui est un cadeau. C'est pour cela qu'on l'appelle présent. » - Eleanor Roosevelt*

## Liste des abréviations

**AMM** : Autorisation de Mise sur le Marché  
**AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien  
**AM** : Amandine de Martini  
**BU** : Bibliothèque Universitaire  
**CJ** : Critère de Jugement  
**CJP** : Critère de Jugement Principal  
**CJS** : Critère de Jugement Secondaire  
**EBM** : Evidence Base Medicine  
**ECR** : Essai(s) Clinique(s) Randomisé(s)  
**EVA** : Échelle Visuelle Analogique  
**GRADE** : Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation  
**HeTOP** : Health Terminology Ontology Portal  
**IC** : Intervalle de Confiance  
**ITT** : Intention de Traiter  
**JAMA** : Journal of American Medical Journal  
**JS** : Julie Sudre  
**MA** : Méta-Analyse  
**MEDLINE** : Medical Literature Analysis and Retrieval System Online  
**MeSH** : Medical Subject Headings  
**MD** : Mean Difference  
**MG** : MilliGramme(s)  
**NLM** : National Library of Medicine  
**PICOS** : Population, Intervention, Control, Outcomes, Study design  
**PP** : Per Protocol  
**PRISMA** : Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses  
**RB** : Rémy Boussageon  
**RICE** : Rest, Ice, Compression, Elevation  
**REB** : Rebuild the Evidence Base  
**RoB 2** : Risk of Bias 2  
**SE** : Standard Error  
**SEM** : Standard Error of the Mean  
**SMD** : Standard Mean Difference  
**TMS** : Troubles Musculo-Squelettiques

# Table des matières

|   |           |
|---|-----------|
| Liste de l'Université .....   | 2         |
| Liste des enseignants 2022/2023 de la Faculté de Médecine Lyon-Est .....          | 4         |
| Le Serment d'Hippocrate .....   | 10        |
| Préambule .....   | 11        |
| Remerciements .....   | 12        |
| Liste des abréviations .....  | 13        |
| Table des matières .....  | 14        |
| Table des figures .....   | 18        |
| Table de tableaux .....   | 19        |
| <b>1 Introduction .....</b>   | <b>20</b> |
| <b>1.1 Rationnel .....</b>  | <b>20</b> |
| <b>1.2 Objectif .....</b>   | <b>20</b> |
| <b>2 Méthode .....</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.1 Recherche et protocole .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>2.2 Critères d'éligibilité .....</b>   | <b>21</b> |
| <b>2.3 Stratégie de recherche .....</b>   | <b>22</b> |
| 2.3.1 Bases de données .....  | 22        |
| 2.3.2 Mots clés .....   | 22        |
| 2.3.3 Équations de recherche .....  | 22        |
| <b>2.4 Confrontation aux méta analyses existantes .....</b>                       | <b>22</b> |
| <b>2.5 Sélection des ECR .....</b>  | <b>22</b> |
| <b>2.6 Analyse des articles .....</b>   | <b>23</b> |
| <b>2.7 Évaluation du risque de biais selon le RoB2 .....</b>                      | <b>23</b> |
| <b>2.8 Méta-analyse .....</b>   | <b>24</b> |
| <b>2.9 Analyse du niveau de preuve pour chacun des critères de jugement .....</b> | <b>25</b> |
| <b>3 Résultats .....</b>  | <b>26</b> |
| <b>3.1 Sélection des articles .....</b>   | <b>26</b> |
| 3.1.1 Ibuprofène .....  | 26        |
| 3.1.2 Kétoprofène .....   | 27        |
| <b>3.2 Caractéristiques des études sélectionnées .....</b>                        | <b>27</b> |
| 3.2.1 Ibuprofène .....  | 27        |
| 3.2.2 Kétoprofène .....   | 28        |
| <b>3.3 Évaluation du risque de biais .....</b>                                    | <b>28</b> |
| 3.3.1 Ibuprofène .....  | 28        |

|            |  |           |
|------------|--|-----------|
| 3.3.2      | Kétoprofène .....  | 29        |
| <b>3.4</b> | <b>Méta-analyse .....</b>  | <b>29</b> |
| 3.4.1      | Ibuprofène.....  | 29        |
| 3.4.2      | Kétoprofène .....  | 30        |
| <b>3.5</b> | <b>Évaluation selon la méthode GRADE .....</b>   | <b>30</b> |
| 3.5.1      | Ibuprofène.....  | 30        |
| 3.5.2      | Kétoprofène .....  | 31        |
| <b>3.6</b> | <b>Évaluation selon la méthode REB.....</b>  | <b>31</b> |
| 3.6.1      | ECR à faible risque de biais.....  | 31        |
| 3.6.2      | Résultats de l'étude .....   | 31        |
| 3.6.3      | Conclusions selon REB.....   | 32        |
| <b>4</b>   | <b>Discussion.....</b>   | <b>33</b> |
| <b>4.1</b> | <b>Synthèse des niveaux de preuve .....</b>  | <b>33</b> |
| 4.1.1      | Ibuprofène.....  | 33        |
| 4.1.2      | Kétoprofène .....  | 34        |
| <b>4.2</b> | <b>Limites.....</b>  | <b>34</b> |
| 4.2.1      | Exhaustivité .....   | 34        |
| 4.2.2      | Caractéristiques intrinsèques des études.....  | 34        |
| 4.2.3      | Études non incluses en méta analyses .....   | 35        |
| 4.2.4      | Études incluses en méta analyses .....   | 37        |
| <b>4.3</b> | <b>Confrontation à la littérature.....</b>   | <b>38</b> |
| <b>5</b>   | <b>Financements .....</b>  | <b>39</b> |
| <b>6</b>   | <b>Figures et tableaux .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>6.1</b> | <b>Diagramme de flux de l'Ibuprofène .....</b>   | <b>40</b> |
| <b>6.2</b> | <b>Diagramme de flux du Kétoprofène.....</b>   | <b>41</b> |
| <b>6.3</b> | <b>Caractéristiques générales des articles.....</b>  | <b>42</b> |
| <b>6.4</b> | <b>Risque de biais après analyse du ROB2.....</b>  | <b>49</b> |
| <b>6.5</b> | <b>Forest Plot.....</b>  | <b>50</b> |
| 6.5.1      | Analyse de la douleur au bout de 24h de l'introduction du traitement par Ibuprofène.....         | 50        |
| 6.5.2      | Analyse de la douleur au bout de 48h de l'introduction du traitement par Ibuprofène.....         | 50        |
| 6.5.3      | Analyse de la douleur au bout de 72h de l'introduction du traitement par Ibuprofène.....         | 50        |
| 6.5.4      | Analyse de la douleur au bout de 4 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène.....     | 51        |
| 6.5.5      | Analyse de la douleur au bout de 7 à 8 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène..... | 51        |



|            |  |            |
|------------|--|------------|
| 6.5.6      | Analyse de la douleur au bout de 11 à 14 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène..... | 51         |
| <b>7</b>   | <b>Bibliographie.....</b>  | <b>52</b>  |
| <b>8</b>   | <b>Annexes.....</b>  | <b>54</b>  |
| <b>8.1</b> | <b>Construction de la requête.....</b>   | <b>54</b>  |
| 8.1.1      | Principe général.....  | 54         |
| 8.1.2      | Recherche des MeSH Terms et des synonymes MeSH dans HeTOP.....                                     | 54         |
| 8.1.3      | Mots clés des requêtes.....  | 55         |
| 8.1.4      | Présentation des bases de données.....   | 56         |
| 8.1.5      | Requête dans PubMed.....   | 58         |
| 8.1.6      | Requête dans CENTRALE.....   | 60         |
| 8.1.7      | Requête dans Embase.....   | 63         |
| 8.1.8      | Requête dans ClinicalTrials(dot)gov.....   | 65         |
| <b>8.2</b> | <b>Analyse des niveaux de preuve.....</b>  | <b>67</b>  |
| 8.2.1      | Méthode GRADE.....   | 67         |
| 8.2.2      | Méthode REB <sup>(8)</sup> .....   | 67         |
| <b>8.3</b> | <b>Articles exclus après lecture complète.....</b>   | <b>69</b>  |
| 8.3.1      | Ibuprofène.....  | 69         |
| 8.3.2      | Kétoprofène.....   | 69         |
| <b>8.4</b> | <b>Résumés et analyses détaillés des études.....</b>   | <b>70</b>  |
| 8.4.1      | Duranceau & al. <sup>(27)</sup> .....  | 70         |
| 8.4.2      | Van Heest & al. <sup>(14)</sup> .....  | 73         |
| 8.4.3      | Hutson & al. <sup>(15)</sup> .....   | 75         |
| 8.4.4      | Sloan & al. <sup>(16)</sup> .....  | 78         |
| 8.4.5      | Goswick & al. <sup>(17)</sup> .....  | 81         |
| 8.4.6      | Moran & al. <sup>(18)</sup> .....  | 85         |
| 8.4.7      | Ekman & al. <sup>(19)</sup> .....  | 88         |
| 8.4.8      | Andersson & al. <sup>(20)</sup> .....  | 92         |
| 8.4.9      | McLatchie & al. <sup>(21)</sup> .....  | 94         |
| 8.4.10     | Dupont & al. <sup>(22)</sup> .....   | 97         |
| 8.4.11     | Fredberg & al. <sup>(23)</sup> .....   | 100        |
| 8.4.12     | Howell & al. <sup>(24)</sup> .....   | 103        |
| 8.4.13     | Donnelly & al. <sup>(25)</sup> .....   | 105        |
| 8.4.14     | Santilli & al. <sup>(26)</sup> .....   | 107        |
| <b>8.5</b> | <b>RoB2 détaillé par critère de jugement.....</b>  | <b>111</b> |
| 8.5.1      | Duranceau & al. <sup>(27)</sup> .....  | 111        |
| 8.5.2      | Van Heest & al. <sup>(14)</sup> .....  | 114        |

|            |   |            |
|------------|---|------------|
| 8.5.3      | Hutson & al. <sup>(15)</sup> .....  | 117        |
| 8.5.4      | Sloan & al. <sup>(16)</sup> .....   | 120        |
| 8.5.5      | Goswick & al. <sup>(17)</sup> .....   | 123        |
| 8.5.6      | Moran & al. <sup>(18)</sup> .....   | 126        |
| 8.5.7      | Ekman & al. <sup>(19)</sup> .....   | 129        |
| 8.5.8      | Andersson & al. <sup>(20)</sup> .....   | 132        |
| 8.5.9      | McLatchie & al. <sup>(21)</sup> .....   | 135        |
| 8.5.10     | Dupont & al. <sup>(22)</sup> .....  | 137        |
| 8.5.11     | Fredberg & al. <sup>(23)</sup> .....  | 140        |
| 8.5.12     | Howell & al. <sup>(24)</sup> .....  | 143        |
| 8.5.13     | Donnelly & al. <sup>(25)</sup> .....  | 146        |
| 8.5.14     | Santilli & al. <sup>(26)</sup> .....  | 149        |
| <b>8.6</b> | <b>Tableau d'analyse selon la méthode GRADE par critère de jugement .....</b> | <b>152</b> |
| 8.6.1      | Analyse à 24 heures de l'introduction de l'Ibuprofène.....                    | 152        |
| 8.6.2      | Analyse à 48 heures de l'introduction de l'Ibuprofène.....                    | 153        |
| 8.6.3      | Analyse à 72 heures de l'introduction de l'Ibuprofène.....                    | 154        |
| 8.6.4      | Analyse à 4 jours de l'introduction de l'Ibuprofène.....                      | 155        |
| 8.6.5      | Analyse à 7 à 8 jours de l'introduction de l'Ibuprofène.....                  | 156        |
| 8.6.6      | Analyse à 11 à 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène .....               | 157        |
| <b>8.7</b> | <b>Article pour la revue EXERCER.....</b>                                     | <b>158</b> |
| <b>8.8</b> | <b>Conclusions signées par la faculté.....</b>                                | <b>167</b> |

## Table des figures

|   |    |
|---|----|
| Figure 1 - Diagramme de flux de l'ibuprofène..... | 40 |
| Figure 2 - Diagramme de flux du Kétoprofène.....  | 41 |
| Figure 3 - Forest plot à 24 heures.....           | 50 |
| Figure 4 - Forest plot à 48 heures.....           | 50 |
| Figure 5 - Forest plot à 72 heures.....           | 50 |
| Figure 6 - Forest plot à 4 jours.....             | 51 |
| Figure 7 - Forest plot à 7 à 8 jours.....         | 51 |
| Figure 8 - Forest plot à 11 à 14 jours .....      | 51 |

## Table de tableaux

|   |     |
|---|-----|
| Tableau 1 - Caractéristiques générales des études .....                           | 48  |
| Tableau 2 - Analyse des articles au RoB 2 .....                                   | 50  |
| Tableau 3 - Recherche des MeSH Terms et synonymes dans HeTOP .....                | 55  |
| Tableau 4 - Tableau des mots clés .....   | 56  |
| Tableau 5 - RoB 2 de l'article Duranceau & al. <sup>(27)</sup> .....              | 113 |
| Tableau 6 - Rob 2 de l'article Van Heest & al. <sup>(14)</sup> .....              | 116 |
| Tableau 7 - RoB 2 de l'article Hutson & al. <sup>(15)</sup> .....                 | 119 |
| Tableau 8 - RoB 2 de l'article Sloan & al. <sup>(16)</sup> .....                  | 122 |
| Tableau 9 - RoB 2 de l'article Goswick & al. <sup>(17)</sup> .....                | 125 |
| Tableau 10 - RoB 2 de l'article Moran & al. <sup>(18)</sup> .....                 | 128 |
| Tableau 11 - RoB 2 de l'article Ekman & al. <sup>(19)</sup> .....                 | 131 |
| Tableau 12 - RoB 2 de l'article Andersson & al. <sup>(20)</sup> .....             | 134 |
| Tableau 13 - Rob 2 de l'article McLatchie & al. <sup>(21)</sup> .....             | 137 |
| Tableau 14 - RoB 2 de l'article Dupont & al. <sup>(22)</sup> .....                | 139 |
| Tableau 15 - RoB 2 de l'article Fredberg & al. <sup>(23)</sup> .....              | 142 |
| Tableau 16 - RoB 2 de l'article Howell & al. <sup>(24)</sup> .....                | 145 |
| Tableau 17 - RoB 2 de l'article Donnelly & al. <sup>(25)</sup> .....              | 148 |
| Tableau 18 - RoB 2 de l'article Santilli & al. <sup>(26)</sup> .....              | 151 |
| Tableau 19 - Analyse GRADE à 24h de l'introduction de l'Ibuprofène.....           | 152 |
| Tableau 20 - Analyse GRADE à 48h de l'introduction de l'Ibuprofène.....           | 153 |
| Tableau 21 - Analyse GRADE à 72h de l'introduction de l'Ibuprofène.....           | 154 |
| Tableau 22 - Analyse GRADE à 4 jours de l'introduction de l'Ibuprofène .....      | 155 |
| Tableau 23 - Analyse GRADE à 7 à 8 jours de l'introduction de l'Ibuprofène.....   | 156 |
| Tableau 24 - Analyse GRADE à 11 à 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène..... | 157 |

# 1 Introduction

## 1.1 Rationnel

Les troubles musculosquelettiques (TMS) regroupent des pathologies diverses telles que les tendinopathies, entorses, contusions et traumatismes légers des tissus mous périphériques. Ces pathologies engendrent douleur et handicap fonctionnel <sup>(1)</sup>. Les praticiens doivent pouvoir répondre à ces deux problématiques cliniques. Il s'agit d'un motif de consultation fréquent en soins primaires évalué à 12,6% <sup>(2)</sup> en avril 2012.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier l'Ibuprofène et le Kétoprofène, sont parmi les agents pharmacologiques les plus prescrits <sup>(2)</sup> dans ces indications pour soulager à la fois douleur et handicap fonctionnel.

Cependant, l'efficacité antalgique des AINS dans les TMS reste discutée. De nombreuses études ont été menées jusqu'à présent mais l'Ibuprofène et le Kétoprofène n'ont pas fait la preuve de leur intérêt clinique <sup>(3,4)</sup>.

Afin de savoir si la prescription d'Ibuprofène et de Kétoprofène per os aux patients présentant des TMS repose sur des preuves solides, il est nécessaire de procéder à une nouvelle évaluation de leur efficacité antalgique <sup>(5,6)</sup>.

## 1.2 Objectif

L'objectif est d'évaluer l'efficacité de deux AINS, l'Ibuprofène et le Kétoprofène, en administration per os, sur la douleur au repos versus placebo, chez l'adulte, dans les tendinopathies, entorses, contusions et traumatismes légers des tissus mous périphériques en contexte aigu.

Cette évaluation est réalisée par une revue systématique de littérature et une méta-analyse des ECR. Le niveau de preuve est évalué par la méthode GRADE <sup>(7)</sup> en objectif principal et par la méthode REB (Rebuild the Evidence Base)<sup>(8)</sup> en objectif secondaire.

## 2 Méthode

### 2.1 Recherche et protocole

La rédaction a suivi l'intégralité des directives de la checklist PRISMA <sup>(9)</sup>.

Le protocole a été enregistré dans Prospero (International Prospective Register of Systematic Reviews), en date du 31/03/2023, sous le numéro CRD42023383837. Il est consultable en ligne.

L'enregistrement du protocole dans Prospero a été réalisé en amont de la collecte et de l'analyse des données. Les dates de la recherche documentaire ont été spécifiées dans le protocole : du 01/09/2023 au 30/09/2023. Toute publication ultérieure à ces dates n'est pas intégrée à cette recherche et pourrait justifier de sa mise à jour.

Amendement au protocole :

- Le protocole a été modifié le 23/09/2023 afin d'introduire un changement de nom des chercheurs.
- Deux critères de jugement avaient été définis initialement : amélioration de la douleur et amélioration du handicap fonctionnel.
- En parcourant les différentes bases de données lors de l'analyse exploratoire, il a rapidement été constaté que très peu d'essais cliniques avaient cherché à évaluer l'efficacité des AINS sur l'impact fonctionnel des TMS.
- Par conséquent, seule l'amélioration de la douleur a été retenue comme critère de jugement.

### 2.2 Critères d'éligibilité

Le PICO était le suivant :

- Patients : Ont été inclus les patients de plus de 18 ans, présentant une tendinopathie, entorse, contusion ou un traumatisme léger des tissus mous périphériques, dans un contexte aigu de moins de 3 mois.
- Il n'y avait pas de restriction sur le mode de survenue des lésions qui pouvaient donc être induites de façon expérimentale.
- Les critères d'exclusions étaient les indications chirurgicales et les pathologies liées au rachis.
- Intervention : L'intervention était l'administration per os de l'Ibuprofène et du Kétoprofène, quel que soit la posologie.
- Comparateur : La comparaison a été effectuée contre placebo.
- Outcome : Nous sommes intéressées à la mesure la douleur, qui pouvait être évaluée par les examinateurs et/ou par les patients.

Les ECR ayant l'ensemble des critères suivants étaient inclus :

- Enregistrés dans l'une des quatre bases de données choisies en amont,
- Disponibles en langue française et/ou anglaise,
- Disponibles en version intégrale.

A la lecture du résumé et / ou de l'article complet, étaient ensuite exclus :

- Tous les ECR où l'effet observé ne pouvait pas être imputé à l'Ibuprofène ou au Kétoprofène quel qu'en soit la raison ;
- Tous les ECR pour lesquels des doutes sérieux avaient été émis quant à la rigueur méthodologique par la revue de publication.

## 2.3 Stratégie de recherche

### 2.3.1 Bases de données

Les trois bases de données internationales consultées étaient MEDLINE/PubMed, la Cochrane Central Register of Controlled Trials et Embase.

Une quatrième base de données, le registre d'essais cliniques ClinicalTrials.gov, a été consulté afin d'évaluer le risque de biais de publication.

Il n'a pas été réalisé de recherche en littérature grise.

La recherche documentaire au sein des quatre bases de données a pris fin le 30/09/2023.

### 2.3.2 Mots clés

Les mots-clés utilisés pour la construction des équations de recherche ont été adaptés au thesaurus de chacune des bases.

Leur utilisation est décrite en [annexe 1.3](#).

Les mots clés sont présentés dans le [tableau 4](#).

### 2.3.3 Équations de recherche

Les équations sont adaptées à chaque base de données.

Les bases de données sont présentées en [annexe 1.4](#).

Les équations sont présentées en [annexe 1.5](#) à [1.8](#).

## 2.4 Confrontation aux méta analyses existantes

Afin de s'assurer de l'exhaustivité de notre revue de littérature, les résultats obtenus ont été comparés à la bibliographie de deux méta-analyses récentes, sorties à plusieurs dans la recherche documentaire dont le sujet d'étude était similaire au notre :

- D'une part, la méta-analyse de *Busse & al.* <sup>(10)</sup>, qui évalue différentes interventions dont les AINS per os sur la douleur dans les TMS périphériques et qui inclut 207 études.
- D'autre part, la méta-analyse de *Ellis & al.* <sup>(11)</sup> qui évalue différentes interventions dont les AINS per os sur la douleur dans le syndrome de la bandelette ilio-tibiale et qui inclut 34 études.

Ont été screenés les listes de l'ensemble des ECR inclus dans ces deux méta-analyses ainsi que la liste de l'ensemble des ECR exclus.

## 2.5 Sélection des ECR

La recherche dans chacune des bases de données, ainsi que dans les sources et les essais inclus dans la méta-analyse de *Busse & al.* <sup>(10)</sup>, a été effectuée indépendamment par deux chercheurs, JS et AM. Les deux chercheurs ont sélectionné parallèlement, indépendamment et sans concertation les articles correspondant au PICOS d'étude, d'abord après lecture des titres, puis après lecture des résumés et enfin après lecture complète de chacun des articles.

Après sélection, une mise en commun a été réalisée. En cas de désaccord, le directeur de thèse, RB, était sollicité.

Une mise en commun a été réalisée sélection individuelle. En cas de désaccord, un troisième intervenant était sollicité, dans notre cas, le directeur de thèse.

Les articles sélectionnés ont été enregistrés en intégralité, sur le logiciel Zotero. A partir de ce logiciel, les doublons ont pu être identifiés et éliminés.

Lorsque la lecture du titre et du résumé ne permettait pas d'inclure ou d'exclure une étude, le texte intégral était recherché pour être analysé par les mêmes chercheurs. Si le texte intégral n'était pas retrouvé en ligne, l'aide de la bibliothèque universitaire était sollicitée, et un mail était envoyé aux auteurs via ResearchGate pour leur demander comment obtenir l'article directement.

## 2.6 Analyse des articles

Pour chacun des articles inclus, le texte intégral a été recherché, avec lorsque cela était possible, le protocole de l'étude. Les deux chercheurs ont analysé parallèlement, indépendamment et sans concertation :

- le contexte de parution de l'article : la revue ou journal et sa date de parution,
- le(s) lieu(x) de réalisation de l'étude,
- la population étudiée, avec le détail des critères d'inclusion et d'exclusion,
- les caractéristiques des patients inclus dans chaque groupe de randomisation,
- le processus de randomisation ainsi que la rigueur du maintien de l'insu,
- les molécules étudiées, leur posologie, et l'association éventuelle à d'autres thérapeutiques,
- le schéma de l'étude, avec la durée de suivi des patients,
- les différents critères de jugement, et leur éventuelle hiérarchie, en critères de jugement primaires (CJP) et secondaires (CJS),
- les résultats présentés pour chacun de ces critères de jugement,
- la manière dont est réalisée l'analyse statistique,
- le risque alpha et si besoin contrôle de son inflation,
- la puissance de chaque étude,
- le calcul du nombre de sujets nécessaires,
- la gestion des données manquantes.

Pour chaque article, un résumé a été rédigé reprenant l'ensemble de ces indicateurs et énumérant tous les éléments absents, non mentionnés ou pouvant amener à douter de la rigueur méthodologique de l'essai. Ces résumés sont présentés en [annexe 4](#).

## 2.7 Évaluation du risque de biais selon le RoB2

L'outil RoB2 de la collaboration Cochrane (Risk of Bias version 2) a été utilisé pour déterminer le risque de biais de chaque critère de jugement <sup>(12)</sup>.

L'analyse a été réalisée de façon indépendante et parallèle par JS et AM afin de contrôler le biais d'interprétation. Une mise en commun a été réalisée ultérieurement. En cas de désaccord, un troisième intervenant était sollicité, dans notre cas, le directeur de thèse (RB).

Pour chaque critère de jugement retenu, les cinq domaines suivants, à risque de biais ont été évalués :

- le processus de randomisation (domaine 1),
- l'instauration et le maintien de l'insu, ainsi que la mise en place d'une analyse appropriée, dite en intention de traiter (domaine 2),



- la gestion des données manquantes (domaine 3),
- la fiabilité avec laquelle est mesuré le critère de jugement (domaine 4),
- la pré-spécification du protocole clairement stipulé en amont et son respect tout au long de l'étude (domaine 5).

Pour chaque domaine, le risque de biais est attribué, selon un algorithme de questions successives prédéfini, le classant comme « low », « some concerns », ou « high ».

Pour chaque critère de jugement, l'outil RoB2 attribue risque global de biais, le classant de la même manière en « low », « some concerns », ou « high », en fonction des niveaux de biais de chacun de ses cinq domaines, de la manière suivante :

- Le niveau de biais du CJ est classé en « low » si chacun de ses cinq domaines à un niveau de biais classé « low »,
- Le niveau de biais du CJ est classé en « some concerns » si un à deux de ses cinq domaines à un niveau de biais classé « some concerns », et que tous les domaines sont classés « low »,
- Le niveau de biais du CJ est classé en « high » si un seul de ses domaines à un niveau de biais classé « high » ou si au moins trois de ses cinq domaines à un niveau de biais classé « some concerns ».

Cette analyse a été réalisée en suivant les recommandations du guide RoB2 <sup>(12)</sup>.

Néanmoins concernant le processus de randomisation (domaine 1), si celui-ci n'était pas détaillé mais que les auteurs indiquaient que l'étude était réalisée en double insu, nous considérons que le domaine 1 était à faible risque de biais.

De même, en l'absence de protocole accessible, nous avons considéré que le paragraphe Méthode des articles publiés faisait foi pour l'évaluation du domaine 5.

## 2.8 Méta-analyse

Le logiciel Review Manager (Revman), version 5.4. a été utilisé pour la réalisation de la méta-analyse.

Seules les études présentant des données quantitatives ont pu être intégrées dans la méta-analyse.

Pour cela, les articles devaient clairement énoncer pour chaque critère de jugement, les trois résultats suivants :

- La valeur moyenne dans chacun des groupes (groupe traitement et groupe placebo), sous forme de variable quantitative,
- L'écart type dans chacun des groupes (groupe traitement et groupe placebo), sous forme de variable quantitative,
- Le nombre de patients inclus dans chacun des groupes (groupe traitement et groupe placebo), sous forme de variable quantitative.

Lorsque les données étaient fournies à l'état brut, pour chaque patient sans calcul de moyenne ou d'écart-type, ces données ont été calculées à l'aide des formules de l'outil Excel.

Pour chaque méta-analyse, les résultats ont été exprimés en MD (Mean Difference).

Lorsque l'échelle d'évaluation de la douleur différait entre les études, la différence de moyenne standardisée (SMD) était utilisée.

La signification statistique a été fixée pour un risque  $\alpha$  de 0,05.

L'hétérogénéité a été évaluée par le  $I^2$ . Si le  $I^2$  était supérieur à 50% et/ou s'il existait des résultats discordants qualitativement l'hétérogénéité était jugée importante.

## **2.9 Analyse du niveau de preuve pour chacun des critères de jugement**

Pour chaque critère de jugement de la méta-analyse, une analyse du niveau de preuve a été réalisée selon la méthode GRADE <sup>(7)</sup> et selon la méthode REB <sup>(8)</sup>. Les méthodes sont présentées en annexe 2.

La spécificité de la méthode REB repose sur l'analyse du caractère confirmatoire ou exploratoire des critères de jugements.

Un critère de jugement est dit de confirmation lorsqu'il est pré spécifié au protocole et que celui-ci prévoit un contrôle de l'inflation du risque  $\alpha$  global en cas de multiplicité des test statistiques réalisés <sup>(13)</sup>.

Si le protocole ne prévoit pas de mesure d'ajustement du risque alpha, le critère de jugement est qualifié d'exploratoire.

Un essai est dit concluant s'il est à faible risque de biais selon le RoB2 et que le critère de jugement évalué est confirmatoire.

## 3 Résultats

### 3.1 Sélection des articles

La recherche sur la quatrième base de données n'a pas permis l'inclusion d'essais supplémentaires. Par conséquent, nous considérons que la revue de littérature est exhaustive et ne retenons pas de biais de publication. Il n'a donc pas été réalisé de recherche en littérature grise.

#### 3.1.1 Ibuprofène

La sélection des ECR pour l'Ibuprofène est représentée par un diagramme de flux présenté en [figure 1](#).

La recherche dans les quatre bases de données à partir des équations de recherche a permis d'identifier un total de 5814 articles. Parmi ces 5814 articles, 805 étaient des ECR. Après lecture des titres, 84 articles ont été retenus. Après lecture des résumés, 26 articles et une Cochrane Review ont été inclus. Un dédoublement automatique par Zotero a exclu six doublons. Après dédoublement, 20 ECR et une Cochrane Review correspondant au PICOS étudié étaient donc inclus. Après lecture complète des articles, neuf articles présentant tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion ont été inclus.

Après lecture complète, 10 ECR et la Cochrane Review ont dû être exclus pour des raisons précisées en [annexe 3](#) et sur le diagramme de flux.

Après lecture complète, la recherche dans les bases de données a permis l'inclusion de dix ECR. La recherche dans les bibliographies des essais inclus et de la méta-analyse de *Busse & al.* <sup>(10)</sup> a identifié huit ECR supplémentaires ; parmi eux cinq étaient des doublons et trois ont été ajoutés, totalisant 13 ECR.

Donc, la revue systématique de littérature a permis l'inclusion de treize ECR.

- *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, une étude monocentrique réalisée au sein de la Sacred Heart University aux États-Unis et publiée dans le Journal of Sport Rehabilitation en 2002,
- *Hutson & al.*<sup>(15)</sup>, une étude monocentrique réalisée à Nottingham en Angleterre et publiée dans The Journal of International Medical Research en 1986,
- *Sloan & al.*<sup>(16)</sup>, une étude monocentrique réalisée au sein du service des urgences de l'hôpital universitaire de Nottingham en Angleterre et publiée dans Injury en 1989,
- *Goswick & al.*<sup>(17)</sup>, une étude monocentrique réalisée au Texas et publiée dans le Current Therapeutic Research en 1983,
- *Morán & al.*<sup>(18)</sup>, une étude monocentrique réalisée dans le service de chirurgie orthopédique du centre médical de Naval situé à Lima au Pérou et publiée dans The Journal of International Medical Research en 1991,
- *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, une étude multicentrique réalisée aux États-Unis et publiée dans The American Journal Of Orthopedics en 2002,
- *Andersson & al.*<sup>(20)</sup>, une étude monocentrique réalisée à l'hôpital de Malmö en Suède et publiée dans Acta orthopaedica Scandinavica en 1983,
- *McLatchie & al.*<sup>(21)</sup>, une étude monocentrique réalisée au CHU de Glasgow en Écosse et publiée dans le British Journal of Sports Medicine en 1985,
- *Dupont & al.*<sup>(22)</sup>, une étude monocentrique réalisée au CHU de Laval au Québec et publiée dans The American Journal of Sports Medicine en 1987,

- *Fredberg & al.*<sup>(23)</sup>, une étude monocentrique réalisée au sein du service des urgences chirurgicales de l'hôpital de Viborg au Danemark et publiée dans The American journal of Sport Medicine en 1989,
- *Howell & al.*<sup>(24)</sup>, une étude monocentrique réalisée à l'université de l'État de l'Ohio aux Etats-Unis et publiée dans Journal of Musculoskeletal Pain en 1998,
- *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup>, une étude monocentrique réalisée à la faculté de médecine d'Aberdeen en Ecosse et publiée dans le British Journal of Sports Medicine en 1990.
- *Santilli & al.*<sup>(26)</sup>, une étude monocentrique réalisée à l'institut de médecine de Rome en Italie et publiée dans Journal of International Medical Research en 1980. Cette étude a été ajoutée sur la méta-analyse de *Busse et al.*<sup>(10)</sup>

### 3.1.2 Kétoprofène

La sélection des ECR pour le Kétoprofène est représentée par le diagramme de flux suivant les recommandations PRISMA, représenté en figure 2.

L'article *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> est le seul identifié par la revue de littérature concernant le Kétoprofène. Il s'agit d'une étude monocentrique réalisée à l'université de Montréal, au Québec, et a été publiée dans *Clinical therapeutics* en 1986.

## 3.2 Caractéristiques des études sélectionnées

Les caractéristiques générales des études incluses sont résumées dans le tableau 1.

La description détaillée des études figure en annexe 4.

### 3.2.1 Ibuprofène

- Les treize ECR inclus ont été publiés entre 1983 et 2002 et comptabilisent un total de 1434 patients. Ils avaient tous en critère de jugement l'évaluation de la douleur en auto ou hétéro évaluation. Toutes les études sont réalisées en bras parallèles sauf l'étude de *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup>, dont le schéma est en cross over.

Les posologies utilisées variaient entre les articles avec :

- 800mg d'Ibuprofène/24h,
- 900mg d'Ibuprofène/24h,
- 1200mg d'Ibuprofène/24h,
- 1600mg d'Ibuprofène/24h,
- 1800mg d'Ibuprofène/24h,
- 2400mg d'Ibuprofène/24h,
- 3200mg d'Ibuprofène/24h.

Nous nous sommes intéressées à la temporalité et aux différents moments durant lesquels la douleur était mesurée, après l'introduction du traitement par Ibuprofène. Une seule étude, *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, introduit la notion de critère de jugement principal et secondaire, avec une mesure de la douleur quatre jours après l'introduction du traitement en critère de jugement principal et après huit et 11 jours de l'introduction du traitement en critère de jugement secondaire.

La douleur est mesurée :

- A moins de 24h de l'introduction du traitement pour trois études : *Sloan & al.*<sup>(16)</sup>, *Goswick & al.*<sup>(17)</sup> et *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup>

- A 24h de l'introduction du traitement pour sept études : *Van Heest & al. (14)*, *Hutson & al.(15)*, *Moran & al.(18)*, *McLatchie & al. (21)*, *Dupont & al. (22)*, *Howell & al.(24)* et *Donnelly & al.(25)*
- A 48h de l'introduction du traitement pour quatre études : *Van Heest & al. (14)*, *Hutson & al.(15)*, *Howell & al. (24)* et *Donnelly & al.(25)*
- A 72h de l'introduction du traitement pour sept études : *Van Heest & al. (14)*, *Hutson & al. (15)*, *Moran & al. (18)*, *McLatchie & al.(21)*, *Howell & al.(24)*, *Donnelly & al.(25)* et *Santilli & al.(26)*
- A quatre jours de l'introduction du traitement pour six études : *Van Heest & al. (14)*, *Hutson & al.(15)*, *Ekman & al.(19)*, *Dupont & al.(22)*, *Fredberg & al.(23)* et *Santilli & al.(26)*
- A sept à huit jours de l'introduction du traitement pour huit études : *Hutson & al. (15)*, *Moran & al. (18)*, *Ekman & al. (19)*, *Andersson & al. (20)*, *McLatchie & al. (21)*, *Dupont & al. (22)*, *Howell & al. (24)* et *Santilli & al.(26)*
- A plus de 10 jours de l'introduction du traitement pour trois études : *Ekman & al. (19)*, *Andersson & al. (20)* et *Howell & al.(24)*

Nous avons donc pu définir sept critères de jugement évaluant l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur. Les sept critères de jugement de notre étude sont :

- Evaluation de la douleur à moins de 24h,
- Évaluation de la douleur à 24h,
- Evaluation de la douleur à 48h,
- Evaluation de la douleur à J3,
- Evaluation de la douleur à J7-8,
- Evaluation de la douleur à J11-14.

### 3.2.2 Kétoprofène

Le seul ECR inclus concernant le Kétoprofène, *Duranceau & al.(27)* comptabilise un total de 60 patients et a comme critère de jugement l'évaluation de la douleur par le médecin, en hétéro-évaluation. Il s'agit d'une étude réalisée en deux bras parallèles.

La posologie étudiée est de 300mg/24h pendant sept jours et la douleur est mesurée à 24, 72h et J7 de l'introduction du traitement.

## 3.3 Évaluation du risque de biais

Pour chacun des sept critères de jugement le risque global de biais a été évalué à l'aide de l'outil RoB2. Les résultats sont présentés dans le [tableau 2](#). Le détail de chaque analyse par le RoB2 est présenté dans l'[annexe 5](#).

### 3.3.1 Ibuprofène

Parmi les treize ECR inclus, douze présentent un risque de biais élevé et un seul ECR, *Ekman & al. (19)*, présente un faible risque de biais. Parmi les treize ECR inclus, douze présentent un risque de biais élevé selon le RoB2 et un seul ECR, *Ekman & al. (19)*, présente un faible risque de biais selon le RoB2.

### 3.3.2 Kétoprofène

L'unique ECR retenu, *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> présente un risque de biais élevé après analyse au RoB2. Le seul ECR retenu, *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> présente un risque de biais élevé selon le RoB2.

## 3.4 Méta-analyse

### 3.4.1 Ibuprofène

Parmi les treize essais inclus et représentant 1434 patients, seuls cinq présentaient leurs résultats sous forme de données exploitables pour une méta-analyse.

- Les cinq ECR en question sont : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, *Andersson & al.*<sup>(20)</sup>, *Dupont & al.*<sup>(22)</sup>, et *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup> Ces cinq ECR représentent un total de 688 patients. Aucun de ces cinq ECR n'évalue l'effet du traitement à moins de 24h ; aucune méta-analyse n'a donc pu être réalisée pour ce critère de jugement.

Les données de ces cinq ECR ont donc permis la réalisation de six méta-analyses représentant six des sept critères de jugement initiaux.

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo :

- **A 24h** de l'introduction du traitement est réalisée par trois des cinq ECR représentant 117 patients : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, *Dupont & al.*<sup>(22)</sup>, et *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup> Les résultats sont présentés sur la [figure 3](#) et montrent une absence de réduction significative entre Ibuprofène et placebo avec une MD à 0,26 en faveur du placebo ([-0,12 ; 0,63]),  $p = 0,19$  et une hétérogénéité  $I^2 = 87\%$ .
- **A 48h** de l'introduction du traitement est réalisée par trois des cinq ECR représentant 56 patients : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, et *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup> Les résultats sont présentés sur la [figure 4](#) et montrent une absence de réduction significative entre Ibuprofène et placebo avec une MD à - 0,14 en faveur de l'Ibuprofène ([-0,74 ; 0,46]),  $p = 0,65$  et une hétérogénéité  $I^2 = 95\%$ .
- **A 72h** de l'introduction du traitement est réalisée par deux des cinq ECR représentant 56 patients : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, et *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup> Les résultats sont présentés sur la [figure 5](#) et montrent une absence de réduction significative entre Ibuprofène et placebo avec une MD à 0,10 ([-0,47 ; 0,68]),  $p = 0,73$  et une hétérogénéité de  $I^2 = 94\%$ .
- **A 4 jours** de l'introduction du traitement est réalisée par trois des cinq ECR représentant 381 patients : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, *Ekman & al.*<sup>(19)</sup> et *Dupont & al.*<sup>(22)</sup> Les résultats sont présentés sur la [figure 6](#), concluant à une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à - 2,26 ([- 2,55 ; -1,96]),  $p < 0,00001$  et une hétérogénéité  $I^2 = 99\%$ .
- **A 7 à 8 jours** de l'introduction du traitement est réalisée par trois des cinq ECR représentant 445 patients : *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, *Andersson & al.*<sup>(20)</sup>, et *Dupont & al.*<sup>(22)</sup> Les résultats sont présentés sur la [figure 7](#) et montrent une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène, avec une MD à - 1,36 ([- 1,57 ; -1,14]),  $p < 0,00001$  et une hétérogénéité  $I^2 = 98\%$ .
- **A 11 à 14 jours** de l'introduction du traitement a concerné deux des cinq études, représentant 381 patients : *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, et *Andersson & al.*<sup>(20)</sup>. Les résultats sont présentés sur la [figure 8](#) et concluent en une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à - 0,41 ([- 0,61 ; -0,20]),  $p < 0,00001$  et une hétérogénéité  $I^2 = 26\%$ .

### 3.4.2 Kétoprofène

L'étude *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> ne présentait pas de données chiffrées pouvant être intégrées dans une méta-analyse.

Aucune méta-analyse n'a donc pu être réalisée concernant le Kétoprofène.

## 3.5 Évaluation selon la méthode GRADE

### 3.5.1 Ibuprofène

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo à **24h** de l'introduction du traitement regroupait trois ECR, tous avec un risque de biais élevé. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était considérable avec un  $I^2$  à 87%. Sur les trois ECR inclus, deux étaient réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, donc loin des conditions réelles de notre PICO. Les trois ECR incluaient un total de 117 patients, ce qui est relativement faible. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -0,12 à +0,63, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à 24 heures par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « très faible ». Les résultats sont présentés dans le [tableau 19](#).

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo à **48h** de l'introduction du traitement regroupait deux ECR, tous deux avec un risque de biais élevé. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était considérable avec un  $v$  à 95%. Sur les deux ECR inclus, les deux étaient réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, donc loin des conditions réelles de notre PICO. Les deux ECR incluaient un total de 56 patients, ce qui est relativement faible. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -0,74 à +0,46, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à 48 heures par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « très faible ». Les résultats sont présentés dans le [tableau 20](#).

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo à **72h** de l'introduction du traitement regroupait deux ECR, tous deux avec un risque de biais élevé. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était considérable avec un  $v$  à 94%. Sur les deux ECR inclus, les deux étaient réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, donc loin des conditions réelles de notre PICO. Les 2 ECR incluaient un total de 56 patients, ce qui est relativement faible. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -0,47 à +0,68, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à 72 heures par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « très faible ». Les résultats sont présentés dans le [tableau 21](#).

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo à **quatre jours** de l'introduction du traitement regroupait trois ECR. Parmi eux, deux avaient un risque de biais élevé et un avait un faible risque de biais. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était considérable avec un  $I^2$  à 99%. Sur les trois ECR inclus, un seul était réalisé sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, donc loin des conditions réelles de notre PICO. Les trois ECR incluaient un total de 381 patients, ce qui est relativement conséquent. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -2,55 à -1,96, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à quatre jours

par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « très faible ». Les résultats sont présentés dans le tableau 22.

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo **de sept à huit jours** de l'introduction du traitement regroupait trois ECR. Parmi eux, deux avaient un risque de biais élevé et un avait un faible risque de biais. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était considérable avec un  $I^2$  à 98%. Sur les trois ECR inclus, aucun n'était réalisé sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, et donc tous les ECR respectaient les conditions réelles de notre PICO. Les trois ECR incluait un total de 445 patients, ce qui est conséquent. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -1,57 à -1,14, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à sept à huit jours par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « très faible ». Les résultats sont présentés dans le tableau 23.

La mesure de l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur versus placebo **de 11 à 14 jours** de l'introduction du traitement regroupait deux ECR. Parmi eux, un avait un risque de biais élevé et un avait un faible risque de biais. Lors de la méta-analyse, l'hétérogénéité était faible avec un  $I^2$  à 26%. Sur les deux ECR inclus, aucun n'était réalisé sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire, ces deux ECR respectaient les conditions réelles de notre PICO. Les deux ECR incluait un total de 381 patients, ce qui est relativement conséquent. Le résultat est présenté avec un IC à 95% étroit de -0,61 à -0,20, ce que nous pouvons considérer comme précis. Nous n'avons pas retenu de biais de publication pour ce critère de jugement. L'analyse de ce critère de jugement à 11 à 14 jours par la méthode GRADE <sup>(28)</sup> a montré un niveau de preuve « faible ». Les résultats sont présentés dans le tableau 24.

### 3.5.2 Kétoprofène

Compte tenu du fait qu'aucune méta-analyse n'a pu être réalisée concernant le Kétoprofène, nous n'avons pas pu l'analyser avec la méthode GRADE <sup>(28)</sup>.

## 3.6 Évaluation selon la méthode REB

### 3.6.1 ECR à faible risque de biais

- Sur les 14 ECR inclus, un seul, *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, présente un faible risque de biais lors de son analyse avec l'outil RoB 2<sup>(12)</sup>.

Cet ECR est détaillé en annexe 4.7.

### 3.6.2 Résultats de l'étude

- Lors de l'analyse statistique de l'étude *Ekman & al.* <sup>(19)</sup>, une comparaison de l'efficacité du traitement sur la douleur a été effectuée entre les groupes prenant de l'Ibuprofène et les groupes ne prenant que du placebo.
- L'analyse réalisée après quatre jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -3,98 ([- 4,38 ; -3,59]),
- L'analyse réalisée après huit jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -2,30 ([- 2,60 ; -2,01]),



- L'analyse réalisée après 11 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -0,47 ([- 0,70 ; -0,24]).

### **3.6.3 Conclusions selon REB**

- Selon la méthode REB <sup>(8)</sup>, nous ne disposons d'aucun ECR concluant. Nous ne disposons que d'un seul ECR, exploratoire, dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité du Célécoxib versus placebo et Ibuprofène dans les entorses de cheville de grade I et II chez les adultes sans comorbidités. Cet ECR est significatif en faveur de l'Ibuprofène versus placebo à quatre, huit et 11 jours de l'introduction du traitement.
- Selon la méthode REB<sup>(8)</sup>, nous obtenons un « signal », à 4, 8 et 11 jours dans le PICO de l'ECR *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>.

## 4 Discussion

### 4.1 Synthèse des niveaux de preuve

#### 4.1.1 Ibuprofène

A l'issue de la revue de littérature, seuls treize ECR ont pu être inclus.

L'analyse de ces treize essais par le RoB2<sup>(12)</sup> montre un risque de biais élevé pour douze d'entre eux et faible pour un seul d'entre eux.

Les treize ECR inclus avaient pour critère de jugement l'évaluation de la douleur à différents moments après introduction du traitement; ces différentes temporalités d'évaluation représentent autant de critères de jugement pour notre étude soit six CJ primaires. Nous n'avons pas étudié de CJ secondaire.

Parmi ces treize ECR, seuls cinq présentaient des données chiffrées exploitables pour une méta-analyse.

Selon GRADE<sup>(7)</sup>, les méta-analyses suivantes ont pu être réalisées et apportant les résultats suivants :

- Niveau de preuve **très faible d'une absence de supériorité** de l'ibuprofène versus placebo à **24, 48 et 72h**,
- Niveau de preuve **très faible d'une supériorité** de l'ibuprofène versus placebo à **4 et entre 7 et 8 jours**,
- Niveau de preuve **faible** d'une supériorité de l'ibuprofène versus entre **11 et 14 jours**.

Selon REB<sup>(8)</sup>, seul l'ECR *Ekman & al.*<sup>(19)</sup> à faible risque de biais peut être considéré, il s'agit d'un ECR exploratoire. Aucune méta-analyse n'est réalisée. L'ECR *Ekman & al.*<sup>(19)</sup> conclut à un signal sur la douleur entre quatre et 14 jours de traitement par Ibuprofène 1200 mg/24h versus placebo dans les entorses aiguës de cheville de grade I ou de grade II.

Il n'y a pas de biais de publication retrouvé.

Selon REB<sup>(8)</sup>, on conclut à un signal à J4, J8 et J11 ; à une absence de preuve dans toutes les autres situations.

En pratique clinique, il peut être intéressant de prescrire de l'Ibuprofène à la dose de 1200 mg/24h dans les entorses de cheville de grade I ou II pour espérer une amélioration de la douleur quatre jours après introduction du traitement. Pour toutes les autres entorses, pour toutes les tendinopathies et pour les contusions, il n'existe pas de données retrouvant un intérêt à la prescription d'Ibuprofène au regard de la médecine fondée sur les preuves. Ces prescriptions sont donc empiriques.

### 4.1.2 Kétoprofène

A l'issue de la revue de littérature, seul un ECR a été inclus. Cet ECR incluait 60 patients présentant et évaluait L'analyse des différents CJ selon le RoB2<sup>(12)</sup> retrouve un risque de biais élevé. Les résultats sont présentés de manière très succincte, sans valeurs numériques claires.

Selon GRADE<sup>(7)</sup>, il n'est pas possible de conclure.

Selon REB<sup>(8)</sup>, on conclut à une absence de preuve.

Toute prescription de Kétoprofène pour une tendinopathie, une entorse ou une contusion aigue périphérique est donc empirique.

## 4.2 Limites

### 4.2.1 Exhaustivité

Notre revue littérature s'est voulue exhaustive. Nous avons inclus les quatre bases de données majeures de la littérature médicale et avons screené la bibliographie des méta-analyses d'intérêt pour inclure tout autre ECR satisfaisant les critères d'éligibilité. Les équations de recherche ont été stabilisées en faveur d'un bruit documentaire avec exclusion manuelle ultérieure.

La recherche sur la quatrième base de données n'a pas permis d'inclure d'ECR supplémentaire. Cependant, il serait, en théorie, nécessaire de réaliser une recherche sur l'ensemble des bases de données médicales existantes.

Un protocole sans publication associée a été retrouvé<sup>(29)</sup>, l'auteur a été contacté sans succès ; un article a été exclu car la version intégrale était disponible uniquement en langue chinoise.

Dans ces conditions, il est impossible de garantir avec certitude l'exhaustivité de notre étude.

Notons que les treize ECR inclus ne représentent que 1434 patients. Au vu de la fréquence des pathologies étudiées, cet échantillon est extrêmement faible.

### 4.2.2 Caractéristiques intrinsèques des études

Les ECR inclus ont été publiés entre 1983 et 2002. La méthodologie des ECR les plus anciens ne correspond pas aux exigences de transparence actuelles. Seul l'ECR publié en 2002 est à faible risque de biais selon le RoB2 ; tous les ECR anciens sont à risque de biais élevé selon le RoB2.

Cette disparité est simple à concevoir à la lecture des ECR les plus anciens : les analyses sont en per protocole, le risque alpha n'est pas corrigé bien que les tests soient souvent très nombreux, les protocoles ne sont pas publiés en amont et des amendements apparaissent, les résultats publiés sont très succincts.

L'augmentation de l'exigence vis-à-vis des ECR au fil des décennies permettrait donc d'accorder davantage de crédit à l'ECR datant de 2002 ; c'est le cas de la méthode REB<sup>(8)</sup> qui retient ce seul ECR comme interprétable.

Le Kétoprofène et l'Ibuprofène sont anciens, cela est favorable à leur utilisation car ce sont des molécules bien connues des praticiens mais cela implique également que les ECR qui les ont évalués sont anciens et n'ont pas été mis à jour. Finalement, on constate

aujourd'hui à une très faible quantité de données à faible risque de biais ; l'ECR de 2002<sup>(19)</sup> inclus seulement 445 patients dans une seule indication, les entorses de cheville, on ne dispose d'aucune autre donnée sur lesquelles baser des décisions médicales à ce jour.

L'ancienneté des ECR inclus constituent un biais évident pour notre étude. En théorie, il serait probablement nécessaire de réévaluer ces traitements avec des ECR remplissant les critères d'exigence méthodologique actuels ; il s'agit d'une nécessité théorique dont il est aisé de comprendre qu'elle n'est en pratique pas réalisable.

La répartition géographique des ECR inclus concerne uniquement l'hémisphère nord : sur les 14 études, six se déroulent aux USA, sept en Europe dont quatre au Royaume-Uni, une seule étude se déroule en Amérique du Sud, au Pérou.

Il n'existe néanmoins pas d'argument pour évoquer une différence d'effet entre des sujets vivant dans l'hémisphère Nord ou dans l'hémisphère Sud, les résultats sont donc considérés comme transposables.

Il est intéressant de noter que malgré la fréquence importante de survenue des pathologies étudiées, quatre des quinze ECR inclus concernent des lésions induites expérimentalement. Tous les protocoles expérimentaux retrouvés sont de nature à provoquer des lésions de type tendinopathie par surutilisation. Ce choix des auteurs d'étudier des lésions induites expérimentalement peut s'expliquer par une augmentation de l'imputabilité de l'effet au traitement. Néanmoins, ces ECR sont tous anciens et ont tous un risque de biais élevé selon le RoB2 fiables ; on peut donc se questionner quant à l'intérêt d'un protocole expérimental si la méthodologie d'analyse des données n'est pas rigoureuse par ailleurs.

Les posologies d'Ibuprofène utilisées, ainsi que le nombre de gélules ou de comprimés de placebo variaient entre les études, rendant difficile l'interprétation de l'imputabilité. A total, sept posologies différentes d'Ibuprofène ont été étudiées allant de 800mg à 3200mg d'Ibuprofène/24h. Parmi les articles inclus en méta analyse, tous s'intéressaient à la posologie de 2400mg d'Ibuprofène/24h sauf un, l'ECR *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, qui a analysé la posologie de 800mg d'Ibuprofène/24h.

#### 4.2.3 Études non incluses en méta analyses

Notre recherche documentaire s'est voulue la plus exhaustive possible mais sur les 14 essais retenus incluant 1464 patients, seulement cinq études ont pu être intégrées en méta-analyse, diminuant le nombre de patients inclus à 688. Les conclusions de cette recherche se sont donc finalement basées sur 688 patients.

Il nous paraît pertinent de s'intéresser tout de même aux résultats controversés des neuf études que nous n'avons pas pu inclure dans nos méta-analyses présentant leur résultats sous forme de tableaux ou graphiques non chiffrés. En effet, sur ces neuf études, six concluent à une amélioration significative de l'Ibuprofène versus placebo et trois à une absence de significativité sur la douleur.

Parmi les études qui concluent à une significativité statistiquement significative des AINS versus placebo sur la douleur, nous comptons :

- L'étude de *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup>, qui conclue à une supériorité du Kétoprofène à la posologie de 100mg pris trois fois par jour versus placebo à 24 heures, 72 heures et sept jours de l'introduction du kétoprofène dans les entorses de cheville,
- Deux études qui concluent à très court terme de la supériorité de l'Ibuprofène versus placebo à la posologie de 2400mg/24h versus placebo :

- l'étude de *Sloan & al.*<sup>(16)</sup>, qui conclue à une supériorité de l'Ibuprofène à partir de quatre heures de l'introduction de l'Ibuprofène et pendant les 48 premières heures dans les entorses de cheville,
- l'étude de *Goswick & al.*<sup>(17)</sup>, qui conclue à une supériorité de l'Ibuprofène dans les quatre premières heures de l'introduction de l'Ibuprofène dans lésion traumatique aiguë comprenant les entorses, foulure, tendinopathie, bursite, contusion et fractures,
- o Trois études qui concluent à court et moyen terme de la supériorité de l'Ibuprofène versus placebo :
  - Tout d'abord l'étude de *Moran & al.*<sup>(18)</sup>, qui conclue à une supériorité de l'Ibuprofène à la posologie de 400mg pris trois fois par jour à 24 heures, 72 heures et sept jours de l'introduction de l'Ibuprofène dans les entorses de cheville,
  - Ensuite l'étude de *Hutson & al.*<sup>(15)</sup>, qui s'intéresse aux lésions ligamentaires du genou. Cette étude conclue à une supériorité de l'Ibuprofène à deux posologies : 2400mg/24h (avec 600mg matin, midi et 1200mg le soir) et 1800mg/24h (avec 600mg matin midi et soir). Cette étude conclue à une supériorité de l'Ibuprofène versus placebo à sept et 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène mais ne retient pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'Ibuprofène étudiées,
  - Enfin l'étude de *McLatchie & al.*<sup>(21)</sup>, qui s'intéresse aux entorses de cheville. Cette étude conclue à une supériorité de l'Ibuprofène à deux posologies : 2400mg/24h (avec 600mg en quatre prises par jour et avec 1200mg en deux prises par jour). Cette étude conclue à une supériorité de l'Ibuprofène lors d'évaluations quotidiennes durant les sept premiers jours de l'introduction de l'Ibuprofène mais ne retient pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'Ibuprofène étudiées.

Parmi les études qui concluent à une absence de supériorité statistiquement significative des AINS versus placebo sur la douleur nous comptons :

- o Deux études qui concluent à court et moyen terme de l'absence de supériorité de l'Ibuprofène versus placebo :
- o Tout d'abord l'étude de *Fredberg & al.*<sup>(23)</sup>, qui conclue à une absence de supériorité de l'Ibuprofène à la posologie de 600mg pris quatre fois par jour à quatre jours et cinq à six jours de l'introduction de l'Ibuprofène dans les entorses de cheville, notons que cette étude est directement contradictoire avec *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>,
- o Enfin l'étude de *Santilli & al.*<sup>(26)</sup>, qui conclue à une absence de supériorité de l'Ibuprofène à la posologie de 300mg pris quatre fois par jour lors de la première semaine de traitement de l'introduction de l'Ibuprofène dans les lésions des tissus mous,
- o L'étude de *Howel & al.*, qui s'intéresse aux lésions du muscle fléchisseur du bras et conclue à plus long terme. Cette étude conclue à une absence de supériorité de l'Ibuprofène à deux posologies : 1600mg/24h (avec 400 mg pris quatre fois par jour) et 3200mg/24 (avec 800 mg pris quatre fois par jour). Cette étude conclue à une absence de supériorité de l'Ibuprofène versus placebo dans les 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène et ne retient pas de différence statistiquement significative entre les deux doses d'Ibuprofène étudiées.

Ainsi nous sommes confrontés à des résultats très discordants, avec un consensus tout de même : toutes les études semblent ne pas montrer de différence entre de faibles ou de fortes posologies d'Ibuprofène sur la douleur.

#### 4.2.4 Études incluses en méta analyses

- Nous retrouvons également des discordances avec un consensus sur l'absence de différence entre de faibles ou de fortes posologies d'Ibuprofène sur la douleur en analysant les études incluses en méta-analyse : l'étude *Van Heest & al. (14)*, ayant évalué la posologie de 800mg d'Ibuprofène/24h, bien qu'analysée avec un important risque de biais retrouve des résultats très concluants en faveur du traitement à 48h, 72h et quatre jours de son introduction dans les lésions musculaires.
- Nous constatons de surcroît, une importante hétérogénéité dans nos résultats statistiques que nous pouvons en parti imputer aux faibles effectifs rencontrés dans les études. Dans l'étude *Andersson & al. (20)*, il était donné 60 comprimés de 500mg de Paracétamol et la prise concomitante de Paracétamol était autorisée si la douleur persistait, ce qui peut biaiser l'interprétation des résultats et la comparabilité entre les études.
- Par ailleurs si nous reprenons plus précisément le PICO des études, la méta-analyse réalisée à 24h de l'introduction du traitement mélange l'indication d'Ibuprofène dans les lésions musculaires pour les études de *Van Heest & al. (14)* et *Donnelly & al. (25)* et dans les entorses de cheville pour l'étude de *Dupont & al. (22)* à 24h. De même à quatre jours de l'introduction de traitement, deux études, *Dupont & al. (22)* et *Ekman & al. (19)* s'intéressent aux entorses de cheville, alors que l'étude de *Van Heest & al. (14)* s'intéresse aux lésions musculaires.
- A 24, 48 et 72 heures de l'introduction du traitement, les études de *Van Heest & al. (14)* et *Donnelly & al. (25)* présentent toutes deux des résultats très discordants, que nous pouvons imputer au fait qu'il s'agit de lésions induites expérimentalement sur des volontaires sains des conditions expérimentales très différentes et difficilement comparables.
- Pour ce qui concerne les méta-analyses réalisées à quatre, sept à huit et 11 à 14 jours de l'introduction du traitement l'étude *Ekman & al. (19)* semble montrer une amélioration nettement plus significative de la prise d'Ibuprofène versus placebo dans le traitement de la douleur que les deux autres essais s'intéressant également aux entorses de cheville, *Dupont & al. (22)* et *Andersson & al. (20)*. Nous avons noté des discordances entre ces trois études, la principale que nous retenons étant l'utilisation du protocole RICE de manière concomitante aux médicaments dans l'étude *Ekman & al. (19)*, non tolérée dans les deux autres études. De plus l'essai *Ekman & al. (19)* qui a montré un faible risque de biais après analyse au RoB 2 évalue la douleur à l'aide d'EVA standardisées, dont l'évaluation est auto-réalisée par les patients. L'étude *Dupont & al. (22)* qui a montré un important risque de biais après analyse au RoB 2 évalue la douleur à l'aide d'échelles non standardisées de zéro à trois points dont l'évaluation est auto-réalisée par les patients et l'étude *Andersson & al. (20)* qui a montré un important risque de biais après analyse au RoB 2 évalue la douleur à l'aide d'échelles non standardisées de zéro à cinq points dont on ignore si l'évaluation est réalisée par les patients ou par le médecin. Ces trois études ne s'intéressent qu'aux entorses dont la survenue date de moins de 48 heures.

### 4.3 Confrontation à la littérature

Si l'on regarde les autres données disponibles de la littérature, les AINS utilisés en topique semblent présenter un meilleur niveau de preuve, ainsi qu'une meilleure tolérance. C'est l'une des conclusions de la méta-analyse de *Busse et al.* <sup>(10)</sup>, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité des traitements ambulatoires des douleur aiguës due à des blessures musculosquelettiques non lombaires, en recensant 207 études incluant 32 959 participants et évaluant 45 thérapies. Les AINS topiques se sont révélés être les plus bénéfiques, suivis des AINS oraux et de l'acétaminophène.

L'étude *Ellis & al.* <sup>(11)</sup>, qui est une revue systématique de la littérature relative étudie les niveaux de preuve de cinq traitements du syndrome de friction de la bandelette ilio-tibiale : l'utilisation d'AINS, les massages, les ultrasons, l'immobilisation et l'injection de corticostéroïdes. Cette étude conclue à une supériorité sur la douleur des traitements non médicamenteux.

Plusieurs études retrouvent une supériorité d'autres molécules sur l'ibuprofène. Parmi elles l'étude de *Bodiwala & al.* <sup>(40)</sup>, comparant en deux bras parallèles 400mg d'Ibuprofène ou 275 mg de Naproxène Sodique, pris toutes les huit heures chez des patients souffrant de blessures des tissus mous. Cette étude conclue à une supériorité du Naproxène.

Si l'on s'intéresse aux thérapies non médicamenteuses, plusieurs études ont effectuées des comparaisons par rapport aux AINS. L'étude *Hadianfard & al.* <sup>(41)</sup>, étudiant l'effet de l'Ibuprofène à 400 mg pris 3 fois par jour pendant 10 jours versus deux séances d'acupuncture par semaine pendant quatre semaines chez les patients souffrant d'un syndrome du canal carpien retrouve une amélioration significativement plus importante de la douleur dans le groupe bénéficiant de séances d'acupuncture. D'autre part, l'étude *Tanabe & al.* <sup>(31)</sup> qui répartit en trois bras parallèles des patients présentant un traumatisme musculosquelettique mineur, ne montre pas de supériorité de l'Ibuprofène, ni par rapport à un traitement conventionnel par glace, élévation et immobilisation, ni par rapport à un traitement par des séances de musicothérapie.

## **5 Financements**

Nous n'avons reçu aucun support, qu'il soit financier, matériel ou d'autre nature pour réaliser cette étude. Les auteurs JS et AM déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêt.



## 6 Figures et tableaux

### 6.1 Diagramme de flux de l'ibuprofène

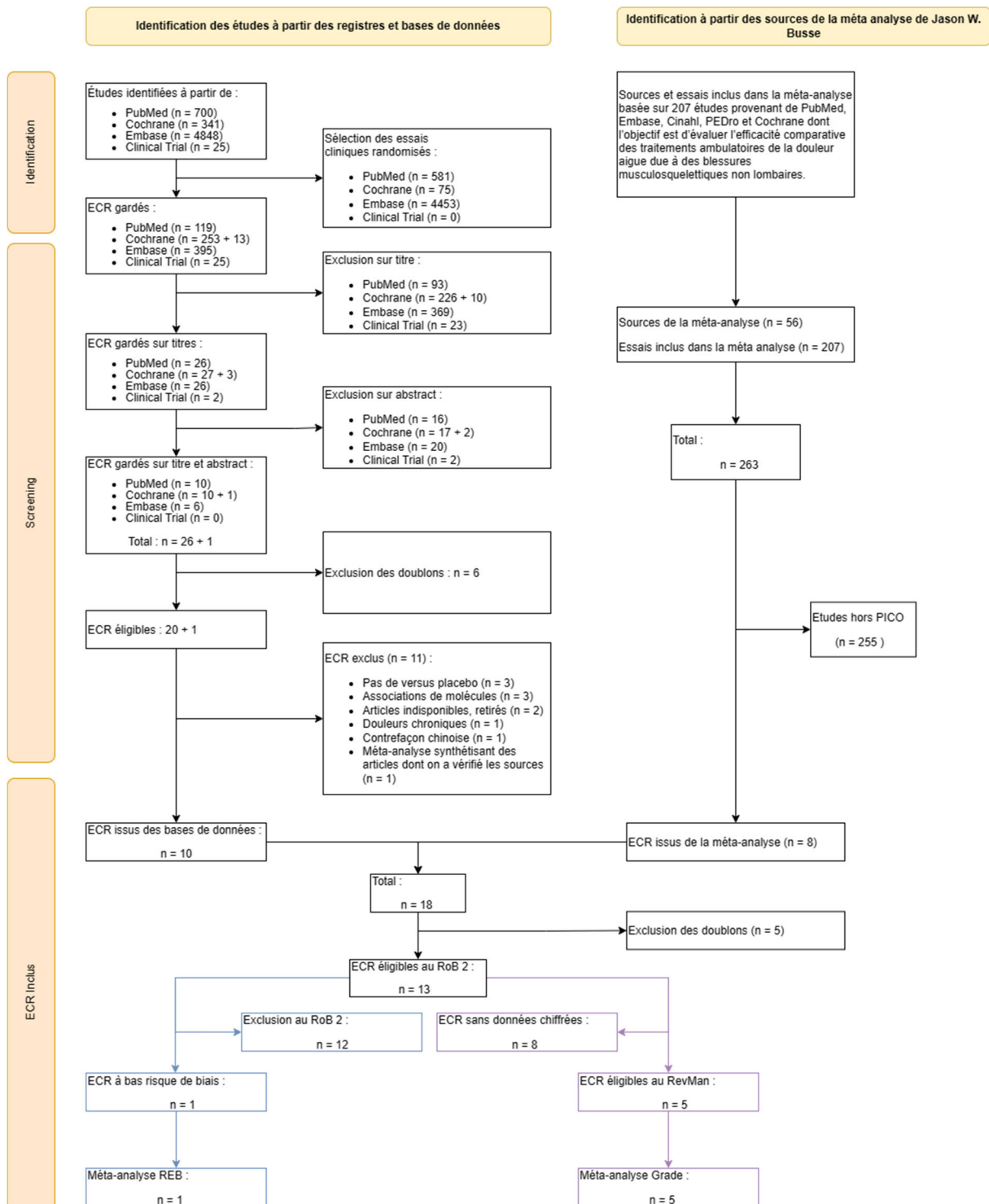


Figure 1 - Diagramme de flux de l'ibuprofène

## 6.2 Diagramme de flux du Kétoprofène

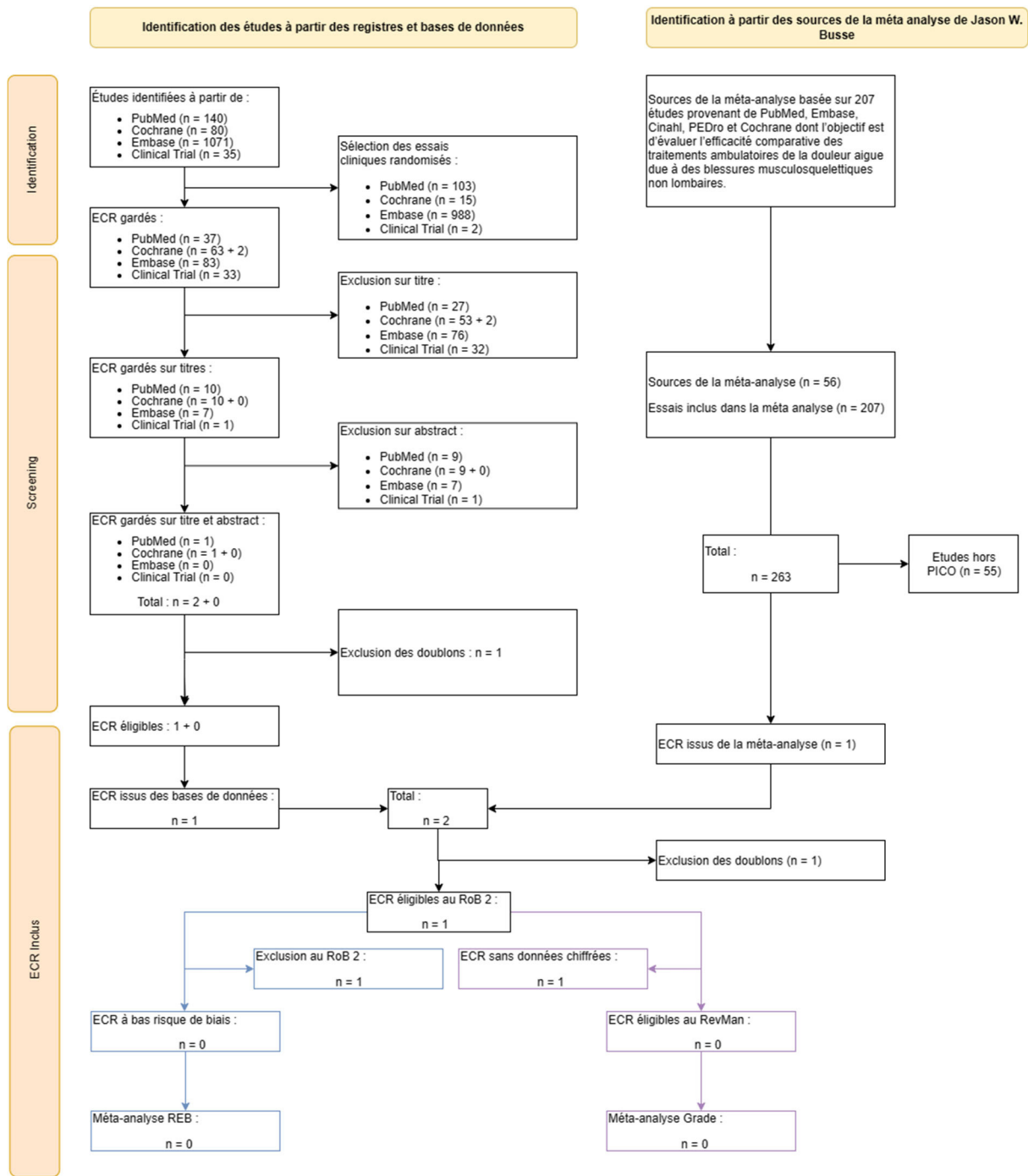


Figure 2 - Diagramme de flux du Kétoprofène

### 6.3 Caractéristiques générales des articles

| Article                         | Titre   | Date journal de publication | Journal de publication                        | Lieu(x) de réalisation de l'étude   |
|---------------------------------|---|-----------------------------|---|-------------------------------------|
| Duranceau & al. <sup>(27)</sup> | Double blind comparison of ketoprofen and placebo in the treatment of sprains and strains   | 1986                        | Clinical Therapeutics                         | Université de Montréal, Québec      |
| Van Heest & al. <sup>(14)</sup> | Effects of Ibuprofen and Vicoprofen on Physical Performance after Exercise-Induced Muscle Damage  | 2002                        | Journal of Sport Rehabilitation               | Sacred Heart University, États Unis |
| Hutson & al. <sup>(15)</sup>    | A double-blind study comparing Ibuprofen 1800 mg or 2400 mg daily and placebo in sports injuries  | 1986                        | Journal of International Medical Research     | Nottingham, Angleterre              |
| Sloan & al. <sup>(16)</sup>     | Benefits of early anti-inflammatory medication following acute ankle injury   | 1989                        | Injury  | Nottingham, Angleterre              |
| Goswick & al. <sup>(17)</sup>   | Ibuprofen versus propoxyphene hydrochloride and placebo in acute musculoskeletal trauma   | juin 1905                   | Current Therapeutic Research                  | Texas, Etats-Unis                   |
| Moran & al. <sup>(18)</sup>     | Double-blind comparison of Diclofenac Potassium, Ibuprofen and placebo in the treatment of ankle sprains  | 1991                        | The Journal of International Medical Research | Lima, Pérou                         |
| Ekman & al. <sup>(19)</sup>     | Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain | 2002                        | The American Journal of Orthopedics           | États Unis                          |

|                                 |  |      |   |                         |
|---------------------------------|--|------|---|-------------------------|
| Andersson & al. <sup>(20)</sup> | Ibuprofen and compression bandage in the treatment of ankle sprains  | 1983 | Acta orthopaedica Scandinavica            | Malmö, Suède            |
| McLatchie & al. <sup>(21)</sup> | Variable schedules of ibuprofen for ankle sprains  | 1985 | British Journal of Sports Medicine        | Glasgow, Ecosse         |
| Dupont & al. <sup>(22)</sup>    | The efficacy of antiinflammatory medication in the treatment of the acutely sprained ankle                         | 1987 | The American Journal of Sports Medicine   | Laval, Québec           |
| Fredberg & al. <sup>(23)</sup>  | Ibuprofen in the treatment of acute ankle joint injuries. A double-blind study                                     | 1989 | The American journal of Sport Medicine    | Viborg, Danemark        |
| Howell & al. <sup>(24)</sup>    | The effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on recovery from exercise-induced muscle injury: 2. Ibuprofen   | 1998 | Journal of Musculoskeletal Pain           | État d'Ohio, Etats-Unis |
| Donnelly & al. <sup>(25)</sup>  | Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage                              | 1990 | British Journal of Sports Medicine        | Aberdeen, Ecosse        |
| Santilli & al. <sup>(26)</sup>  | Comparative Study with Piroxicam and Ibuprofen versus Placebo in the supportive treatment of minor sports injuries | 1980 | Journal of International Medical Research | Rome, Italie            |

| Article                         | Population incluse  | Critères d'exclusion                                   |
|---------------------------------|---|--|
| Duranceau & al. <sup>(27)</sup> | 60 hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans présentant un traumatisme récent, ligamentaire ou musculo-tendineux de stade 2 ou 3 et ayant signé un consentement. | Fractures et entorses dont le stade n'était pas connu. |

|                                 |  |  |
|---------------------------------|--|--|
| Van Heest & al. <sup>(14)</sup> | 36 hommes, volontaires sains, âgés de 18 à 34 ans  | Les patients consommant plus de 30% de leur ration calorique quotidienne en protéines, ou ayant participé à une compétition sportive dans les six, ou ayant réalisé des séances de renforcement musculaire des membres inférieurs au cours de l'année écoulée  |
| Hutson & al. <sup>(15)</sup>    | 46 patients âgés 16 à 50 ans, requérant un traitement pour une lésion ligamentaire aiguë du genou à la suite d'une blessure subie dans les 12 à 120 heures précédentes   | Les blessures complexes, notamment une hémarthrose ou une infection.   |
| Sloan & al. <sup>(16)</sup>     | 122 patients âgés de 16 à 50 ans consultants aux urgences de l'hôpital de Nottingham, entre mars et octobre 1986, pour une blessure aiguë à la cheville.   | Antécédents d'asthme, d'ulcère gastro-intestinal ou d'entorse de cheville itérative.   |
| Goswick & al. <sup>(17)</sup>   | 178 patients présentant une lésion traumatique aiguë parmi entorse, foulure, tendinopathie, bursite, contusion ou fracture et nécessitant un traitement médicamenteux antalgique avec une douleur d'intensité modérée à sévère | Allergie aux AINS, à l'aspirine, les femmes enceintes ou allaitantes, ATCD d'ulcère gastro-intestinal, de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, traitements au long cours avec comorbidité, patients sous anticoagulation.  |
| Moran & al. <sup>(18)</sup>     | 60 patients ayant présenté une entorse de cheville dans les 48h précédent avec une inflammation ou une douleur modérée à sévère, ou une impotence fonctionnelle.   | Patients présentant une fracture, un arrachement osseux, une indication chirurgicale ou une contre-indication aux AINS.  |
| Ekman & al. <sup>(19)</sup>     | 445 patients de plus de 18 ans, avec une entorse depuis moins de 48h, de grade I ou de grade II, et une EVA supérieure ou égale à 45mm.  | Antécédent de blessure homolatérale de la cheville, entorse bilatérale ou de grade III, blessure homolatérale au genou, nécessité de repos au lit, d'hospitalisation, de chirurgie ou de plâtre. Prise d'AINS, ou de traitement analgésique avant la randomisation. Maladie chronique sous traitement et patients contre-indiquées aux AINS. |

|                                 |  |  |
|---------------------------------|--|--|
| Andersson & al. <sup>(20)</sup> | 100 patients de plus de 16 ans consultant aux urgences orthopédiques de l'hôpital de Malmö, pour une entorse de moins de 24h de la cheville, avec une radiographie sans fracture, une sensibilité et un œdème typique. | Non spécifiés  |
| McLatchie & al. <sup>(21)</sup> | 144 patients sportifs avec une entorse stable du ligament latéral de cheville de grade I ou de grade II.   | Entorse survenue plus de 72 heures avant la consultation aux urgences, maladie grave concomitante, allergie à l'Ibuprofène   |
| Dupont & al. <sup>(22)</sup>    | 67 patients ayant présenté une entorse dans les 48h et n'ayant pris aucun traitement antalgique depuis sa survenue.  | Patients de moins de 16 ans, femmes enceintes, antécédents gastriques, intolérance aux AINS, séquelles d'une entorse antérieure, instabilité de cheville du fait de l'entorse actuelle             |
| Fredberg & al. <sup>(23)</sup>  | 86 patients de 15 ans minimum avec la survenue dans les 24 heures précédant d'une entorse de cheville, aptes à rentrer chez eux avec un plâtre de soutien  | Femmes enceintes, patients déjà traités par un analgésique ou un anti-inflammatoire, patients présentant des contre-indications aux anti-inflammatoires  |
| Howell & al. <sup>(24)</sup>    | 80 volontaires sains étudiants à l'université d'état de l'Ohio   | Allergie aux AINS, maladie cardiovasculaire, troubles musculosquelettiques, lésion musculaire récente, prise régulière d'AINS, entraînement physique régulier du haut du corps au cours de l'année |
| Donnelly & al. <sup>(25)</sup>  | 40 volontaires sains, de sexe masculin, âgé de 18 à 30 ans ont été inclus  | Non spécifiés  |
| Santilli & al. <sup>(26)</sup>  | 30 athlètes professionnels suivis au sein de l'institut de médecine du sport de Rome, avec une lésion des tissus mous  | Non spécifiés  |

| Article | Molécules et posologies étudiées | Schéma de l'étude | Moments de recueil des données concernant la douleur | Anatomie étudiée(s) |
|---------|----------------------------------|-------------------|--|---------------------|
|---------|----------------------------------|-------------------|--|---------------------|

|                                 |  |                   |   |                               |
|---------------------------------|--|-------------------|---|-------------------------------|
| Duranceau & al. <sup>(27)</sup> | Kétoprofène 100mg en 3 prises par jour ou un placebo en 3 prises par jour pendant 7 jours  | 2 bras parallèles | J1 ; J3 ; J7  | Cheville                      |
| Van Heest & al. <sup>(14)</sup> | 200 mg d'Ibuprofène, un comprimé de Vicoprofen (contenant 200 mg d'Ibuprofène et 7,5 mg d'hydrocodone) ou un comprimé placebo. Pendant quatre jours, avec 4 prises par jour et la première prise 24h après les lésions créées.                     | 3 bras parallèles | 24h, 48h, 72h, 96h et 120 après les lésions créées          | Muscles de la jambe dominante |
| Hutson & al. <sup>(15)</sup>    | 2400 mg d'Ibuprofène en 3 prises par jour, 1800 mg d'Ibuprofène en 3 prises par jour, et des comprimés placebo, pendant 14 jours.  | 3 bras parallèles | Une fois par jour, tous les jours pendant 7 jours           | Ligaments du genou            |
| Sloan & al. <sup>(16)</sup>     | Une dose immédiate de 1200 mg d'Ibuprofène, puis une dose quotidienne de 2400 mg/j et un placebo pendant les 48 premières heures puis une dose quotidienne de 2400 mg/j d'Ibuprofène. La durée de traitement est de 7 à 14 jours selon la douleur. | 2 bras parallèles | A 1h, 3h et 4h de la première prise médicamenteuse          | Cheville                      |
| Goswick & al. <sup>(17)</sup>   | Ibuprofène 400 mg, Propoxyphène Hydrochloride 64 mg, et placebo, 2 gélules à prendre toutes les 4 heures, temps que durait la douleur et le suivi dans l'étude (Maximum 10 jours)  | 3 bras parallèles | H0, H1, H2, H3 et H4 après la première prise médicamenteuse | Toutes les articulations      |
| Moran & al. <sup>(18)</sup>     | Diclofénac 50 mg, Ibuprofène 400 mg et placebo, à prendre 3 fois par jour pendant 7 jours  | 3 bras parallèles | J1 ; J3 ; J7  | Cheville                      |

|                                   |  |                   |  |                            |
|-----------------------------------|--|-------------------|--|----------------------------|
| Ekman & al. <sup>(19)</sup> ,     | Deux gélules 200 mg de Célécoxib, 2 fois par jour ; trois comprimés de 800 mg d'Ibuprofène, 3 fois par jour, et le groupe placebo. Chaque patient prend 2 gélules et 3 comprimés pendant 10 jours.                             | 3 bras parallèles | J4, J8 et J11  | Cheville                   |
| Andersson & al. <sup>(20)</sup>   | 800 mg d'Ibuprofène, 3 fois par jour avec bandage régulier classique ; 800 mg d'Ibuprofène, 3 par jour avec bandage à élasticité durable ; placebo avec bandage régulier classique ; placebo avec bandage à élasticité durable | 4 bras parallèles | J0, J7 et J14  | Cheville                   |
| McLatchie & al. <sup>(21)</sup> , | 600 mg d'Ibuprofène quatre fois par jour ; 1200 mg deux fois par jour ; placebo. Les trois groupes prenaient le traitement pendant sept jours  | 3 bras parallèles | Tous les jours pendant 7 jours   | Cheville                   |
| Dupont & al. <sup>(22)</sup>      | Comprimés de 600 mg d'Ibuprofène ou de placebo, à prendre 4 fois par jour pendant 8 jours  | 2 bras parallèles | J1, J4 et J8   | Cheville                   |
| Fredberg & al. <sup>(23)</sup>    | Placebo ou 600 mg d'Ibuprofène, à prendre quatre fois par jour pendant 4 à 6 jours   | 2 bras parallèles | J0 et J4 ou J5 ou J6   | Cheville                   |
| Howell & al. <sup>(24)</sup>      | 400 mg d'Ibuprofène en quatre prises par jour pendant six jours ; 800 mg d'Ibuprofène en quatre prises par jour pendant six jours ; placebos en quatre prises par jour ; pas de traitement                                     | 4 bras parallèles | Trois mesures avant induction, immédiatement après, à J1, J2, J3, J4, J5, J7, J9, J11 et J14 | Muscle fléchisseur du bras |



|                                |  |                      |   |  |
|--------------------------------|--|----------------------|---|--|
| Donnelly & al. <sup>(25)</sup> | Ibuprofène 600 mg ou un placebo avec une première administration 30 minutes avant chacune des deux courses puis toutes les 6h pendant 72h  | 2 bras en cross over | Avant course, après course, H6, H24, H48 et H72 | Groupes musculaires : quadriceps, ischio jambiers, tibiaux antérieur, gastrocnémiens, fessiers |
| Santilli & al. <sup>(26)</sup> | 300 mg d'Ibuprofène en trois prises par jour, 20 mg de Piroxicam en une prise par jour et deux prises de placebo par jour, trois prises de placebo par jour pour une durée maximale de 10 jours, en fonction de la douleur | 3 bras parallèles    | Une fois avant et une fois le traitement fini   | Tissus mous  |

Tableau 1 - Caractéristiques générales des études

## 6.4 Risque de biais après analyse du ROB2

|                                 | D1 | D2 | D3 | D4 | D5 | Overall |
|---------------------------------|----|----|----|----|----|---------|
| Duranceau & al. <sup>(27)</sup> |    |    |    |    |    |         |
| Van Heest & al. <sup>(14)</sup> |    |    |    |    |    |         |
| Hutson & al. <sup>(15)</sup>    |    |    |    |    |    |         |
| Sloan & al. <sup>(16)</sup>     |    |    |    |    |    |         |
| Goswick & al. <sup>(17)</sup>   |    |    |    |    |    |         |
| Moran & al. <sup>(18)</sup>     |    |    |    |    |    |         |
| Ekman & al. <sup>(19)</sup>     |    |    |    |    |    |         |
| Andersson & al. <sup>(20)</sup> |    |    |    |    |    |         |
| McLatchie & al. <sup>(21)</sup> |    |    |    |    |    |         |
| Dupont & al. <sup>(22)</sup>    |    |    |    |    |    |         |
| Fredberg & al. <sup>(23)</sup>  |    |    |    |    |    |         |
| Howell & al. <sup>(24)</sup>    |    |    |    |    |    |         |
| Donnelly & al. <sup>(25)</sup>  |    |    |    |    |    |         |
| Santilli & al. <sup>(26)</sup>  |    |    |    |    |    |         |




|   |               |    |  |
|---|---------------|----|--|
|   |               | D1 | Randomisation process                      |
|  | Low risk      | D2 | Deviations from the intended interventions |
|  | Some concerns | D3 | Missing outcome data                       |
|  | High risk     | D4 | Measurement of the outcome                 |
|   |               | D5 | Selection of the reported result           |

Tableau 2 - Analyse des articles au RoB 2

## 6.5 Forest Plot

### 6.5.1 Analyse de la douleur au bout de 24h de l'introduction du traitement par Ibuprofène

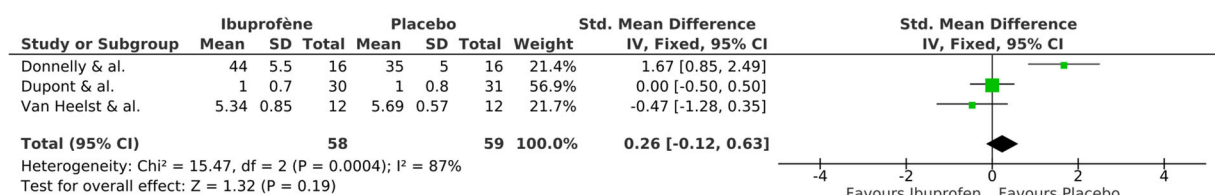


Figure 3 - Forest plot à 24 heures

### 6.5.2 Analyse de la douleur au bout de 48h de l'introduction du traitement par Ibuprofène

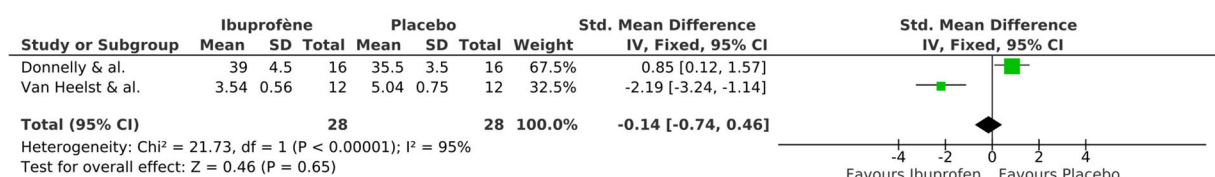


Figure 4 - Forest plot à 48 heures

### 6.5.3 Analyse de la douleur au bout de 72h de l'introduction du traitement par Ibuprofène

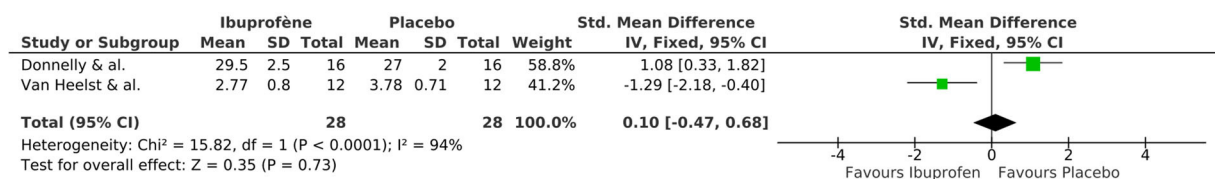


Figure 5 - Forest plot à 72 heures

### 6.5.4 Analyse de la douleur au bout de 4 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène

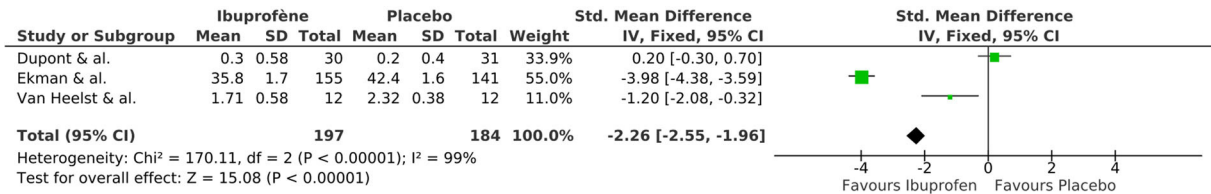


Figure 6 - Forest plot à 4 jours

### 6.5.5 Analyse de la douleur au bout de 7 à 8 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène

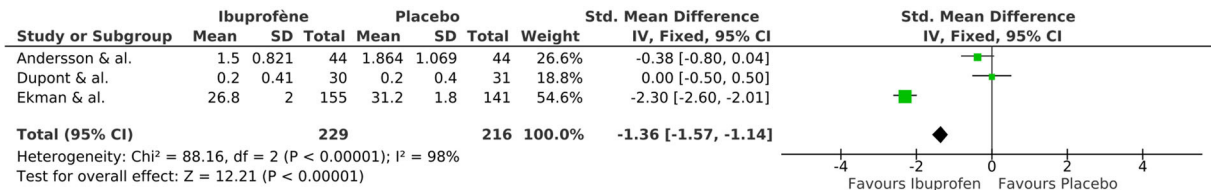


Figure 7 - Forest plot à 7 à 8 jours

### 6.5.6 Analyse de la douleur au bout de 11 à 14 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène

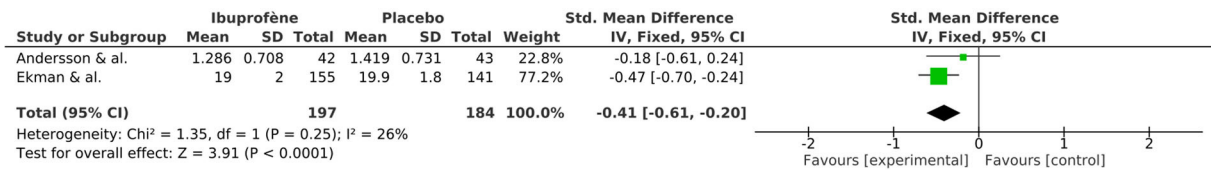


Figure 8 - Forest plot à 11 à 14 jours

## 7 Bibliographie

1. Hatzfeld N. L'émergence des troubles musculo-squelettiques (1982-1996): Sensibilités de terrain, définitions d'experts et débats scientifiques. *histoiremesure*. 15 juin 2006;XXI(1):111-40.
2. Letrilliart L, Supper I, Schuers M, Darmon D, Boulet P, Favre M, et al. ECOGEN : étude des Éléments de la CONsultation en médecine GENérale. 25.
3. Rainsford KD. Ibuprofen: from invention to an OTC therapeutic mainstay. *International Journal of Clinical Practice*. 2013;67(s178):9-20.
4. Carbone C, Rende P, Comberiat P, Carnovale D, Mammì M, De Sarro G. The safety of ketoprofen in different ages. *J Pharmacol Pharmacother*. déc 2013;4(Suppl1):S99-103.
5. Bousageon R. Le raisonnement thérapeutique dans la démarche EBM. *EXE*. 1 nov 2020;31(167):406-16.
6. Livre blanc - GT méthodologie [Internet]. Disponible sur: <https://sfpt-fr.org/livreblancmethodo/index.html>
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 3 mai 2008;336(7651):995-8.
8. Bousageon R, Blanchard C. Project rebuild the evidence base (REB): A method to interpret randomised clinical trials and their meta-analysis to present solid benefit-risk assessments to patients. *Thérapie*. 2023 Jul-Aug;78(4):353-365.
9. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinésithérapie, la Revue*. 1 janv 2015;15(157):39-44.
10. Busse JW, Sadeghirad B, Oparin Y, Chen E, Goshua A, May C, et al. Management of Acute Pain From Non-Low Back, Musculoskeletal Injuries: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Trials. *Ann Intern Med*. 3 nov 2020;173(9):730-8.
11. Ellis R, Hing W. Iliotibial band friction syndrome-A systematic review. *Manual Therapy*. août 2007;200-8.
12. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I et al. Revised Cochrane risk-of-bias tool for randomized trials (RoB 2). 22 August 2019 *BMJ* 2019; 366: 14898.
13. Dmitrienko A, D'Agostino RB. Multiplicity considerations in clinical trials. *N Engl J Med* 2018; 378:2115-2122.
14. VanHeest, J.L, J. Stoppani. Effects of ibuprofen and Vicoprofen (R) on physical performance after exercise-induced muscle damage. *Journal of Sport Rehabilitation* 11.3 (2002) :224-234.
15. Hutson MA. A double-blind study comparing ibuprofen 1800 mg or 2400 mg daily and placebo in sports injuries. *J Int Med Res*. 1986;14(3):142-7.
16. Sloan JP, Hain R. Benefits of early anti-inflammatory medication following acute ankle injury. *Injury*. mars 1989;20(2):81-3.
17. Goswick Jr CB. Ibuprofen versus propoxyphene hydrochloride and placebo in acute musculoskeletal trauma. *Current therapeutic research - clinical and experimental*, 1983, 34(4 II), 685-692.
18. Morán M. Double-blind comparison of diclofenac potassium, ibuprofen and placebo in the treatment of ankle sprains. *J Int Med Res*. 1991;19(2):121-30.

19. Ekman EF, Fiechtner JJ. Efficacy of celecoxib versus ibuprofen in the treatment of acute pain: a multicenter, double-blind, randomized controlled trial in acute ankle sprain. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. août 2002;31(8):445-51.
20. Andersson S, Fredin H. Ibuprofen and compression bandage in the treatment of ankle sprains. *Acta Orthop Scand*. avr 1983;54(2):322-5.
21. McLatchie GR, Allister C. Variable schedules of ibuprofen for ankle sprains. *Br J Sports Med*. déc 1985;19(4):203-6.
22. Dupont M, Béliveau P. The efficacy of antiinflammatory medication in the treatment of the acutely sprained ankle. *Am J Sports Med*. 1987;15(1):41-5.
23. Fredberg U, Hansen PA. Ibuprofen in the treatment of acute ankle joint injuries. A double-blind study. *Am J Sports Med*. 1989;17(4):564-6.
24. Howell JN, Conatser RR. The Effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs on Recovery from Exercise-Induced Muscle Injury 2. Ibuprofen. *Journal of Musculoskeletal Pain*. 1 janv 1998;6(4):69-83.
25. Donnelly AE, Maughan RJ. Effects of ibuprofen on exercise-induced muscle soreness and indices of muscle damage. *Br J Sports Med*. sept 1990;24(3):191-5.
26. Santilli G, Tuccimei U. Comparative study with piroxicam and ibuprofen versus placebo in the supportive treatment of minor sports injuries. *J Int Med Res*. 1980;8(4):265-9.
27. Duranceau JA, Lacoste P. Double-blind comparison of ketoprofen and placebo in the treatment of sprains and strains. *Clin Ther*. 1986;8(2):187-95.
28. Ryan R, Hill S. How to GRADE the quality of the evidence. CCCG <http://ccrg.cochrane.org/author-resources>. La Trobe University, Melbourne. Published December 1st 2016. Version 3.0. Approved (S. Hill) December 1st 2016
29. Kaukonen JP, Terveystalo L. A Randomised, Multicentre, Two-arm, Parallel Group, Double-blind, Placebo-controlled, Comparative Efficacy and Safety Clinical Study of Ibuprofen in Patients With Pain Related to Uncomplicated Ankle Injuries. [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov); 2013 mai Report No.: NCT01563289
30. Rahnema N, Rahmani-Nia F. The isolated and combined effects of selected physical activity and ibuprofen on delayed-onset muscle soreness. *J Sports Sci*. août 2005;23(8):843-50.
31. Tanabe P, Thomas R. The effect of standard care, ibuprofen, and music on pain relief and patient satisfaction in adults with musculoskeletal trauma. *Journal of Emergency Nursing*. avr 2001;27(2):124-31.
32. Turturro MA, Frater CR. Cyclobenzaprine with ibuprofen versus ibuprofen alone in acute myofascial strain: A randomized, double-blind clinical trial - *Ann Emerg Med*. 2003;41:818-826
33. Schwellnus MP, Theunissen L. Anti-inflammatory and combined anti-inflammatory/analgesic medication in the early management of iliotibial band friction syndrome. A clinical trial. *S Afr Med J*. 18 mai 1991;79(10):602-6.
34. Hung KKC, Graham CA. Oral paracetamol and/or ibuprofen for treating pain after soft tissue injuries: Single centre double-blind, randomised controlled clinical trial. *PLoS One*. 2018;13(2): e0192043.
35. Xu F-S, Zhang W. Efficacy of luofendeine versus ibuprofen in the treatment of acute ankle sprain. *Chinese journal of new drugs*. 2018;27(17):2033-6.
36. Heinemeier KM, Øhlenschläger TF. Effects of anti-inflammatory (NSAID) treatment on human tendinopathic tissue. *J Appl Physiol (1985)*. 1 nov 2017;123(5):1397-405.

37. Yu H, Luo X. The Healing Effects of Piano Practice-Induced Hand Muscle Injury. Computational and mathematical methods in medicine, 2022, 2022, 1020504.
38. Pattanittum P, Turner T. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for treating lateral elbow pain in adults. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 5. Art. No.: CD003686.
39. Hay EM, Paterson SM. Pragmatic randomised controlled trial of local corticosteroid injection and naproxen for treatment of lateral epicondylitis of elbow in primary care. BMJ. 9 oct 1999;319(7215):964-8.
40. Bodiwala GG. Naproxen Sodium and Ibuprofen in the Treatment of Acute Soft-Tissue Injuries. International Journal of Clinical Practice. 1982;36(7-8):270-5.
41. Hadianfard M, Bazrafshan E, Momeninejad H, Jahani N. Efficacies of Acupuncture and Anti-inflammatory Treatment for Carpal Tunnel Syndrome. Journal of Acupuncture and Meridian Studies. 1 oct 2015;8(5):229-35.
42. Dijkstra B m., Berben S a. a., van Dongen R t. m., Schoonhoven L. Review on pharmacological pain management in trauma patients in (pre-hospital) emergency medicine in the Netherlands. European Journal of Pain. 2014;18(1):3-19.
43. Ogilvie-Harris DJ, Gilbert M. Treatment modalities for soft tissue injuries of the ankle: a critical review. Clin J Sport Med. 1 juill 1995;5(3):175-86.
44. Yin X, Wang X, He C. Comparative efficacy of therapeutics for traumatic musculoskeletal pain in the emergency setting: A network meta-analysis. The American Journal of Emergency Medicine. 1 août 2021;46:424-9.
45. Heinemeier KM, Øhlenschlæger TF, Mikkelsen UR, Sønder F, Schjerling P, Svensson RB, et al. Effects of anti-inflammatory (NSAID) treatment on human tendinopathic tissue. Journal of Applied Physiology. 1 nov 2017;123(5):1397-405.

## 8 Annexes

### 8.1 Construction de la requête

#### 8.1.1 Principe général

La construction des requêtes a été réalisée en respectant les modalités propres à chaque base de données. Quatre notions interviennent dans la construction des requêtes.

La première notion est respectivement l'Ibuprofène et le Kétoprofène. La seconde notion englobe l'ensemble des indications : tendinopathies, entorses, contusions et tous les MeSH terms ou Emtree terms qui s'y réfèrent selon les thésaurus. La dernière notion permet la sélection uniquement des ECR. La notion d'ECR a été ajoutée à l'issue d'itérations afin de majorer le nombre d'occurrences obtenues.

#### 8.1.2 Recherche des MeSH Terms et des synonymes MeSH dans HeTOP

|            |               |                   |                            |
|------------|---------------|-------------------|----------------------------|
| Pathologie | Tendinopathie | Contusion         | Entorse                    |
| MeSH term  | Tendinopathy  | <b>Contusions</b> | <b>Sprains and strains</b> |

|           |  |                                |                     |
|-----------|--|--------------------------------|---------------------|
| Synonymes | Tendinopathies<br>Tendonopathies<br>Tendonopathy | Bruise<br>Bruises<br>Contusion | Strains and sprains |
|-----------|--|--------------------------------|---------------------|

|   |            |  |  |
|---|------------|--|--|
| Traumatisme tendineux                                   | Ecchymose  | Trauma des tissus mous   | Traumatisme  |
| <b>Tendon injuries</b>                                  | Ecchymosis | <b>Soft tissue injuries</b>  | Wounds and injuries  |
| Tendon injury<br>(injuries, tendon)<br>(injury, tendon) | Ecchymoses | Soft tissue injury<br>(injuries, soft tissue)<br>(injury, soft tissue) | Injuries and wounds<br>Injury and wounds<br>Wounds and injury<br>Trauma<br>Traumas<br>(injuries, wounds)<br>(wounds, injury) |

Tableau 3 - Recherche des MeSH Terms et synonymes dans HeTOP

### 8.1.3 Mots clés des requêtes

| Notion      | MeSH Terms | Synonymes MeSH / langage naturel   | Emtree     |
|-------------|------------|--|------------|
| Kétoprofène | Ketoprofen | 2-(3-benzoylphenyl)propionic acid<br>benzoylhydratropic acid   | ketoprofen |
| Ibuprofène  | ibuprofen  | alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid<br>Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- trimethylsilyl ester | ibuprofen  |



|            |  |  |  |
|------------|--|--|--|
| Pathologie | Tendinopathy<br>Contusions<br>Sprains and strains<br>Tendon injuries<br>Ecchymosis<br>Soft tissues injuries<br>Wounds and injuries | Contusion*<br>Bruise*<br>Sprain*<br>Strain*<br>Tendinopat*<br>Tendonopat*<br>Ecchymos*<br>Trauma<br>Traumas<br>Soft tissue injur*<br>Tendon injur*<br>Wounds and injur*<br>Wounds injur* | Tendinitis<br>Contusion<br>Injury<br>Tendon Injury<br>Ecchymosis<br>Soft tissue injury |
| ECR        | Randomized controlled trials as topic  | Randomized controlled trial*   | Randomized controlled trial<br>Randomized controlled trial (topic)                     |

Tableau 4 – Tableau des mots clés

#### 8.1.4 Présentation des bases de données

A l'issue de la scoping review, du fait du nombre limité d'ECR pertinents retrouvés, il est apparu préférable de stabiliser les équations de recherche avec l'objectif d'obtenir pour chaque recherche un nombre d'occurrences maximal.

Le bruit documentaire provenait principalement de deux notions : l'administration sous forme de topiques et les indications englobant la stomatologie et le post-partum. Afin de limiter le silence documentaire qui en résultait, nous avons fait le choix de ne pas inclure dans les équations de critères d'exclusion portant sur la voie d'administration ou l'indication. L'exclusion a été réalisée manuellement à la lecture des titres ou résumés. En effet, l'intégration des critères d'exclusion directement dans les équations de recherche n'excluait pas de façon systématique les ECR avec une administration topique ou une indication inadéquate mais excluait certains articles d'intérêt.

Aucun filtre n'a été utilisé dans les différentes bases de données afin de ne pas exclure des résultats des essais récents en cours d'indexation. Par exemple, le filtre "randomized trial" n'a donc pas été utilisé et la notion d'ECR a été directement intégrée dans les équations de recherche.

Tous les termes ont été insérés en langage du thésaurus (MeSH terms ou Emtree terms) et en langage naturel afin de ne pas exclure des résultats des essais récents en cours d'indexation.

#### **8.1.4.1. PubMed**

PubMed, l'interface qui permet d'accéder à la base de données MEDLINE de la NLM, utilise le thesaurus MeSH. Pour la notion de traitement, les formules chimiques peuvent être insérées dans les équations sur PubMed. Les deux équations finales (Ibuprofène pour l'une, Kétoprofène pour l'autre) ont été construites par assemblage successif des quatre notions suscitées en mots clés.

#### **8.1.4.2. CENTRALE**

La Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) est une collection de sept bases de données indépendantes utilisant le thesaurus MeSH.

Pour la notion de traitement, notons que Centrale ne reconnaît pas les formulations chimiques, raison pour laquelle ces termes n'apparaissent pas dans nos équations.

Par ailleurs, nous n'aurions pas dû avoir besoin d'utiliser la notion d'ECR dans nos équations puisque la Cochrane est censée ne référencer que des ECR. Néanmoins, en ajoutant le filtre ECR (MeSH et langage naturel incluant les Publication Types), nous avons constaté une diminution du nombre de références suggérant la présence d'articles n'étant pas référencés comme ECR. Afin d'avoir une cohérence entre les équations de chaque base de données, nous avons décidé de conserver la notion d'ECR dans nos équations finales.

#### **8.1.4.3. Embase**

La base de données Embase utilise un thesaurus qui lui est propre, les synonymes présents dans les équations sont donc légèrement différents de ceux pour PubMed et Centrale.

De même, Embase ne reconnaît pas les formulations chimiques, raison pour laquelle ces termes n'apparaissent pas dans nos équations.

En théorie, tout article disponible dans Embase est censé avoir été indexé. Donc, théoriquement, il est inutile d'effectuer des recherches en langage naturel dans Embase puisque la recherche via Emtree devrait être exhaustive. Nous avons néanmoins fait le choix de proposer une équation associant les Emtree terms et les termes en langage naturel car cela augmentait considérablement le nombre d'occurrences, suggérant donc l'existence d'articles non indexés dans Embase. Nous avons pris soin de vérifier que tous les lots clés utilisés dataient de 1974, date de création de la base de données, afin de garantir l'exhaustivité de la recherche.

#### **8.1.4.4. ClinicalTrials.gov**

La base de données ClinicalTrials.gov indexe à la fois des protocoles de recherche et des articles publiés. Elle permet donc d'estimer le biais de publication en vérifiant que notre sujet ne comporte pas de protocoles n'ayant pas donné lieu à une publication.

CT.gov n'utilise pas de thesaurus, toutes les recherches sont faites en langage naturel. Les formulations chimiques ne sont pas reconnues par CT.gov. La construction des requêtes étant différente sur CT.gov puisque seul le langage naturel est utilisé, nous obtenons directement le nombre d'occurrences final.

## 8.1.5 Requête dans PubMed

### 8.1.5.1. Notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène

Les équations suivantes ont été utilisées, elles incluent les MeSH Terms, ainsi que leurs synonymes en Title/abstract :

- Pour l'Ibuprofène : (((Ibuprofen[MeSH Terms]) OR (Ibuprofen[Title/Abstract])) OR (Alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid[Title/Abstract])) OR (- Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- trimethylsilyl ester[Title/Abstract])

Cette équation a retrouvé 17.662 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : (((Ketoprofen[MeSH Terms]) OR (Ketoprofen[Title/Abstract])) OR (2-(3-benzoylphenyl)propionic acid[Title/Abstract])) OR (Benzoylhydratropic acid[Title/Abstract])

Cette équation a retrouvé 17.662 occurrences.

### 8.1.5.2. Notion de pathologie

Les équations suivantes ont été utilisées pour mentionner les pathologies étudiées :

- Équation en MeSH Terms : ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms])

Cette équation a retrouvé 1.017.956 occurrences.

- Équation en langage naturel : Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Sprain\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendinopat\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]

Cette équation a retrouvé 1.185.732 occurrences.

- Équation finale : (Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Sprain\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendinopat\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms])

Cette équation a retrouvé 2.031.102 occurrences.

### 8.1.5.3. Notion d'ECR

L'équation suivante a été utilisée, elle inclue le MeSH Terms, ainsi que son synonyme en Title/abstract :

- (Randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (Randomized controlled trial\*)

Cette équation a retrouvé 905 436 occurrences.

### 8.1.5.4. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la première ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : (((Ibuprofen[MeSH Terms]) OR (Ibuprofen[Title/Abstract])) OR (Alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid[Title/Abstract])) OR (- Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- trimethylsilyl ester[Title/Abstract]) AND ((Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendinopat\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms])))

Cette équation a retrouvé 700 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : ((Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendinopat\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms])) AND (((Ketoprofen[MeSH Terms]) OR (Ketoprofen[Title/Abstract])) OR (2-(3-benzoylphenyl)propionic acid[Title/Abstract])) OR (Benzoylhydratropic acid[Title/Abstract]))

Cette équation a retrouvé 140 occurrences.

### 8.1.5.5. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie et d'ECR

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la deuxième ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : ((((((Ibuprofen[MeSH Terms]) OR (Ibuprofen[Title/Abstract])) OR (Alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid[Title/Abstract])) OR (- Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)-trimethylsilyl ester[Title/Abstract])) AND (((Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms]))) AND ((Randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (Randomized controlled trial\*))

Cette équation a retrouvé 119 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : (((Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((Tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (Ecchymosis[MeSH Terms])) OR (Soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (Wounds and injuries[MeSH Terms]))) AND (((Ketoprofen[MeSH Terms]) OR (Ketoprofen[Title/Abstract])) OR (2-(3-benzoylphenyl)propionic acid[Title/Abstract])) OR (Benzoylhydratropic acid[Title/Abstract])) AND ((Randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (Randomized controlled trial\*))

Cette équation a retrouvé 37 occurrences.

## 8.1.6 Requête dans CENTRALE

### 8.1.6.1. Notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène

Les équations suivantes ont été utilisées, elles incluent les MeSH Terms, recherchés via l'onglet « MeSH », ainsi que leurs synonymes en langage naturel, recherché via l'onglet « Search » :

- Pour l'Ibuprofène : MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees OR (Ibuprofen):ti,ab,kw

Cette équation a retrouvé 5641 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees OR (Ketoprofen):ti,ab,kw

Cette équation a retrouvé 1339 occurrences.

### 8.1.6.2. Notion de pathologie

Les équations suivantes ont été utilisées, elles incluent les MeSH Terms, recherchés via l'onglet « MeSH », ainsi que leurs synonymes en langage naturel, recherché via l'onglet « Search » :

- Équation en MeSH Terms : MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees

Cette équation a retrouvé 35.386 occurrences.

- Équation en langage naturel : (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Tendon injur\* OR Ecchymos\* OR Soft tissue injur\* OR Trauma OR Traumas OR Wounds injur\* OR Wounds and injur\*):ti,ab,kw

Cette équation a retrouvé 48.203 occurrences.

- Équation finale : MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Tendon injur\* OR Ecchymos\* OR Soft tissue injur\* OR Trauma OR Traumas OR Wounds injur\* OR Wounds and injur\*):ti,ab,kw

Cette équation a retrouvé 71.989 occurrences.

### 8.1.6.3. Notion d'ECR

L'équation suivante a été utilisée, en incluant les MeSH Terms, recherchés via l'onglet « MeSH », ainsi que leurs synonymes en langage naturel, recherché via l'onglet « Search ». La recherche en langage naturel a été effectuée en « All Text » et non pas en « Title/Abstract/Keywords » pour prendre en compte également les publications types :

- MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials] explode all trees OR (Randomized controlled trial\*)

Cette équation a retrouvé 1.338.521 occurrences.

### 8.1.6.4. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la première ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : (MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees OR (ibuprofen):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor:

[Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Tendon injur\* OR Ecchymos\* OR Soft tissue injur\* OR Trauma OR Traumas OR Wounds injur\* OR Wounds and injur\*):ti,ab,kw)

Cette équation a retrouvé 341 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : (MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees OR (ketoprofen):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Tendon injur\* OR Ecchymos\* OR Soft tissue injur\* OR Trauma OR Traumas OR Wounds injur\* OR Wounds and injur\*):ti,ab,kw)

Cette équation a retrouvé 80 occurrences.

#### **8.1.6.5. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie et d'ECR**

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la deuxième ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : (MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees OR (ibuprofen):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Tendon injur\* OR Ecchymos\* OR Soft tissue injur\* OR Trauma OR Traumas OR Wounds injur\* OR Wounds and injur\*):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials] explode all trees OR (randomized controlled trial\*))

Cette équation a retrouvé 266 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : (MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees OR (ketoprofen):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Tendinopathy] explode all trees OR MeSH descriptor: [Contusions] explode all trees OR MeSH descriptor: [Sprains and Strains] explode all trees OR MeSH descriptor: [Tendon Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Ecchymosis] explode all trees OR MeSH descriptor: [Soft Tissue Injuries] explode all trees OR MeSH descriptor: [Wounds and Injuries] explode all trees OR (contusion\* OR bruise\* OR sprain\* OR strain\* OR tendinopat\* OR tendonopat\* OR tendon injur\* OR ecchymos\* OR soft tissue injur\* OR trauma OR traumas OR wounds injur\* OR wounds and injur\*):ti,ab,kw)

AND (MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees OR MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials] explode all trees OR (randomized controlled trial\*))

Cette équation a retrouvé 65 occurrences.

### **8.1.7 Requête dans Embase**

#### **8.1.7.1. Notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène**

Les équations suivantes ont été utilisées, traduisant les concepts en Emtree term :

- Pour l'Ibuprofène : Ibuprofen/exp

Cette équation a retrouvé 60.438 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : Ketoprofen/exp

Cette équation a retrouvé 15.150 occurrences.

#### **8.1.7.2. Notion de pathologie**

Les équations suivantes ont été utilisées, incluant les Emtree terms et leurs synonymes en langage naturel :

- Équation en Emtree Terms: Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp

Cette équation a retrouvé 2.838.650 occurrences.

- Équation en langage naturel: Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*"

Cette équation a retrouvé 1.745.295 occurrences.

- Équation finale: (Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp) OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*")

Cette équation a retrouvé 4.111.096 occurrences.

#### **8.1.7.3. Notion d'ECR**

L'équation suivante a été utilisée, incluant les Emtree terms et leurs synonymes en langage naturel pour prendre en compte également les publications types :

- 'Randomized controlled trial'/exp OR 'Randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'Randomized controlled trial'

Cette équation a retrouvé 1.102.574 occurrences.

#### **8.1.7.4. Notion de pédiatrie et de chirurgie**

Les équations suivantes ont été utilisées, traduisant les concepts en Emtree term uniquement :



- Pour la notion de pédiatrie : 'Child'/exp

Cette équation a retrouvé 6.162.014 occurrences.

- Pour la notion de chirurgie : 'Surgery'/exp

Cette équation a retrouvé 3.380.368 occurrences.

- Pour l'association des deux notions : 'Child'/exp OR 'Surgery'/exp

Cette équation a retrouvé 6.162.014 occurrences.

#### **8.1.7.5. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie**

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la première ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : (Ibuprofen/exp) AND ((Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp) OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*")) NOT ('Child'/exp OR 'Surgery'/exp)

Cette équation a retrouvé 4.848 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : (Ketoprofen/exp) AND ((Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp) OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*")) NOT ('Child'/exp OR 'Surgery'/exp)

Cette équation a retrouvé 1071 occurrences.

#### **8.1.7.6. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie et d'ECR**

Nous avons utilisé les équations ci-dessous dans la base de données. Le nombre d'occurrences trouvé correspond à la deuxième ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : ((Ibuprofen/exp) AND ((Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp) OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*")) NOT ('Child'/exp OR 'Surgery'/exp)) AND ('Randomized controlled trial'/exp OR 'Randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'Randomized controlled trial')

Cette équation a retrouvé 395 occurrences.

- Pour le Kétoprofène : ((Ketoprofen/exp) AND ((Tendinitis/exp OR Contusion/exp OR Injury/exp OR Tendon injury/exp OR Ecchymosis/exp OR Soft tissue injury/exp) OR (Contusion\* OR Bruise\* OR Sprain\* OR Strain\* OR Tendinopat\* OR Tendonopat\* OR Ecchymos\* OR Trauma OR Traumas OR "Soft tissue injur\*" OR "Tendon injur\*" OR "Wounds and injur\*" OR "Wounds injur\*")) NOT ('Child'/exp OR 'Surgery'/exp)) AND

((('Randomized controlled trial'/exp OR 'Randomized controlled trial (topic)'/exp OR 'Randomized controlled trial'))

Cette équation a retrouvé 83 occurrences.

## **8.1.8 Requête dans ClinicalTrials(dot)gov**

### **8.1.8.1. Notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène**

Les termes suivant ont été introduits dans la rubrique « intervention » en recherche avancée :

- Pour l'Ibuprofène : Ibuprofen OR "Alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid" OR "Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- trimethylsilyl ester"
- Pour le Kétoprofène : Ketoprofen OR "2-(3-benzoylphenyl)propionic acid" OR "Benzoylhydratropic acid"

### **8.1.8.2. Notion de pathologie**

Les termes suivant ont été introduits dans la rubrique « condition », ce qui nous a amené à réaliser huit recherches différentes pour l'Ibuprofène et pour le Kétoprofène, en associant à chaque fois une intervention à une condition :

- Condition n°1 : Tendinopathy OR Tendinopathies OR Tendonopathy OR Tendonopathies
- Condition n°2 : Contusion OR Contusions OR Bruise OR Bruises
- Condition n°3 : Sprain OR Sprains OR Strain OR Strains OR "Strains and sprains"
- Condition n°4 : "Tendon injury" OR "Tendon injuries"
- Condition n°5 : Ecchymosis OR Ecchymoses
- Condition n°6 : "Soft tissue injuries" OR "Soft tissue injury"
- Condition n°7 : "Wounds and injuries" OR "Injuries and wounds" OR "Injury and wounds" OR "Wounds and injury"
- Condition n°8 : Trauma OR Traumas

### **8.1.8.3. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie**

Nous avons recherché pour chaque intervention (Ibuprofène et Kétoprofène), le nombre d'occurrences retrouvé après une association à chacune des huit conditions citées ci-dessus. Le nombre total d'occurrences trouvées correspond à la première ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : La recherche a retrouvé un total de 25 occurrences.
- Pour le Kétoprofène : La recherche a retrouvé un total de 35 occurrences.

### **8.1.8.4. Association des notions d'Ibuprofène et de Kétoprofène à la notion de pathologie et d'ECR**

De même, nous avons recherché pour chaque intervention (Ibuprofène et Kétoprofène), le nombre d'occurrences retrouvé après une association à chacune des huit conditions citées ci-dessus et avons par la suite appliqué le filtre d'ECR à la recherche. Le nombre total d'occurrences trouvées correspond à la deuxième ligne de notre diagramme de flux.

- Pour l'Ibuprofène : La recherche a retrouvé un total de 25 occurrences.
- Pour le Kétoprofène : La recherche a retrouvé un total de 33 occurrences.

## 8.2 Analyse des niveaux de preuve

### 8.2.1 Méthode GRADE

La méthode GRADE<sup>(7)</sup> est une approche systématique et transparente d'analyse de la qualité des résultats d'une méta-analyse. Elle permet d'attribuer un niveau de confiance au résultat obtenu. Évaluer un résultat obtenu via une méta-analyse permet de savoir si ce résultat peut être considéré comme fiable ou non. Elle est considérée comme un moyen de fonder les décisions médicales sur des preuves solides et fiables.

L'analyse par la méthode GRADE<sup>(7)</sup> fonctionne via l'attribution de points et l'attribution d'un score total pour chaque critère de jugement d'une méta-analyse. Cette analyse est résumée dans un tableau intitulé "summary of findings" (SoF).

Dans le cas de notre thèse de recherche, seuls les ECR sont sélectionnés donc chaque critère de jugement part avec un score initial de quatre. Ensuite, pour chacun des cinq critères il est possible de « déclasser » le score du critère de jugement, en lui retirant un ou deux points, selon que le critère soit dit « préoccupant » ou « très préoccupant ». Il n'est pas possible d'obtenir de points en positif.

Les cinq critères d'analyse par la méthode GRADE<sup>(7)</sup> sont les suivants :

- N°1 : Le risque de biais retrouvé après évaluation par l'outil RoB2,
- N°2 : L'incohérence, représentée par le I2 en méta-analyse,
- N°3 : Le caractère direct et cohérent des études incluses en méta-analyse, vis-à-vis du PICOS étudié,
- N°4 : La précision obtenue, représentée par les tailles des échantillons et la largeur de intervalles de confiance,
- N°5 : Les éventuels biais de publication qu'ils soient suspectés ou clairement identifiés.

Après analyse des cinq critères ci-dessus, un score total est obtenu. Ce score total détermine le niveau de preuve pour le CJ analysé. Les niveaux de preuve selon le GRADE sont répartis en quatre catégories :

- « High quality of the evidence », si le score final du critère de jugement est de quatre,
- « Moderate quality of the evidence », si le score final du critère de jugement est de trois,
- « Low quality of the evidence », si le score final du critère de jugement est de deux,
- « Very low quality of the evidence », si le score final du critère de jugement est inférieur ou égal à un.

### 8.2.2 Méthode REB<sup>(8)</sup>

Selon la méthode REB<sup>(8)</sup>, une méta-analyse ne peut être réalisée qu'en incluant les données quantitatives d'ECR concluants.

La méta analyse sera réalisée avec l'outil Revman.

La méthode REB<sup>(8)</sup> prévoit également l'évaluation du niveau de preuve obtenu. Cette analyse n'est pas résumée dans un tableau, comme pour le GRADE, mais doit répondre à un certain nombre de critères. Ces critères vont permettre d'attribuer l'un des quatre niveaux de qualité de la preuve définis par REB.

Les quatre niveaux de preuve définis par REB sont déterminés comme suit.

Pour obtenir un niveau de preuve dit « solide », il faut :

- Au moins deux ECR concluants sur le critère évalué
- Et une absence de biais de publication
- Et une méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable.

La preuve solide prouve l'effet causal d'un médicament avec un très faible risque de réfutation.

Pour obtenir un niveau de preuve dit « probant », il faut :

- Un seul ECR concluant sur le critère évalué suffit,
- Et une absence de biais de publication
- Et une méta-analyse positive sur le critère évalué avec une hétérogénéité négligeable.

Pour obtenir un niveau de preuve dit « en signal », il faut :

- Cas n°1 :
  - Au moins un ECR concluant sur le critère évalué,
  - Et une méta-analyse négative,
  - Ou une méta-analyse non concluante,
  - Ou une méta-analyse positive avec soit une hétérogénéité non négligeable, soit un biais de publication.
- Cas n°2 :
  - Aucun ECR concluant pour le critère de jugement évalué
  - Et une méta-analyse positive avec une hétérogénéité négligeable et absence de biais de publication.

On aura une « absence de preuve » selon REB dans tous les autres cas.

## 8.3 Articles exclus après lecture complète

### 8.3.1 Ibuprofène

Il s'agit de :

- Trois ECR ne remplissaient pas le critère versus placebo car ils comparaient l'Ibuprofène à des thérapies non médicamenteuses ou à une absence totale de thérapie. Ainsi dans l'étude de *Rahnama & al.*<sup>(30)</sup>, le groupe contrôle ne prend aucune thérapie ; dans l'étude *Ellis & al.*<sup>(11)</sup>, les traitements conservateurs tels que les massages et les ultrasons utilisés en tant que groupe contrôle et sont comparés aux AINS, et dans l'étude *Tanabe & al.*<sup>(31)</sup> le groupe dit contrôle ne prend pas de placebo à proprement parler et bénéficie de séances de musicothérapie.
- Trois ECR ou l'effet n'était pas imputable à l'Ibuprofène car ils comparaient l'Ibuprofène associé à une molécule à un placebo. Dans l'étude de *Turturro & al.*<sup>(32)</sup>, l'Ibuprofène était associé à 10 mg de Cyclobenzaparine ; dans l'étude de *Schwellnus & al.*<sup>(33)</sup>, l'Ibuprofène était associé à 500mg de Paracétamol et 20 mg de Codéine ; dans l'étude *Hung & al.*<sup>(34)</sup> une association d'Ibuprofène est de Paracétamol est comparée à chacune des deux molécule prise isolément.
- Deux ECR dont le texte intégral était indisponible, même après sollicitation de la bibliothèque universitaire et après sollicitation des auteurs via ResearchGate. L'étude *Xu F-S & al.*<sup>(35)</sup> n'est pas disponible en version intégrale en anglais ; l'étude *Kaukonen & al.*<sup>(29)</sup> n'a pas pu être obtenue avec un mail à l'auteur principal resté sans réponse.
- Un ECR *Heinemeier & al.*<sup>(36)</sup> concernait es douleurs chroniques, ce qui était n'était pas spécifié dans le résumé.
- Un ECR, *Yu H & al.*<sup>(37)</sup> car il a été retiré des bases de données pour contrefaçon.
- La Cochrane Review, *Pattanittum & al.*<sup>(38)</sup> a également été exclue. Il s'agissait d'une revue de littérature visant à évaluer les avantages et les inconvénients des AINS topiques et oraux dans le traitement des épicondylites. Sur les 15 essais inclus, sept s'intéressaient aux AINS oraux et 2 comparaient des AINS oraux versus placebo. Ces deux articles ont dû être exclus ; le premier, *Labelle & al.* car il s'intéressait du Piroxicam ; le second, *Hay & al.*<sup>(39)</sup> car il s'intéressait à des douleurs chroniques.

### 8.3.2 Kétoprofène

La recherche dans les quatre bases de données à partir des équations de recherche a permis d'identifier un total de 1326 articles. Parmi ces 1326 articles, 218 étaient des ECR. Après lecture des titres, 18 articles ont été retenus. Après lecture des résumés, 2 articles ont été inclus. Un dédoublement automatique par Zotero a exclu un doublon retrouvé à la fois dans PubMed et dans la Cochrane. Après dédoublement, un ECR correspondant au PICOS étudié était donc inclus. Après lecture complète des articles, un article présentant tous les critères d'inclusion et aucun des critères d'exclusion a été inclu.

La recherche dans les bibliographies des essais inclus et de la méta-analyse de *Busse & al.*<sup>(10)</sup> a identifié un seul ECR ; cet article s'est avéré être un doublon de l'article précédemment inclus.

## 8.4 Résumés et analyses détaillés des études

### 8.4.1 Duranceau & al. (27)

#### 8.4.1.1. Introduction

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double insu dont l'objectif est d'évaluer l'effet du Kétoprofène 100 mg per os dans les foulures, entorses et traumatismes des tissus mous versus placebo. Cette étude est monocentrique, elle a été réalisée à l'université de Montréal, au Québec, et a été publiée en 1986 dans le Clinical Therapeutics.

#### 8.4.1.2. Résumé

Pouvaient être inclus des hommes et des femmes âgés de 18 à 65 ans présentant un traumatisme récent, ligamentaire ou musculo-tendineux de stade 2 ou 3 et ayant signé un consentement. Ont été exclus les fractures et entorses dont le stade n'était pas connu.

Au total, 62 patients ont été inclus, 44 hommes et 18 femmes âgés de 18 à 37 ans. Les analyses ont été réalisées sur 60 patients excluant un perdu de vue et un patient avec une infection virale intercurrente.

La durée d'inclusion des patients à l'université de Montréal, où l'étude a été réalisée, n'est pas mentionnée.

Les patients ont été randomisés en deux groupes au moyen d'une table de nombres aléatoires. Deux groupes parallèles ont été formés en double insu : un groupe recevant un comprimé de Kétoprofène 100 mg et un groupe recevant un placebo similaire. Chaque patient inclus recevait 25 comprimés identiques et avait pour consigne d'en prendre trois par jour pendant sept jours consécutifs.

Concernant la comparabilité initiale des groupes, aucune différence significative n'a été relevée entre les deux groupes ni sur la répartition par âge et sexe, ni sur le diagnostic primaire ou le degré du traumatisme, ni sur les données de l'examen clinique à J0 et les résultats des bilans biologiques. Il n'a été retrouvé aucune différence entre les mesures de douleur effectuées à J0 par le médecin et par le patient entre les deux groupes ce qui confirme l'équilibre des groupes de randomisation.

Pour chaque patient, l'étude durait sept jours ainsi répartis :

- Jour 0, jour de la randomisation : examen clinique complet, bilan biologique, mesure des constantes et évaluation de la douleur par le médecin et par le patient ;
- Jour 1 : évaluation de la douleur par le médecin et par le patient ;
- Jour 3 : identique au jour 1 ;
- Jour 7, dernier jour de l'étude : examen clinique complet, bilan biologique, mesure des constantes et évaluation de la douleur par le médecin et par le patient

L'évaluation de la douleur par le médecin était faite au repos, à la palpation et en mouvement : le médecin évaluait la douleur de 0 (nulle) à 4 (maximale).

Le patient évaluait sa douleur sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 0 à 100 mm ; il n'est pas précisé s'il évaluait sa douleur au repos, à la palpation ou en mouvement.

A J1, J3 et J7, le médecin déterminait également un score d'amélioration de la douleur (J1-J0, J3-J0, J7-J0).

Étaient également notifiés aux jours 1, 3 et 7 si le patient avait eu recours à la prise de Paracétamol en sus, à l'application de glace et/ou à une immobilisation du membre ainsi que la survenue d'éventuels effets indésirables.

A l'issue du septième jour, les patients étaient traités selon les protocoles habituels de prise en charge de leur pathologie respective.

Un seul patient du groupe placebo a pris du Paracétamol, le premier jour de l'étude. Le nombre de patients ayant recours à l'application de glace a diminué dans les deux groupes après J1 tandis que le taux d'immobilisation a augmenté. Il est rapporté l'absence de différence significative entre les deux groupes (données numériques présentées).

#### **8.4.1.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal retenu était l'évaluation de la douleur, il s'agit d'un critère composite non-paramétrique. Il n'est pas précisé comment est calculé ce critère composite, les différents critères de jugement principaux n'étant pas hiérarchisés.

Pour chaque patient, étaient calculés les scores « paramétriques » suivants :

- Score TOTAL : somme des scores de douleur obtenus par le médecin à J0 + J1 + J3 + J7 par la somme des trois mesures de douleurs (au repos + à la palpation + en mouvement) de 0 à 4 ;
- Score TPNA : somme des scores de douleur obtenus par le patient à J0 + J1 + J3 + J7 par la somme des trois mesures de douleurs (au repos + à la palpation + en mouvement) selon l'EVA ;
- Score TOPAR : somme des scores d'amélioration de la douleur obtenus à J1 + J3 + J7 par le médecin ;
- Score SPID : somme de la différence d'intensité de la douleur entre le score de douleur obtenu à J0 et le score obtenu à J1 (score J1- score J0), à J3 et à J7 obtenus par le médecin ;
- Score SPAID : somme de la différence d'intensité de la douleur entre le score de douleur obtenu à J0 et le score obtenu à J1 (score J1- score J0), à J3 et à J7 obtenus par le patient.

Ces cinq scores représentent autant de critères de jugement secondaires et sont non hiérarchisés.

#### **8.4.1.4. Analyse statistique :**

Concernant les analyses statistiques, il a été utilisé :

- Pour les données paramétriques (les 5 scores donc CJS), le calcul de la moyenne et de l'écart-type à la moyenne,
- Pour les données non-paramétriques (CJP), le test de Fisher ou le Chi2, les analyses des différences entre les deux bras sont calculées par la variance et la covariance.

Le risque alpha est fixé à 5%, l'inflation du risque alpha n'est pas corrigée au vu de la multitude des critères de jugement.

La puissance de l'étude n'est pas mentionnée dans cet article, et le nombre de sujets nécessaires n'est pas calculé.

Deux patients sur les 62 inclus n'ont pas été randomisés (ce qui correspond à 3,22% de l'effectif), mais cela a été justifié par les auteurs. Les autres patients présentant un



événement indésirable ont tout de même été inclus dans l'analyse statistique, y compris s'ils ne finissaient pas les sept jours de traitement. On accepte donc de considérer qu'il s'agit d'une analyse en intention-de-traiter.

#### **8.4.1.5. Résultats**

Concernant le critère de jugement principal, les résultats sont présentés sur trois courbes (au repos, à la palpation et en mouvement) représentant également les intervalles de confiance de chaque mesure mais aucune valeur numérique n'y figure. On y voit des pentes descendantes avec une abscisse temporelle de 0 à 7 correspondant aux jours passés et une ordonnée de 0 à 3 correspondant à la douleur évaluée par les médecins ou de 0 à 70 correspondant à la douleur évaluée par les patients.

Sur la figure 1 :

- A J3, la douleur au repos évaluée par le médecin était significativement améliorée dans le groupe Kétoprofène par rapport au groupe placebo,
- A J1, J3 et J7, la douleur à la palpation évaluée par le médecin était significativement améliorée dans le groupe Kétoprofène par rapport au groupe placebo,
- A J1 et J3, la douleur au mouvement évaluée par le médecin était significativement améliorée dans le groupe Kétoprofène par rapport au groupe placebo.

Sur la figure 2 :

A J1 et J3, le calcul de l'amélioration de la douleur évaluée par le médecin serait significativement amélioré dans le groupe Kétoprofène par rapport au groupe placebo.

Sur la figure 3 :

La douleur évaluée par les patients à J1 et J3 était significativement améliorée dans le groupe Kétoprofène, par rapport au groupe placebo.

Les critères de jugement secondaires ne sont pas hiérarchisés, ils sont à considérer comme exploratoires et ne constituent pas une preuve tangible.

Les résultats sont présentés dans un diagramme en barres indiquant les intervalles de confiance :

- Sur le score TOTAL à la palpation et en mouvement (pas au repos), le groupe KETOPROFENE a montré une amélioration significative de la douleur après 7 jours de traitement,
- Sur le score SPID au repos, à la palpation et en mouvement, le groupe KETOPROFENE a montré une amélioration significative de la douleur après 7 jours de traitement,
- Sur les scores TOPAR et TPNA, le groupe KETOPROFENE a montré une amélioration significative de la douleur après 7 jours de traitement,
- Le score SPAID n'est pas significatif.

#### **8.4.1.6. Conclusion**

Les auteurs retiennent que la douleur évaluée par les patients à J1 et J3 de traitement était significativement améliorée dans le groupe Kétoprofène, par rapport au groupe placebo.

Cependant, nous émettons de fortes réserves sur la rigueur méthodologique de cet article. Les résultats sont présentés de manière très succincte, sans valeurs numériques claires. Une question complètement non signalée initialement dans le protocole est posée aux patients à J7 par le médecin : "continueriez-vous la prise du traitement ?". Des analyses

ont été réalisées sur le nombre de réponses positives, ce qui laisse des doutes sur un amendement au protocole. De plus, la répétition des critères de jugement, non hiérarchisés sans correction du risque alpha, fixé à 5% implique un haut risque de biais de retrouver un résultat significatif par le fait du hasard.

La puissance de l'étude n'est pas mentionnée, ni même le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Nous n'avons pas non plus d'information sur la durée d'inclusion des patients, ce qui laisse suggérer un biais de population.

L'analyse par la méthode du ROB 2 a montré un risque de biais élevé.

#### **8.4.2 Van Heest & al. (14)**

##### **8.4.2.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double insu, monocentrique contre placebo dont l'objectif est d'évaluer les effets de l'Ibuprofène 200 mg seul et l'Ibuprofène 200 mg associé à l'Hydrocodone 7,5 mg sur des sujets sains moyennement sportifs après induction d'une lésion musculaire en laboratoire. Cette étude monocentrique a été réalisée dans la Sacred Heart University, aux États Unis, et a été publiée en août 2002 dans le [Journal of Sport Rehabilitation](#).

##### **8.4.2.2. Résumé**

Trente-six hommes, volontaires, âgés de 18 à 34 ans, ont été randomisés en 3 groupes, chacun d'entre eux ayant donné son consentement pour la participation à l'étude. Chacun des trois groupes comptait douze individus.

Le tableau 1, reprenant les caractéristiques de chaque groupe de patient, semble montrer des groupes hétérogènes concernant leur taille, poids et masse grasse. Ce tableau n'a pas été commenté par les auteurs.

La durée d'inclusion n'est pas précisée par les auteurs.

La chronologie de l'étude a été telle que résumée ci-après :

- Avant inclusion des sujets, une anamnèse, un examen clinique et un relevé alimentaire de trois jours ont été réalisés : ont été exclus les patients consommant plus de 30% de leur ration calorique quotidienne en protéines, les patients ayant participé à une compétition sportive dans les six mois et les patients ayant réalisé des séances de renforcement musculaire des membres inférieurs au cours de l'année écoulée.
- A J0, soit après inclusion, des mesures étaient réalisées pour chaque patient comme données de base et pour permettre aux sujets de se familiariser avec le process : poids, masse grasse, VO2 max, test d'agilité, auto-évaluation de l'intensité de l'exercice, mesure de CPK.
- A J1, chaque sujet inclus participait à un exercice isométrique sur machine visant à induire une lésion musculaire sur la jambe dominante.
- A J2, une évaluation de la douleur était réalisée par chaque sujet inclus au moyen d'une EVA de 0 à 10 cm après réalisation d'une flexion unique sur la jambe dominante. Les sujets présentant une douleur moyenne à élevée étaient alors randomisés.

- La randomisation a été réalisée en trois bras : un groupe placebo, un groupe Ibuprofène, un groupe Vicoprofen. Il n'est pas précisé dans l'article la manière dont la randomisation a été réalisée.
- De J3 à J6, les patients ont pris le médicament alloué et des mesures ont été réalisées : mesure de VO<sub>2</sub> sur tapis de course, test d'agilité des membres inférieurs, bilan biologique incluant une mesure de CPK. La mesure de la douleur au moyen d'une EVA de 0 à 10 cm a été réalisée 1) après réalisation d'une flexion sur la jambe lésée, 2) et après le test de VO<sub>2</sub>max 3) et après test d'agilité.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative sur les évaluations de la douleur réalisées à J2 entre les trois groupes indiquant la présence de groupes homogènes.

A J3, J4, J5 et J6 soit pendant quatre jours, chaque sujet devait prendre quatre fois par jour soit 200 mg d'Ibuprofène soit un comprimé de Vicoprofen (contenant 200 mg d'Ibuprofène et 7,5 mg d'hydrocodone) soit un comprimé placebo.

Il n'est pas précisé dans l'article si les comprimés étaient similaires ni la manière dont le double insu a été maintenu. Il est uniquement stipulé que, chaque jour, le premier comprimé était administré en présence d'un investigateur puis une bouteille contenant les trois comprimés suivants était remise au patient.

Les patients n'avaient le droit de consommer aucun autre médicament pendant l'étude.

Le protocole de l'étude avait été validé en amont par un comité indépendant.

#### **8.4.2.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement stipulé.

Les mesures sont multiples et non hiérarchisées : la douleur est évaluée trois fois pour chaque patient à chaque visite soit 18 mesures, le taux de CPK est mesuré sur six jours différents pour chaque patient, le test d'agilité est réalisé 12 fois à raison de deux fois par journée ou le patient se rend au laboratoire et la VO<sub>2</sub> est mesurée pour quatre vitesses différents durant six mesures ce qui correspond à 24 valeurs par patient.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels.

#### **8.4.2.4. Analyse statistique :**

Le risque alpha est fixé à 5%. Néanmoins, au vu du nombre de mesures réalisées, il aurait dû être réajusté.

Les auteurs ne mentionnent à aucun moment la puissance de l'étude, et ne calculent pas le nombre de sujets nécessaires.

Concernant les analyses statistiques, les tests suivants ont été énumérés : moyenne et écart à la moyenne, variance et covariance, test de Fisher. Il n'est à aucun moment expliqué quel test est utilisé pour quelle analyse.

Les auteurs ne donnent aucune information sur de potentielles données manquantes et leur gestion. Il est donc impossible de savoir s'il s'agit d'une analyse en intention de traiter ou en per protocole.

#### 8.4.2.5. Résultats

Concernant les résultats, de multiples analyses ont été réalisées sur les différents critères de jugement. Nous nous intéressons uniquement aux résultats présentés sur l'évaluation de la douleur entre les groupes Ibuprofène et placebo.

Les valeurs numériques avec intervalles de confiance sont présentées dans un tableau selon l'EVA de 0 à 10 mesurée 1) après réalisation d'une flexion sur la jambe lésée, 2) et après le test de VO2max et 3) et après test d'agilité à J2, J3, J4, J5 et J6.

Les auteurs semblent avoir analysé uniquement les données entre Vicoprofen et placebo : ils spécifient dans le texte, et nous pouvons le confirmer sur les données, que les scores de douleur selon l'EVA étaient significativement plus bas dans le groupe Vicoprofen par rapport au placebo à J3 et J4 sur deux des trois mesures réalisées.

Les auteurs ne semblent pas avoir analysé les données entre Ibuprofène et placebo. En calculant les intervalles de confiance sur les données disponibles, nous constatons une différence significative dans le groupe Ibuprofène par rapport au groupe placebo à J3 sur les trois mesures réalisées. Cette information n'est pas mentionnée dans le texte de l'article. Nous n'avons pas retrouvé de différence significative sur les autres jours.

#### 8.4.2.6. Conclusion

L'étude a été désignée pour analyser les capacités physiques des sujets lors de la prise du Vicoprofen et, les auteurs se sont principalement intéressés à la question de la performance sportive lors de la cicatrisation d'une lésion musculaire.

Concernant l'Ibuprofène, les auteurs ne concluent pas en faveur ou non d'un effet de ni sur les douleurs ni la cicatrisation d'une lésion musculaire induite. Théoriquement, après les calculs réalisés sur les données disponibles, nous pourrions retenir par un intérêt de cette étude pour notre sujet puisque nous retrouvons une différence significative versus placebo à J3. Néanmoins, le design n'est pas prévu pour.

De plus, nous émettons de forts doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude.

Le protocole de randomisation n'est pas connu. Le maintien du double insu n'est pas certain. Les critères d'inclusion et d'exclusion ne sont pas clairement stipulés. Le flow chart n'est pas publié. Il n'est pas possible de savoir si l'analyse est per protocole ou en intention-de-traiter. Un schéma dans l'article est non concordant aux informations fournies dans le texte. Les critères sont composites, non hiérarchisés, avec une répétition importante des tests. Le risque alpha n'a pas été ajusté. Les analyses statistiques ne sont pas adaptées. L'échantillon analysé, basé sur des volontaires sains implique une très faible précision.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

### 8.4.3 Hutson & al. (15)

#### 8.4.3.1. Introduction

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double insu, dont le but est d'évaluer l'efficacité de l'Ibuprofène à la dose de 1800 ou 2400 mg par jour versus placebo dans le traitement des lésions ligamentaires aiguës du genou uniquement.

Cette étude monocentrique a été réalisée à Nottingham, en Angleterre et a été publiée dans The Journal of International Medical Research, en 1986.

### 8.4.3.2. Résumé

Les patients inclus étaient âgés de 16 à 50 ans, avec un âge moyen de 24 ans et requéraient un traitement pour une lésion ligamentaire aiguë du genou à la suite d'une blessure subie dans les 12 à 120 heures précédentes. 19 patients étaient blessés au niveau du genou droit et 27 au niveau du genou gauche.

Étaient exclus les patients présentant des blessures complexes, notamment une hémarthrose ou une infection.

Aucune information n'est fournie sur la comparabilité initiale des trois groupes.

L'étude a inclus 46 patients, 41 hommes et 5 femmes, recrutés entre novembre 1982 et mars 1984. L'inclusion a eu lieu à Nottingham en Angleterre mais il n'est pas précisé dans quel centre ni comment les patients étaient recrutés.

Les patients inclus ont été randomisés en trois bras parallèles :

- Un premier bras recevant 2400 mg d'Ibuprofène par jour, à raison de 600 mg après le petit déjeuner, 600 mg après le déjeuner et 1200 mg au coucher ;
- Un deuxième bras recevant 1800 mg d'Ibuprofène par jour, à raison de 600 mg après le petit-déjeuner, 600 mg après le déjeuner et 600 mg au coucher ;
- Un troisième bras recevant des comprimés placebo à une fréquence non connue.

Les auteurs qualifient l'étude de double-insu mais il n'y a aucun détail permettant de confirmer que le double insu était présent et maintenu tout au long de l'étude. Aucune information n'est donnée sur l'aspect extérieur du placebo et des comprimés.

Aucune information n'est fournie sur le processus de randomisation ni sur la comparabilité initiale des trois groupes.

Si le soulagement de la douleur était insuffisant, jusqu'à huit comprimés de Paracétamol pouvaient être pris par les patients. Tous les traitements concomitants ont été enregistrés.

La durée de traitement pour tous les patients inclus était de 14 jours et les patients étaient évalués par un examinateur à J0, à J7 et à J14.

Étaient évalués, chacun sur une échelle de 5 points :

- L'épanchement articulaire (il n'est pas précisé comment l'examineur évalue ou mesure l'épanchement articulaire),
- La douleur à l'effort en testant le ligament affecté,
- Une évaluation globale de la sévérité de la douleur.

L'analyse combinée de ces trois premières mesures est présentée dans le tableau 1.

Étaient également évalués par l'examineur à partir d'un outil non spécifié dans l'article :

- La mobilité articulaire en degrés probablement au goniomètre (analyse présentée séparément dans le tableau 2),
- L'aptitude physique (pas d'analyse présentée),
- La régression des symptômes (pas d'analyse présentée).

En parallèle, les patients devaient évaluer quotidiennement, de l'inclusion et pendant toute la première semaine :

- Leur douleur sur une échelle de 0 à 9 points,
- Leur reprise fonctionnelle qui est évaluée par leur capacité à porter du poids,
- Leur ressenti vis-à-vis de leur forme physique,
- Le moment de la journée où la douleur est maximal et le moment où elle est minimale,
- L'intensité de la douleur nocturne,
- Les éventuels effets indésirables rencontrés.

#### **8.4.3.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les mesures sont multiples et non hiérarchisées. En effet, l'examineur enregistre 6 paramètres, à trois reprises sur des jours différents pour chacun des patients soit 18 mesures et les patients réalisaient 6 automesures quotidiennes de J0 à J7 soit 42 mesures.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels.

#### **8.4.3.4. Analyse statistique :**

Concernant les analyses statistiques, l'effet de chacun des traitements a été testé en comparant les différences dans les évaluations pour les différents jours par rapport aux mesures prises lors de l'inclusion, en utilisant le test de Wilcoxon.

Les comparaisons entre les différents traitements ont été analysées par un test de Kruskal-Wallis portant sur les différences entre les valeurs aux jours enregistrés avec les valeurs de base (J0).

Le risque alpha n'est pas précisé par les auteurs, à aucun moment dans l'article. Il en est de même pour la puissance de l'étude et pour le calcul du nombre de sujets nécessaires.

En raison de données incomplètes, 19 patients ont été exclus des analyses à J7 et/ou J14, sans que l'on sache dans quel groupe étaient ces patients et 18 patients, toujours d'un groupe non spécifié, n'ont pas eu de mesures à J14. Un patient sous placebo a été retiré de l'analyse en raison de céphalées et un patient du groupe Ibuprofène 2400 mg a également été retiré en raison d'une déformation du pied.

Au total, les analyses ont été réalisées sur 15 patients dans le bras Ibuprofène 2400 mg, 13 patients dans le bras Ibuprofène 1800 mg et 15 patients dans le bras placebo.

L'analyse est donc en per protocole.

#### **8.4.3.5. Résultats**

De multiples analyses ont été réalisées sur les différents critères de jugement. Nous nous intéressons uniquement aux résultats présentés concernant l'évaluation de la douleur entre les groupes Ibuprofène et placebo.

Aucune information n'est présentée sur l'auto-évaluation quotidienne par les patients de leur douleur de 0 à 9. Parmi les six auto-mesures réalisées par les patients, la seule mesure présentée dans les résultats est leur capacité à porter du poids (significative) : il n'est pas précisé pourquoi les auteurs ont choisi de présenter cette mesure et pas les autres mais

on peut supposer que les autres résultats n'étaient pas significatifs. On suspecte donc un biais de présentation des résultats.

Le tableau 1 présente la mesure de l'épanchement articulaire, de la douleur à l'effort et de l'intensité de la douleur, évalués par l'examineur.

Les examinateurs concluent à la suite de ce tableau à une amélioration de l'état des patients par les trois traitements, sans différence significative entre les trois bras, ce qui pourrait tout à fait correspondre à l'évolution naturelle de la maladie.

Cette donnée est à considérer avec beaucoup de recul car elle mêle trois autres données dont le mode d'évaluation est parfois inconnu et on ne sait pas comment est mesuré l'épanchement articulaire.

Les comprimés de Paracétamol ont été pris dans les trois groupes : par 6 patients sur 13 dans le groupe placebo, par 5 patients sur 15 dans le groupe Ibuprofène 2400 mg et par 2 patients sur 11 dans le groupe Ibuprofène 1800 mg.

Aucun test n'est réalisé pour juger d'une équivalence entre les groupes, ces résultats sont laissés à la libre appréciation du lecteur.

#### **8.4.3.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une amélioration statistiquement significative dans les deux groupes Ibuprofène, quel que soit la dose administrée, à J7 et J14 sur la mobilité articulaire. Les auteurs ne donnent néanmoins aucune donnée chiffrée sur l'évaluation de la douleur, que ce soit à J7 ou 14 par l'évaluateur, ou sur l'auto-évaluation faite par les patients quotidiennement tout au long de la première semaine. On ne peut donc pas confirmer ces résultats.

Au total, nous émettons de forts doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude pour différentes raisons.

Tout d'abord aucune information n'est donnée sur la manière dont la randomisation est faite, ni sur le maintien de l'insu, et à aucun moment, il n'est spécifié que le protocole a été publié et validé en amont de l'étude. Nous ne savons pas non plus où sont recrutés les patients, probablement dans un service d'urgences, mais aucune information n'est donnée à ce sujet.

Aucune information n'est donnée non plus sur les placebos donnés aux patients, tant sur leur aspect que sur la fréquence à laquelle ils sont pris, et l'article mentionne un "examineur" qui relève les données à J7 et J14 mais il n'est nullement spécifié si cet examineur est un professionnel de santé. Les outils de mesure des données ne semblent pas du tout adaptés : il ne s'agit pas d'outils standardisés et il n'est pas précisé comment est mesuré l'épanchement articulaire (échographie, aspect visuel, mesure à la pince ...),

Enfin, le nombre de patients inclus dans les analyses n'est pas clair, l'article ne mentionne pas les mêmes échantillons de patients en fonction des données étudiées.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

### **8.4.4 Sloan & al. <sup>(16)</sup>**

#### **8.4.4.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double insu, monocentrique dont le but est de montrer un bénéfice à administrer précocement de l'Ibuprofène dans les 6h après la

survenue d'une entorse par rapport à une première administration médicamenteuse à 48 heures de la survenue de la lésion.

Cette étude s'est déroulée au service des urgences de l'hôpital universitaire de Nottingham, en Angleterre, et a été publiée dans Injury, en 1989.

#### 8.4.4.2. Résumé

La population étudiée incluait tout patient âgé de 16 à 50 ans après consultation au service des urgences de l'hôpital universitaire de Nottingham, en Angleterre, entre mars et octobre 1986, pour une blessure aiguë à la cheville.

Les patients étaient exclus s'ils avaient des antécédents d'asthme, d'ulcère gastro-intestinal ou d'entorse de cheville itérative.

Le protocole de l'étude avait été validé en amont par le comité d'éthique du CHU et le consentement écrit de chaque patient était obtenu.

Le screening des patients éligibles était réalisé par le binôme de garde au moment où le patient arrivait aux urgences : le binôme était composé par un médecin urgentiste référent de l'étude et par un kinésithérapeute référent de l'étude. La décision d'inclusion était prise par le kinésithérapeute de l'étude et était conditionnée au fait qu'un traitement puisse être administré dans les six heures maximums après survenue de la blessure.

Tous les patients inclus bénéficiaient à leur arrivée aux urgences d'une radiographie de la cheville avec contrainte antérieure afin d'exclure les articulations instables. Puis, chaque patient était examiné par le médecin urgentiste référent pour une évaluation de la gravité de l'entorse et une mesure de l'amplitude de mouvement des deux chevilles (à l'aide d'un goniomètre standardisé). Le médecin urgentiste référent qui examinait les patients n'était pas impliqué dans l'administration des traitements par la suite.

Les patients étaient ensuite randomisés en deux groupes :

- Le groupe de traitement immédiat qui recevait immédiatement une dose de 1200 mg d'Ibuprofène, puis devait prendre une dose quotidienne de 2400 mg à raison de 1200 mg le matin + 600 mg le midi + 600 mg au coucher,
- Le groupe de traitement retardé qui recevait un placebo pendant les 48 premières heures puis devait prendre une dose quotidienne de 2400 mg à raison de 1200 mg le matin + 600 mg le midi + 600 mg au coucher.

Un total de 122 patients a été inclus dans l'étude. Les auteurs parlent d'une comparabilité initiale entre les groupes mais aucune donnée n'est fournie permettant de confirmer l'homogénéité des groupes.

Les auteurs précisent que la présentation du placebo était telle qu'il n'y avait pas de différence visible entre les traitements. Les deux groupes ont reçu des comprimés de Paracétamol 500mg comme analgésie supplémentaire.

Un traitement de fond de 20 minutes de refroidissement, de compression et d'élévation a été administré à tous les patients à l'aide d'un bracelet de cheville refroidit nommé "Cryopac" pour réduire la douleur et accélérer la récupération.

Tous les patients ont reçu les mêmes conseils écrits concernant le repos et l'élévation de la cheville blessée, ainsi que le même support élastique pour poursuivre la compression et aider à stabiliser le complexe ligamentaire.

Chaque patient quittait le service des urgences avec un journal à documenter quotidiennement contenant des questions sur la douleur, une éventuelle réaction au



traitement et leur capacité à porter leur poids. Chaque patient était convoqué sept jours plus tard pour une réévaluation.

Au bout de 7 jours de traitement, les patients étaient revus par un médecin participant à l'étude avec maintien du double insu. L'article ne précise pas combien de médecins et kinésithérapeutes participaient à l'étude et combien examinaient les patients.

A J7, le médecin évaluait la gravité de l'entorse et l'amplitude des mouvements des deux chevilles. Une deuxième radiographie de la cheville blessée a été réalisée et comparée à la radiographie initiale afin de déterminer un indice de gonflement des tissus mous. Le journal de chaque patient était collecté à ce moment.

La majorité des patients sortait de l'étude à J7. Néanmoins, certains continuaient de prendre le traitement jusqu'à J14 et étaient alors convoqués à J14 pour une nouvelle évaluation clinique, sans qu'une radiographie ne soit réalisée. Du fait d'un faible nombre de patients ayant poursuivi jusqu'à J14, aucune analyse n'a finalement été faite sur les données collectées.

#### **8.4.4.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels.

Sont mesurées, de manière non hiérarchisée, la gravité de l'entorse, l'amplitude de mouvement des deux chevilles au goniomètre et l'index de gonflement de la cheville par un médecin à J0 et J7, ainsi que, tous les jours via une auto-évaluation par les patients, la douleur ressentie, une éventuelle réaction au traitement et la capacité à porter du poids.

#### **8.4.4.4. Analyse statistique**

Les différences d'efficacité entre les traitements ont été analysées à l'aide d'un test de Wilcoxon.

Les auteurs ne mentionnent jamais dans leur article le risque alpha, la puissance de l'étude ou encore le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Un total de 122 patients a été inclus dans l'étude, et à J7, 112 patients sont revenus pour la réévaluation clinique, soit 91,8% de la population incluse. Les abandons étaient, selon les auteurs, principalement des patients présentant une blessure jugée moins sévère lors de l'inclusion.

On considère donc qu'il s'agit d'une analyse en per protocole, car l'analyse à J7 est réalisée uniquement sur les 112 patients ayant respecté le protocole et revenus pour le second examen clinique.

#### **8.4.4.5. Résultats**

Nous ne nous intéresserons uniquement à l'auto-évaluation de la douleur par les patients.

En ce qui concerne l'auto-évaluation de la douleur, l'article mentionne de manière très succincte que l'intensité médiane de la douleur dans les deux groupes à partir d'une heure de traitement, différait, le groupe traitement immédiat ressentant moins de douleur.

La différence était selon les auteurs significative au bout de quatre heures et deux fois plus de patients étaient soulagés de moitié à 3h.

Néanmoins, aucune valeur numérique n'est fournie dans l'article permettant de confirmer ces résultats.

Pour notre thèse, seules les données collectées versus placebo, donc lors des 48 premières heures post-inclusion, sont à prendre en compte, les données à J7 ne comparant pas directement l'effet de l'Ibuprofène versus placebo.

#### **8.4.4.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à un bénéfice à prendre 2400 mg d'Ibuprofène précocement dans les 6 heures après la survenue d'une entorse comparativement à 48 heures après la survenue de l'entorse, avec une amélioration significative versus placebo sur le gonflement des tissus mous, le score de gravité de l'entorse à J7 et la sévérité de la douleur.

Cependant, nous émettons des doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude. Le protocole de randomisation n'est pas mentionné, nous pouvons notamment supposer que les patients sont simplement attribués à un groupe en fonction de leur arrivée aux urgences à tour de rôle dans chacun des deux bras.

Il est mentionné que les patients sont inclus aux horaires où un kinésithérapeute référent de l'étude est disponible et de garde, ce qui sous-entend que toutes les plages horaires auxquelles les patients peuvent arriver aux urgences ne sont pas couvertes.

D'autre part, l'article ne précise pas le nombre de médecins et de kinésithérapeutes examinant les patients, cela peut induire un biais vis-à-vis de la subjectivité de l'examineur, d'autant plus que les outils de mesure des médecins ne semblent pas standardisés.

Par ailleurs, il est mentionné dans l'étude que les patients inclus prennent des comprimés de Paracétamol mais aucune donnée n'est disponible sur la prise de Paracétamol pour aucun des deux groupes.

Enfin, un amendement au protocole a eu lieu (analyse des données collectées à J14 non réalisée du fait d'un grand nombre de perdus de vue).

En ce qui concerne les résultats sur l'auto-évaluation de la douleur par les patients, aucune donnée chiffrée n'est disponible. Nous n'avons pas accès non plus aux questions posées aux patients chaque jour de manière exhaustive, ni aux résultats de chaque groupe.

De plus, les résultats sont présentés dans un texte, parlant du ressenti de la douleur des patients à une heure, trois heures et quatre heures après prise de traitement, alors que la douleur est censée être évaluée tous les jours pendant à minima 7 jours. Ceci laisse soupçonner un biais de publication des données important.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

#### **8.4.5 Goswick & al. (17)**

##### **8.4.5.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double insu contre placebo dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité de l'Ibuprofène et du Propoxyphène Hydrochloride dans les lésions aiguës musculosquelettiques.

Le Propoxyphène Hydrochloride est un analgésique opioïde, il était connu en France sous le nom de Diantalvic mais n'est plus commercialisé en Europe depuis 2012.

Cette étude est monocentrique, elle a été réalisée au Texas et a été publiée en 1983 dans le Current Therapeutic Research.

#### 8.4.5.2. Résumé

Étaient considérés pour l'inclusion les patients se présentant dans un centre de santé universitaire au Texas avec une lésion traumatique aiguë parmi entorse, foulure, tendinopathie, bursite, contusion ou fracture quel que soit le mode de survenue de la lésion et nécessitant un traitement médicamenteux antalgique pour une douleur d'intensité modérée à sévère. La durée d'inclusion n'est pas précisée par les auteurs.

Étaient exclus tous les patients présentant une allergie à l'ibuprofène ou à un autre AINS ou à l'aspirine, les femmes enceintes ou allaitantes, les patients avec ATCD d'ulcère gastro-intestinal, de polyarthrite rhumatoïde ou d'arthrose, les patients avec des traitements au long cours pour une autre comorbidité et les patients sous anticoagulation.

Des traitements orthopédiques non médicamenteux adaptés au type de lésion étaient autorisés en parallèle. Aucune information n'est fournie par les auteurs concernant ces traitements, on peut considérer qu'il s'agit d'un biais.

Les patients recevaient une information détaillée concernant l'étude et donnaient leur consentement écrit. Il n'est pas indiqué par les auteurs si un protocole prédéfini avait été validé par une commission indépendante.

Aucune information n'est fournie concernant le protocole de randomisation. Il est bien précisé que les comprimés sont tous d'apparence similaire. Nous acceptons donc le double-insu mais pouvons émettre des doutes concernant la qualité de la randomisation.

Chronologiquement, l'étude se déroulait tel que décrit :

- Anamnèse et examen clinique, première évaluation de la douleur par le *patient* (score à H0),
- Randomisation en trois bras : un groupe Ibuprofène 400 mg, un groupe Propoxyphène Hydrochloride 64 mg, un groupe placebo,
- Distribution du traitement alloué et administration de la dose initiale au sein du centre de santé,
- Chaque heure pendant les 4 premières heures après administration, notation de la douleur par le *patient* (score à H1, H2, H3, H4),
- Prise en autonomie de deux gélules toutes les 4h pendant toute la durée de l'étude,
- Consultation au centre de santé à J2 et J3 pour interrogatoire, examen clinique, recueil d'éventuels effets secondaires et évaluation de l'efficacité du traitement par le *médecin*,
- Consultation au centre de santé à J7 et J10 pour les patients ayant nécessité la poursuite d'un traitement antalgique pendant 7 à 10 jours.

En cas d'analgésie insuffisante, le patient avait la possibilité, tout au long de l'étude, d'appeler le centre de santé pour qu'un traitement antalgique standard lui soit prescrit ; il était alors considéré comme en échec de traitement et sortait de l'étude. Lors des consultations à J2 et J3, le médecin pouvait également exclure les patients s'il jugeait le traitement insuffisant.

La notation par le *patient* se faisait ainsi :

- Chaque heure pendant 4h, intensité de la douleur de 1 à 4 : 1 - absente, 2 - légère, 3 - modérée, 4 - sévère ;

- Chaque heure pendant 4h, amélioration de la douleur de 1 à 5 : 1 - absente, 2 - faible, 3 - 50%, 4 - presque complète, 5 - complète ;
- A l'issue des 4 heures d'observation, évaluation globale de l'efficacité du traitement en 4 catégories : excellente, bonne, moyenne, faible.

Donc, à l'issue de H4, le patient n'avait plus aucune évaluation à réaliser jusqu'à la fin de l'étude ; par la suite, toutes les données sont issues des évaluations par le médecin.

Deux scores paramétriques ont été composés avec les notations des *patients* :

- Score d'amélioration de la douleur (SAD) : score de douleur à H0 – H1 puis H0 – H2 puis H0 – H3 puis H0 - H4 pour chaque patient,
- Somme des scores d'amélioration de la douleur (SSAD) : somme des 4 scores d'amélioration de la douleur pour chaque patient (donc, plus le SSAD est élevé, plus le patient est soulagé).

L'évaluation par le *médecin* ne prenait pas en compte la douleur mais une évaluation globale de l'efficacité du traitement en 5 catégories : excellente, bonne, moyenne, faible, échec de traitement. La notation en « échec de traitement » entraînait la sortie du patient de l'étude.

Un total de 178 patients (dont 132 hommes) a été randomisé soit 59 patients dans le bras ibuprofène, 59 dans le bras Propoxyphène et 60 dans le bras placebo.

L'homogénéité des groupes a été vérifiée concernant les diagnostics (entorse, foulure, tendinopathie, bursite, contusion ou fracture) et le mode de survenue des lésions (pratique sport, chute, coup, AVP, torsion, autre, inconnu). Après analyse des chiffres fournis, nous confirmons l'homogénéité des groupes concernant ces deux paramètres. Néanmoins, les données fournies (maximum, minimum, moyenne) ne permettent pas de conclure à l'homogénéité des groupes concernant l'âge, la taille, le poids, le sexe. La durée moyenne entre la survenue de la lésion douloureuse et l'entrée dans l'étude est fournie pour chacun des trois groupes (86 heures pour le groupe Ibuprofène, 92 heures pour le groupe Propoxyphène et 130 heures pour le groupe placebo).

#### **8.4.5.3. Critères de jugement**

Le critère principal n'est pas clairement énoncé.

Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés entre eux.

Les résultats présentent 4 informations issues des données collectées que nous considérons comme étant les critères de jugement :

- Le SAD sous forme de courbes dans la figure 1,
- Le SSAD sous forme de chiffres dans le texte,
- L'amélioration de la douleur sous forme de courbe dans la figure 2,
- La comparaison entre l'efficacité du traitement évaluée par le médecin à J2 et l'efficacité du traitement évaluée par le patient à H4 sous forme de texte.

#### **8.4.5.4. Analyse statistique**

Le risque alpha n'est pas énoncé par les auteurs, de même que la puissance et le nombre de sujets nécessaires.

Du fait du design de l'étude, les patients pouvaient être exclus à tout moment soit si l'analgésie procurée par le médicament allouée était insuffisante soit si la douleur

devenait nulle ou assez faible pour ne plus nécessiter de traitement antalgique médicamenteux.

Ainsi, ont été exclus avant la consultation à J2, six patients ; lors de la consultation à J2, 59 patients ; à l'issue de la consultation à J2, 58 patients. D'autres patients semblent avoir été perdus de vue à ce stade puisque seuls 41 patients se sont présentés à la consultation à J3.

Les effectifs étant considérés comme trop faibles, les analyses ont finalement été réalisées uniquement sur les données à l'inclusion et lors de la consultation à J2.

On émet donc des réserves quant au respect du protocole puisqu'il semblerait que des amendements au protocole prédéfini aient été faits en cours d'étude.

De plus, il n'est pas dit explicitement (et il n'est pas possible de déduire cette information des données numériques fournies) si les patients exclus ou perdus de vue étaient inclus dans les analyses statistiques. On part donc de l'hypothèse que l'analyse a été réalisée en per protocole ce qui est le plus probable puisque l'étude a été stoppée du fait d'effectifs trop faibles.

Concernant les analyses statistiques, les scores paramétriques SAD et SSAD ont été analysés par la variance et la covariance. Pour les variables non-paramétriques, un test de Chi2 était utilisé.

Étant donné que le design de l'étude impliquait une exclusion progressive de tous les patients, il aurait été cliniquement pertinent d'analyser la durée moyenne pendant laquelle un patient restait dans l'étude, cela n'a pas été fait.

#### **8.4.5.5. Résultats**

Compte tenu des résultats fournis dans cet article, nous ne pouvons-nous intéresser qu'à l'auto-évaluation de la douleur par les patients, au cours des quatre premières heures.

La figure 1 présente les moyennes des scores d'amélioration de la douleur (SAD ; de 0 à 1,0 en ordonnée) à H0, H1, H2, H3 et H4 (temps en abscisse) pour les trois groupes. Aucun intervalle de confiance n'est indiqué sur les courbes.

Selon les auteurs, le score de différence d'intensité de la douleur est significativement diminué dans le groupe Ibuprofène à H2, H3 et H4 par rapport au groupe placebo.

La figure 2 présente l'évaluation du degré de soulagement de la douleur par les patients (en ordonnée) à H0, H1, H2, H3 et H4 (temps en abscisse) pour les trois groupes. Aucun intervalle de confiance n'est indiqué sur les courbes.

Selon les auteurs, le degré moyen de soulagement de la douleur auto-évalué par les patients est significativement diminué dans le groupe Ibuprofène à H2, H3 et H4 par rapport au groupe placebo.

#### **8.4.5.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une amélioration significative de l'amélioration et du soulagement de la douleur à partir de deux heures post-traitement dans le groupe Ibuprofène, par rapport au groupe placebo.

Cependant, nous émettons de forts doutes quant à la rigueur méthodologique de cette étude. En effet, nous n'avons pas de données sur la manière dont la randomisation est

réalisée et l'homogénéité des groupes n'est pas vérifiée. Nous ne savons pas si un protocole prédéfini a été publié en amont et validé par un comité indépendant. Une échelle non standardisée est utilisée pour la mesure de la douleur. Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés. Des amendements au protocole ont lieu au cours de l'étude d'où l'absence de données statistiques après 48h. L'analyse est réalisée en per protocole.

Nous notons également d'autres points d'inquiétude subsidiaires : analyse de données non équivalentes par les patients et les médecins respectivement à H4 versus H48, une étude monocentrique, et la possibilité d'autres traitements non médicamenteux autorisés en parallèle sans information fournie et pas de correction apportée sur les analyses.

De plus, les trois groupes ne sont pas homogènes quant à la durée entre survenue du traumatisme et l'inclusion dans l'étude. La différence entre le groupe placebo et le groupe ibuprofène est de 45h. Les auteurs ne jugent pas cela comme un biais mais nous nous questionnons quant à la portée clinique de cette donnée et son impact sur les résultats obtenus.

Concernant le sujet d'étude de notre thèse, nous pouvons noter que les fractures étaient incluses (14 cas sur 178 dont 5 dans le groupe Ibuprofène et 5 dans le groupe Placebo), or notre PICO ne les inclut pas. Mais, vu la répartition homogène des fractures entre les deux groupes, nous avons tout de même considéré cette étude.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

#### **8.4.6 Moran & al. <sup>(18)</sup>**

##### **8.4.6.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double insu dont l'objectif est de démontrer une efficacité supérieure du Diclofénac comparativement à l'Ibuprofène et au placebo chez les patients présentant une entorse aiguë de la cheville.

Cette étude monocentrique s'est déroulée dans le service de chirurgie orthopédique du centre médical de Naval, situé à Lima au Pérou et a été publiée en 1991 dans The Journal of International Medical Research.

##### **8.4.6.2. Résumé**

Pouvaient être inclus les patients ayant présenté une entorse de cheville dans les 48h précédent l'inclusion avec une inflammation modérée à sévère et/ou une douleur modérée à sévère et/ou une impotence fonctionnelle. Étaient exclus les patients présentant une fracture, un arrachement osseux, une indication chirurgicale ou une contre-indication aux AINS.

Il n'est pas précisé dans l'article ni comment avait lieu le recrutement des patients, ni la durée d'inclusion.

Les auteurs mentionnent sur l'entête de l'article le lieu où s'est déroulé cette étude, sans donner plus de détail à ce propos, en citant le service de chirurgie orthopédique du centre médical de Naval, situé à Lima au Pérou.

Les patients éligibles étaient randomisés de façon aléatoire en trois groupes : le groupe Diclofénac 50 mg, le groupe Ibuprofène 400 mg et le groupe placebo, avec le traitement à

prendre 3 fois par jour pendant 7 jours. L'article ne fournit pas d'informations concernant le processus de randomisation.

Un total de soixante patients a été randomisé : vingt dans le groupe Diclofénac, vingt-et-un dans le groupe Ibuprofène et dix-neuf dans le groupe placebo. L'article fournit sous forme de tableau quelques informations concernant les groupes (âge moyen par groupe, taille moyenne, poids moyen) et conclut à une homogénéité entre les trois groupes ce qui est tout à fait discutable.

Dans les trois bras, chaque patient recevait la consigne de prendre un comprimé trois fois par jour pendant sept jours consécutifs. Ils pouvaient également prendre 500 mg de Paracétamol trois fois par jour si besoin.

L'article précise que les évaluations avaient lieu en double insu mais il n'est pas précisé s'il s'agissait de placebo similaire ni comment le double-insu était maintenu tout au long de l'étude.

Les évaluations avaient lieu à la même heure aux jours 1, 3 et 7.

L'investigateur évaluait à J1, J3 et J7 sur une échelle de 0 à 3 :

- La sensibilité à la palpation,
- La douleur à la mobilisation passive,
- La sévérité de l'atteinte ligamentaire,
- Et l'inflammation en ml par une technique de volumétrie, c'est-à-dire l'épanchement.

A J7, l'examineur évaluait également l'amélioration globale concernant la douleur et l'inflammation sur une échelle de 0 à 3. Il recueillait par ailleurs les éventuels effets indésirables et évaluait la tolérance de façon globale.

Le patient évaluait à J1, J3 et J7 la douleur au repos et la douleur à la mobilisation sur une échelle visuelle analogique (EVA) de 10 cm.

A J7, il était également demandé au patient s'il serait enclin à prendre le même traitement pour une lésion similaire à l'avenir.

#### **8.4.6.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas mentionné.

Les critères sont multiples et non hiérarchisés.

Les résultats s'intéressent à l'ensemble des mesures réalisées sans hiérarchie :

- Volume d'épanchement en ml (un tableau de résultats),
- Sensibilité à la pression (un tableau de résultats),
- Douleur à la mobilisation passive (un tableau de résultats),
- Sévérité de l'atteinte ligamentaire (un tableau de résultats),
- Intensité de la douleur au repos (une courbe),
- Intensité de la douleur à la marche (une courbe),
- Évaluation globale de l'examineur sur l'inflammation (un tableau de résultats),
- Évaluation globale de l'examineur sur la douleur (un tableau de résultats).

#### **8.4.6.4. Analyse statistique**

Pour ce qui est des tests statistiques utilisés, la douleur a été évaluée par analyse de covariance, avec une marge d'erreur expérimentale contrôlée par la méthode de

Bonferroni. Les modifications de sensibilité et de douleur ont quant à elles été évaluées sur la base des tests de classement de Kruskal-Wallis et le test de Wilcoxon a été utilisé pour déterminer l'importance des différences entre les changements dans les groupes de traitements.

A aucun moment dans cette étude, les auteurs mentionnent le risque alpha, la puissance ou le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Il n'est pas précisé de façon explicite comment les perdus-de-vue étaient traités lors des analyses statistiques. On compte un patient perdu de vue à J3 dans le groupe Diclofénac, un perdu de vue dans le groupe Ibuprofène et trois perdus de vue dans le groupe placebo à J7. Pour les trois perdus de vue du groupe placebo, il est précisé qu'ils se sont retirés en raison d'un manque d'efficacité du traitement. Aucune justification n'est fournie pour les deux autres perdus de vue. Il n'est pas précisé comment sont traitées les données manquantes.

Les 5 patients perdus de vue représentent 8,3% de la population initialement incluse.

On considère donc l'analyse en per protocole et on n'accepte pas l'analyse en intention de traiter.

#### **8.4.6.5. Résultats**

Concernant les résultats, nous ne nous intéresserons qu'aux points 5 et 6 susmentionnés qui portent sur l'auto-évaluation de la douleur par les patients en comparant uniquement les groupes Ibuprofène et placebo.

Concernant l'auto-évaluation de la douleur au repos et à la marche par le patient à J1, J3 et J7, les auteurs concluent à un effet significatif du Diclofénac et de l'Ibuprofène comparativement au placebo, le Diclofénac étant supérieur à l'Ibuprofène. Les valeurs et leurs intervalles de confiance ne sont pas fournis donc on ne peut pas confirmer cette information.

Sur ces figures, les auteurs présentent des données à H+1, H+2 et J2 ; or, l'article n'informe a priori pas d'un recueil de données à ces moments-là.

#### **8.4.6.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une supériorité du Diclofénac et de L'Ibuprofène versus placebo dans les entorses aiguës de la cheville, à J1, J3 et J7.

Nous émettons des doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, cette étude s'est basée sur un recrutement monocentrique, dont la durée et les modalités de recrutement ne nous sont pas communiquées, ce qui suggère un important biais d'échantillonnage.

D'autre part, les auteurs ne mentionnent à aucun moment l'existence d'un protocole défini en amont, et validé par un comité externe. Le processus de randomisation n'est pas mentionné, l'homogénéité est incertaine au sujet des groupes initialement formés. Nous ignorons également si les placebos sont appariés aux molécules actives et n'avons pas d'information sur les qualifications de l'examineur réalisant les mesures.



Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés, avec a priori une absence de prise en compte de l'inflation du risque alpha.

Enfin, l'analyse est réalisée en per protocole sans justification suffisante des perdus de vue et il n'y a pas d'intervalles de confiance présentés sur les figures, rendant ces dernières difficilement interprétables.

L'analyse de cette étude avec le ROB 2 a montré un risque de biais important.

#### 8.4.7 Ekman & al. (19)

##### 8.4.7.1. Introduction

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, en double insu, de non-infériorité dont l'objectif est d'étudier l'efficacité et la tolérance du Célécoxib à 400 mg par jour comparativement à l'Ibuprofène à 2400 mg par jour et au placebo chez des patients souffrant d'une entorse de cheville.

Il s'agit d'une étude multicentrique qui s'est déroulée aux États Unis et qui a été publiée en 2002 dans The American Journal Of Orthopedics.

##### 8.4.7.2. Résumé

Les critères d'inclusion comprenaient un diagnostic d'entorse de grade I ou de grade II, avec une douleur modérée à sévère, caractérisée par une EVA supérieure ou égale à 45mm par les patients à la visite de J0.

Les patients âgés de plus de 18 ans étaient éligibles pour participer à cette étude.

L'entorse devait avoir eu lieu dans les 48 heures précédant la première dose de médicament administrée dans l'étude.

Les femmes en âge de procréer devaient utiliser une contraception et avoir un test urinaire de grossesse négatif.

Les patients étaient exclus s'ils avaient un antécédent de blessure homolatérale de la cheville au cours des 6 derniers mois, si l'entorse était bilatérale, si elle était accompagnée d'une blessure homolatérale au niveau du genou, s'il s'agissait d'une entorse de grade III, ou encore si l'entorse avait nécessité un repos au lit, une hospitalisation, une intervention chirurgicale ou un plâtre.

Les patients ne devaient pas non plus avoir pris d'AINS, de traitement analgésique ou d'autres médicaments susceptibles de fausser l'analgésie dans les 24 heures précédant la première visite à J0.

D'autres critères d'exclusions, plus anecdotiques comprenaient un diagnostic antérieur d'arthrose nécessitant un traitement actif, un antécédent de rhumatisme inflammatoire chronique, de maladie gastro-intestinale, rénale ou hépatique active, d'un antécédent d'ulcère dans les 30 derniers jours, d'une hypersensibilité aux inhibiteurs spécifiques de COX-2, aux sulfamides ou autres AINS, une infiltration de corticoïdes ou d'acide hyaluronique intra-articulaire dans les huit dernières semaines et une prise de corticostéroïdes dans les trente derniers jours.

Cette étude a été menée sur 45 sites d'investigation, aux États Unis, entre le 10 octobre 1999 et le 18 avril 2000.

Le protocole de l'étude a été approuvé en amont dans chaque centre d'investigation et les patients ont signé un consentement éclairé avant d'être inclus dans l'étude.

L'étude s'est déroulée selon le schéma suivant :

- J0, consultation d'inclusion et randomisation,
- J4, première visite d'évaluation,
- J8, appel téléphonique d'évaluation,
- J11, seconde visite en présentiel.

Lors de la première visite, à J0, avant toute administration médicamenteuse, les patients sont admis après un examen du médecin.

Le médecin évaluait à ce moment :

- Les antécédents médicaux
- La gravité de la blessure à la cheville sur une échelle de 1 (signes et symptômes très légers) à 5 (signes et symptômes très graves),
- Le ligament talo-fibulaire antérieur avec le test du tiroir antérieur,
- Le ligament calcanéo-fibulaire avec le test d'inclinaison du talus.

Les patients évaluaient à ce moment :

- Leur douleur sur une EVA standardisée allant de 0 à 100mm,
- Le ressenti de leur entorse de cheville en répondant à la question *“Compte tenu de toutes les façons dont votre blessure à la cheville vous affecte, comment allez-vous aujourd'hui ?”* sur une échelle de 1 (aucun symptôme et limitation des activités) à 5 (symptômes très graves intolérables et incapacité à effectuer toutes les activités normales),
- Une évaluation de leur fonction en répondant à la question : *“Comment votre blessure affecte-t-elle votre marche et votre activité normale ?”* sur une échelle de 1 (activité normale) à 5 (activité gravement restreinte et impossible).

Une note de 2 minimum sur les deux auto-évaluations de leur blessure et de leur fonction était requise pour être éligible.

Les patients éligibles ont été randomisés au hasard dans un des 3 groupes de traitement suivant :

- Un bras prenant deux gélules 200 mg de Célécoxib, deux fois par jour, et 3 comprimés placebo par jour.
- Un bras prenant trois comprimés de 800 mg d'Ibuprofène, trois fois par jour, et 2 gélules placebo par jour.
- Un bras prenant deux gélules placebo, deux fois par jour et trois comprimés placebo, trois fois par jour.

Les gélules et comprimés placebo sont appariés aux traitements et il était demandé aux patients de prendre une capsule deux fois par jour et un comprimé trois fois par jour avec les repas.

La première dose de médicament a été prise directement sur site dès que possible après la randomisation et la durée totale de traitement prévue était de 10 jours.

Il a été demandé aux patients de remplir un journal à la fin de chaque journée, en renseignant le nombre de doses de médicament de l'étude pris, les éventuels médicaments concomitants, et leur réponse à la question sur l'évaluation de leur fonction.

A la fin de J8, les patients devaient également évaluer leur douleur sur une EVA et répondre à la question concernant leur évaluation globale de la douleur.

Le journal était à rapporter à chaque visite de suivi.

Pendant la période de traitement, aucun autre médicament analgésique, anticoagulant, corticostéroïdes ou encore le Lithium et la Digoxine n'étaient autorisés. Les patients inclus y ayant recours étaient classés dans la catégorie des échecs thérapeutiques.

Les thérapies concomitantes autorisées comprenaient le protocole RICE, ainsi que d'autres thérapies si elles étaient considérées comme la norme de soins par l'investigateur.

Lors des suivis, à J4, J8, et J11, le médecin a enregistré :

- Une EVA de la douleur par les patients,
- Une réponse à la question sur l'évaluation de la blessure.

Aux jours 4 et 11, lors de l'évaluation globale des blessures à la cheville, le médecin a évalué la récupération sur une échelle de 1 (complètement rétabli) à 5 (aggravation).

Au jour 11, la satisfaction des patients et des médecins vis-à-vis des médicaments a été évaluée avec la question "*Dans quelle mesure êtes-vous disposé à utiliser le même médicament pour une blessure à la cheville ?*". Ils ont répondu sur une échelle allant de 1 (très peu disposé) à 10 (très disposé).

Dans certains cas, la dernière évaluation n'a pas été réalisée à J11 mais plus tôt, du fait d'un sevrage précoce.

#### **8.4.7.3. Critères de jugement**

Les critères de jugement principaux étaient les évaluations de la douleur par les patients selon l'EVA à J4 ainsi que la réponse des patients à l'évaluation globale de leur entorse au jour 4. Ces deux critères de jugements principaux ne sont pas hiérarchisés entre eux.

Les critères de jugement secondaire incluaient les évaluations de la douleur par les patients selon l'EVA à J8 et J11, ainsi que la réponse des patients à l'évaluation globale de leur entorse à J8 et J11 ; la réponse des patients à leur auto évaluation sur leur fonction au jour 11, l'évaluation globale par le médecin des blessures à la cheville à J4 et J11 ; la réponse à l'évaluation de la satisfaction du médicament des patients et du médecin à J11 ; l'arrêt éventuel du traitement en raison d'un échec thérapeutique.

Ces critères de jugement secondaire ne sont pas hiérarchisés entre eux.

#### **8.4.7.4. Analyse statistique**

Il s'agit d'un essai de non-infériorité du Célécoxib, par rapport à l'Ibuprofène, versus placebo. Pour obtenir une puissance satisfaisante, de 90%, avec des tests bilatéraux et un risque alpha de 5%, il a été calculé qu'un échantillon de 450 patients avec 3 groupes de 150 était nécessaire.

Les limites d'équivalence entre les patients étaient de 15% pour les évaluations globales des patients et de 20mm pour les EVA de la douleur des patients.

Deux tests ont été utilisés pour évaluer les différences de base entre les 3 groupes sur l'âge, le sexe, le site d'investigation et la cause de la blessure : le test Cochran-Mantel-Haenszel (appelé test exact de Fisher) et l'analyse de variance bidirectionnelle (ANOVA).

Le tableau 1, présente les 3 groupes comparables en termes d'âge, de sexe, d'ethnie, de durée moyenne depuis le début de la blessure, du type d'entorse et des modalités thérapeutiques non médicamenteuses utilisées.

On accepte de considérer les groupes comme homogènes.

Les analyses ont été faites en intention de traiter et lorsque des données manquaient dans les analyses d'efficacité, la dernière observation évaluable a été reportée.

Le diagramme de flux représenté dans la figure 1 justifie les données manquantes.

Les cas d'échec du traitement comprenaient des patients ayant abandonné en raison d'un échec du traitement et des patients dont l'utilisation d'un analgésique ou d'un AINS interdit indiquait un échec du traitement à l'étude. Des analyses de sécurité ont été menées à l'aide d'une cohorte en intention de traiter. La tolérance a été évaluée par les événements indésirables et les événements indésirables provoquant le retrait.

Nous ne nous intéresserons pour notre sujet de thèse qu'aux résultats donnés par l'EVA des patients, en comparant l'Ibuprofène au placebo.

Les évaluations de la douleur sur EVA ont été analysées à l'aide d'un modèle de régression logistique. Les co-variables utilisées étaient l'âge, le sexe, l'ethnie, la durée entre le moment de la blessure et la première prise de médicament, l'activité causant la blessure, le site de la blessure, le grade de l'entorse, la gravité de l'entorse et les thérapies utilisées par les patients.

#### **8.4.7.5. Résultats**

L'EVA est donc évaluée lors de la visite initiale, à J4 en tant que critère de jugement principal, et à J8 et J11 en tant que critère de jugement secondaire.

Les résultats sont présentés dans le tableau III.

Les évaluations de la douleur aux jours 4 et 8, ajustées en fonction des co-variables étaient significativement plus faibles dans le groupe Ibuprofène que dans le groupe placebo, avec un  $p$  à 0,011. Au jour 11, les scores de douleur EVA ajustés en fonction des co-variables sont tombés en dessous de 20mm pour tous les groupes de de traitement.

#### **8.4.7.6. Conclusion**

Cette étude conclut que dans la prise en charge d'une entorse aiguë de la cheville, en voulant soulager la douleur et accélérer la récupération, la Célécoxib à 400 mg/j est plus efficace que le placebo et aussi efficace que l'Ibuprofène à 2 400 mg/j.

La méthodologie appliquée dans cette étude semble rigoureuse.

En effet, cette étude a été réalisée avec une grande rigueur méthodologique. Il s'agit d'une étude multicentrique regroupant 45 centres. Un protocole a été rédigé en amont, présenté et approuvé par chacun des centres avant de débiter l'étude. Il n'y a pas eu d'écart au protocole lors de cette étude.

L'étude a été menée en double insu, avec un maintien de l'insu tout au long de l'étude, en utilisant des principes actifs et des placebos appariés.

Nous n'avons pas d'information sur la manière dont la randomisation a été faite mais le tableau 1, montrant des groupes comparables nous fait fortement suggérer une randomisation par stratification. Nous ignorons cependant si la randomisation est centralisée ou propre à chaque centre.

L'analyse a été réalisée en intention de traiter, les données manquantes sont justifiées dans la figure I et intégrées dans l'analyse finale, conformément au protocole.

Le seul point qui peut être souligné concerne le nombre de patients randomisé dans chaque groupe ; les auteurs décrivent un nombre de patients nécessaires pour avoir une puissance de 90% et un risque alpha à 5% de 450 avec 150 patients par groupe. Or dans le tableau III, présentant les résultats des auto-évaluations de l'EVA par les patients, il y a 147 patients dans le groupe Célécoxib, 155 dans la groupe Ibuprofène et 141 dans le groupe placebo. Nous pensons que cette différence d'effectif par groupe est attribuable à la randomisation par stratification.

L'analyse de cette étude avec le ROB 2 a montré un faible biais.

#### **8.4.8 Andersson & al. (20)**

##### **8.4.8.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, dont l'objectif était d'évaluer l'effet d'un traitement par Ibuprofène en association avec un bandage compressif sur l'œdème et la douleur à la suite d'une entorse aiguë de cheville.

Cette étude monocentrique s'est déroulée à l'hôpital de Malmö, en Suède et a été publiée en 1983 dans Acta orthopaedica Scandinavica.

##### **8.4.8.2. Résumé**

Ont été inclus 100 patients, 82 hommes et 18 femmes, ayant consulté aux urgences orthopédiques de l'hôpital de Malmö, en Suède, pour une entorse aiguë de cheville. Pour être éligibles, les patients devaient répondre à quatre critères :

- Présenter des "signes évidents" d'entorse, avec un mécanisme lésionnel, une sensibilité et un œdème typiques,
- Présenter une lésion survenue dans les 24 heures,
- Avoir une radiographie sans anomalie,
- Avoir un âge supérieur à 16 ans.

Les critères d'exclusion ne sont pas mentionnés dans l'article, de même que la durée d'inclusion.

Les patients inclus ont ensuite été randomisés en quatre groupes de 25 selon le schéma suivant :

- 25 patients ont reçu 800 mg d'Ibuprofène, à prendre trois fois par jour, avec un bandage régulier classique,
- 25 patients ont reçu 800 mg d'Ibuprofène, à prendre trois fois par jour, avec un bandage à élasticité durable, de la marque Dauer,
- 25 patients ont reçu un placebo, avec un bandage régulier classique,
- 25 patients ont reçu un placebo, avec un bandage à élasticité durable, de la marque Dauer.

Les auteurs considèrent les bandages à élasticité durable de la marque Dauer comme étant de meilleure qualité sans en donner de justification.

Il n'est pas précisé à quelle fréquence le placebo était administré.

Chaque patient recevait des gélules pour dix jours de traitement.

Trois paramètres ont été évalués : l'œdème au niveau de la cheville, la douleur et la sensibilité à la palpation. Ils étaient évalués lors de la visite initiale aux urgences, à J0, puis lors d'une consultation après 7 jours (J7) puis après 14 jours de traitement (J14). Les mesures étaient toujours effectuées au même moment de la journée.

L'œdème a été évalué par la méthode du déplacement de l'eau en procédant à une immersion du pied dans l'eau et en mesurant le volume d'eau déplacé. Les deux pieds ont été mesurés à J0, J7 et J14. Les auteurs décrivent cette méthode comme précise à 1 ml près.

La douleur a été évaluée au repos, ainsi qu'à la marche, sur une échelle de 5 points : aucune, minime, légère, modérée et sévère.

La sensibilité a été évaluée sur la même échelle de 5 points que la douleur lors de la palpation de trois sites : devant et sous la malléole latérale, sous la malléole médiale et sur la tubérosité du cinquième métatarse.

Enfin, tous les patients avaient reçu 60 comprimés de 500 mg de Paracétamol avec pour instruction de ne les prendre qu'en cas de besoin. Le nombre de comprimés pris était renseigné pour chaque patient.

#### **8.4.8.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement énoncé.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels.

Sont mesurées, de manière non hiérarchisée, le gonflement du pied et de la cheville en ml, la douleur au repos ainsi qu'à la marche et la sensibilité à la palpation de trois sites sur une échelle de 5 points à J0, J7 et J14 soit un total de 18 mesures.

#### **8.4.8.4. Analyse statistique**

Aucun test statistique n'est décrit par les auteurs dans cette étude, la puissance de l'étude, le risque alpha et le calcul du nombre de sujets nécessaires ne sont pas non plus décrits par les auteurs.

Sur les 100 patients randomisés, 9 ne se sont pas présentés à leurs rendez-vous de contrôle et ont été exclus de fait des analyses ; cette étude est donc réalisée en per protocole.

#### **8.4.8.5. Résultats**

Pour notre sujet de thèse, nous nous intéressons uniquement à l'évaluation de la douleur, au repos et à la marche.

Les résultats sont présentés dans le tableau III : il n'est retrouvé aucune différence significative entre les groupes Ibuprofène et placebo concernant la douleur au repos et la douleur à la marche que ce soit à J7 ou J14.

#### **8.4.8.6. Conclusion**

Dans cette étude, les auteurs ne retiennent aucune différence significative entre un traitement par Ibuprofène et par placebo sur l'évaluation de la douleur au repos ou à la marche à J7 et à J14.

Néanmoins, nous émettons de forts doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude. Tout d'abord, les auteurs ne parlent à aucun moment du protocole rédigé en amont et ne mentionnent pas non plus son abrogation par un comité éthique indépendant.

Nous n'avons aucune information sur la manière dont la randomisation a été réalisée. De plus, il semblerait que cette étude n'ait pas été réalisée en double insu. Aucune information n'est donnée sur l'aspect des comprimés placebo, à savoir s'ils sont réellement indissociables des comprimés d'Ibuprofène, ni sur la fréquence à laquelle les patients du groupe placebo prennent ce traitement.

Concernant les méthodes de mesure, à aucun moment il n'est précisé si la douleur est évaluée par le patient ou par l'examineur. De plus, nous n'avons aucune information sur la personne qui palpe les chevilles des patients lorsque la sensibilité est évaluée, on ignore s'il s'agit d'un professionnel de santé et nous pouvons douter de la reproductibilité de ce geste.

L'échelle de 5 points avec laquelle la douleur est évaluée est non standardisée.

Concernant la comparabilité initiale des groupes, nous n'avons pas d'information sur les caractéristiques initiales des différents groupes, hormis l'âge moyen. De plus, les patients ne sont considérés comme éligibles s'ils présentent des "signes évidents d'entorse" sans détailler davantage. De plus, nous n'avons pas connaissance des critères d'exclusion.

Enfin, les auteurs citent une marque de bandage dans leur article, ce qui peut suggérer un conflit d'intérêt. Ils considèrent ce bandage comme plus efficace sans citer de source.

L'analyse des biais par le ROB2 de cette étude confirme un risque de biais élevé.

#### **8.4.9 McLatchie & al. (21),**

##### **8.4.9.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique étude randomisée, en double insu, monocentrique dont l'objectif était d'évaluer les bénéfices à l'utilisation d'un AINS dans les entorses de cheville de grade I et II.

Cette étude a été réalisée au centre hospitalo-universitaire de Glasgow, en Ecosse et a été publiée en 1985 dans le British Journal of Sports Medicine.

##### **8.4.9.2. Résumé**

Étaient éligibles les patients consultant au sein du service des urgences traumatologiques du CHU de Glasgow, en Ecosse, pour une entorse du ligament latéral de cheville de grade I ou de grade II. Les patients devaient être considérés comme sportifs pour être éligible.

Les critères de non-inclusion étaient l'existence d'une instabilité de cheville importante ou d'une inclinaison du talus supérieur à 30 degrés à la radiographie d'effort réalisée aux urgences.

Les critères d'exclusion concernaient les patients dont l'entorse était survenue plus de 72 heures avant la consultation aux urgences, les patients présentant une maladie grave concomitante et les patients avec un antécédent d'allergie à l'Ibuprofène.

Les auteurs ne fournissent pas davantage d'informations sur ce qu'ils considèrent comme un patient sportif, une instabilité importante, une maladie grave ni les modalités de la radiographie d'effort.

Les auteurs ne fournissent aucune information sur la période de recrutement des patients éligibles ce qui pourrait révéler un biais de recrutement.

Concernant les modalités de l'étude, 144 patients ont été inclus puis randomisés au hasard en trois groupes : un groupe recevant 600 mg d'Ibuprofène quatre fois par jour, un groupe recevant 1200 mg deux fois par jour et un groupe recevant un comprimé placebo. Les trois groupes prenaient le traitement pendant sept jours.

Les auteurs parlent d'une étude réalisée en double insu sans donner plus d'informations à ce propos.

Les patients ont été évalués à J0 lors de leur passage aux urgences puis lors d'une première consultation de suivi à l'issue de trois jours de traitement (J3) puis lors d'une seconde consultation de suivi à l'issue de sept jours de traitement (J7).

Tous les patients bénéficiaient d'une radiographie lors de leur passage aux urgences à J0 pour vérifier l'absence de critères de non-inclusion.

A chaque consultation, soit à J0, J3 et J7, l'investigateur évaluait 4 paramètres : la sensibilité au niveau de l'articulation, la sensibilité à la mobilisation active, la sévérité globale de la lésion et l'aptitude fonctionnelle des patients.

Les mesures réalisées par les investigateurs étaient enregistrées sur des échelles d'évaluation descriptives mais aucune précision n'est fournie par les auteurs sur les échelles en question. Aucune information non plus n'est fournie sur les qualifications médicales des investigateurs.

Parallèlement, il était demandé aux patients d'évaluer quotidiennement, dans un journal, le degré de douleur le plus intense et le plus faible, le soulagement de la douleur nocturne et la déficience fonctionnelle sur des échelles d'évaluation. Ces échelles non plus ne sont pas détaillées par les auteurs.

La survenue éventuelle d'effets indésirables était recueillie.

Les auteurs ne font pas mention d'un protocole prédéfini en amont et validé par un comité indépendant. Il n'est pas non plus fait mention du recueil du consentement écrit des patients ; il semblerait d'ailleurs que ce consentement n'ait pas été recueilli puisque des perdus de vue le sont en raison d'un retrait de consentement.

Les auteurs ont pris note des caractéristiques démographiques de la population incluse qui sont présentés dans le tableau I ; on retrouve des groupes initiaux comparables sur le sex-ratio, la capacité initiale des patients à s'entraîner, l'âge et le poids. Le délai moyen d'apparition de l'entorse avant le traitement était légèrement plus court dans le groupe placebo que dans les groupes traités par Ibuprofène. On accepte néanmoins la comparabilité initiale des groupes.

Les hommes représentaient 70% des patients inclus et plus de 80% de la totalité des patients avaient un âge inférieur ou égal à 30 ans. Presque tous les patients n'étaient pas en mesure de s'entraîner au début de l'étude et 3% seulement présentaient un épanchement de la cheville.

En parallèle, les patients étaient autorisés à utiliser glaçage et strapping. Tout au long de l'étude, les groupes étaient décrits comme comparables selon les auteurs, sans qu'aucun chiffre ne nous soit présenté sur l'utilisation des traitements non médicamenteux autorisés. Les auteurs disent seulement que "tous les médicaments étaient pris régulièrement par tous les groupes".



#### **8.4.9.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement stipulé.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels.

Les investigateurs mesurent, de manière non hiérarchisée, à trois reprises sur une échelle descriptive la sensibilité articulaire, la sensibilité aux mouvements musculaires, la gravité globale de l'entorse et la capacité à reprendre l'entraînement des patients et leur progrès globaux soit 15 mesures.

Les patients mesurent, à sept reprises, sur une échelle a priori non standardisée, la douleur la plus intense, la douleur la plus faible, le soulagement nocturne et la capacité fonctionnelle soit 28 mesures.

On totalise donc 43 mesures par patient.

#### **8.4.9.4. Analyse statistique**

A aucun moment, les auteurs définissent la puissance de l'étude, ne donnent le risque de première espèce et ne calculent le nombre de sujets nécessaires.

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide d'un modèle de régression logistique de Mc Cullough car les données générées étaient non paramétriques et ont été traitées comme une série d'histogrammes. Les modèles logistiques ont ensuite été utilisés pour identifier des différences entre les traitements en termes de moyennes.

Les auteurs décrivent l'exclusion de 12 patients pour des raisons non liées aux traitements : huit patients perdus de vue lors des visites de contrôle et quatre patients dont "les parents ne souhaitent pas qu'ils participent à l'étude malgré le fait que les patients étaient en âge de donner leur propre consentement". Ceci explique l'effectif total de 132 patients dans le tableau présentant les données démographiques de base des trois groupes par rapport aux 144 patients inclus.

Nous pouvons donc considérer que l'analyse a été réalisée en per protocole car les 12 patients randomisés représentent 8,3% de l'effectif initial et ont été exclus de l'analyse statistique.

#### **8.4.9.5. Résultats**

Pour notre thèse, la seule mesure intéressante aurait été l'auto-évaluation de la douleur par les patients.

Or, aucune donnée chiffrée n'est renseignée dans la partie résultat, bien qu'il soit mentionné que cette douleur ait été évaluée quotidiennement pendant les 7 jours de traitement et reportée sur le journal de chaque patient. Les auteurs justifient l'absence d'analyse des données concernant la douleur en raison de données manquantes trop conséquentes.

#### **8.4.9.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une supériorité "évidente" de l'Ibuprofène par rapport au placebo, sans préciser sur quels critères (alors qu'ils n'ont pas réalisé d'analyse concernant la douleur) dans le traitement des entorses du ligament latéral de la cheville de grade I et II avec une supériorité du traitement pris quatre fois par jour, par rapport au traitement pris deux fois par jour.

Nous émettons de sérieux doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude et relevons de nombreux biais possibles.

Tout d'abord, concernant la population étudiée, les auteurs mentionnent une population "sportive", sans donner de détail sur ce qu'ils considèrent comme un patient sportif. Nous savons qu'il s'agit d'une étude monocentrique réalisée aux urgences du centre hospitalo-universitaire nommé « Glasgow Royal Infirmary », mais n'avons aucune information sur la durée d'inclusion. Nous ignorons également si l'étude a inclus et confondu la population pédiatrique à la population adulte. Les auteurs parlent de patients ayant retiré leur consentement de l'étude car n'ayant pas d'accord parental.

Les auteurs ne parlent à aucun moment de la validation du protocole d'étude par un comité éthique ni du recueil du consentement écrit des patients à l'inclusion.

Concernant la rigueur méthodologique, il n'est jamais stipulé que le protocole a bien été rédigé et validé en amont de l'étude. Les auteurs parlent d'une randomisation "au hasard" mais ne donnent aucune information sur la manière dont la randomisation est réalisée.

De plus, il n'y a pas de notion de similitude entre les comprimés placebo et les molécules actives, suggérant un biais sur l'insu. La fréquence de prises des différents traitements ne sont pas non plus les mêmes : un groupe prend des comprimés d'Ibuprofène quatre fois par jour, alors qu'un autre en prend deux fois par jour, et nous n'avons pas d'information sur la fréquence de prise des comprimés dans le groupe placebo.

De surcroît, un investigateur examine les patients aux trois visites mais les auteurs ne donnent pas d'information sur les qualifications médicales de cette personne.

On ne peut a priori pas statuer sur la significativité des résultats, quels qu'ils soient, car les auteurs n'ont pas communiqué quant à l'inflation du risque alpha au vu des multiples mesures (43 mesures par patient), la puissance de l'étude ou le nombre de sujets nécessaires par groupe.

On remarque également un biais de communication des résultats : nous n'avons pas accès aux auto-évaluations de la douleur par les patients et nous ignorons le contenu des journaux remplis par les patients.

Concernant les outils de mesure utilisés, à aucun moment les investigateurs ou les patients ne semblent utiliser une échelle standardisée.

Il n'y a pas d'information sur les éventuelles prises médicamenteuses concomitantes ni sur la fréquence d'utilisation des mesures non médicamenteuses autorisées (glaçage et strapping).

Enfin, la rédaction de cet article manque de clarté : les patients sont exclus s'ils présentent une "instabilité flagrante" ou une "maladie grave concomitante" ; ils réalisent en arrivant aux urgences une "radiographie à l'effort". Tous ces termes sont imprécis et sources de biais de confusion.

L'analyse de cette étude par le ROB 2 montre sans surprise un risque de biais élevé.

#### **8.4.10 Dupont & al. (22)**

##### **8.4.10.1. Introduction**

Il s'agit d'une étude en double insu, contre placebo, monocentrique dont l'objectif est de démontrer une supériorité de l'Ibuprofène comparativement au placebo dans le traitement de l'entorse aiguë de cheville.

Cette étude s'est déroulée au centre hospitalo-universitaire de Laval au Québec, et a été publiée en 1987 dans The American Journal of Sports Medicine.

#### **8.4.10.2. Résumé**

Étaient éligibles les patients ayant présenté une entorse dans les 48h et n'ayant pris aucun traitement antalgique depuis sa survenue.

Étaient exclus les patients âgés de moins de 16 ans, les femmes enceintes, les patients avec des antécédents gastriques ou d'intolérance aux AINS, les patients présentant des séquelles d'une entorse antérieure ou une instabilité de cheville du fait de l'entorse actuelle.

Les entorses étaient classées selon leur grade de sévérité et seuls les grades I et II étaient retenus pour l'étude.

67 patients ont ainsi été inclus.

Le recrutement des patients a eu lieu de janvier 1982 à mars 1983 dans le service de médecine du sport du CHU de Laval au Québec.

A l'issue de l'évaluation initiale à J0, les patients devaient prendre soit de l'Ibuprofène 600 mg à raison de quatre prises par jour soit un comprimé placebo à raison de quatre prises par jour.

A J1 et J2, les patients recevaient un traitement complémentaire par glaçage et immobilisation par tapping et dès J3, les patients étaient encouragés à marcher avec ou sans béquille selon l'intensité de la douleur.

A J4 et J8, les évaluations étaient réalisées par le même examinateur médical qui avait réalisé l'évaluation initiale à J0.

La prise du traitement, Ibuprofène ou placebo, prenait fin à J8 mais les patients débutaient alors une rééducation et une évaluation finale était conduite à J28.

Les auteurs ne donnent aucune information concernant l'appariement des traitements mais ils précisent que le double insu a été maintenu tout au long de l'étude sans donner de détail permettant d'en confirmer la rigueur.

Les évaluations à J1, J4 et J8 comprenaient :

- Une évaluation subjective de la douleur par les patients faite à la marche, en sautant et au repos (soit 3 paramètres) mesurée sur une échelle de 0 (absente) à 3 (sévère),
- Une évaluation objective de la douleur via deux mesures : d'abord, la sensibilité à la palpation de l'ensemble des ligaments du complexe ligamentaire de la cheville en faces interne et externe (soit 1 paramètre équivalent au nombre de ligaments douloureux), puis la douleur à la mobilisation passive de la cheville sur quatre mouvements prédéfinis (soit 1 paramètre équivalent au nombre de mouvements douloureux),
- Une évaluation de l'œdème par mesure de la circonférence de la cheville atteinte exprimée en pourcentage de la valeur de référence à J28 (1 paramètre),
- Une évaluation des capacités fonctionnelles estimée par la possibilité de marcher sans aide, avec une canne ou avec deux béquilles (1 paramètre).

Sur les 67 patients inclus à J0, 61 patients ont été inclus dans les analyses : 30 dans le groupe Ibuprofène 600 mg et 31 dans le groupe placebo, avec des comprimés à prendre 4 fois par jour.

A aucun moment, les auteurs ne font mention d'un protocole prédéfini validé en amont par un comité indépendant ni du recueil du consentement écrit des patients.

De même, il n'est jamais stipulé que la constitution des groupes soit réalisée par randomisation aléatoire. Nous pouvons douter qu'il s'agisse bien d'une étude randomisée. Néanmoins, les auteurs ont veillé à constituer des groupes homogènes comme ils montré dans le tableau 1 qui présente les principales caractéristiques des deux groupes (sexe, âge moyen par groupe, taille moyenne, poids moyen). De plus, cet article n'est pas issu de notre revue systématique sur les bases de données mais repêché à la lecture de la méta-analyse de Busse & al.<sup>(10)</sup> qui n'inclut que des essais cliniques randomisés. Nous acceptons donc également son inclusion dans notre analyse.

#### **8.4.10.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement mentionné.

Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés.

Un total de 7 paramètres était relevé à trois reprises soit un total de 21 mesures enregistrées sur l'ensemble de l'étude.

#### **8.4.10.4. Analyse statistique**

Le risque alpha n'est pas mentionné et n'est pas corrigé.

A aucun moment, les auteurs n'évoquent la puissance et calculent le nombre de sujets nécessaires dans cette étude.

Six patients ont été exclus des analyses : trois patients n'avaient suivi convenablement le protocole, un patient a présenté une allergie de contact au tapping, un patient présentait un arrachement osseux et un patient a présenté des effets secondaires imputables au traitement.

Bien que des justifications soient fournies, les perdus de vue exclus des analyses représentent 8,9% de l'échantillon initial.

Il s'agit donc d'une analyse en per protocole.

#### **8.4.10.5. Résultats**

Pour notre sujet de thèse, nous nous intéresserons uniquement aux résultats portant sur la douleur au repos, ici présentés dans le tableau III où figurent la moyenne des scores de 0 à 3 permettant l'évaluation subjective de douleur à J1, J4 et J8.

Il n'est pas retrouvé d'effet significatif sur aucune des dates d'évaluation.

#### **8.4.10.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une absence de supériorité de l'Ibuprofène comparativement au placebo sur la douleur au cours des sept jours suivant la survenue d'une entorse de cheville.

Bien que, de prime abord, nous avons douté de la présence d'une randomisation dans cette étude, nous avons considéré son inclusion car la méthodologie semblait relativement rigoureuse. Nous émettons malheureusement à la lecture approfondie de forts doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude dont l'analyse par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

Tout d'abord, les auteurs ne mentionnent pas de protocole prédéfini en amont. Les auteurs n'informent pas non plus sur le recueil du consentement écrit des patients et la validation du protocole par un comité éthique indépendant.

De même, aucune information n'est donnée sur l'aspect des comprimés placebo, à savoir s'ils sont réellement indissociables des comprimés d'Ibuprofène et les auteurs ne fournissent pas d'information sur la manière dont l'insu a été maintenu tout au long de cette étude.

Concernant les mesures, la douleur est évaluée sur une échelle non standardisée, de 0 à 3, ce qui implique un biais de mesure important.

Les mesures sont nombreuses, non hiérarchisées et le risque alpha n'est pas corrigé.

De plus, il s'agit d'une étude en per protocole avec un biais certain sur les données manquantes.

L'analyse de cet article avec le ROB 2 a montré un risque de biais important.

#### **8.4.11 Fredberg & al. (23)**

##### **8.4.11.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisé en double insu monocentrique, réalisée au service des urgences chirurgicales dans l'hôpital de Viborg, au Danemark dont le but est d'étudier l'effet des anti-inflammatoires sur les lésions aiguës de la cheville. Cette étude a été publiée en 1989 dans The American journal of Sport Medicine.

##### **8.4.11.2. Résumé**

Pouvaient être inclus, les patients d'au moins 15 ans qui consultaient au service des urgences de l'hôpital de Viborg, au Danemark, dans les 24 heures suivant la survenue d'une entorse de cheville et aptes à rentrer chez eux avec un plâtre de soutien.

Les critères d'exclusion comprenaient les femmes enceintes, les patients déjà traités par un analgésique ou un anti-inflammatoire, les patients présentant des contre-indications aux anti-inflammatoires.

Lors de l'inclusion, un interrogatoire était mené, demandant aux patients l'heure de la blessure et la prise éventuelle d'une médication avant l'entrée aux urgences. De plus, la cheville des patients a été mesurée en millimètres à l'aide d'un ruban à mesure en marquant la position du ruban sur le pied à l'encre, de manière à pouvoir répéter exactement la même mesure à la visite de contrôle.

Les patients recevaient un flacon de comprimés contenant soit le placebo, soit de l'ibuprofène 600 mg et il était demandé aux patients de se reposer en maintenant la jambe surélevée afin de diminuer l'inflammation.

Le premier comprimé était pris lors de la visite initiale.

Les auteurs parlent d'un essai clinique randomisé, en double insu. La randomisation a été réalisée par bloc mais les auteurs ne donnent aucune information sur le maintien de l'insu.

Les auteurs ne donnent pas d'information sur l'appariement des comprimés.

La population étudiée était randomisée en 12 blocs de 6 patients. Dans chaque bloc, 3 patients ont pris un placebo et 3 patients prennent 600 mg d'Ibuprofène, quatre fois par jour. La fréquence de prise du placebo n'est pas précisée par les auteurs.

La randomisation a été réalisée par bloc et son efficacité a été vérifiée par des tests du Chi2 et des test t de Fisher. Les patients des groupes Ibuprofène et placebo étaient comparables sur l'âge, le sexe, le temps écoulé entre la blessure et l'admission aux urgences, et les prises éventuelles d'antalgiques en phase aigüe.

La durée de traitement était de 4 à 6 jours, selon le schéma suivant :

- Les patients entrés dans l'étude le mardi étaient contrôlés à J4 le vendredi.
- Les patients entrés dans l'étude le mercredi étaient contrôlés à J6 le lundi.
- Les patients entrés dans l'étude le lundi, jeudi et vendredi étaient contrôlés à J5 soit respectivement le vendredi, lundi et mardi.

Les auteurs disent avoir équilibré les groupes sur la durée de traitement.

Les données ont été enregistrées deux fois pour chaque patient : à l'inclusion et lors de la visite de contrôle à J4, J5 et J6.

Lors de la visite de contrôle, les patients étaient interrogés sur d'éventuels effets indésirables ainsi que les antalgiques pris pendant la durée de l'étude. La mesure de la circonférence de la cheville a été répétée. La prise éventuelle d'antalgiques supplémentaires était notée et constituait, pour les auteurs, une évaluation indirecte de la douleur. On notera qu'il n'y a pas d'évaluation directe de la douleur ni par le patient ni par l'examineur.

Les patients prenant un traitement analgésique supplémentaire ont été remplacés, mais ont été inclus dans l'analyse statistique. Les patients ayant abandonné l'étude ou n'ayant pas respecté les posologies ont été exclus et remplacés par de nouveaux patients.

#### **8.4.11.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement stipulé.

Les critères de jugement primaires et secondaires ne sont jamais mentionnés en tant que tels. Nous relevons deux critères de jugement traités de façon non hiérarchisée : l'inflammation locale et la douleur.

Les auteurs disent vouloir évaluer l'efficacité des anti-inflammatoires sur la douleur et sur l'inflammation dans les entorses aiguës de la cheville mais ne hiérarchisent pas ces critères de jugement.

#### **8.4.11.4. Analyse statistique**

A aucun moment, les auteurs ne mentionnent la puissance recherchée de l'étude, le risque alpha ou encore le calcul du nombre de sujets nécessaires.

L'analyse statistique a été basée sur une analyse des covariantes en supposant une loi normale.

Étaient exclus en cours d'étude et remplacés par de nouveaux patients, les perdus de vue et les patients qui prenaient des antalgiques supplémentaires. La totalité des patients, exclus en cours d'étude ou l'ayant mené à terme, était inclus dans l'analyse statistique.

Sur les 72 patients prévus initialement (12 blocs de 6 patients), 14 patients ont été exclus de l'étude en raison de la prise d'antalgiques supplémentaires et remplacés. L'analyse

statistique concernant la douleur inclut donc 72 patients initiaux plus 14 patients de remplacement soit une analyse réalisée sur 86 patients.

L'analyse est donc réalisée en intention-de-traiter.

#### **8.4.11.5. Résultats**

Pour notre thèse, nous nous intéresserons uniquement aux mesures de la douleur des patients. Pour évaluer la douleur, les auteurs disent s'être basés sur la fréquence, dans les différents groupes, des patients ayant pris des antalgiques supplémentaires. Ce nombre était de l'ordre de 15% dans chaque groupe et n'était pas statistiquement significatif entre les deux groupes selon les auteurs.

Les résultats sont présentés dans le tableau II.

#### **8.4.11.6. Conclusion**

Les auteurs concluent à une absence de différence d'effet de l'Ibuprofène, par rapport à un placebo sur le soulagement de la douleur et sur l'inflammation des blessures aiguës de la cheville. Néanmoins, nous sommes étonnées qu'une étude portant sur l'évaluation de la douleur n'inclut pas de mesure directe de celle-ci par les patients ou par les examinateurs.

Nous émettons de forts doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude.

Tout d'abord, les auteurs ne parlent à aucun moment d'un protocole prédéfini, et ne mentionnent pas non plus son abrogation par un comité éthique indépendant en amont. Les auteurs n'informent pas sur le recueil du consentement écrit des patients mais ils précisent néanmoins avoir respecté le règlement de la seconde déclaration d'Helsinki.

Il s'agit d'une étude monocentrique dont la période d'inclusion est inconnue, ce qui laisse présumer un biais d'inclusion.

Nous n'avons aucune information sur la manière dont l'insu a été maintenu lors de cette étude. De même, aucune information n'est donnée sur l'aspect des comprimés placebo, à savoir s'ils sont réellement indissociables des comprimés d'Ibuprofène, ni sur la fréquence à laquelle les patients du groupe placebo prenaient ce traitement.

En ce qui concerne les méthodes de mesure, nous n'avons aucune information sur la personne qui mesure les chevilles et mène l'étude, on ignore s'il s'agit d'un professionnel de santé et nous pouvons douter de la reproductibilité des mesures de circonférence des chevilles de manière générale.

La douleur est mesurée de manière indirecte et non standardisée.

Enfin, nous remarquons que les auteurs mentionnent la possibilité d'un retour avec une pose de plâtre dans les critères d'inclusion mais cela n'est jamais réévalué. Nous ignorons si un plâtre est réalisé lors de l'admission aux urgences et à quel moment il est éventuellement retiré.

Parmi les points positifs, nous retenons une analyse en intention-de-traiter.

L'analyse des biais par le ROB2 de cette étude a montré un haut niveau de biais.

## 8.4.12 Howell & al. (24)

### 8.4.12.1. Introduction

Il s'agit d'une étude contre placebo dont l'objectif était d'évaluer l'effet de l'Ibuprofène à une posologie de 1600 mg ou de 3200 mg par jour sur la douleur, l'inflammation et la force musculaire après induction d'une lésion musculaire chez des volontaires sains.

Cette étude faisait partie d'un projet de grande ampleur qui a évalué de nombreux AINS selon le même protocole ; la première molécule étudiée était le Flurbiprofène, l'Ibuprofène a été la seconde.

Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée à l'université de l'État de l'Ohio, aux Etats-Unis, qui a été publiée en 1998 dans le Journal of Musculoskeletal Pain.

### 8.4.12.2. Résumé

Des volontaires sains ont été recrutés au sein de la population étudiante de l'Université de l'État de l'Ohio. Un questionnaire permettait d'exclure les sujets présentant une allergie aux AINS, une maladie cardiovasculaire, des troubles musculosquelettiques, une lésion musculaire récente, une prise régulière d'AINS, ou les sujets ayant participé à un entraînement physique régulier du haut du corps au cours de l'année écoulée.

Il était demandé aux participants de ne pas réaliser d'entraînement physique du haut du corps et de ne pas prendre d'aspirine ou d'AINS pendant leur participation à l'étude. La période et la durée d'inclusion ne sont pas mentionnées par les auteurs.

Les participants étaient randomisés en quatre groupes :

- Le groupe « faible dose » soit 400 mg d'Ibuprofène à raison de quatre prises par jour pendant six jours,
- Le groupe « haute dose » soit 800 mg d'Ibuprofène à raison de quatre prises par jour pendant six jours,
- Le groupe placebo,
- Le groupe contrôle qui ne prenait aucun traitement.

L'administration des traitements débutait la veille de l'exercice d'induction dans le but d'augmenter les chances de détecter un effet.

Les comprimés étaient similaires et pour assurer le maintien du double insu les comprimés étaient emballés et annotés par du personnel n'ayant aucune interaction avec les participants. La randomisation n'a pas été levée avant que l'ensemble des participants ait terminé l'étude.

Les participants des trois groupes avec traitement devaient apporter leurs comprimés tous les jours afin de vérifier l'observance.

L'induction de la lésion musculaire se faisait par des exercices répétés de contraction excentrique via le port de charge lourde lors de la flexion de coude. Les exercices de répétition avaient lieu à trois reprises avec une charge correspondant à 90% puis 80% puis 70% de la force isométrique maximale du sujet sur les fléchisseurs du bras. Les sujets devaient réaliser autant de répétitions possibles en gardant un rythme identique.

Trois sujets ont été exclus de l'étude après réalisation des exercices d'induction car la décroissance de force isométrique après exercice suggérait que ces sujets n'avaient pas fourni une intensité suffisante à la création d'une lésion musculaire.



Les mesures ont été réalisées à trois reprises avant l'induction de la lésion puis immédiatement après l'exercice d'induction puis à neuf reprises dans les jours suivants l'induction de la lésion (à J1, J2, J3, J4, J5, J7, J9, J11 et J14) soit un total de 13 mesures.

Les auteurs mesuraient cinq paramètres : la douleur, la raideur, la force musculaire, la circonférence du bras et l'angle au goniomètre au niveau du coude en extension passive. Chacune de ces cinq mesures est réalisée à 13 reprises pour chaque patient soit un total de 65 mesures par patient.

La douleur a été auto-évaluée par les patients à l'aide d'échelles de 5 points.

80 sujets ont été inclus.

Les auteurs indiquent que les groupes étaient homogènes concernant la taille moyenne des sujets, l'âge moyen et le poids moyen. Les auteurs rapportent la présence d'un seul homme dans le groupe « faible dose » ce qui a occasionné des mesures de force isométrique avant exercice d'induction globalement plus basses. Cependant, les auteurs indiquent que dans chaque groupe, la diminution de force de contraction isométrique après exercice d'induction était de l'ordre de 40% et identique dans les quatre groupes.

Nous considérons donc en effet que les groupes étaient homogènes.

#### **8.4.12.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement mentionné.

Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés. On totalise 65 mesures collectées pour chaque patient.

#### **8.4.12.4. Analyse statistique**

Les analyses statistiques prévues par le protocole comprenaient une analyse de covariance et des analyses en sous-groupe avec ajustement sur chaque groupe et sur le temps.

Le risque alpha est fixé à 5%, les auteurs ne réalisent aucune correction de l'inflation du risque alpha.

Les auteurs ne mentionnent pas la puissance de l'étude, ni le calcul du nombre de sujets nécessaires.

Sur l'ensemble de l'étude, trois participants ont manqué la prise d'un comprimé sur la totalité des 26 comprimés à prendre, un participant a manqué la prise de deux comprimés et un autre participant la prise de trois comprimés. Un sujet a dû prendre du Paracétamol au cours de l'étude sur conseil d'un médecin participant à l'investigation en raison de douleurs intenses après induction de la lésion. Un sujet a pris des antibiotiques pour une sinusite et un autre pour une bronchite au cours de l'étude. Les auteurs ne déplorent aucun perdu de vue.

L'ensemble des données concernant ces participants ont été incluses dans les analyses.

Il s'agit donc d'une analyse en intention-de-traiter.

#### **8.4.12.5. Résultats**

Nous nous intéressons uniquement aux mesures et résultats concernant la douleur.

Ces résultats sont présentés sur la figure 2 montrant pour chacune des neuf mesures, les résultats dans les quatre groupes, avec en ordonnée la douleur sur échelle de 0 à 5 et en

abscisse le temps. Les résultats sont présentés sous forme de diagramme, avec les intervalles de confiance, sans réelle donnée chiffrée. Il est compliqué d'interpréter les résultats ainsi présentés mais, effectivement, il semblerait que les intervalles de confiance se superposent de façon systématique.

#### **8.4.12.6. Conclusion**

Les auteurs concluent que les analyses réalisées ne montrent aucun bénéfice concernant la douleur à la prise d'Ibuprofène à la dose de 1800 mg par jour ou à la dose de 3600 mg par jour dans le cas de lésions musculaires induites.

Cette étude semble présenter une bonne rigueur méthodologique.

En effet, le protocole a bien été validé en amont et il s'agit d'un même protocole appliqué à un ensemble d'études portant sur une même classe thérapeutique.

Le protocole de maintien du double insu semble rigoureux. Nous n'avons pas d'informations concernant la méthode de randomisation mais l'assignation secrète semble validée par le soin pris dans l'attribution des traitements. Les auteurs démontrent par la suite que les groupes sont homogènes sur de nombreux paramètres ce qui suggère une randomisation centralisée.

Cependant, les auteurs ne mentionnent à aucun moment la puissance recherchée dans cette étude et aucun calcul du nombre de sujets nécessaire n'est réalisé. Les mesures sont nombreuses et les critères de jugement ne sont pas énoncés, il s'agirait donc de résultats exploratoires. D'autre part, les auteurs utilisent également une échelle de mesure de la douleur non standardisée en cinq points et non pas une EVA.

L'analyse de l'article par l'outil standardisé du ROB2 retrouve un risque de biais moyen « some concerns ».

### **8.4.13 Donnelly & al. (25)**

#### **8.4.13.1. Introduction**

Il s'agit d'une étude clinique randomisée contre placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur induite par un exercice de course chez des volontaires sains non sportifs.

Cette étude monocentrique a été réalisée à la faculté de médecine d'Aberdeen, en Ecosse et a été publiée en 1990 dans le British Journal of Sports Medicine.

#### **8.4.13.2. Résumé**

Quarante volontaires sains, de sexe masculin, âgé de 18 à 30 ans ont été inclus. L'article précise qu'il s'agissait de sujets non sportifs mais les critères d'inclusion, de non-inclusion et d'exclusion ne sont pas mentionnés, de même que la durée et le lieu d'inclusion.

Le protocole avait été validé en amont par un comité éthique.

Chaque participant devait courir à deux reprises pendant 45 minutes sur un tapis de course incliné. Les deux courses étaient espacées de dix semaines. La vitesse du tapis de course était fixée sur la VO2max de chaque sujet et déterminée auparavant. Pendant chaque course, les données suivantes étaient monitorées : ECG, FC et CO2 expiré ; et la consommation d'oxygène totale calculée.

Les participants recevaient chacun de l'ibuprofène 600 mg ou un placebo similaire en cross-over. L'administration du premier comprimé avait lieu 30 minutes avant chacune des deux courses puis toutes les 6h pendant 72h.

Les auteurs indiquent que les groupes étaient similaires concernant l'âge moyen et le poids moyen. Aucune autre information n'est fournie permettant d'établir que les groupes étaient homogènes.

La douleur induite par l'exercice était mesurée par un questionnaire avant chacune des deux courses puis après chaque course à H6, H24, H48 et H72. Les sujets devaient estimer la douleur au repos sur une échelle de 0 à 10 pour cinq groupes musculaires : quadriceps, ischio jambiers, tibial antérieur, gastrocnémiens, fessiers. Les sujets devaient ensuite estimer la douleur après application d'une pression standardisée en trois points sur chacun des cinq groupes musculaires précédents. Sur chaque questionnaire, un total de 20 mesures de la douleur était réalisé par questionnaire.

Des mesures de force lors d'un exercice de contraction isométrique du quadriceps étaient également réalisées avant chacune des deux courses puis après chaque course à H6, H24, H48 et H72. Les auteurs ont également mesuré cinq marqueurs biologiques avant chacune des deux courses et après chaque course à H6, H24, H48 et H72 : CPK, LDH, ASAT, créatinine, urémie.

#### **8.4.13.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas clairement mentionné.

Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés.

Les mesures sont très nombreuses (cinq paramètres biologiques, douleur et force musculaire) et sur la seule douleur, 120 mesures sont réalisées (au repos et à la pression, pour chacune des deux courses à six reprises, sur les cinq sites).

#### **8.4.13.4. Analyse statistique**

Le risque alpha n'est pas cité par les auteurs et ne semble pas avoir été corrigé.

Les auteurs ne calculent à aucun moment le nombre de sujet nécessaire et ne se préoccupent pas non plus de la puissance de leur étude.

Les analyses statistiques sont basées sur des calculs de variance.

Sur les quarante volontaires inclus, six ont été perdus de vue durant la période de dix semaines entre les deux courses : un sujet a présenté une blessure sportive sans lien avec l'étude et cinq ont été absents à la seconde course pour « raison personnelle ».

Deux sujets ont également été écartés par les investigateurs : l'un en raison d'un entraînement physique intense survenu entre les deux courses, l'autre en raison de son absence lors du relevé de données à H6 après la première course.

On compte donc un total de huit perdus de vue sur un échantillon de quarante sujets soit une perte de 20% de l'effectif initial.

L'analyse statistique a été réalisée sur deux groupes de 16 individus. Il s'agit donc d'une analyse en per-protocole.

#### **8.4.13.5. Résultats**

Nous nous intéressons uniquement aux résultats présentés sur la douleur.

Ont été analysées les variations de la somme des 20 mesures de douleur effectuées sur chaque questionnaire : la somme variait donc de 20 à 200. Les auteurs constatent une augmentation après chaque course mais ne retrouvent pas de différence entre les groupes Ibuprofène et placebo que ce soit après la première ou après la seconde course.

Les auteurs ont ensuite analysé séparément chacune des 20 mesures de douleur et ont retrouvé qu'une seule présentait une amélioration significative dans le groupe Ibuprofène. Nous ne retenons pas ce résultat puisqu'il peut être dû au hasard du fait de la multiplicité des mesures.

#### **8.4.13.6. Conclusion**

Les auteurs concluent que l'Ibuprofène à une posologie de 600 mg quatre fois par jour ne permet pas de réduire la douleur induite par un exercice physique chez des volontaires sains. Ils supposent donc que la douleur induite n'est pas secondaire à une inflammation des fibres musculaires.

Nous émettons de très sérieux doutes sur la rigueur méthodologique de cette étude.

Il s'agit d'un recrutement monocentrique dont nous ne connaissons pas les critères d'inclusion et d'exclusion. Aucune information n'est fournie sur la randomisation et nous ne savons pas si le double insu a bien été maintenu tout au long de l'étude même si les auteurs prennent le soin de préciser que les placebos sont similaires. Bien que le protocole ait été validé en amont par un comité externe, nous n'avons aucune information sur les analyses statistiques prévues et le nombre de patients à inclure pour obtenir une puissance suffisante n'est pas calculé, le risque alpha n'est pas mentionné et ne semble pas avoir été corrigé. De plus, les critères de jugement sont multiples, ce qui, dans tous les cas, ne permettrait pas de conclure. Enfin, il s'agit d'une analyse en per-protocole avec un nombre de perdus de vue très élevé.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 confirme un risque de biais élevé.

#### **8.4.14 Santilli & al. (26)**

##### **8.4.14.1. Introduction**

Il s'agit d'un essai clinique randomisée, contre placebo, monocentrique dont l'objectif est d'évaluer l'efficacité du Piroxicam et de l'Ibuprofène associés aux techniques non médicamenteuses habituelles : repos, glaçage, bandage compressif, élévation du membre et ionophorèse.

Cette étude monocentrique s'est déroulée à l'institut de médecine de Rome, en Italie et a été publiée en 1980 dans le Journal of International Medical Research.

##### **8.4.14.2. Résumé**

L'inclusion des patients avait lieu parmi des athlètes professionnels suivis au sein de l'institut de médecine du sport de Rome. Il n'est pas précisé combien de temps l'inclusion a duré. Les patients inclus devaient présenter une lésion des tissus mous. Les auteurs ne donnent pas davantage d'informations concernant le type de lésions considérées comme éligibles. Les critères d'exclusion également ne sont pas mentionnés dans l'article.

Il n'est pas fait mention dans l'article d'un protocole établi en amont et validé par un comité externe ni du recueil du consentement écrit des patients.

Les patients inclus ont été randomisés en trois bras :

- Dix patients dans le bras Ibuprofène, 300 mg à raison de trois prises par jour,
- Dix patients dans le bras Piroxicam, 20 mg à raison d'une prise par jour et placebo deux prises par jour,
- Dix patients dans le bras placebo à raison de trois prises par jour.

Les auteurs précisent que les traitements étaient administrés en double insu mais ils ne donnent aucune précision concernant l'appariement des comprimés. De plus, il n'est pas possible d'évaluer si le double insu était maintenu tout au long de l'étude. On note, dans le tableau 1, que les initiales du nom des patients apparaissent ce qui laisse planer un doute quant à la fiabilité du double insu.

Aucune information n'est fournie quant au processus de randomisation. Les auteurs ne mentionnent pas s'ils ont veillé à constituer trois groupes homogènes et, à la lecture du tableau 1, il n'est pas possible de le confirmer l'homogénéité. De nombreuses pathologies différentes sont incluses et il semble qu'aucun appariement n'ait été réalisé ni sur le type de pathologie ni sur le grade de sévérité des lésions. Dans la partie "Résultats" de l'article, les auteurs précisent que les patients du groupe Ibuprofène présentaient des symptômes initialement moins importants faisant suspecter des lésions moins sévères dans ce groupe et donc une randomisation hétérogène.

Les patients avaient pour consigne de prendre le traitement assigné pour un maximum de dix jours mais aucune durée minimale de traitement n'était fixée ; la durée de traitement dépendait de l'évolution des symptômes pour chaque patient. Le tableau 1 indique le nombre de jours de prise du traitement pour chaque patient inclus : la durée varie de 3 à 7 jours.

Toute autre prise médicamenteuse était interdite.

Tous les patients bénéficiaient en parallèle de la technique standard de traitement en lien avec le type de lésions dont ils souffraient. Ce traitement standard est également indiqué dans le tableau 1 pour chaque patient inclus. Ces traitements sont très variés : par exemple pour une entorse du genou, on retrouve une immobilisation par plâtre, un simple repos, une contre-indication à un exercice physique intense et plusieurs cas de ionophorèses avec des molécules diverses.

Des mesures étaient effectuées avant et après traitement. Il n'est pas précisé de façon explicite qui réalisait ces mesures ni à quel moment de la journée exactement ni si les mesures étaient bien réalisées en présentiel.

Les mesures étaient toutes réalisées sur une échelle de 10 (maximum) à 1 (minimum) et comprenaient :

- Des paramètres subjectifs (a) :
  - Douleur spontanée (1),
  - Capacité fonctionnelle active (2),
- Des paramètres objectifs (b) :
  - Douleur à la palpation (3),
  - Épanchement (4),
  - Capacité fonctionnelle passive (5).

La durée de traitement pour chaque patient était également consignée.

#### **8.4.14.3. Critères de jugement**

Le critère de jugement principal n'est pas énoncé.

Les critères de jugement sont multiples et non hiérarchisés. Au total, on relève 11 mesures par patient : 5 avant traitement, 5 après traitement et durée du traitement. On compte 7 paramètres présentés dans chaque tableau de résultats : (1) douleur spontanée, (2) capacité fonctionnelle active, (3) douleur à la palpation, (4) épanchement, (5) capacité fonctionnelle passive, un score subjectif (1 + 2), un score objectif (3 + 4 + 5). Au total, on relève 11 mesures par patient

#### **8.4.14.4. Analyse statistique**

Le risque alpha n'est pas mentionné.

Le nombre de patients à inclure n'a pas été calculé. Il n'est pas expliqué pourquoi l'inclusion prenait fin à 30 patients. La puissance et le risque de seconde espèce ne sont pas mentionnés par les auteurs.

Les auteurs présentent les résultats sous forme de tableau sans aucune valeur numérique permettant de savoir si les analyses ont été réalisées en intention-de-traiter ou en per-protocole et aucune information n'est fournie sur d'éventuels perdus de vue. Néanmoins, les évaluations étaient réalisées à l'inclusion et lors de la fin du traitement ; or, dans le tableau, une durée de traitement est présentée pour tous les patients inclus permettant de suspecter l'absence de perdus de vue. De plus, le fait que les auteurs ne fassent pas mention de perdus de vue dans l'article suggère effectivement une absence des données manquantes, et que tous les patients inclus ont été inclus dans les analyses. On considère donc une analyse en intention-de-traiter.

#### **8.4.14.5. Résultats**

Les auteurs présentent dans un premier tableau de résultats une analyse par test de Student des valeurs moyennes avant et après traitement pour chacun des trois bras. Ils retrouvent une différence statistiquement significative pour les trois bras, y compris le bras placebo, sur l'ensemble des valeurs mesurées et concluent que ces résultats prouvent l'efficacité des traitements non médicamenteux réalisés en parallèle.

Nous sommes très critiques vis-à-vis de cette interprétation puisqu'aucun patient n'a reçu le même traitement non médicamenteux d'une part et que l'effet observé pourrait tout à fait être dû à l'évolution spontanée des lésions dans le temps d'autre part.

Selon les auteurs, l'analyse statistique par la variance des différences entre les trois bras de traitement montre des résultats similaires pour les groupes Ibuprofène et placebo tandis que le groupe Piroxicam montrerait une amélioration supérieure de l'ensemble des paramètres évalués.

Néanmoins, les auteurs choisissent alors de réaliser une analyse par covariance justifiant ce choix par un échantillon de patients dans le bras Ibuprofène présentant des symptômes moins sévères lors de l'inclusion ; l'analyse réalisée semble constituer un amendement au protocole prédéfini. Cette analyse permet, selon les auteurs, de confirmer une efficacité supérieure du Piroxicam sur l'Ibuprofène et sur le placebo.

En conclusion pour notre thèse : les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre les groupes Ibuprofène et placebo, que ce soit en variance ou en covariance sur l'ensemble des mesures y compris la mesure de la douleur subjective.

#### 8.4.14.6. Conclusion

Les auteurs de cette étude concluent à une supériorité sur la douleur du traitement par Piroxicam en plus du traitement habituel non médicamenteux sur les conditions fonctionnelles des athlètes professionnels souffrant de troubles mineurs, sans conclure à une supériorité du traitement par Ibuprofène, par rapport au traitement par placebo.

Il nous semble important de critiquer la notion de placebo au regard de notre sujet de thèse. En effet, il semble difficile de conclure à une efficacité des traitements médicamenteux alors que les traitements non médicamenteux sont différents pour chaque patient ; toute différence dans les résultats peut donc être imputée aux traitements non médicamenteux. La notion de placebo telle que nous la considérons dans notre sujet de thèse n'est pas entièrement assurée dans cette étude.

Nous émettons des doutes sérieux sur la rigueur méthodologique de cette étude pour plusieurs raisons.

Tout d'abord, cette étude effectue un recrutement monocentrique, et ne fournit pas d'informations, ni concernant un protocole validé en amont, ni concernant la validation du protocole par un comité externe. De plus, les auteurs n'effectuent pas de calcul du nombre de patients à inclure pour obtenir une puissance suffisante, et ne détaillent pas le processus de randomisation. Nous ignorons si les placebos utilisés sont appariés aux molécules actives, et pouvons émettre un doute quant au maintien du double insu lors des évaluations. Les auteurs ne donnent pas d'informations sur la façon dont les évaluations et mesures sont réalisées, et mentionnent critères de jugement multiples et non hiérarchisés, avec dans le déroulé de l'étude, l'ajout d'une analyse en cours d'étude pour corroborer les résultats obtenus. Pour ce qui concerne la présentation des résultats, nous n'avons pas de valeurs numériques ou d'intervalles de confiance présentés sur les figures permettant de corroborer les résultats décrits par les auteurs.

L'analyse du risque de biais par le ROB2 retrouve un risque de biais élevé.

## 8.5 RoB2 détaillé par critère de jugement

### 8.5.1 Duranceau & al. (27)

|  |     |   |
|--|-----|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur dans l'article 1 à J1, J3 et J7 par les patients.          |     |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |     |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y   | La randomisation est réalisée par une table de nombres aléatoire pour chaque patient.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?              | Y   | Article randomisé, en double insu.  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?             | N   | On ne retrouve pas de différence significative entre les deux groupes sur l'âge, le sexe, le diagnostic primaire, le degré du traumatisme, les données de l'examen clinique à J0 et les résultats des bilans biologiques. |
| Risk-of-bias judgement   | Low |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>        |     |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N   | La randomisation se fait en double insu, « neither the clinical evaluator nor the patients knew the identity of the drug administered ». La notion de matching placebo est également spécifiée dans l'article.            |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N   |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?       |     |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?                                  |     |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?                                   |     |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?                             | Y   | Il s'agit d'une ITT vraie : tous les patients randomisés ont  |



|   |      |   |
|---|------|---|
|   |      | été inclus dans les analyses statistiques.  |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | Low  |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |      |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y    | Un seul perdu de vue sur 60 patients pour des raisons non liées au traitement.                        |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   |      |   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |      |   |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | Low  |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | PY   | Évaluation sur une échelle de 1 à 4, non standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N    | Le double insu a été maintenu tout au long de l'étude ne suggérant pas de variation dans les mesures. |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  |      |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |      |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | High |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before   | Y    | Le protocole prédéfini est respecté concernant les analyses statistiques.                             |

|  |     |  |
|--|-----|--|
| unblinded outcome data were available for analysis?  |     |  |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain? | N   | Il n'y a pas de donnée ajoutée au protocole.           |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?                           | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole. |
| Risk-of-bias judgement   | Low |  |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |     |  |
| High   |     |  |

Tableau 5 - RoB 2 de l'article Duranceau & al. <sup>(27)</sup>

### 8.5.2 Van Heest & al. (14)

|  |            |   |
|--|------------|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 2 à 24h, 48h, 72h, 96h et 120 après les lésions créées après une flexion unique. |            |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |            |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y          | Les auteurs précisent "randomized" et "double-blind".   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  | Y          |   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?   | N          | On constate une faible différence des caractéristiques initiales entre les groupes initiaux qui n'est pas une source de biais.  |
| Risk-of-bias judgment  | <b>LOW</b> |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>  |            |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N          | Bien qu'il ne soit pas précisé comment les médicaments sont distribués aux patients et si tous les comprimés sont similaires, les auteurs précisent que l'étude est en "double-blind" et nous accordons confiance à leur méthodologie datant de 2002. |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?   | N          |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?   |            |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?  |            |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?   |            |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?   | N          | Absence d'information<br>36 patients randomisés, pas d'informations sur la gestion des données manquantes et le nombre de patients analysés.  |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | Y           | Nous ne pouvons pas exclure que les données manquantes, non détaillées, ne soient pas liées au traitement.   |
| Risk-of-bias judgment   | <b>HIGH</b> |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |             |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N           | Pas de flow chart disponible. Seules informations disponibles : 36 patients randomisés soit douze pour chacun des trois bras. Il n'est précisé à aucun moment sur combien de patients les analyses sont réalisées. |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   | N           | Il n'est pas précisé s'il y a des données manquantes ou pas, encore moins si elles sont liées au traitement.   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | Y           |  |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  | PY          |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |             |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | N           | Mesuré avec une EVA standardisée de 10 cm soit une échelle internationale standardisée   |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N           | Les trois groupes utilisent la même EVA standardisée.  |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | N           | Étude en double-insu.  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |             |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |             |  |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |     |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Un protocole est décrit en introduction, il est validé par un comité d'éthique et semble suivi lors de l'étude. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N   | La douleur est mesurée pour chaque patient conformément au protocole sans ajout de données.                     |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole.  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |     |   |
| High  |     |   |

Tableau 6 - Rob 2 de l'article Van Heest & al. <sup>(14)</sup>

### 8.5.3 Hutson & al. (15)

|   |      |   |
|---|------|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 3, de J1 à J7, quotidiennement.   |      |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>   |      |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y    | Étude randomisée et réalisée en double insu.  |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y    |   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N    |   |
| Risk-of-bias judgement  | Low  |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>   |      |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N    | Étude en double-insu.   |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N    |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |      |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |      |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |      |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | N    | Analyse faite en per protocole, avec une exclusion des analyses des patients n'ayant pas respecté le protocole soit 46 patients inclus et 28 patients analysés. |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | PY   | On ne peut pas exclure que les patients exclus ne le soient pas pour des raisons liées au traitement.   |
| Risk-of-bias judgement  | High |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |      |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N    | 19 patients exclus sur 46 pour des données incomplètes et 2 seulement avec des raisons  |

|   |      |  |
|---|------|--|
|   |      | documentées et non imputables au traitement.   |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   | N    | Il n'a pas été réalisée différents scénarios en attribuant des valeurs aux données manquantes. |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | Y    | Aucune preuve que les données manquantes ne soient pas imputables au traitement.               |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  | PY   |  |
| Risk-of-bias judgement  | High |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | N    | Les patients évaluent leur douleur sur une échelle adaptée.                                    |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N    | Étude en double-insu   |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | N    |  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |      |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | Low  |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |  |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y    | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie Méthode de l'étude.                          |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N    | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.  |

|  |               |   |
|--|---------------|---|
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data? | NI            | Les auteurs ne fournissent pas d'analyse statistique sur les mesures de la douleur réalisées. |
| Risk-of-bias judgement   | Some concerns |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |               |   |
| <b>High</b>  |               |   |

Tableau 7 - RoB 2 de l'article Hutson & al. <sup>(15)</sup>



#### 8.5.4 Sloan & al. (16)

|  |               |  |
|--|---------------|--|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 4, à 1h, 3h et 4h de la première prise médicamenteuse. |               |  |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |               |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y             | Les auteurs disent que l'étude est randomisée et réalisée en double insu.  |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  | Y             |  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?   | Y             | La randomisation n'est pas purement aléatoire puisque les patients sont randomisés uniquement lorsque le kiné est de garde.  |
| Risk-of-bias judgement   | Some concerns |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>                                    |               |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N             | Il est bien précisé que l'étude est réalisée en double insu, avec utilisation de placebos appariés.  |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                             | N             | Les comprimés sont identiques, le médecin qui examine n'est pas le médecin qui administre le traitement, les auteurs mentionnent que le double insu est maintenu à J7. |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?                                   |               |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?  |               |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?   |               |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?   | Y             | Nous nous intéressons uniquement aux données récoltées aux urgences de H0 à H4 où tous les patients inclus sont encore présents. On est donc sur une ITT vraie.        |

|   |               |   |
|---|---------------|---|
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? |               |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW           |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |               |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y             | Aucune donnée manquante dans les quatre premières heures, présence des patients et relevé des données aux urgences. |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   |               |   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |               |   |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  |               |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW           |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |               |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | NI            | Il n'est pas précisé dans l'article comment la douleur est mesurée aux urgences.                                    |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | NI            | L'étude est réalisée en double insu.  |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | N             |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |               |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |               |   |
| Risk-of-bias judgement  | SOME CONCERNS |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |               |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before   | N             | Les auteurs ne précisent pas dans le protocoles que la douleur est mesurée aux urgences, ils citent                 |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| unblinded outcome data were available for analysis?  |             | uniquement ce résultat par la suite, sans aucune donnée sur le mode de recueillement.                                   |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain? | Y           | La mesure de la douleur aux urgences a été rajoutée par la suite, probablement du fait de l'arrêt prématuré de l'étude. |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?                           | Y           | Le protocole ne fait pas mention des analyses réalisées sur les données de H0 à H4.                                     |
| Risk-of-bias judgement   | <b>HIGH</b> |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |             |   |
| <b>HIGH</b>  |             |   |

Tableau 8 - RoB 2 de l'article Sloan & al. <sup>(16)</sup>

### 8.5.5 Goswick & al. (17)

| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 5, à H0, H1, H2, H3 et H4 après la première prise médicamenteuse. |     |   |
|---|-----|---|
| 1. Risk of Bias arising from the randomization process  |     |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y   | Il est noté que l'étude est réalisée en double insu, avec utilisation de placebos appariés.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y   |   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N   |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| 2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)  |     |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N   | Les auteurs parlent d'une étude en double insu, avec un placebo indissociable du traitement de référence.   |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N   |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |     |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |     |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |     |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | Y   | Nous nous intéressons uniquement aux données récoltées aux urgences de H0 à H4 où tous les patients inclus sont encore présents. On est donc sur une ITT vraie. |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze  |     |   |

|   |      |  |
|---|------|--|
| participants in the group to which they were randomized?  |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW  |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |      |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y    | Pas de données manquantes sur les mesures réalisées dans les quatre premières heures.  |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                             |      |  |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |      |  |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                              |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW  |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | PY   | Échelles d'évaluation de la douleur non standardisées mais cliniquement pertinentes (de 1 à 4 et de 1 à 5).  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                    | N    | Échelles utilisées identiques et pas de raison de penser que les patients des différents groupes puissent les utiliser de façon différente et pas de levée d'insu. |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?              |      |  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?           |      |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received? |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |  |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie Méthode de l'étude. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N   | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.                 |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole                 |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |     |   |
| <b>HIGH</b>   |     |   |

Tableau 9 - RoB 2 de l'article Goswick & al.<sup>(17)</sup>

### 8.5.6 Moran & al. (18)

|  |            |  |
|--|------------|--|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 6, à J1, J3 et J7 au repos et à la mobilisation. |            |  |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |            |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y          | Il est noté que l'étude est réalisée en double insu, avec utilisation de placebos appariés.  |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?                                    | Y          |  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?                                   | N          | Les informations fournies dans le tableau 1 concernant les groupes sont insuffisantes au regard de la pathologie (taille moyenne, poids moyen, âge moyen sans grand intérêt et absence d'information sur sévérité de l'atteinte ligamentaire par exemple). |
| Risk-of-bias judgement   | <b>LOW</b> |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>                              |            |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N          | L'étude est en double insu.  |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                       | N          |  |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?                             |            |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?  |            |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?   |            |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?   | N          | L'analyse est en per protocole car sur 60 patients inclus on compte 5 perdus de vue soit 8,3% de l'effectif initial dont 3 dans le groupe placebo pour inefficacité du traitement.   |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | Y           | Les perdus de vue sont imputables au traitement a minima dans le groupe placebo.   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |             |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N           | On dénombre 5 patients avec données manquantes sur 60 patients inclus soit 8,3% de données manquantes ce qui est considérable. |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   | N           | Aucun scénario n'a été réalisé en attribuant des valeurs aux données manquantes.   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | Y           | Les perdus de vue sont imputables au traitement car inefficacité.  |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  | Y           | Des patients sont exclus du groupe placebo pour non-effet du traitement.   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |             |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | N           | La mesure de la douleur est faite via une EVA standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N           | L'EVA standardisée est utilisée dans les 3 groupes de façon identique, avec utilisation en insu.                               |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | N           | Étude en double-insu.  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |             |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |             |  |



|   |     |  |
|---|-----|--|
| Risk-of-bias judgement  | LOW |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |     |  |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie "méthodes" de l'article. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N   | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.                      |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole.                     |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |  |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |     |  |
| <b>HIGH</b>   |     |  |

Tableau 10 - RoB 2 de l'article Moran & al. <sup>(18)</sup>

| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 7, à J4, J8 et J11  |     |  |
|---|-----|--|
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>   |     |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y   | L'étude est réalisée en double insu, avec des placebos indissociables des traitements actifs.  |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y   |  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N   | Les groupes initiaux sont comparables, et présentés dans le tableau I  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>   |     |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N   | L'étude est réalisée en double insu, avec des placebos indissociables des traitements actifs.  |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N   |  |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |     |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |     |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |     |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | Y   | Analyse réalisée en ITT, avec documentation et intégration des données manquantes : le nombre de patients randomisés correspond aux nombre de patients analysés. |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? |     |  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |     |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N   | Le diagramme de flux montre un nombre de perdus de vue conséquent d'environ 10%  |

|   |     |   |
|---|-----|---|
|   |     | (40 perdus de vue sur 445 patients randomisés).   |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   | Y   | Les auteurs utilisent la méthode de LOCF ("Last Observation Carried Forward") pour attribuer aux données manquantes la dernière observation connue bien que le LOCF n'ait pas été contrôlé le petit p étant très significatif cela n'entraîne pas de biais substantiel. |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |     |   |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  |     |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |     |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | N   | La douleur est auto évaluée par les patients sur une EVA standardisée   |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N   | Tous les patients évaluent de la même façon, en insu, leur douleur aux mêmes moments par téléphone.   |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  | N   | L'étude est faite en double insu.   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |     |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |     |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |     |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Un protocole a été rédigé et approuvé en amont par tous les centres réalisant l'étude. Pas d'écart au protocole.  |

|  |     |  |
|--|-----|--|
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain? | N   | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.  |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?                           | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole. |
| Risk-of-bias judgement   | LOW |  |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |     |  |
| LOW  |     |  |

Tableau 11 - RoB 2 de l'article Ekman & al. <sup>(19)</sup>

### 8.5.8 Andersson & al. (20)

| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur dans l'article 8, à J0, J7 et J14  |                      |  |
|--|----------------------|--|
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |                      |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y                    | Les auteurs indiquent qu'une randomisation a été réalisée.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  | NI                   | Pas de notion d'appariement des placebos ou de réalisation de l'étude en double insu.  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?   | NI                   | Aucune information n'est fournie sur la comparabilité initiale des groupe excepté l'âge  |
| Risk-of-bias judgement   | <b>SOME CONCERNS</b> |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>  |                      |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | PY                   | Pas de notion de placebo appariés, pas d'information sur la fréquence des prises des comprimés placebo                         |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?   | PY                   | Pas de notion de double insu.  |
| 2.3 If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2: Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  | NI                   | Pas de protocole défini à priori par les auteurs, pas d'information sur un éventuel écart au protocole                         |
| 2.4 If Y/PY to 2.3: Were these deviations likely to have affected the outcome?   |                      |  |
| 2.5 If Y/PY/NI to 2.4: Were these deviation from ITT balanced between groups?  |                      |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?   | N                    | Analyse réalisée en per protocole : randomisation de 100 patients, analyse statistique réalisée sur 91 patients.               |
| 2.7 If N/PN/NI to 2.6: Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | PY                   | Pas de justification fournie quant aux raisons des patients exclus des analyses donc potentiellement imputables au traitement. |
| Risk-of-bias judgement   | <b>HIGH</b>          |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>   |                      |  |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N           | 9% de la population initialement randomisée a été exclue ce qui est non négligeable. |
| 3.2 If N/PN/NI to 3.1: Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?  | N           | Pas de scénarios proposés avec attribution de valeurs aux données manquantes.        |
| 3.3 If N/PN to 3.2: Could missingness in the outcome depend on its true value?  | Y           | Les perdus de vue le sont pour des raisons potentiellement imputables au traitement. |
| 3.4 If Y/PY/NI to 3.3: Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?   | PY          |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |             |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | Y           | La douleur est évaluée sur une échelle non standardisée, de 5 points.                |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | Y           | Pas de notion de double insu dans cette étude.                                       |
| 4.3 If N/PN/NI to 4.1 and 4.2: Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?   |             |  |
| 4.4 If Y/PY/NI to 4.3: Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?  |             |  |
| 4.5 If Y/PY/NI to 4.4: Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?  |             |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |             |  |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N           | Pas de protocole détaillé en amont par les auteurs, dans la partie méthode.          |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N           | Les mesures sont réalisées comme prévu initialement par les auteurs à J0, J7 et J14. |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data? | Y           | Les auteurs ne donnent pas d'information sur la manière dont les résultats sont réalisés. |
| Risk-of-bias judgement   | <b>HIGH</b> |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |             |   |
| <b>HIGH</b>  |             |   |

Tableau 12 - RoB 2 de l'article Andersson & al.<sup>(20)</sup>

|   |            |  |
|---|------------|--|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 9 quotidiennement pendant 7 jours.  |            |  |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>   |            |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y          | Les auteurs précisent que l'étude est réalisée en double insu, et randomisée.  |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y          |  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N          | Les 3 groupes, présentés dans le tableau I sont a priori comparables   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>LOW</b> |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>   |            |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N          | Les auteurs parlent d'une étude en double insu. Néanmoins, ils ne fournissent aucune information sur un d'appariement des placebo aux molécules actives ni sur la fréquence de prise des placebos. |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N          | Les auteurs disent que l'étude est menée en double insu.   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |            |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |            |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |            |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | N          | Analyse réalisée en per protocole, avec exclusion de 12 patients sur 144, soit 8,3%.   |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | Y          | La raison pour laquelle les patients ne sont pas revenus en consultation n'est pas connue et donc potentiellement imputable au traitement.   |



|   |      |   |
|---|------|---|
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |      |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N    | Aucune donnée n'est disponible sur l'auto-évaluation de la douleur par les patients, bien qu'il soit mentionné que la douleur a été évaluée quotidiennement                   |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                             | N    | Probable biais de communication des résultats avec une sélection des résultats communiqués.   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | Y    | Idem  |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                              | Y    |   |
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | NI   | Les auteurs ne fournissent aucune information sur la façon dont les patients mesurent leur douleur, nous ne savons pas s'il s'agit d'une échelle standardisée.                |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                    | PY   | Bien que les auteurs parlent d'une étude en double insu, aucune information sur l'appariement des placebos, ni sur les moments d'évaluation de leur douleur par les patients. |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?              |      |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?           |      |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received? |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |   |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y           | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie Méthode de l'étude.                                |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | Y           | On note une sélection des résultats présentés, avec notamment une absence de données sur la douleur. |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | Y           |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |             |  |
| <b>HIGH</b>   |             |  |

Tableau 13 - Rob 2 de l'article McLatchie & al. (21).

#### 8.5.10 Dupont & al. (22)

|  |            |   |
|--|------------|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 10, à J1, J4 et J8         |            |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |            |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y          | Les auteurs précisent que l'étude a été randomisée et menée en double insu.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?              | Y          |   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?             | N          | Les informations fournies par les auteurs concernant les caractéristiques des patients des deux groupes semblent suggérer l'existence de groupes homogènes. |
| Risk-of-bias judgement   | <b>LOW</b> |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>        |            |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N          | Les auteurs précisent que le double insu a été maintenu tout au long de l'étude.  |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial? | N          |   |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |             |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |             |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |             |  |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | N           | Les analyses ont été réalisées en per protocole : sur les 67 patients randomisés, seuls 61 ont été inclus dans les analyses statistiques.  |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? | Y           | Les patients exclus représentent 8,9% de la population, potentiellement pour des raisons imputables au traitement.   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |             |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N           | Les perdus de vue s'élèvent à 8,9% de l'effectif initial.  |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   | N           | Pas de scénarios proposés avec attribution de valeurs aux données manquantes.  |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | Y           | Sur les six patients exclus des analyses, trois patients l'ont été pour non-respect du protocole, un pour réaction allergique au bandage, un pour fracture de fatigue et un pour effets secondaires du traitement. |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  | PY          |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |             |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | Y           | La douleur a été mesurée sur une échelle de 0 à 3 non standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | N           | Étude menée en double insu.  |

|   |             |  |
|---|-------------|--|
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  |             |  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |             |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |             |  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |             |  |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y           | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie "méthodes" de l'article. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N           | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.                      |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N           | Les analyses sont réalisées conformément au protocole.                     |
| Risk-of-bias judgement  | <b>LOW</b>  |  |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |             |  |
| <b>HIGH</b>   |             |  |

Tableau 14 - RoB 2 de l'article Dupont & al. <sup>(22)</sup>

### 8.5.11 Fredberg & al. (23)

| Évaluation du risque de biais de l'estimation de la douleur dans l'article 11   |     |   |
|---|-----|---|
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>   |     |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y   | Les auteurs indiquent qu'il s'agit d'une étude randomisée par bloc, en double insu.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y   |   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N   | Les patients des groupes Ibuprofène et placebo étaient comparables sur l'âge, le sexe, le temps écoulé entre la blessure, le début du traitement et la fréquence des prises |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>   |     |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N   | Les auteurs parlent d'un essai en double insu.  |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N   |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |     |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |     |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |     |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | Y   | L'analyse est réalisée en intention de traiter pour l'évaluation de la douleur.   |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? |     |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |     |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y   | Les données sont présentes pour tous les patients, soit 86, il n'y a pas de perdu de vue  |

|   |      |   |
|---|------|---|
|   |      | dans cette étude concernant l'évaluation de la douleur.   |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   |      |   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |      |   |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW  |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | Y    | L'évaluation de la douleur est réalisée de façon indirecte par la prise d'antalgiques supplémentaires. Il n'y a aucune mesure de la douleur standardisée et directe.                                  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | PN   | Bien que l'étude soit en double insu, la prise de traitement antalgique supplémentaire n'était pas encadrée par l'étude mais simplement relevée et pouvait donc largement varier entre deux patients. |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  |      |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |      |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |      |   |
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | N    | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie "méthodes" de l'article mais ne mentionnent à aucun moment l'évaluation de la douleur, ce paramètre est   |

|  |             |   |
|--|-------------|---|
|  |             | rajouté plus tard au cours de l'étude.  |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain? | Y           | Le paragraphe consacré à l'évaluation de la douleur a été ajouté, sans être mentionné en amont dans le protocole. |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?                           | Y           | L'analyse de la douleur n'était pas prévue au protocole.  |
| Risk-of-bias judgement   | <b>HIGH</b> |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>  |             |   |
| <b>HIGH</b>  |             |   |

Tableau 15 - RoB 2 de l'article Fredberg & al. <sup>(23)</sup>

### 8.5.12 Howell & al. (24)

|   |            |   |
|---|------------|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 12, avant induction, immédiatement après, puis à J1, J2, J3, J4, J5, J7, J9, J11 et J14 |            |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>   |            |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?   | Y          | L'assignation secrète et le maintien du double insu tout au long de l'étude semblent être rigoureux avec notamment des placebos similaires et évaluations en double insu. |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?   | Y          | Il est bien précisé que l'assignation est restée secrète jusqu'à ce que tous les participants aient terminé l'étude.  |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?  | N          | Les auteurs indiquent que les groupes étaient homogènes concernant la taille, l'âge et le poids.  |
| Risk-of-bias judgement  | <b>LOW</b> |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>   |            |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?  | N          | L'assignation secrète et le maintien du double insu tout au long de l'étude semblent être rigoureux avec notamment des placebos similaires et évaluations en double insu. |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?  | N          |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?  |            |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?   |            |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?  |            |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | Y          | L'analyse est en intention-de-traiter. L'ensemble des données concernant ces participants ont été incluses dans les analyses.   |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on   |            |   |



|   |      |  |
|---|------|--|
| the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized?                                       |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW  |  |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |      |  |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y    | Il n'y a aucun perdus de vue rapportés et les éventuels écarts au protocole sont intégrés dans l'analyse du fait de l'analyse statistique en intention-de-traiter. |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                             |      |  |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |      |  |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                              |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW  |  |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |      |  |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | PY   | Échelle de douleur en 5 points donc non standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                    | N    | Les auteurs précisent que le double insu a été maintenu tout au long de l'étude.   |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?              |      |  |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?           |      |  |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received? |      |  |
| Risk-of-bias judgement  | HIGH |  |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |      |  |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Présence d'un protocole prédéfini et validé en amont par un comité indépendant. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N   | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.                           |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole.                          |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |     |   |
| <b>HIGH</b>   |     |   |

Tableau 16 - RoB 2 de l'article Howell & al.<sup>(24)</sup>

### 8.5.13 Donnelly & al. (25)

|  |            |   |
|--|------------|---|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur par les patients dans l'article 13, avant la course, après la course, et à H6, H24, H48 et H72 pour chacune des deux courses |            |   |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |            |   |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y          | Les auteurs précisent que l'étude est randomisée avec utilisation de placebos appariés.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  | Y          | Il est précisé que les comprimés sont similaires.   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?   | N          | Les auteurs indiquent que les deux groupes étaient homogènes sur l'âge et le poids.   |
| Risk-of-bias judgement   | <b>LOW</b> |   |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>  |            |   |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N          | Les auteurs précisent que l'étude est randomisée et que les placebos sont appariés.   |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?   | N          |   |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?   |            |   |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?  |            |   |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?   |            |   |
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?   | N          | Analyse en per protocole. 20% de l'effectif initial ont été exclus de l'analyse statistique : sur les 40 patients randomisés, 8 ont été exclus des analyses statistiques. |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze   | N          | Les auteurs justifient les raisons des perdus de vue qui sont non imputables aux traitements : 1 patient pour une   |

|   |                      |   |
|---|----------------------|---|
| participants in the group to which they were randomized?  |                      | blessure sportive qui n'a pas de lien et 5 pour des raisons personnelles.   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>SOME CONCERNS</b> |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |                      |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | N                    | On compte 8 perdus de vue sur un échantillon de quarante participants soit 20% de perte.  |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?                             | N                    | Pas de scénarios proposés avec attribution de valeurs aux données manquantes.   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   | N                    | Les auteurs justifient les raisons des perdus de vue qui sont non imputables aux traitements : 1 patient pour une blessure sportive qui n'a pas de lien et 5 pour des raisons personnelles. |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?                              |                      |   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>LOW</b>           |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |                      |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | PY                   | La mesure de la douleur s'effectue sur une échelle paramétrique de 1 à 10 donc non standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?                                    | PN                   | Les placebos sont appariés.   |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?              |                      |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?           |                      |   |
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received? |                      |   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b>          |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |                      |   |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y   | Les auteurs précisent que le protocole avait été validé en amont par un comité éthique. |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N   | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.                                   |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | N   | Les analyses sont réalisées conformément au protocole.                                  |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |     |   |
| <b>HIGH</b>   |     |   |

Tableau 17 - RoB 2 de l'article Donnelly & al. (25)

|  |            |  |
|--|------------|--|
| Évaluation du risque de biais de l'évaluation de la douleur dans l'article 14, avant la première prise médicamenteuse et une fois le traitement fini |            |  |
| <b>1. Risk of Bias arising from the randomization process</b>  |            |  |
| 1.1 Was the allocation sequence random?  | Y          | Les auteurs indiquent qu'il s'agit d'une étude "randomized" et que les patients étaient assignés au hasard dans un des trois bras. Néanmoins, aucun détail n'est fourni permettant de confirmer que le processus de randomisation a été bien mené.   |
| 1.2 Was the allocation sequence concealed until participants were enrolled and assigned to interventions?  | Y          | idem   |
| 1.3 Did baseline differences between intervention groups suggest a problem with the randomization process?   | N          | Les informations fournies ne permettent pas de conclure à l'existence de groupes homogènes. De plus, aucun appariement n'a été réalisé sur le type de lésions ou la sévérité des lésions. Enfin, les auteurs indiquent que le groupe Ibuprofène présentait des symptômes initiaux moins sévères. |
| Risk-of-bias judgement   | <b>LOW</b> |  |
| <b>2. Risk of bias due to deviations from the intended interventions (effect of assignment to intervention)</b>                                      |            |  |
| 2.1 Were participants aware of their assigned intervention during the trial?   | N          | Les auteurs indiquent qu'il s'agit d'une étude en double-insu.   |
| 2.2 Were carers and people delivering the interventions aware of participants' assigned intervention during the trial?                               | N          |  |
| 2.3 <u>If Y/PY/NI to 2.1 or 2.2:</u> Were there deviations from the ITT that arose because of the trial context?                                     |            |  |
| 2.4 <u>If Y/PY to 2.3:</u> Were these deviations likely to have affected the outcome?  |            |  |
| 2.5 <u>If Y/PY/NI to 2.4:</u> Were these deviation from ITT balanced between groups?   |            |  |

|   |     |   |
|---|-----|---|
| 2.6 Was an appropriate analysis used to estimate the effect of assignment to intervention?  | Y   | Il s'agit d'une analyse en intention de traiter : tous les patients randomisés ont été analysés.  |
| 2.7 <u>If N/PN/NI to 2.6:</u> Was there potential for a substantial impact on the result of the failure to analyze participants in the group to which they were randomized? |     |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>3. Missing outcome data</b>  |     |   |
| 3.1 Were data for this outcome available for all, or nearly all, participants randomized?   | Y   | Pour chacun des 30 patients inclus, les auteurs fournissent la durée de traitement, les patients ont donc été suivis et évalués tout au long de leur traitement. Il s'agit de sportifs professionnels suivis dans le centre : il n'y a pas de données manquantes.                                 |
| 3.2 <u>If N/PN/NI to 3.1:</u> Is there evidence that the result was not biased by missing outcome data?   |     |   |
| 3.3 <u>If N/PN to 3.2:</u> Could missingness in the outcome depend on its true value?   |     |   |
| 3.4 <u>If Y/PY/NI to 3.3:</u> Is it likely that missingness in the outcome depended on its true value?  |     |   |
| Risk-of-bias judgement  | LOW |   |
| <b>4. Risk of bias in measurement of the outcome</b>  |     |   |
| 4.1 Was the method of measuring the outcome inappropriate?  | PY  | La mesure de la douleur s'effectue sur une échelle paramétrique de 1 à 10 donc non standardisée.  |
| 4.2 Could measurement or ascertainment of the outcome have differed between intervention groups?  | PY  | Les patients inclus ont tous un traitement non médicamenteux différent, certains bénéficient en parallèle d'une infiltration, d'autres non et cela pour une même pathologie initiale ce qui constitue un biais majeur. La présence des initiales des patients dans le tableau 1 suggère un biais. |
| 4.3 <u>If N/PN/NI to 4.1 and 4.2:</u> Were outcome assessors aware of the intervention received by study participants?  |     |   |

|   |             |   |
|---|-------------|---|
| 4.5 <u>If Y/PY/NI to 4.4:</u> Is it likely that assessment of the outcome was influenced by knowledge of the intervention received?   |             |   |
| 4.4 <u>If Y/PY/NI to 4.3:</u> Could assessment of the outcome have been influenced by knowledge of intervention received?   |             |   |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |   |
| <b>5. Risk of bias in selection of the reported result</b>  |             |   |
| 5.1 Were the data that produced this result analyzed in accordance with a pre-specified analysis plan that was finalized before unblinded outcome data were available for analysis? | Y           | Les auteurs décrivent le protocole dans la partie "méthodes" de l'article.                            |
| 5.2 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible outcome measurements within the outcome domain?                                      | N           | Les mesures sont réalisées conformément au protocole.   |
| 5.3 Is the numerical result being assessed likely to have been selected from multiple eligible analysis of the data?  | Y           | Une analyse en covariance a été ajoutée du fait de l'absence de résultat lors des premières analyses. |
| Risk-of-bias judgement  | <b>HIGH</b> |   |
| <b>OVERALL RISK OF BIAS</b>   |             |   |
| <b>HIGH</b>   |             |   |

Tableau 18 - RoB 2 de l'article Santilli & al. <sup>(26)</sup>



## 8.6 Tableau d'analyse selon la méthode GRADE par critère de jugement

### 8.6.1 Analyse à 24 heures de l'introduction de l'Ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE  |
|------------------|---------------------------------|---------|---|
| Outcome          | Mesure de la douleur à H24      |         |   |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 3 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.   |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |   |
| Risk of Bias     | No                              |         | Les 3 essais sont à risque élevé de biais selon le ROB2.  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Inconsistency    | No                              |         | I2 = 87% donc hétérogénéité statistique importante.   |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Indirectness     | No                              |         | Sur les 3 ECR inclus, 2 sont réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire.  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Imprecision      | No                              |         | Le résultat est à 0,26 avec un IC à 95% étroit de -0,12 à +0,63 donc précis mais incluant la valeur nulle (n = 58 vs 59 soit 117 participants). |
|                  | serious (-1)                    | x       |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans cette MA mais absence de protocole retrouvé sans publication associée.              |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |   |

**VERY LOW QUALITY OF THE EVIDENCE (-3)**

Tableau 19 - Analyse GRADE à 24h de l'introduction de l'Ibuprofène

### 8.6.2 Analyse à 48 heures de l'introduction de l'Ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE   |
|------------------|---------------------------------|---------|--|
| Outcome          | Mesure de la douleur à H48      |         |  |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 2 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.  |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |  |
| Risk of Bias     | No                              |         | Les 2 essais sont à risque élevé de biais selon le ROB2.   |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               | x       |  |
| Inconsistency    | No                              |         | I2 = 95% donc hétérogénéité statistique importante.  |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               | x       |  |
| Indirectness     | No                              |         | Sur les 2 ECR inclus, les 2 sont réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire.   |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               | x       |  |
| Imprecision      | No                              |         | Le résultat est à -0,14 avec un IC à 95% étroit de -0,74 à +0,46 donc précis mais incluant la valeur nulle (n = 28 vs 28 soit 56 participants au total). |
|                  | serious (-1)                    | x       |  |
|                  | very serious (-2)               |         |  |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans cette MA mais absence de protocole retrouvé sans publication associée.                       |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |  |

**VERY LOW QUALITY OF THE EVIDENCE (-3)**

Tableau 20 - Analyse GRADE à 48h de l'introduction de l'Ibuprofène

### 8.6.3 Analyse à 72 heures de l'introduction de l'Ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE  |
|------------------|---------------------------------|---------|---|
| Outcome          | Mesure de la douleur à H72      |         |   |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 2 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.   |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |   |
| Risk of Bias     | No                              |         | Les 2 essais sont à risque élevé de biais selon le ROB2.  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Inconsistency    | No                              |         | I2 = 94% donc hétérogénéité statistique importante.   |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Indirectness     | No                              |         | Sur les 2 ECR inclus, les 2 sont réalisés sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire.  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Imprecision      | No                              |         | Le résultat est à 0,10 avec un IC à 95% étroit de -0,47 à +0,68 donc précis mais incluant la valeur nulle (n = 28 vs 28 soit 56 participants au total). |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans cette MA mais absence de protocole retrouvé sans publication associée.                      |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |   |

**VERY LOW QUALITY OF THE EVIDENCE (-4)**

Tableau 21 - Analyse GRADE à 72h de l'introduction de l'Ibuprofène

### 8.6.4 Analyse à 4 jours de l'introduction de l'ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE  |
|------------------|---------------------------------|---------|---|
| Outcome          | Mesure de la douleur à J4       |         |   |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 3 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.   |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |   |
| Risk of Bias     | No                              |         | Parmi les essais, deux sont à risque de biais élevé et un est à risque de biais faible selon le ROB 2.  |
|                  | serious (-1)                    | x       |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Inconsistency    | No                              |         | I2 = 99% donc hétérogénéité statistique très importante.  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               | x       |   |
| Indirectness     | No                              |         | Sur les 3 ECR inclus, 1 est réalisé sur des volontaires sains avec induction d'une douleur musculaire.  |
|                  | serious (-1)                    | x       |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Imprecision      | No                              | x       | Le résultat est à -2,26 en faveur du traitement avec un intervalle de confiance à 95% étroit de -2,55 à -1,96 donc très précis et n'incluant pas la valeur nulle (n=197 vs 184 soit 381 participants).  |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans cette MA mais on dispose d'un échantillon représentatif (n=381), d'une inclusion multicentrique et internationale et on constate l'absence de protocole retrouvé sans publication associée. |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |   |

**VERY LOW QUALITY OF THE EVIDENCE (-4)**

Tableau 22 - Analyse GRADE à 4 jours de l'introduction de l'ibuprofène

### 8.6.5 Analyse à 7 à 8 jours de l'introduction de l'Ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE   |
|------------------|---------------------------------|---------|--|
| Outcome          | Mesure de la douleur à J7/J8    |         |  |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 3 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.  |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |  |
| Risk of Bias     | No                              |         | Parmi les trois essais, deux sont à risque de biais élevé et un est à risque de biais faible selon le ROB 2.   |
|                  | serious (-1)                    | x       |  |
|                  | very serious (-2)               |         |  |
| Inconsistency    | No                              |         | I <sup>2</sup> = 98% donc hétérogénéité statistique importante.  |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               | x       |  |
| Indirectness     | No                              | x       | Sur les 3 ECR inclus, aucun n'est réalisé sur des volontaires sains ; les 3 ECR sont en condition réelle.  |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               |         |  |
| Imprecision      | No                              | x       | Le résultat est à -1,32 en faveur du traitement avec un intervalle de confiance étroit de -1,54 à -1,11 n'incluant pas la valeur nulle (n = 227 vs 215 soit 442 participants).                     |
|                  | serious (-1)                    |         |  |
|                  | very serious (-2)               |         |  |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans la MA mais on dispose d'un échantillon représentatif (n=442) et on constate l'absence de protocole retrouvé sans publication associée. |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |  |

**VERY LOW QUALITY OF THE EVIDENCE (1)**

Tableau 23 - Analyse GRADE à 7 à 8 jours de l'introduction de l'Ibuprofène

### 8.6.6 Analyse à 11 à 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène

| Grade criteria   | Rating                          | Comment | Quality of evidence according to GRADE  |
|------------------|---------------------------------|---------|---|
| Outcome          | Mesure de la douleur à J11+J14  |         |   |
| Study design     | RCT (starts as high quality)    | x       | Les 2 essais inclus en méta-analyse sont des ECR.   |
|                  | Non-RCT (starts as low quality) |         |   |
| Risk of Bias     | No                              |         | Parmi les deux essais, un est à risque de biais élevé et un est à risque de biais faible selon le ROB 2.  |
|                  | serious (-1)                    | x       |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Inconsistency    | No                              | x       | I2 = 26% donc hétérogénéité statistique faible.   |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Indirectness     | No                              | x       | Sur les 2 ECR inclus, aucun n'est réalisé sur des volontaires sains ; les 2 ECR sont en condition réelle.   |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Imprecision      | No                              | x       | Le résultat est à -0,37 en faveur du traitement avec un intervalle de confiance étroit de -0,57 à -0,16 n'incluant pas la valeur nulle (n= 197 vs 184 soit 381 participants).                         |
|                  | serious (-1)                    |         |   |
|                  | very serious (-2)               |         |   |
| Publication Bias | Undetected                      | x       | Pas de funnel plot possible car seulement 3 ECR inclus dans cette MA mais on dispose d'un échantillon représentatif (n=381) et on constate l'absence de protocole retrouvé sans publication associée. |
|                  | Strongly suspected (-1)         |         |   |

LOW  
QUALITY  
OF THE  
EVIDENCE  
(3)

Tableau 24 - Analyse GRADE à 11 à 14 jours de l'introduction de l'Ibuprofène

## 8.7 Article pour la revue EXERCER

Efficacité du Kétoprofène et de l'Ibuprofène dans les tendinopathies, entorses et contusions des membres chez l'adulte : revue de littérature et méta-analyse selon la méthode REB.

---

Efficacy of Ketoprofen and Ibuprofen in Tendinopathies, Sprains, and Contusions of Limbs in Adults: Literature Review and Meta-Analysis Using the REB Method.

Auteurs correspondants : Julie Sudre, Amandine de Martini, Rémy Boussageon

Mots clés : REB, AINS, tendinopathies, entorses et foulures, contusions, douleur, soins primaires

Keywords : REB, NSAIDs, tendinopathies, sprains and strains, bruises, pain, primary care

## Résumé

**Introduction :** Les troubles musculosquelettiques, sont parmi les motifs de consultation les plus courants en médecine générale. L'utilisation des AINS per os à visée antalgique est largement répandue dans le traitement des tendinopathies, entorses et contusions chez l'adulte mais leur efficacité est discutée. Nous avons réalisé une revue systématique de littérature et méta-analyse selon la méthode REB (Rebuilt the Evidence Base) pour mettre à jour les données formelles fournies par l'EBM.

**Objectif :** Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité du Kétoprofène et de l'Ibuprofène dans les tendinopathies, entorses et contusions des membres supérieurs et intérieurs chez l'adulte survenant dans un contexte aigu, par une revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais cliniques randomisés (ECR) selon la méthode REB.

**Méthode :** Une recherche bibliographique des articles publiés jusqu'au 30/09/2023 a été réalisée. Le risque de biais a été évalué grâce à l'outil RoB2. Le critère de jugement était l'évaluation de la douleur, mesuré à différents moments à partir de l'introduction du traitement. La méthode REB a été utilisée pour évaluer le niveau de preuve global d'efficacité.

**Résultats :** Pour le Kétoprofène, un seul ECR incluant 60 patients a été retenu. La conclusion était une « absence de preuve » sur la réduction de la douleur.

Pour l'Ibuprofène, 13 ECR incluant 1434 patients ont été retenus. Étant donné la nature exploratoire des critères de jugement, on conclut à « un signal » concernant l'efficacité sur la douleur de l'Ibuprofène à la dose de 2400 mg/jour à J4, à J8 et J11 dans les entorses de cheville de grade I ou II chez l'adulte en cas d'introduction du traitement au maximum dans les 48h après la survenue de l'entorse.

**Conclusion :** Cette étude montre l'absence de preuve solide d'efficacité du Kétoprofène per os dans la réduction de la douleur induite par des troubles musculosquelettiques des membres chez l'adulte en contexte aigu et un signal concernant l'Ibuprofène dans les entorses de grade I ou II à J4, à J8 et J11 après l'introduction du traitement. Il n'y a pas de preuve solide de l'efficacité de l'Ibuprofène en dehors de ce schéma.

## Abstract

**Introduction:** Musculoskeletal disorders are among the most common reasons for consultation in primary care. The use of oral NSAIDs for analgesic purposes is widely prevalent in the treatment of tendinopathies, sprains and contusions in adults but their effectiveness is debated. We conducted a systematic literature review and meta-analysis using the REB method to update the formal data provided by EBM.

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the effectiveness of Ketoprofen and Ibuprofen in adult tendonitis, contusions, sprains and strains occurring in an acute context, through a systematic literature review with meta-analysis of randomized trials using the REB method.

**Methods:** A bibliographic search of articles published until September 30, 2023, was conducted. Bias risk was assessed using the RoB2 tool. The outcome measure was pain assessment, measured at different time points from the introduction of treatment. The REB method was used to evaluate the overall level of evidence of effectiveness.

**Results:** For Ketoprofen, only one RCT involving 60 patients was included. The conclusion was "lack of evidence" regarding pain reduction. For Ibuprofen, 13 RCTs involving 1434 participants were included. Given the exploratory nature of the outcome measures, we



conclude a "signal" regarding Ibuprofen's effectiveness on pain at a dose of 2400 mg/day at days 4, 8, and 11 in grade I or II ankle sprains in adults when treatment was initiated within 48 hours of the sprain.

**Conclusion:** This study demonstrates a lack of solid evidence for the oral administration of Ketoprofen in reducing pain induced by musculoskeletal disorders of the limbs in adults in an acute context. There is a signal regarding Ibuprofen in grade I or II ankle sprains at days 4, 8, and 11 after treatment initiation, but no solid evidence of Ibuprofen's effectiveness outside this regimen.

## **Introduction**

Les troubles musculosquelettiques, englobant un large éventail de pathologies telles que les tendinites, contusions, entorses, foulures, traumatismes et lésions des tissus mous des membres, sont parmi les motifs de consultation les plus courants en médecine générale. Ces affections sont souvent accompagnées de douleur aiguë, chronique ou intermittente, constituant ainsi un défi majeur pour les praticiens qui cherchent à améliorer la qualité de vie des patients, en limitant l'impact fonctionnel de ces affections.

Dans cette optique, la gestion de la douleur associée à ces troubles musculosquelettiques est d'une importance capitale. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), en particulier le Kétoprofène et l'Ibuprofène, sont parmi les agents pharmacologiques les plus prescrits pour soulager la douleur et réduire l'inflammation dans ces contextes cliniques.

Cependant, malgré leur utilisation répandue, l'efficacité réelle du Kétoprofène et de l'Ibuprofène par voie orale dans la prise en charge de la douleur associée à ces affections musculosquelettiques spécifiques reste encore à clarifier. Il convient d'évaluer la qualité des preuves que fournit la littérature existante afin de confirmer ou non l'efficacité antalgique de l'Ibuprofène et du Kétoprofène per os dans les tendinopathies, entorses et contusions des membres chez l'adulte.

Pour ce faire, la méthode REB est utilisée afin de fournir l'interprétation la plus fiable de l'efficacité de ces AINS. Il s'agit d'une méthode solide et objective de lecture et d'interprétation des essais cliniques randomisés et de leur méta-analyse par un processus prédéterminé et transparent, n'incluant que les ECR à faible risque de biais.

Cette étude s'intègre dans un corpus de recherche inter-universitaire qui vise à réévaluer selon la méthode REB l'ensemble des molécules les plus prescrites en soins primaires dans les indications les plus fréquemment rencontrées en soins primaires. L'évaluation de l'efficacité des autres AINS disponibles en France sera réalisée par d'autres binômes de thèse afin de proposer aux praticiens une évaluation de l'ensemble des AINS pour ces mêmes indications avec une méthode d'évaluation identique.

## **Objectif**

Le but de cette étude est de faire une évaluation du niveau de preuve de l'efficacité du Kétoprofène et de l'Ibuprofène sur la douleur, dans les tendinopathies, entorses, foulures et contusions des membres survenant en contexte aigu chez l'adulte, en utilisant les critères de la méthode REB.

## **Méthode**

Le protocole REB définit une méthode de recherche a priori, ce protocole a été strictement respecté. Conformément au protocole, le travail de recherche a été réalisé en binôme : chaque étape est réalisée de façon indépendante par deux chercheurs puis contrôlée afin d'obtenir un consensus. Le recours à un troisième chercheur a parfois été nécessaire pour résoudre certains désaccords.

La rédaction a suivi les lignes directrices de PRISMA. Le protocole de recherche a été enregistré dans Prospero, le registre prospectif international des revues systématiques en date du 31/03/2023 sous le numéro CRD42023383837.

## **Critères d'éligibilité**

Les essais cliniques devaient être randomisés, contre placebo, avec une administration per os de Kétoprofène ou d'Ibuprofène réalisés chez des adultes. Ils devaient étudier au

moins l'une des pathologies parmi les tendinopathies, entorses, foulures, et contusions des tissus mous périphériques, avec une survenue de la pathologie dans un contexte aigu, de moins de 3 mois. Aucune restriction n'a été appliquée sur le mode de survenue de la douleur.

Les ECR devaient être disponibles en langue anglaise et en version intégrale.

### **Méthode de recherche**

La recherche de littérature a été réalisée sur trois bases de données en ligne avec des équations adaptées (Medline/PubMed, Embase et Cochrane CENTRALE) puis a été complétée sur une quatrième base de données, CT.gov, afin de s'assurer de l'exhaustivité des résultats obtenus. Un seul protocole de recherche n'ayant pas mené à une publication a été retrouvé. Tous les ECR satisfaisant les critères d'éligibilité ont été inclus.

La recherche documentaire dans les bases de données s'est arrêtée 30/09/2023.

Une comparaison des résultats obtenus et de la bibliographie de la méta-analyse la plus récente sur le sujet n'a rapporté qu'une seule référence supplémentaire confirmant l'exhaustivité de la revue de littérature réalisée sur les bases de données en ligne.

Dans la base de données Medline (PubMed) nous avons utilisé les équations de recherches suivantes, données pour chacune de nos molécules. Nous avons associé le connecteur "AND", entre l'équation de chaque molécule et celle traduisant le contexte clinique étudié dans le navigateur de recherche. Nous n'avons pas appliqué de filtre pour une meilleure exhaustivité mais avons inclus dans l'équation, avec le connecteur "AND" la notion d'ECR :

- (((ketoprofen[MeSH Terms]) OR (ketoprofen[Title/Abstract])) OR (2-(3-benzoylphenyl)propionic acid[Title/Abstract])) OR (benzoylhydratropic acid[Title/Abstract])
- (((ibuprofen[MeSH Terms]) OR (ibuprofen[Title/Abstract])) OR (alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)benzeneacetic acid[Title/Abstract])) OR (- Benzeneacetic Acid, alpha-methyl-4-(2-methylpropyl)- trimethylsilyl ester[Title/Abstract])
- (Contusion\*[Title/Abstract] OR Bruise\*[Title/Abstract] OR Sprain\*[Title/Abstract] OR Strain\*[Title/Abstract] OR Tendinopat\*[Title/Abstract] OR Tendonopat\*[Title/Abstract] OR Ecchymos\*[Title/Abstract] OR Trauma[Title/Abstract] OR Traumas[Title/Abstract] OR Soft tissue injur\*[Title/Abstract] OR Tendon injur\*[Title/Abstract] OR "Wounds and injur\*" [Title/Abstract] OR Wounds injur\*[Title/Abstract]) OR ((((((tendinopathy[MeSH Terms]) OR (Contusions[MeSH Terms])) OR (Sprains and strains[MeSH Terms])) OR (Tendon injuries[MeSH Terms])) OR (ecchymosis[MeSH Terms])) OR (soft tissue injuries[MeSH Terms])) OR (wounds and injuries[MeSH Terms]))
- (randomized controlled trials as topic[MeSH Terms]) OR (randomized controlled trial\*)

Dans la base de données Cochrane Library (CENTRALE), nous avons utilisé les équations de recherches suivantes pour chacune de nos molécules, avec une recherche portant sur le texte intégral, et en sélectionnant uniquement les résultats de l'onglet "Trials" et "Cochrane Revue". Nous avons associé avec le connecteur "AND", l'équation de chaque molécule, avec celle traduisant le contexte clinique, ainsi que celle traduisant la notion d'ECR dans le navigateur de recherche :

- MeSH descriptor: [Ketoprofen] explode all trees OR (ketoprofen):ti,ab,kw
- MeSH descriptor: [Ibuprofen] explode all trees OR (ibuprofen):ti,ab,kw
- (contusion\* OR bruise\* OR sprain\* OR strain\* OR tendinopat\* OR tendonopat\* OR tendon injur\* OR ecchymos\* OR soft tissue injur\* OR trauma OR traumas OR wounds injur\* OR wounds and injur\*):ti,ab,kw . Nous avons associé à cette équation les MeSH descriptor correspondants.
- MeSH descriptor: [Randomized Controlled Trials as Topic] explode all trees OR (randomized controlled trial\*)

Dans la base de données Embase, nous avons utilisé les équations de recherches présentées ci-dessous pour chacune de nos molécules. Nous avons pris soin de vérifier que les mots clés utilisés dans les équations de recherche dataient de 1974, date de création de la base de données afin d'assurer une exhaustivité de notre recherche à partir des équations.

Nous avons associé avec le connecteur "AND", entre l'équation de chaque molécule, et celle traduisant le contexte clinique, ainsi que celle traduisant la notion d'ECR dans le navigateur de recherche. Nous avons par la suite exclu avec le connecteur "NOT" la notion de chirurgie et de pédiatrie. Les termes utilisés dans les équations figurent ci-dessous :

- ketoprofen
- ibuprofen
- tendinitis OR injury OR tendon injury OR ecchymosis OR contusion\* OR bruise\* OR sprain\* OR strain\* OR tendinopat\* OR tendonopat\* OR ecchymos\* OR trauma OR traumas OR 'soft tissue injur\*' OR 'tendon injur\*' OR 'wounds and injur\*' OR 'wounds injur\*'
- 'randomized controlled trial\*' OR 'randomized controlled trial\* (topic)'
- 'child'/exp OR 'surgery'/exp

Dans la base de données ClinicalTrials.gov, nous avons utilisé les mêmes équations de recherches que dans PubMed, et réalisé les recherches de manière identique, sans appliquer l'équation traduisant la notion d'ECR.

### **Risque de biais**

L'évaluation a été faite de manière indépendante et sans concertation par 2 chercheurs. En cas de désaccord, un troisième intervenant était sollicité.

Le critère de jugement choisi était l'évaluation de la douleur car elle corrobore toute reprise d'activité par la suite.

Pour chaque ECR, les critères de jugement portant sur l'évaluation de la douleur ont été analysés selon cinq domaines à l'aide de l'outil standardisé de référence élaboré par la Cochrane, le RoB2 (Risk of Bias Tool version 2). Le risque de biais global de chaque critère de jugement a été déterminé par les deux chercheurs.

Conformément à la méthode REB, seuls les critères de jugement à risque de biais faible peuvent être inclus dans une méta-analyse pour réduire le risque de faux positifs. REB souligne également l'importance des essais de confirmation, c'est-à-dire conçus à priori spécialement pour une évaluation dans une indication, pour évaluer l'efficacité d'un traitement et diminuer le risque d'une prescription médicamenteuse. Pour les études présentant des critères de jugement principaux multiples, des méthodes de contrôle de la multiplicité des tests statistiques permettant le contrôle de l'inflation du risque alpha global ont été recherchées. Dans le cas où il n'existait pas de méthode d'ajustement, le

résultat de l'étude était considéré comme exploratoire du fait d'un risque élevé de faux positif lié à la multiplicité des tests statistiques.

## Résultats

### Sélection des études

La sélection des essais est résumée pour l'Ibuprofène et pour le Kétoprofène sur les diagrammes de flux présentés en figures 1 et 2 selon les recommandations PRISMA.

Pour le Kétoprofène, la recherche dans les bases de données à partir des équations de recherche a permis d'identifier 1326 articles, issus des 4 bases de données. Parmi eux, 218 étaient des ECR. Après lecture des titres, 18 articles ont été retenus, dont 2 après lecture des résumés. Il s'agissait d'un doublon, retrouvé à la fois dans PubMed et dans la Cochrane.

La recherche dans les essais inclus et dans les sources de la méta-analyse de *W. Busse et al* a retrouvé un seul ECR, qui s'est avéré être le doublon de l'article déjà retrouvé dans les bases de données. Finalement, un seul article, *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> a été inclus.

Pour l'Ibuprofène, la recherche dans les bases de données à partir des équations de recherche a permis d'identifier 5814 articles, issus des 4 bases de données. Parmi eux, 805 étaient des ECR. Après lecture des titres, 84 articles ont été retenus. Après lecture des résumés, 26 articles et une Cochrane Review ont été retenus. Lors de l'étape de l'exclusion des doublons, 6 doublons ont été retrouvés, laissant un total de 20 ECR et une Cochrane Review correspondant au PICO étudiés. Finalement, seuls 10 ECR ont été inclus après lecture complète.

- La comparaison entre les essais inclus et les sources de la méta-analyse de *W. Busse & al.*<sup>(10)</sup> a retrouvé 8 ECR, correspondant au PICO étudié, parmi eux 7 étaient communs aux 10 ECR issus des bases de données et 1 a été ajouté, totalisant les 13 ECR suivant : *Van Heest & al.*<sup>(14)</sup>, *Hutson & al.*<sup>(15)</sup>, *Sloan & al.*<sup>(16)</sup>, *Goswick & al.*<sup>(17)</sup>, *Moran & al.*<sup>(18)</sup>, *Ekman & al.*<sup>(19)</sup>, *Andersson & al.*<sup>(20)</sup>, *McLatchie & al.*<sup>(21)</sup>, *Dupont & al.*<sup>(22)</sup>, *Fredberg & al.*<sup>(23)</sup>, *Howell & al.*<sup>(24)</sup>, *Donnelly & al.*<sup>(25)</sup>, et *Santilli & al.*<sup>(26)</sup>

### Caractéristiques des études sélectionnées

Pour le Kétoprofène, l'unique étude retenue évaluant le Kétoprofène dans le PICO étudié, *Duranceau & al.*<sup>(27)</sup> comptabilisait un total de 60 patients et avait comme critère de jugement principal l'évaluation de la douleur par le médecin, en hétéroévaluation. Il s'agit d'une étude réalisée en 2 bras parallèles. La posologie étudiée est de 100 mg, matin, midi et soir pendant 7 jours et la douleur est mesurée à H24, H72 et 7 jours de l'introduction du traitement par Kétoprofène. La notion de critère de jugement primaire ou secondaire n'apparaît pas dans cet article, il est donc considéré comme exploratoire.

Pour l'Ibuprofène, les 13 ECR comptabilisaient un total de 1434 patients et avaient tous comme critère de jugement l'évaluation de la douleur en auto- ou hétéroévaluation. Toutes les études sont réalisées en bras parallèles sauf l'étude de *Donnelly & al*, qui mesure une douleur induite expérimentalement dont le schéma est en cross-over.

Les posologies utilisées variaient entre les articles, allant de 800 mg d'Ibuprofène par 24h à 3200 mg d'Ibuprofène par 24h. Nous nous sommes intéressées à la temporalité et aux différents moments durant lesquels la douleur était mesurée, après l'introduction du

traitement par Ibuprofène. Nous avons pu dégager 7 critères de jugements : l'évaluation de la douleur à moins de H12, à H24, à H48, à H72, à J4, J7-8 et J11 à J14 de l'introduction du traitement.

- Une seule étude, *Ekman & al.* <sup>(19)</sup> introduit la notion de critère de jugement principal et secondaire, avec une mesure de la douleur à J4 de l'introduction du traitement en critère de jugement principal et à J8 et J11 de l'introduction du traitement en critère de jugement secondaire. Cependant, il s'agit d'une étude désignée pour prouver la non-infériorité du Célécoxib versus placebo rendant les analyses évaluant l'efficacité de l'Ibuprofène versus placebo exploratoires.

Au total, nos 13 ECR sont de nature exploratoire.

### **Evaluation selon la méthode REB**

Le risque de biais de chaque étude, évalué par le RoB2, pour chaque critère de jugement étudié a été évalué.

Pour le Kétoprofène, l'unique ECR disponible présentait un risque de biais élevé pour chacun des 3 critères de jugement, à H24, H72 et 7 jours de l'introduction du traitement. Il n'est donc pas possible de conclure selon REB à une supériorité du Kétoprofène versus placebo dans les tendinopathies, entorses, foulures et contusions des membres survenant en contexte aigu chez l'adulte.

Pour l'Ibuprofène, sur les 13 études retenues, une seule, *Ekman & al.*, a présenté un faible risque de biais lors de son analyse avec l'outil RoB 2, évaluant l'efficacité du traitement à J4, J8 et J12.

Cette étude se limite à un PICO très précis, en effet elle s'intéresse à des patients âgés de plus de 18 ans, sans comorbidités, souffrant d'une entorse de la cheville de grade I ou de grade II, avec une douleur, caractérisée par une EVA supérieure ou égale à 45mm. La première prise d'Ibuprofène doit avoir eu lieu dans les 48 heures suivant la blessure pour que le patient soit inclus dans l'étude. Il s'agit d'une étude de non-infériorité dont l'objectif premier était d'étudier l'efficacité et la tolérance du Célécoxib à 400 mg par jour comparativement à l'Ibuprofène à 2400 mg par jour et au placebo.

Lors de l'analyse statistique de l'étude *Ekman & al.*, une comparaison de l'efficacité du traitement sur la douleur a été effectuée entre les groupes prenant de l'Ibuprofène et les groupes ne prenant que du placebo.

- L'analyse réalisée après 4 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -3,98 ([- 4,38 ; -3,59]) p= 0,011,
- L'analyse réalisée après 8 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -2,30 ([- 2,60 ; -2,01]) p<0,05,
- L'analyse réalisée après 11 jours de l'introduction du traitement par Ibuprofène a montré un résultat significativement favorable en faveur de l'Ibuprofène avec une MD à -0,47 ([- 0,70 ; -0,24]) p<0,05.

## Conclusion

Selon la méthode REB, nous ne disposons que d'un seul ECR, dont l'objectif principal était d'évaluer la non-infériorité du Célécoxib versus placebo et versus Ibuprofène dans les entorses de cheville. Cet ECR est significativement concluant en faveur de l'Ibuprofène versus placebo à 4, 8 et 11 jours de l'introduction du traitement.

Selon la méthode REB, nous obtenons un « signal à confirmer » à 4, 8 et 11 jours dans le PICO retenu de l'ECR *Ekman & al.*

Dans tous les autres cas de figure, il n'y a pas de preuve de l'efficacité de l'Ibuprofène ou du Kétoprofène sur la douleur dans les troubles musculosquelettiques.

## Discussion

La revue systématique de littérature n'a permis l'obtention que d'un nombre d'ECR très limité bien que les molécules étudiées soient très fréquemment prescrites en soins primaires. De plus, les essais obtenus étaient anciens, datant de 1983 à 2002.

Sachant que la méthodologie des essais cliniques a considérablement évolué au cours des dernières décennies, l'ensemble des articles antérieurs aux années 2000, se sont vus attribués un risque de biais élevé selon le RoB2 notamment par l'absence de correction du risque alpha, la non prise en compte des perdus de vue dans les analyses statistiques, les effectifs souvent faibles de patients inclus et l'absence d'un protocole clairement écrit à priori.

Si ces ECR avaient été analysés selon la méthode GRADE, il aurait été possible d'inclure dans une méta-analyse des essais à risque de biais élevé ce qui aurait effectivement permis l'obtention de résultats en faveur d'un traitement par Ibuprofène comparativement au placebo. On peut alors se questionner quant à la fiabilité de tels résultats basés sur des essais dont la méthodologie est tout à fait critiquable.

Cela pose également la question de façon générale sur l'évaluation des molécules "anciennes" pour qui les recommandations de pratique actuelles se basent en fait sur de vieilles études dont la méthodologie ne respecte pas les critères actuels.

Combien de molécules dans combien d'indications sont prescrites aujourd'hui en soins primaires sans bénéficier d'une évaluation solide de leur efficacité ?

## 8.8 Conclusions signées par la faculté



Nom, prénom du candidat : SUDRE Julie

### CONCLUSIONS

#### Titre :

Efficacité de l'Ibuprofène et du Kétoprofène par voie orale dans les troubles musculosquelettiques aigus des membres chez l'adulte : revue systématique de la littérature, méta-analyse des essais cliniques randomisés et évaluation selon les méthodes GRADE et REB.

#### Introduction :

Les tendinopathies, entorses et contusions des tissus mous des membres supérieurs et inférieurs constituent un motif de consultation fréquent en soins primaires du fait de la douleur et de l'impotence associée. Parmi les antalgiques proposés, on note un recours important aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) dont le Kétoprofène et l'Ibuprofène. Cependant, l'efficacité de ces deux molécules par voie orale dans ces indications reste discutée.

#### Objectif :

Le but de cette étude est d'évaluer l'efficacité sur la douleur du Kétoprofène et de l'Ibuprofène per os dans les tendinopathies, entorses et contusions aiguës des membres chez les adultes selon la méthode REB (Rebuild the Evidence Base). L'étude porte sur l'efficacité antalgique et ne s'intéresse pas aux capacités fonctionnelles.

#### Méthode :

Suite à l'étude de portée, le protocole de recherche a été enregistré dans Prospero en accord avec la checklist PRISMA. Il n'a pas été rédigé d'amendement au protocole.

Une recherche bibliographique a été réalisée sur trois bases de données : Medline/PubMed, Embase et Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR). La revue systématique de littérature a été complétée sur une quatrième base de données, ClinicalTrials, afin de s'assurer de l'exhaustivité des résultats obtenus et de rechercher des protocoles de recherche n'ayant pas mené à une publication.

La stratégie de recherche a été discutée en binôme afin de maximiser le nombre d'occurrences et les équations de recherche ont été adaptées à chaque base de données.

Les doublons ont été exclus à l'aide de Zotero puis une exclusion manuelle des références a été réalisée sur les titres et résumés.

Seuls les essais cliniques randomisés (ECR) évaluant la douleur lors de l'administration du Kétoprofène ou de l'Ibuprofène par voie orale en double insu ont été inclus.





La comparaison des résultats obtenus et de la bibliographie de la méta-analyse la plus récente sur le sujet n'a rapporté qu'une seule référence supplémentaire confirmant l'exhaustivité de la revue de littérature réalisée.

Quatorze ECR ont ainsi été retenus : un pour le Kétoprofène et treize pour l'Ibuprofène.

Pour chaque ECR, les critères de jugement portant sur l'évaluation de la douleur ont été analysés selon cinq domaines à l'aide de l'outil standardisé de référence, RoB2 (Risk of Bias Tool version 2). Le risque de biais global de chaque critère de jugement a ainsi été déterminé.

L'évaluation qualitative des biais incluant une part de subjectivité, elle a été menée de façon indépendante par deux chercheurs avant mise en commun et discussion. Le recours à un troisième intervenant a été nécessaire pour résoudre certains désaccords.

Selon le RoB2, un seul ECR incluait des critères de jugement à risque de biais faible pour l'Ibuprofène et aucun pour le Kétoprofène.

#### Résultats :

Pour le **Kétoprofène**, un seul ECR est inclus. Cette étude publiée en 1986 incluait 62 patients présentant un traumatisme ligamentaire ou musculo-tendineux aigu de stade 2 ou 3 et les critères de jugement étaient au nombre de trois : évaluation de la douleur par EVA à H24, H72 et J7. Aucune méta-analyse ne peut être réalisée.

L'évaluation des critères de jugement de cet ECR par le RoB2 montre un risque de biais élevé principalement en raison d'un biais de sélection et d'une analyse en per protocole sans calcul préalable du nombre de sujets à inclure. Les auteurs concluaient à une supériorité du Kétoprofène à H24 et H72 comparativement au placebo et présentaient les résultats sous forme de courbe sans valeur numérique avec un  $p < 0,05$ . Étant donné les risques de biais, selon la méthode REB, on conclut à une absence de preuve de l'efficacité du Kétoprofène per os.

Pour l'**Ibuprofène**, treize ECR publiés entre 1983 et 2002 sont inclus avec un effectif total de 1434 patients. Le risque de biais selon le RoB2 est élevé pour douze ECR et faible pour un seul ECR. L'ensemble des critères de jugement retrouvés dans les treize ECR sont au nombre de six : évaluation de la douleur par EVA à H24, H48, H72, J4, J7-8 et J11-14.

L'essai à faible risque de biais a été publié en 2002. Tous ses critères étaient de nature exploratoire. L'étude n'incluait que des patients âgés de plus de 18 ans et présentant des entorses de cheville de grade I ou II datant de moins de 48h ; les patients du bras Ibuprofène recevaient systématiquement 800 mg trois fois par jour. Les résultats étaient significatifs à J4, J8 et J11 en faveur de l'Ibuprofène avec  $p < 0,05$ .

Selon la méthode REB, étant donné la nature exploratoire des critères de jugement, on conclut à un signal concernant l'efficacité sur la douleur de l'Ibuprofène à la dose de 2400 mg/jour à J4, à J8 et J11 dans les entorses de cheville de grade I ou II chez l'adulte en cas d'introduction du traitement au maximum dans les 48h après la survenue de l'entorse.



A H24, H48 et H72, selon la méthode REB, aucune donnée de la littérature ne permet d'évaluer l'efficacité de l'Ibuprofène sur la douleur dans les tendinopathies, entorses et contusions des membres chez l'adulte.

Selon la méthode GRADE, l'évaluation de la douleur à H24, H48 et H72 est réalisée respectivement dans sept, cinq et six ECR et l'ensemble de ces ECR ont un risque de biais élevé. Trois méta-analyses ont été réalisées. Lors des méta-analyses, nous considérons des Standard Mean Difference (SMD). A H24, H48 et H72, seuls respectivement trois, deux et deux ECR fournissaient des données numériques. L'hétérogénéité mesurée par le I<sup>2</sup> est respectivement de 87%, 95% et 94%.

Les résultats montrent une absence de réduction significative de la douleur entre les groupes Ibuprofène et placebo pour les trois analyses réalisées : à H24, SMD 0,26 ([-0,12 ; 0,63]) p = 0,19 ; à H48, SMD -0,14 ([-0,74 ; 0,46]) p = 0,65 ; à H72, SMD 0,10 ([-0,47 ; 0,68]) p = 0,73. Les trois niveaux de preuve sont jugés de très faible qualité.

L'évaluation de la douleur à J4 est réalisée dans sept ECR. Parmi ces sept ECR, six ECR ont un risque de biais élevé et un seul ECR a un risque de biais faible.

La méta-analyse a inclus l'ensemble des sept ECR ayant réalisé une évaluation de la douleur à J4. Néanmoins, les données numériques n'étaient disponibles que pour trois des sept ECR.

Le résultat montre une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène : SMD -2,26 ([- 2,55 ; -1,96]) p < 0,00001. Néanmoins, l'hétérogénéité est très importante avec un I<sup>2</sup> = 99%. Le niveau de preuve est jugé de très faible qualité principalement en raison de l'hétérogénéité et des risques de biais élevés.

Le critère de jugement suivant, l'évaluation de la douleur entre J7 et J8, a été évalué dans les sept mêmes ECR. La méta-analyse a pu être réalisée à partir des données issues de trois ECR (les mêmes que ceux utilisés pour la MA à J4) et le résultat montre également une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène : SMD - 1,36 ([- 1,57 ; -1,14]) p < 0,00001 avec une hétérogénéité importante avec un I<sup>2</sup> = 98%. Le niveau de preuve est également de très faible qualité.

Enfin, le dernier critère de jugement, l'évaluation de la douleur entre J11 et J14, a été évalué dans trois ECR. La méta-analyse a pu être réalisée à partir des données de deux ECR uniquement et le résultat montre une réduction significative de la douleur en faveur de l'Ibuprofène : SMD - 0,41 ([- 0,61 ; -0,20]) p < 0,00001 avec une hétérogénéité faible avec un I<sup>2</sup> = 26%. Le niveau de preuve est de faible qualité.

#### Conclusion :

Cette étude montre l'absence de preuve solide concernant l'efficacité sur la douleur du Kétoprofène et de l'Ibuprofène per os dans les tendinopathies, entorses et contusions aiguës des membres chez l'adulte. Néanmoins, selon la méthode GRADE, l'Ibuprofène semble présenter un effet antalgique entre J4 et J14 dans les entorses de cheville bénignes à modérées. Ces résultats restent néanmoins de faible à très faible niveau de preuve et devraient en théorie être confirmés par des ECR supplémentaires.

Le Président de la thèse  
Professeur Gilles RODE

Vu et permis d'imprimer  
Lyon, le

01 FEV. 2024

Faculté de Médecine Lyon Est  
<http://lyon-est.univ-lyon1.fr/> • téléphone : 33 (0)4 78 77 70 00

VU :  
Pour le Président de l'Université  
Le Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est  
Professeur Gilles RODE



UNIVERSITÉ  
FACULTÉ DE  
MÉDECINE  
LYON-EST  
ACCOMPAGNER  
C'EST  
PARTAGER

**Julie, Charlotte SUDRE**

Efficacité du Kétoprofène et de l'Ibuprofène par voie orale dans les troubles musculosquelettiques aigus des membres chez l'adulte : revue systématique de la littérature, méta-analyse des essais cliniques randomisés et évaluation selon les méthodes GRADE et REB.

**RESUME :**

Le but de cette revue de littérature est d'évaluer l'efficacité sur la douleur du Kétoprofène et de l'Ibuprofène per os versus placebo dans les troubles musculosquelettiques aigus chez les adultes selon les méthodes GRADE et REB.

14 ECR ont pu être inclus, puis analysés par le RoB2. Seuls 5 présentaient des données quantitatives exploitables, et évaluaient l'Ibuprofène.

Selon la méthode GRADE, nous obtenons un niveau de preuve très faible d'une absence de supériorité de l'Ibuprofène à 24, 48 et 72h ; un niveau de preuve très faible d'une supériorité de l'Ibuprofène à 4 et entre 7 et 8 jours ; et un niveau de preuve faible d'une supériorité de l'Ibuprofène entre 11 et 14 jours.

Selon REB, seul un ECR, exploratoire, peut être retenu. On conclut à un signal à J4, J8 et J11 de l'efficacité de l'Ibuprofène versus placebo sur la douleur dans les entorses ; à une absence de preuve dans toutes les autres situations.

**MOTS CLES :** REB, AINS, Tendinopathie, Entorse, Foulure, Contusion, Douleur, Soins primaires

**JURY :**

|             |   |
|-------------|---|
| Président : | Monsieur le Professeur Gilles RODE  |
| Membres :   | Monsieur le Professeur Roland CHAPURLAT<br>Monsieur le Professeur Rémy BOUSSAGEON<br>Madame la Docteure Mélanie MANAS |

**DATE DE SOUTENANCE :** Jeudi 7 Mars 2024

Faculté de Médecine Lyon Est  
<https://lyon-est.univ-lyon1.fr> | Téléphone : (+33/0) 4 78 77 77 00

ACCOMPAGNER  
CRÉER  
PARTAGER