



**HAL**  
open science

# Les biphosphonates pour le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 ou algoneurodystrophie : méta-analyse des essais randomisés contre placebo

Maxime Chevreau

► **To cite this version:**

Maxime Chevreau. Les biphosphonates pour le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 ou algoneurodystrophie : méta-analyse des essais randomisés contre placebo. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01155089

**HAL Id: dumas-01155089**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01155089>**

Submitted on 26 May 2015

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

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

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année : 2015

**Les biphosphonates pour le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 ou algoneurodystrophie: méta-analyse des essais randomisés contre placebo**

THESE PRESENTEE POUR L OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLÔME D'ETAT

Maxime Chevreau

Né le 11/12/1985

A Saint Martin d'Hères (Isère, France)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECIN DE GRENOBLE\*

Le : 18/05/2015

DEVANT LE JURY COMPOSE DE

Président du jury : M. le Professeur Juvin Robert

Membres

M. le Professeur Gaudin Philippe

M. le Professeur Saraglia Dominique

M. le Docteur Baillet Athan

Mme le Docteur Gilson Mélanie

\*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.



**LES BIPHOSPHONATES POUR LE SYNDROME DOULOUREUX REGIONAL  
COMPLEXE DE TYPE 1 OU ALGONEURODYSTROPHIE : META ANALYSE DES  
ESSAIS RANDOMISES CONTRE PLACEBO**

CHEVREAU Maxime, ROMAND Xavier, JUVIN Robert, GAUDIN Philippe,  
BAILLET Athan

**Structure de rattachement :**

Université Joseph Fourier  
621 Avenue Centrale,  
38041 Saint Martin d'Hères, France

**Conflit d'intérêt pour chaque auteur :**

Aucun.

**Mots clés :** Syndrome douloureux régional complexe de type 1 ; biphosphonates

## Sommaire

Liste des PU-PH et MCU-PH.....	5
Remerciements.....	9
Résumé.....	11
Partie 1 Présentation	
Les biphosphonates.....	15
Le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC 1).....	18
Le traitement du SDRC 1.....	25
Partie 2 Article : Méta analyse des essais randomisés versus placebo	
Introduction.....	29
Matériel et Méthodes.....	30
Résultats.....	33
Discussion.....	41
Conclusion.....	45
Bibliographie.....	46
Liste des abréviations.....	50
Serment d’Hippocrate.....	51

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2014-2015

**ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE**

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
PU-PH	BETTEGA Georges	Chirurgie maxillo-faciale, stomatologie
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
MCU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie

PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	DE GAUDEMARIS Régis	Médecine et santé au travail
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
MCU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
PU-PH	DEMONGEOT Jacques	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	GODFRAIND Catherine	Anatomie et cytologie pathologiques (type clinique)
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HALIMI Serge	Nutrition
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation



PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU-PH	LAUNOIS-ROLLINAT Sandrine	Physiologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénéréologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémo - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé

MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

## Remerciements

Je souhaiterais tout d'abord remercier chaleureusement

- Le Pr Juvin qui m'a appris beaucoup plus que la rhumatologie notamment le profond sens de la médecine depuis mes débuts d'externe de 4<sup>ème</sup> année et qui continue à me faire partager ses connaissances infinies.
- Le Pr Gaudin qui incarne la gentillesse et le dynamisme à lui tout seul.
- Le Pr Saragaglia qui a bien voulu prendre part à ce jury.
- Le Dr Baillet Athan qui a amené un nouveau souffle pour aider les projets des internes de rhumatologie et sans qui je n'aurais jamais pu compléter ce travail.
- Le Dr Gilson Mélanie qui tout au long de mon cursus m'a éclairé de ses connaissances et de sa sagesse.

Ensuite, j'aimerais remercier l'ensemble des médecins et équipes médicales que j'ai eu la chance de rencontrer au cours de mon cursus ; je n'ai pas le souvenir d'un mauvais stage dans mon cursus :

- Le service du 3<sup>ème</sup> A avec ma première assistante Dorothée et son équipe au top.
- Le service de diabétologie riche de personnes extraordinaires ( Pr Benhamou, Pr Halimi, Pr Chabre, Dr Borel et tous les autres)
- L'ensemble des neurologues du CHU tous plus enrichissants les uns que les autres
- L'ensemble de l'équipe d'Uriage
- Toute l'équipe de rhumatologie du CHU
- Les plus costauds des toubibs les urgentistes avec qui j'ai partagé les moments les plus intenses ( S.Perrin, P.Dumanoir, C.Paquier, F.Makhlouf et tous les autres)

- Mes co internes qui sont vraiment comme une famille qu'on ne trouve pas ailleurs

Et le plus important, ceux qui ont le plus souffert et m'ont le plus accompagné :

- Ma femme Samira que j'aime d'amour
- La famille Abdelhadi sur qui on peut toujours compter
- Mes enfants Safwen, Zakarya et Maryam qui pratiquent la médecine à leur échelle !
- Ma mère Tatiana toujours disponible et compréhensive
- Mon père toujours présent
- Mes sœurs et leur famille (Monique, Henri, David, Cédric, Taïs, Maëna, Macéo, Marilou)
- Mes amis les plus proches : Hocine, Afed et Mourad et les autres
- Mon pote David toujours prêt pour un tennis
- Et bien sur, le plus important, Merci à Celui qui est Là quand il n'y a plus personne

## **Résumé**

### **Objectifs.**

Le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC-1) est un syndrome douloureux gravement invalidant sans traitement définitif établi. De nombreuses études ont montré que les biphosphonates peuvent réduire la douleur et améliorer la fonction chez les patients avec SDRC 1. Nous avons effectué une revue systématique de la littérature et une méta analyse de tous les essais contrôlés randomisés pour évaluer le bénéfice des biphosphonates sur la douleur et la fonction chez les patients atteints d'algoneurodystrophie.

### **Méthodes.**

Une recherche systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Medline, Embase et Cochrane. Deux auteurs ont sélectionné indépendamment les essais randomisés en aveugle comparant les biphosphonates au placebo sur la douleur à court terme (J30 à J40) et à moyen terme (M2-M3), la tolérance ainsi que la fonction chez les patients atteints de SDRC 1. La qualité méthodologique des études a également été étudiée. Les données ont été agrégées en utilisant la méthode de l'inverse de la variance.

### **Résultats.**

258 articles ont été identifiés. Cinq essais de moyenne à bonne qualité méthodologique répondaient à nos critères d'inclusion. L'EVA douleur à court terme était statistiquement significativement plus faible dans le groupe biphosphonate par rapport au groupe placebo (-

2,6, IC à 95% [-1,8, -3,4]  $p < 0,00001$ ), ainsi que l'EVA douleur à moyen terme (-2,5, IC à 95% [-1,4, -3,6]  $p < 0,00001$ ). En ce qui concerne la fonction, il existait également une tendance vers l'amélioration en faveur des biphosphonates mais la grande disparité des évaluations ne permettait pas de réaliser de méta analyse. Il y avait plus d'événements indésirables dans le groupe de biphosphonate (35,5%) que dans le groupe placebo ((16,4%)  $RR = 2,95$ , IC 95% [1,38, 6,29]). Le score de Jadad moyen était de 4,5.

### **Conclusion.**

Nos résultats suggèrent que les biphosphonates réduisent la douleur et améliorent la fonction chez les patients atteints de SDRC 1. D'autres études sont nécessaires pour déterminer leur efficacité.

## **Title in English:**

Bisphosphonates for treatment of complex regional pain syndrome type 1 or reflex sympathetic dystrophy: Meta-analysis of randomized trials against placebo

### **Abstract**

**Objectives.** Complex regional pain syndrome type 1 (CRPS-1) is a severely disabling pain syndrome with no definite treatment established. Many studies have shown that bisphosphonates can reduce pain and improve function in patients with CRPS 1. We have performed a systematic literature review and meta analysis of all randomized controlled trials to assess the benefit of bisphosphonates on pain and function in patients with reflex sympathetic dystrophy.

**Methods.** A systematic literature search was performed in the Medline, Embase and Cochrane databases. Two authors selected independently blinded randomized trials comparing bisphosphonates to placebo on short-term pain (J30 to J40) and medium term (M2-M3), tolerance and function in patients with reflex sympathetic dystrophy. The methodological quality of the studies was also studied. Data were aggregated using the method of the inverse of the variance.

**Results.** 258 articles were identified. Five trials of moderate to good quality met our inclusion criteria. VAS short-term pain was statistically significantly lower in the bisphosphonate group versus the placebo group (-2.6, 95% CI [-1.8, -3.4]  $p < 0.00001$ ), as well as the VAS medium term (-2.5, 95% CI [-1.4, -3.6]  $p < 0.00001$ ). Regarding the function and quality of life, there was a trend in favor of bisphosphonates. There were more adverse events in the bisphosphonate group (35.5%) than in the placebo group (16.4%) OR = 2.95, 95% CI [1.38, 6.29]. Jadad mean score was 4.5.

**Conclusion.** Our results suggest that bisphosphonates reduce pain and improve function in patients with reflex sympathetic dystrophy. Other studies are needed to determine their effectiveness.

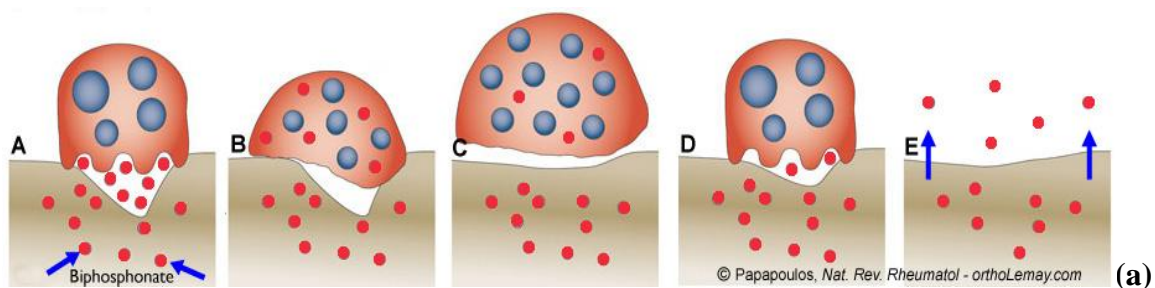


## PARTIE 1

### 1) LES BIPHOSPHONATES

#### a) Physiopathologie

L'effet principal des biphosphonates est d'inhiber les ostéoclastes et de ce fait, la résorption osseuse et le remodelage osseux. Ils se fixent de manière sélective sur la structure cristalline de l'hydroxy-apatite de la matrice minérale du tissu osseux, puis sont phagocytés par les ostéoclastes, induisent leur apoptose et sont libérés in situ. Résistants à la dégradation enzymatique, certains composants peuvent rester de nombreuses années dans le tissu osseux.



Les biphosphonates (points rouges) se lient aux minéraux contenus dans l'os et y demeurent emprisonnés.

**(A)** Les ostéoclastes s'attachent aux surfaces minérales des os exposés et initient la résorption osseuse.

**(B)** Après avoir absorbé les biphosphonates, les ostéoclastes subissent des changements, y compris la perte de leur bordure en brosse, et deviennent inactifs, ce qui empêche la résorption osseuse, et leur durée de vie diminue. Après 3 mois d'utilisation de biphosphonates oraux, la résorption osseuse est diminuée de 50% à 75%.

(C) Éventuellement, les ostéoclastes se détachent de la surface de l'os et peuvent ensuite demeurer dans la moelle osseuse sous forme de grandes cellules multinucléées inactives, tandis que la zone de résorption dans l'os est remplie d'os nouveau.

(D) Après l'arrêt du traitement par biphosphonates, de nouveaux cycles de remodelage osseux peuvent libérer des biphosphonates demeurés dans l'os et leur absorption par les ostéoclastes entraînera aussi une diminution de la résorption.

(E) Les biphosphonates peuvent également être libéré par résorption à partir de l'os.

Ils possèdent une structure P-C-P (très résistante à la dégradation enzymatique) qui leur confère leur forte affinité pour le tissu osseux et 2 radicaux (R1 et R2). On distingue différents types de biphosphonates en fonction de la structure de leur chaîne R2 :

- les amino-biphosphonates : alendronate, pamidronate, ibandronate ;
- les biphosphonates cycliques : risédronate (qui contient un atome d'azote), zoledronate
- les biphosphonates non aminés : étidronate, clodronate

L'absorption digestive est faible (inférieure à 3%) et est diminuée par la présence d'aliments ou de minéraux en particulier le calcium au cours de la même prise. Ceci explique la nécessité de prendre les biphosphonates per os une demi-heure avant le premier repas en position assise ou debout dans un grand verre d'eau. Après absorption, 50% de la dose de biphosphonates est absorbée dans le squelette, et 50% éliminée dans les urines ; de rares cas d'insuffisances rénales aiguës ont été rapportés lors de l'administration de fortes doses et on utilise habituellement un seuil de clairance à 30 mL/min pour permettre leur utilisation. Les modes d'administration diffèrent en fonction des différents traitements et les posologies varient jusqu'à un facteur 10 entre indication rhumatologique et cancérologique.

## b) Indications

Bisphosphonate		Principales indications
Etidronate	Cp 400 mg	Ostéoporose post-ménopausique en prévention secondaire Corticothérapie prolongée
	Cp 200 mg	Maladie de Paget Hypercalcémie maligne
Risédronate	Cp 5 mg	Ostéoporose ménopausique en prévention primaire et secondaire Prévention de l'ostéoporose cortico-induite
	Cp 35 mg	Ostéoporose ménopausique en prévention secondaire (2)
	Cp 30 mg	Maladie de Paget
Alendronate	Cp 10 mg	Ostéoporose ménopausique en prévention secondaire et ostéoporose masculine
	Cp 5 mg	Ostéoporose post- ménopausique en prévention primaire (1)
	Cp 70 mg	Ostéoporose post-ménopausique en prévention secondaire
Clodronate	400 mg VO	Hypercalcémie maligne
	520 mg VO	Traitement palliatif des ostéolyses malignes
	300 mg INJ	Hypercalcémie maligne sévère
Pamidronate		Hypercalcémie maligne sévère Myélome stade III avec lésions osseuses Traitement palliatif des ostéolyses malignes avec ou sans hypercalcémie Maladie de Paget
Tiludronate		Maladie de Paget
Ibandronate	PPP	Hypercalcémie maligne sévère ou modérée
	Cp 2,5 mg	Ostéoporose post-ménopausique en prévention primaire et secondaire
Zolédronate		Ostéolyse maligne Hypercalcémie maligne avec ou sans métastases Maladie de Paget

(1)Prévention primaire de l'ostéoporose ménopausique = prévention chez les femmes à risque élevé

(2)Prévention secondaire = réduction de l'incidence de nouvelles fractures vertébrales ou de la hanche = traitement de l'ostéoporose avérée

### **c) Epidémiologie**

Les biphosphonates sont l'un des 15 médicaments prescrits aux Etats-Unis représentant plusieurs millions de patients. L'indication la plus fréquente qu'est l'ostéoporose affecte une femme sur 3 et un homme sur 5 après 50 ans.

### **d) Effets secondaires**

Le plus redouté même s'il est rare est l'ostéonécrose de mâchoire, effet secondaire observé lors des posologies cumulées les plus élevées notamment en cancérologie. Les autres effets secondaires observés sont des troubles digestifs (nausées, douleurs abdominales), affection pseudo grippal durant 48 heures pour les biphosphonates administrés par voie intraveineuse et hypocalcémie.

## **2) L ALGONEURODYSTROPHIE OU SYNDROME DOULOUREUX**

### **REGIONAL COMPLEXE DE TYPE 1**

#### **a) Histoire**

C'est en 1865 que le neurologue américain Silas Weir Mitchell a décrit pour la première fois un tableau de douleur, œdème et hyperesthésie chez des soldats de la guerre de Sécession présentant des traumatismes des membres. Depuis, de multiples noms ont été utilisés: causalgie, algodystrophie, maladie de Sudeck, syndrome épaule-main, dystrophie sympathique réflexe et syndrome douloureux régional complexe de type 1.

**b) Définition :**

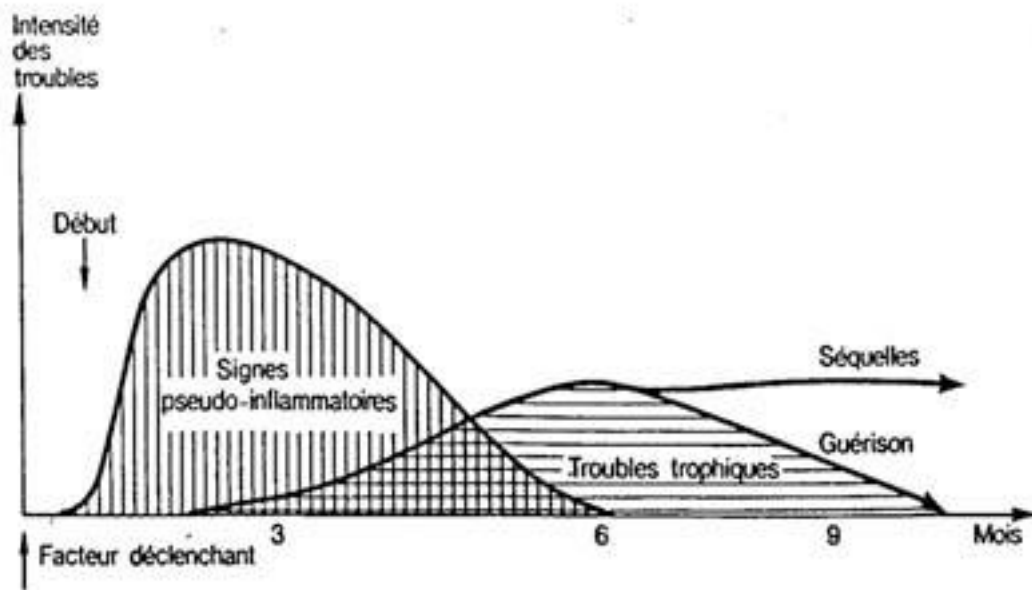
Elle repose selon les critères de Budapest [3] sur l'association de 4 éléments cliniques et anamnestiques:

- La présence d'un traumatisme initial causal (fracture, traumatisme...)
- Une douleur continue localisée, avec allodynie et hyperalgésie
- La présence de troubles vasomoteurs locaux
- L'absence d'autre diagnostic probable



(<http://algoneurodystrophie.pagesperso-orange.fr/traitements1.htm> consultée le 3/03/2015)

Son évolution se fait habituellement en 3 phases (chaude inflammatoire puis froide dystrophique puis séquellaire) sur une période allant de 12 à 18 mois au total.



( Pélissier et al. COFEMER 2007)

### c) Physiopathologie

Celle-ci est mal connue jusqu'à présent. 2 aspects sont à prendre en compte : une hyper activation des voies de la douleur dépendantes du système nerveux autonome et une participation de l'unité artériolo-capillaire locale à l'origine des troubles inflammatoires et vasomoteurs locaux.

Par ailleurs, il a été considéré pendant de nombreuses années qu'il existait des types de personnalité prédisposant à ce syndrome, les dernières données de la littérature ont tendance à contredire cette hypothèse.

- *Neurophysiopathologie*

Plusieurs études montrent une plasticité des structures corticales en IRM fonctionnelle dans le SDRC 1 tout comme dans d'autres pathologies à l'origine de douleur chronique où il existe une hypersensitivation centrale. Le processus de sensitivation semble fausser ou supprimer les sensations non nocives avec la perte de l'influence inhibitrice des sensations cutanées normales créant ainsi un cercle vicieux. Ce processus passe par une hyperactivation des récepteurs glutamate dépendants qui assurent la transmission du signal nociceptif au cortex cérébral. Cette mauvaise adaptation cérébrale est bien mise en évidence lors d'expériences de stimulations répétitives nociceptives où il existe chez le sujet sain une adaptation progressive avec baisse de la douleur ressentie par inhibition du signal ; ce phénomène n'existe pas chez le patient atteint de SDRC 1 avec au contraire une facilitation du message nociceptif avec par exemple une aire ressentie de la douleur qui peut augmenter en taille au fur et à mesure des stimuli.

Le lien entre atteinte du système nerveux autonome et les anomalies locales observées pourrait être la sensibilisation des fibres C qui induiraient une sécrétion locale de neuropeptides (substance P et CGRP) dont les conséquences seraient les effets vasomoteurs et inflammatoires locaux.

- *Dysfonction vasomotrice et inflammation locale*

Quelques semaines après le début des symptômes, il apparaît des troubles vasculaires tels qu'une nécrose adipocytaire et une exsudation de plasma avec dilatations veineuses et épaissement des parois artériolaires. Le membre atteint présente une chaleur locale augmentée en lien avec un trouble de la thermorégulation d'origine centrale. La dysfonction

endothéliale entraîne une vasodilatation excessive avec baisse de la libération locale de NO qui est habituellement impliqué dans le maintien de la vasoconstriction.

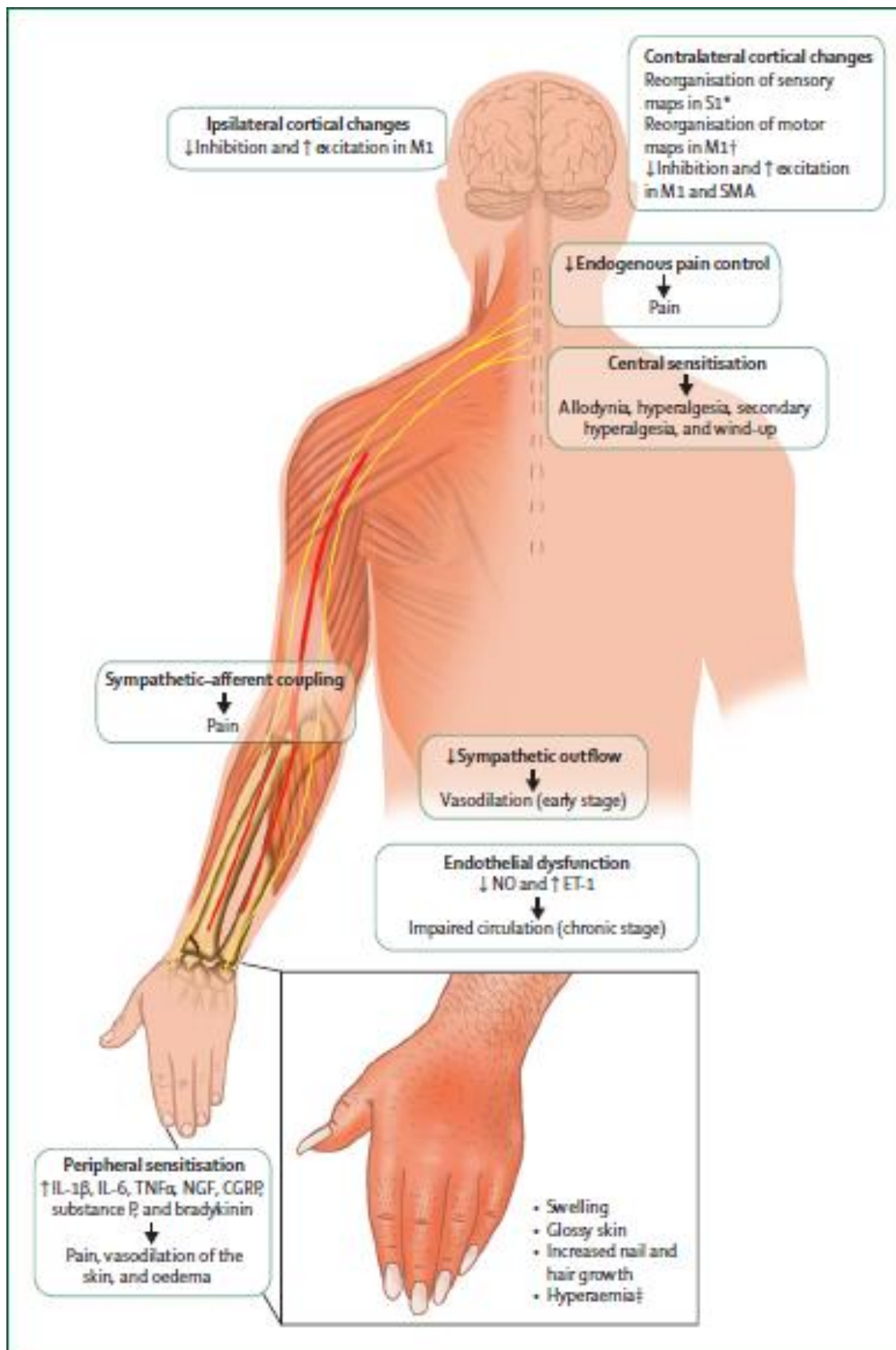
Lorsqu'il existe un épanchement articulaire, il est mécanique (moins de 2000 éléments blanc/mm<sup>3</sup>) mais la concentration locale de TNF et d'IL6 est anormalement élevée.

Une caractéristique particulière partagée par d'autres pathologies osseuses comme l'ostéonécrose aseptique est une perturbation de minéralisation osseuse et un volume ostéoïde élevé. Cette constatation pourrait être la base de la sensation de perte impressionnante de densité osseuse observée avec différentes techniques radiologiques quelques semaines après l'apparition de la maladie, certainement en lien avec l'hypoxie tissulaire locale et l'augmentation de la concentration d'acide lactique.

Une autre observation est l'augmentation du facteur de croissance nerveuse (NGF) observée dans le SDRC 1. Le rôle de NGF est bien connu dans la douleur chronique d'arthrose. Dans les tissus blessés, les macrophages activés expriment des niveaux élevés de NGF qui activent les stimuli nociceptifs. Ceci facilite la libération de substance P et de CGRP pro-inflammatoires. Les niveaux locaux accrus de NGF peuvent en outre promouvoir un cercle vicieux indépendant en induisant la différenciation et l'activation des monocytes et des macrophages.

Cette interaction entre sensitivité centrale et phénomènes locaux a poussé certains auteurs à employer le terme « d'inflammation neurogène ».[27]





*Interaction entre système nerveux autonome et inflammation locale (b)*

#### **d) Epidémiologie**

Son incidence est estimée à environ 5 à 25 par 100000 habitants. Des séquelles persistent chez 30% des patients. Le risque de développer une algoneurodystrophie après un accident est estimé entre 0,05% et 5%. Le coût pour la société de prise en charge d'une fracture du radius est multiplié par 7 en cas de complication d'algoneurodystrophie.

#### **e) Examens paracliniques**

Il s'agit d'un diagnostic clinique d'exclusion. La biologie sert à éliminer un autre diagnostic (pas de syndrome inflammatoire, pas de marqueur spécifique).

- Les radios montrent des signes inconstants et retardés. Ceux-ci peuvent être une déminéralisation à prédominance sous-chondrale, une raréfaction de la trame osseuse et une ostéoporose mouchetée. Il n'y a pas d'érosions ni d'atteintes des interlignes articulaires ni de calcifications péri articulaires ni de déformations.
- La scintigraphie osseuse Tc99 montre une hyper fixation précoce des parties molles et tardive au temps osseux. Elle reste de mauvaise sensibilité et de mauvaise spécificité et sert surtout d'aide au diagnostic différentiel.
- L'IRM retrouve un aspect d'hyposignal T1 et d'hypersignal T2 et est classiquement positive en phase chaude et négative en phase froide.

### **3) LE TRAITEMENT DU SDRC 1**

#### **a) Objectifs**

Ils sont triples :

- traiter la douleur à la phase chaude
- améliorer la fonction de façon précoce et prévenir les séquelles qui persistent dans 30% des cas.
- ralentir la durée d'évolution

#### **b) Prévention**

Les progrès dans la prise en charge de la douleur postopératoire par les anesthésistes semblent baisser l'incidence du SRDC 1 post chirurgical et la lutte efficace contre la douleur à la phase initiale d'un traumatisme est le premier axe de prévention à adopter. Il existe des arguments pour traiter de manière préventive en préopératoire par vitamine C dont on connaît l'action antioxydante.

#### **c) Prise en charge non pharmacologique**

La rééducation est le principal axe de traitement et son objectif est de limiter au maximum les conséquences fonctionnelles notamment l'enraidissement articulaire et la baisse des amplitudes.

Une prise en charge précoce est nécessaire et la règle de la non-douleur est de mise, ce qu'on comprend aisément. La rééducation repose notamment sur de la mobilisation douce et du drainage lymphatique. A la phase initiale, il est possible d'utiliser des techniques de mobilisation passive (isométrique puis isotonique). L'alternance de bains chaud/froid (bains écossais) apporte une précieuse aide antalgique notamment en phase chaude.



( Pélissier et al. COFEMER 2007)

La neurostimulation transcutanée peut donner des résultats. En phase froide, l'objectif est surtout la récupération des amplitudes articulaires où la balnéothérapie est souvent efficace. De façon parallèle, les techniques de réorganisation corticale peuvent être utilisées : TCC, technique du miroir, sophrologie, hypnose...

#### **d) Prise en charge pharmacologique**

Aucun traitement spécifique n'existe à l'heure actuelle. En effet, la calcitonine qui a longtemps été utilisée dans cette indication a perdu son AMM en 2004, le rapport entre efficacité et effets secondaires ayant été jugé insuffisant.

Les antalgiques de palier 1 et 2 sont souvent utilisés avec une efficacité médiocre dans la phase chaude. L'utilisation de morphinique n'est pas recommandée.

Les cures d'AINS ou de corticothérapie peuvent être bénéfiques mais leur utilisation est à mettre en perspective avec leurs effets secondaires notamment devant l'évolution prolongée attendue. Les traitements visant la douleur neuropathique peuvent être d'une grande aide même en l'absence de lésion nerveuse.

Des techniques plus invasives peuvent être utilisées tels que les blocs anesthésiques périphériques ou l'administration intrathécale de baclofène.

#### **e) Les biphosphonates**

Ils sont utilisés et évalués dans cette indication depuis de nombreuses années et plusieurs études ouvertes ont montré un bénéfice substantiel en réduisant rapidement la douleur de façon prolongée dès les premières semaines de traitement. Ils ne possèdent pas d'AMM dans cette indication que ce soit en France ou ailleurs dans le monde. Malgré les quelques études encourageantes, une revue récente de la Cochrane estimait que le niveau de preuves de leur efficacité dans le SDRC 1 était faible [23]; notamment du fait du faible nombre d'études de bonne qualité méthodologique. La bonne connaissance du maniement de cette famille de traitement a poussé certains auteurs à poursuivre leur évaluation dans cette indication et plusieurs publications à ce sujet sont très récentes.

Au total, il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement spécifique et l'ensemble de la prise en charge s'attache à prendre en charge les conséquences du syndrome qu'à le guérir. Les biphosphonates paraissent être un candidat sérieux à une place de choix dans le traitement du SDRC 1.

## Partie 2

### Introduction

L'algoneurodystrophie également appelée syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC 1) est un syndrome caractérisé par la douleur, le gonflement et des troubles vasomoteurs locaux conduisant à un handicap potentiellement grave pour lequel la prise en charge thérapeutique reste un défi [1]. Les causes précises de ce syndrome restent largement inconnues [2]. Le diagnostic positif est basé sur un faisceau d'arguments en raison de l'absence de test spécifique et les critères de Budapest récemment mis à jour sont largement utilisés du fait de leur sensibilité et de leur spécificité [3,4]. Il survient habituellement après une fracture ou d'un traumatisme. Son incidence est estimée à 5 à 25 cas pour 100.000 habitants avec un ratio femme/homme de 3,4-4,0 / 1[2]. Le pic d'incidence est observé entre 50 et 70 ans. Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable, mais des séquelles à type de douleur et raideur persistent dans 30% des cas. L'arsenal thérapeutique classique utilisé est composé de médicaments, de soins physiques et blocs loco régionaux, mais ces traitements sont controversés et les niveaux de preuve sont variables [5].

Les biphosphonates sont de puissants agents anti-ostéoclastiques qui sont souvent utilisés pour le traitement de nombreuses pathologies osseuses telles que la maladie de Paget, le cancer métastatique, le myélome et l'ostéoporose [6]. La démonstration d'un fort remodelage osseux dans l'algoneurodystrophie a conduit plusieurs auteurs à expérimenter les biphosphonates lors d'essais ouverts avec des résultats encourageants [7]. Au cours des dernières années, plusieurs essais ont été effectués pour comparer l'efficacité de biphosphonates et placebo dans le SDRC 1 [8]. Par conséquent, nous avons effectué une revue

systematique de la littérature et une méta-analyse afin d'évaluer l'intérêt des biphosphonates sur la douleur et la fonction chez les patients atteints d'algoneurodystrophie.

## **Méthodes**

Cette méta-analyse a été réalisée selon les directives de la Cochrane Collaboration [9].

### **Stratégie de recherche**

Deux examinateurs (XR et MC) ont effectué indépendamment une recherche approfondie des bases de données PubMed et Embase. Les mots clés suivants ont été utilisés pour cribler la base de données PubMed ((("Diphosphonates"[Mesh]) AND "Complex Regional Pain Syndromes"[Mesh])) OR ((("Diphosphonates"[Mesh]) AND "reflex sympathetic dystrophy"[Mesh])). Les mots clés pour cribler la base Embase étaient : 'complex regional syndromes'/exp OR 'reflex sympathetic dystrophy'/exp AND 'Diphosphonates'/exp. Cette recherche a été complétée par une recherche manuelle de références provenant d'articles pertinents, de revues de la littérature et de résumés présentés aux réunions scientifiques annuelles de l'ASBMR, de l'ACR, de l'EULAR et du congrès annuel de la Société française de rhumatologie (SFR ) à partir de 2012 jusqu'en 2014.

### **Sélection**

Les critères d'inclusion étaient :

- Essais randomisés contrôlés
  - Evaluant l'efficacité et/ou la tolérance des biphosphonates
  - Patients adultes atteints de SDRC 1 diagnostic émis selon les critères internationaux
- [3, 4,10]



Les critères d'exclusion étaient :

- Essais non contrôlés
- Essais contrôlés sans placebo

### **Evaluation de la qualité méthodologique**

Deux examinateurs (XR et MC) ont évalué indépendamment la qualité méthodologique de chaque étude inclus dans la méta-analyse en utilisant le score de Jadad [11] allant de 0 à 5 (un score plus élevé pour une qualité méthodologique supérieure), respectivement. Leurs évaluations indépendantes correspondaient parfaitement et il n'y avait pas besoin d'un troisième examinateur à ce sujet.

### **Extraction des données**

Deux examinateurs (XR et MC) ont sélectionné les articles et ont recueilli les données en utilisant un schéma standardisé qui comprenait la conception de l'étude (procédure de randomisation, double aveugle et critères d'évaluation), les caractéristiques des patients (nombre, âge, sexe, durée de la maladie), les paramètres de traitement (nom, la posologie et la forme), la localisation des symptômes et l'étiologie du SDRC 1. Lorsqu'il existait un désaccord entre les deux examinateurs, un tiers examinateur (AB) était consulté. Les auteurs des articles inclus ont été contactés afin de fournir des données recueillies inédites. Lorsque les articles sélectionnés comprenaient une phase avec levée d'aveugle en ouvert, les données de cette phase n'étaient pas inclus dans notre analyse.

## **Evaluations**

Les résultats suivants ont été extraits des publications par deux examinateurs indépendants (XR et MC).

- Efficacité
  - EVA douleur à court terme (J30 à J40) du début du traitement
  - EVA douleur à moyen terme (M2 à M3) du début du traitement
  - Evaluation fonctionnelle : SF36, mobilité et tolérance à la pression
- Tolérance
  - Nombre, gravité et types d'effets secondaires

Lorsque des résultats consignés dans un essai n'étaient pas fournis dans l'article, les auteurs étaient contactés afin d'obtenir ces données manquantes. Lorsque des désaccords entre les deux examinateurs avaient lieu, un tiers examinateur (AB) était consulté.

## **Analyse statistique**

L'hétérogénéité était évaluée en utilisant la méthode de  $I^2$ :  $I^2 > 50\%$  indiquant une forte hétérogénéité des données [12]. L'efficacité et la tolérance des biphosphonates ont été comparées au placebo dans chaque étude en calculant le risque relatif (RR) et IC à 95% pour les résultats binaires ( $RR > 1$  signifie que l'événement est plus susceptible de se produire dans le groupe biphosphonate que dans le groupe témoin). Les RRs ont été regroupés en utilisant la méthode de l'inverse de la variance selon un modèle à effets aléatoires. Les Standard Mean

Deviation (SMD) et IC à 95% ont été calculés pour les résultats continus. Les RRs et SMDs ont été regroupés en utilisant la méthode de l'inverse de la variance selon un modèle à effets aléatoires [13]. La reproductibilité des examinateurs étaient considérée comme bonne pour un coefficient kappa > 0,6 et excellent pour un coefficient kappa > 0,8 [14]. Les méta-analyses ont été effectuées en utilisant le logiciel Review Manager 5 (RevMan Version 5.0, Copenhague, Danemark).

### **Analyse de la sensibilité et exploration de l'hétérogénéité des données**

Nous avons effectué une analyse de sensibilité afin d'évaluer la robustesse de la méta-analyse en examinant l'influence d'une étude individuelle sur le RR global en supprimant chaque étude individuellement à partir de la méta-analyse. Une analyse de sous-groupe a été effectuée afin d'étudier l'hétérogénéité. Nous avons combiné les études en deux sous-groupes en fonction de la durée de la maladie (plus ou moins de 6 mois). Nous avons ensuite évalué l'influence de chaque sous-groupe sur l'hétérogénéité. [15]

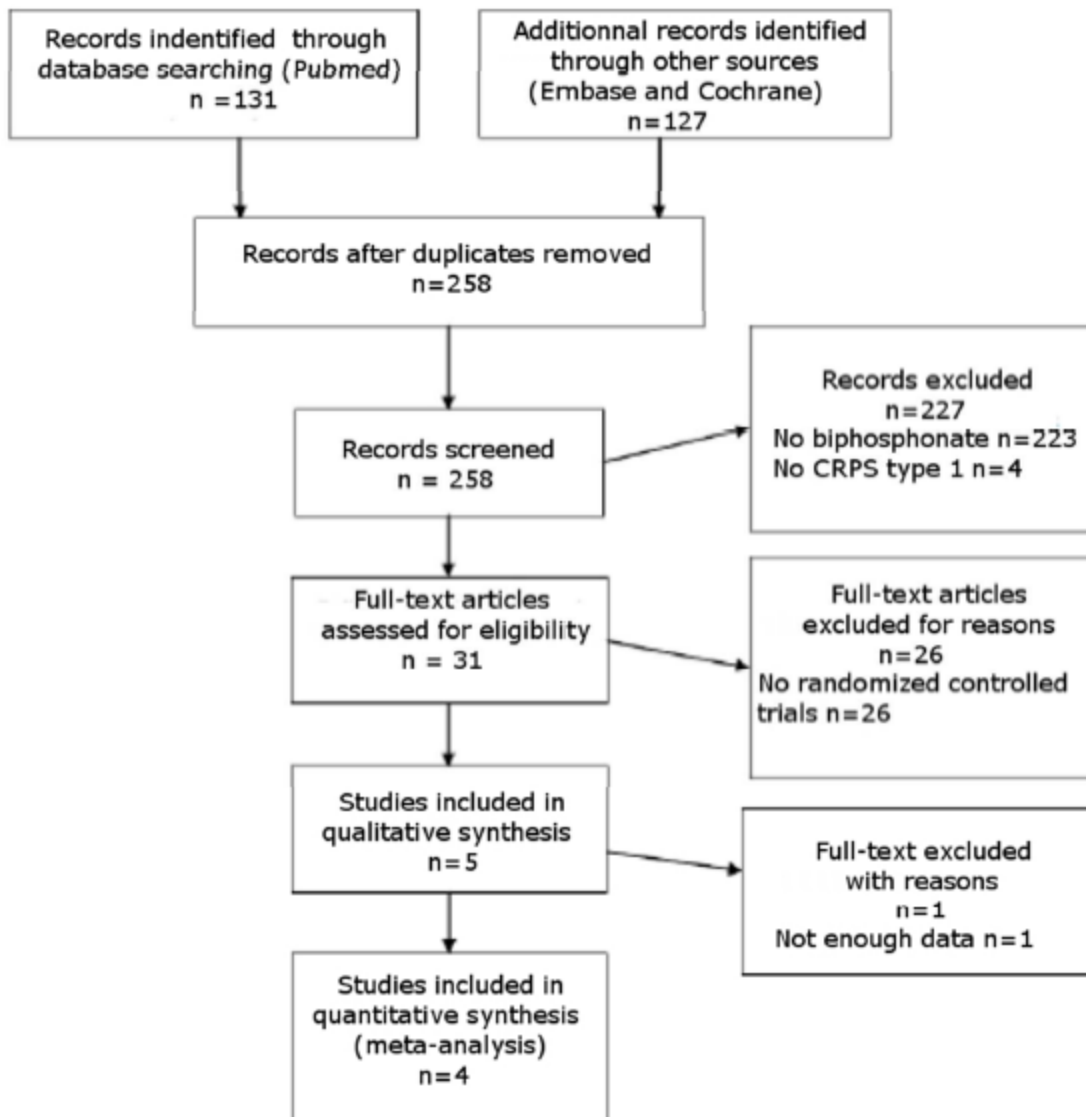
## **Résultats**

### **Organigramme**

Le flow chart est résumé dans la **figure 1**. Deux cent cinquante-huit résumés ont été récupérés par la recherche de base de données. Parmi ceux-ci, 31 articles en texte intégral ont été analysés et cinq articles ont finalement été inclus dans la synthèse qualitative [16-20]. Un essai répondait à nos critères d'inclusion, mais les données présentées étaient insuffisantes pour inclure l'étude dans la méta-analyse [16] avec donc finalement, quatre essais inclus dans

la méta-analyse. La fiabilité inter-examineur était bonne pour la sélection des résumés et pour la sélection d'articles en texte intégral (Kappa 0,963 IC à 95% (0,913 à 1,000) accord 99%).

**Figure 1 Flow chart**



## **Caractéristiques des études**

Les caractéristiques de l'étude sont résumées dans le **tableau 1**. Quatre études comprenant 181 patients (90 patients dans le groupe biphosphonate et 91 patients dans le groupe placebo) ont été inclus dans cette méta-analyse. L'âge moyen variait de 44,6 à 55,2 ans, alors que la durée moyenne de la maladie variait de 3,7 à 21,6 mois. Le taux homme/femme variait de 32,0 à 55,0% de la population. La moyenne (SD) des scores méthodologiques sur l'échelle de Jadad étaient de 4,5. La localisation du SDRC 1 était principalement sur les membres inférieurs n = 144 (79,5%). Les étiologies de SDRC étaient essentiellement une fracture, un traumatisme et la chirurgie. La durée de la phase aveugle variait de 2 semaines à 3 mois.

## **Paramètres d'intervention**

Les paramètres d'intervention sont résumés dans le **tableau 1**. Les biphosphonates utilisés étaient l'alendronate (voie orale et intraveineuse), le clodronate, le pamidronate et le nédronate. Les traitements étaient administrés par voie intraveineuse dans 4 études et par voie orale dans une étude. La durée du traitement variait d'une perfusion unique à 8 semaines de traitement.

**Tableau 1** Demographic parameters

Study	Jadad	Biphosphonates	Patient (n)	Years	Male n (%)	Disease Duration (month)	Localisation Upper limb/Lower limb	Etiology			
								Fracture	Trauma	Post surgery	Other
<b>Manicourt D-H. and Al. 2004</b>	5/5	<b>Alendronate</b> 40 mg PO daily 8 weeks	20	44.6 (+12.3)*	11 (55)	7 (+2)	0/40	3	13	4	0
			Biphosphonates	20	45.2 (+12.5)*	8 (40)	8 (+3)		4	13	3
<b>Adami S. and Al. 1997</b>	4/5	<b>Alendronate</b> 7.5mg IV daily for three days	10	39 - 79	3 (30)	4	12/8	6	1	NR	3
			Placebo	10	48 - 80	5 (50)	4.5		7	2	
<b>Robinson J. and Al. 2004</b>	3/5	<b>Pamidronate</b> 60mg IV one time	14	45.0 (30-60)**	9	21.6	13/14	NR	NR	NR	NR
			Placebo	13							
<b>Varena M. and Al. 2000</b>	5/5	<b>Clodronate</b> 300mg IV daily for 10 days	15	58.1 (+7.8)*	6 (40)	3.7	2/13	4	3	1	7
			Placebo	17	53.4 (+9.1)*	7 (41)	4.3	2/15	4	6	1
<b>Varena M. and Al. 2013</b>	5/5	<b>Neridronate</b> 100mg IV four times in 10 days at J1 J4 J7 J10	41	58.2 (+12.7)*	16 (39)	4.7	8/33	11	10	5	15
			Placebo	41	57.0 (+10.3)*	13 (32)	5	12/29	17	7	4

\* Mean and standard deviation \*\* Mean and range

NR = non reported

## **Efficacité des biphosphonates dans le SDRC 1**

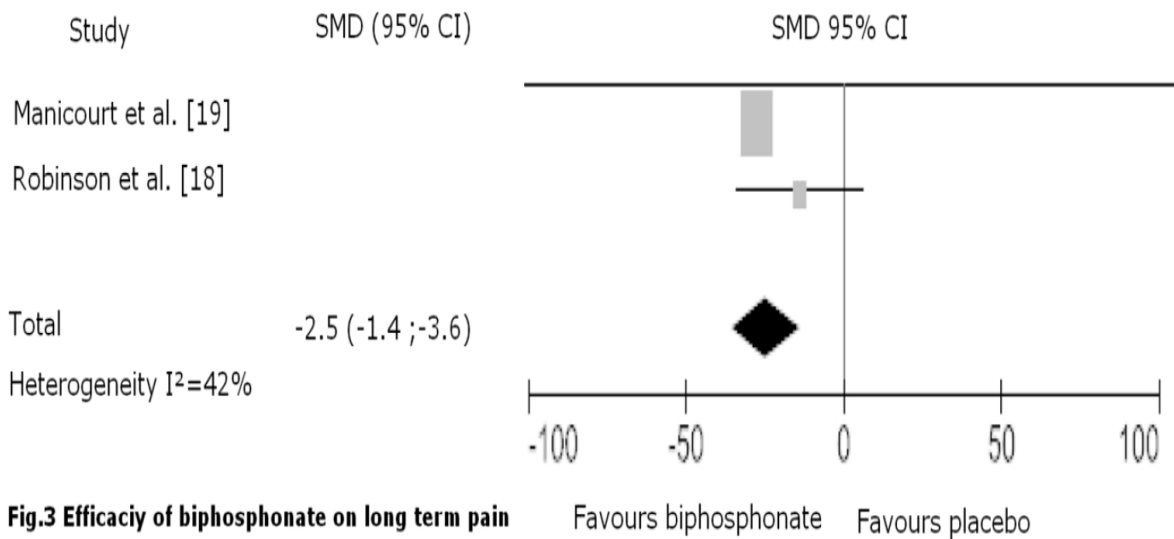
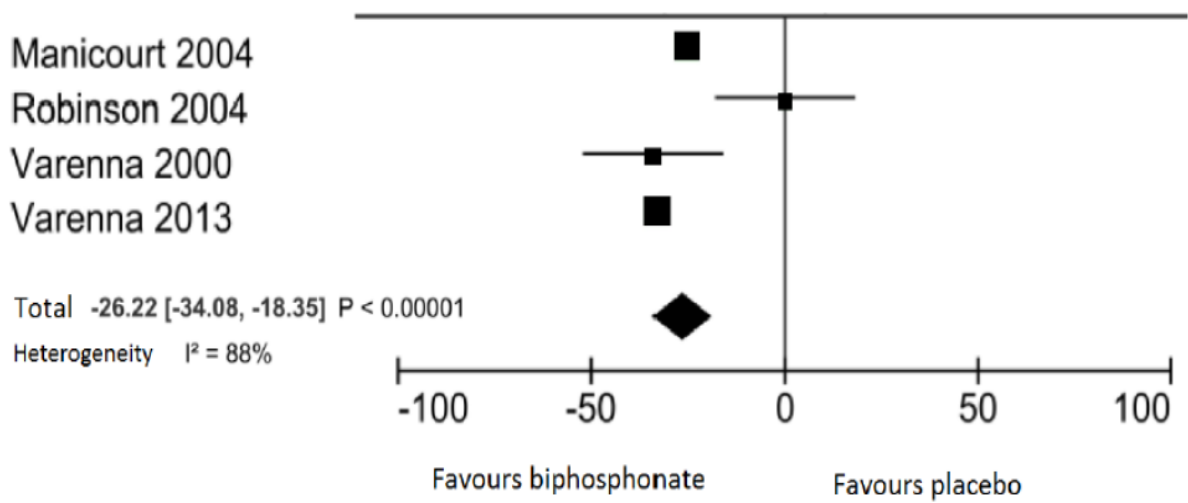
### *Douleur à court terme*

Quatre études comprenant 191 patients, rapportaient l'EVA douleur dans la phase en aveugle dans les 30 à 40 jours. A la fin de cette phase, l'EVA douleur était statistiquement plus faible dans le groupe des biphosphonates par rapport au groupe placebo (SMD = -2,6, IC à 95% [-1,8, -3,4],  $p < 0,00001$ ; **Fig.2**).

### *Douleur à moyen terme*

Deux études, comprenant 67 patients, rapportaient l'EVA douleur entre le 2<sup>ème</sup> et le 3<sup>ème</sup> mois. A la fin de cette phase, l'EVA douleur était statistiquement plus faible dans le groupe biphosphonate par rapport au groupe placebo (SMD = -2,5 IC de 95% [-1,4, -3,6],  $p < 0,00001$ ; **fig.3**).

**Fig.2** Efficacy of bisphosphonate on short term pain



**Fig.3** Efficacy of bisphosphonate on long term pain



## **Tolérance des biphosphonates dans le SDRC 1**

Les données sur la tolérance étaient disponibles dans 181 patients (n = 90 dans le groupe biphosphonate n = 91 dans le groupe témoin) et sont résumées dans le **tableau 2**. Il y avait plus d'événements indésirables dans le groupe biphosphonate (35,5%) que dans le groupe placebo (16,4%) (RR = 2,95, IC 95% [1,38, 6,29]). Il s'agissait de légère fièvre durant moins de trois jours, d'intolérance gastro-intestinale, de réaction au site de perfusion résolue en 48 heures, d'hypocalcémie sans symptômes cliniques et de polyarthralgie. Aucun effet secondaire grave n'était rapporté.

## **Exploration de l'hétérogénéité et analyse de sensibilité**

Une hétérogénéité importante était détectée dans la méta-analyse. La durée de la maladie et la qualité méthodologique des études n'influaient pas sur les résultats. Les analyses de sensibilité montraient l'absence de modification notable des RRs et 95% IC en supprimant chaque essai un à un.

**Table 2** Tolérance des biphosphonates

	Treatment group			Placebo group		
	Serious adverse events	Non serious adverse events	n	Serious adverse events	Non serious adverse events	n
Manicourt 2004	0	1	20	0	1	20
Robinson 2004	0	7	14	0	2	13
Varenna 2000	0	3	15	0	0	17
Varenna 2013	0	21	41	0	12	41
Total	0	32	90	0	15	91

## **Discussion**

Notre revue systématique de la littérature et notre méta-analyse fournissent des arguments pour appuyer l'utilisation des biphosphonates dans le SDRC 1. L'analyse groupée suggère que ces agents ont un effet favorable sur la gestion de la douleur. Il convient de noter que la seule étude négative [18] de notre méta-analyse souffre d'un biais méthodologique car dans cette dernière, le groupe biphosphonate avait une EVA douleur plus élevée que dans le groupe placebo au départ. En ce qui concerne les autres résultats cliniques sur la fonction, les études ont montré une tendance vers un effet favorable mais les différences dans la conception des essais entravaient la possibilité d'évaluations quantitatives exhaustives à ce stade.

Deuxièmement, nous avons montré que les biphosphonates induisent une augmentation substantielle de tous les événements indésirables bien décrits dans la littérature et sans événement indésirable grave décrit.

Ces résultats sont en accord avec les revus systématiques disponibles dans la littérature, mais tous mettent l'accent sur le manque de puissance et le petit nombre d'essais randomisés contre placebo [21,22]. Une récente revue Cochrane [23] concluait que l'efficacité des biphosphonates pour réduire la douleur dans le SDRC 1 est de faible qualité de preuve, mais cette analyse n'incluait pas les résultats de la récente étude randomisée et contrôlée de bonne qualité méthodologique et de puissance correcte de Varenna et al [17]. Le niveau de la preuve de l'efficacité des biphosphonates sur la douleur et la mobilité semble être supérieur à celle de la calcitonine, encore récemment souvent utilisée pour cette indication [24].

À l'heure actuelle, les causes du SDRC 1 demeurent certainement énigmatiques et l'efficacité des biphosphonates soulève à nouveau la question des mécanismes étiologiques précis [25].

On sait peu de la dose optimale, de la fréquence et de la durée nécessaire de traitement [26], mais Varenna et al. [17] suggère après calcul des doses de bioéquivalence que le dosage associé à une meilleure efficacité est d'environ 400 mg de néridronate soit 360mg de pamidronate (plus qu'habituellement utilisé par exemple dans la maladie de Paget).

En raison de l'absence totale de traitement codifié et de la diversité des traitements pharmacologiques potentiellement bénéfiques proposée, Harden et al. ont proposé d'évaluer les symptômes pour guider le choix du traitement [27].

D'un point de vue physiopathologique, les mécanismes d'action des biphosphonates sont multifactoriels, mais ils semblent plus efficaces au début de la maladie où il existe probablement une forte activité ostéoclastique lorsque la scintigraphie osseuse montre le plus souvent une accumulation de traceur radioactif local. Cette forte activité ostéoclastique est d'ailleurs toujours débattue et la baisse de densité osseuse est probablement plus liée à une hypoxie tissulaire locale à l'origine d'une déminéralisation osseuse. La capacité des biphosphonates à prévenir la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite dans un milieu acide est d'ailleurs un de leurs premiers effets pharmacologiques décrits, ceci pouvant expliquer leur efficacité. D'autre part, les biphosphonates peuvent inhiber la production locale d'acide lactique de cellules diverses et lutter ainsi contre l'acidose locale observée dans le SDRC 1. Cet effet pourrait être lié à une inhibition directe des cellules mononucléaires de la moelle osseuse qui sont inhibées dans leur croissance, leur viabilité et leur activité par les biphosphonates.

En réduisant l'acidose locale, les biphosphonates peuvent réduire la libération de neuropeptide d'afférences primaires innervant les tissus de surface et l'os où sont exprimés des récepteurs sensibles aux stimuli acides (TRPV1 et ASIC). La capacité des biphosphonates à réduire le

taux local de NGF pourrait également expliquer la possibilité de casser le cercle vicieux d'hyperalgésie locale observé dans le SDRC 1. [27, 28]

Ces aptitudes antalgiques et anti-inflammatoires des biphosphonates ne sont pas décrites uniquement dans le SDRC 1. En effet, dès la fin des années 90 et alors même qu'apparaissait la classe des anti-TNF, l'efficacité des biphosphonates était mise en évidence dans les spondylo-arthrites notamment dans la spondylarthrite ankylosante. Plusieurs études montraient une efficacité symptomatique significative que ce soit lors d'essais en ouvert ou lors d'essais randomisés versus placebo, de même qu'une efficacité sur la réduction de l'œdème osseux observé en IRM considéré comme prédictif d'une évolution structurale et d'une syndesmophytose dans les articulations touchées [29]. Alors que le TNF est au centre de la physiopathologie des spondylo-arthrites, c'est là encore via l'inhibition des cellules macrophagiques locales que les biphosphonates agiraient. Inhibant à la fois la migration et l'activité de ces cellules, les biphosphonates entraîneraient de façon indirecte une baisse significative des cytokines inflammatoires IL1, IL6 et TNF. Une étude récente montre une efficacité comparable des biphosphonates par rapport aux anti-TNF sur une période de 6 mois sur des paramètres cliniques [30]. A l'échelle médicosociale et au vu du prix important des anti-TNF, les biphosphonates pourraient également trouver leur place dans un futur proche dans ce spectre de maladies.

L'effet antalgique des biphosphonates est également décrit dans les métastases osseuses. Leur efficacité se comprend aisément dans les lésions lytiques que l'on observe notamment dans le cancer du sein. Plus curieusement, les biphosphonates ont également une grande affinité et efficacité sur les lésions secondaires osseuses du cancer de prostate qui sont traditionnellement condensantes. L'ostéocondensation est un phénomène lié à une hyper

activation ostéoblastique mais il semble exister une hyperactivité ostéoclastique préalable à l'origine de la perte osseuse sur la quelle les biphosphonates sont efficaces [31]. Les mécanismes précis de l'effet antalgique sont mal connus. Plus récemment, il a été mis en évidence l'effet préventif des biphosphonates sur le développement de métastases osseuses chez des patients atteints de cancer ostéophile, suggérant un effet anticancéreux direct. [32]

Cette méta-analyse a quelques limites. Bien que nous ayons décidé de n'inclure que des études contrôlées randomisés versus placebo, nous n'avons trouvé que quelques articles ayant obtenu une très bonne qualité méthodologique. L'inclusion de petites études dans la méta-analyse a été précédemment rapportée comme un facteur de distorsion potentielle [33]. Malgré une recherche documentaire approfondie, notre méta-analyse a inclus un nombre limité d'études, ce qui entrave des conclusions claires concernant d'éventuels biais de publication. En outre, la posologie et la voie d'administration des biphosphonates étaient différentes entre les études. Les données paracliniques étaient également insuffisantes (imagerie, biomarqueurs osseux...).

THESE SOUTENUE PAR : CHEVREAU MAXIME

TITRE : LES BIPHOSPHONATES POUR LE SYNDROME DOULOUREUX REGIONAL  
COMPLEXE DE TYPE 1 OU ALGONEURODYSTROPHIE : META ANALYSE DES ESSAIS  
RANDOMISES CONTRE PLACEBO

CONCLUSION

L'ALGONEURODYSTROPHIE OU SYNDROME DOULOUREUX REGIONAL COMPLEXE DE TYPE 1 RESTE A L'HEURE ACTUELLE UNE PATHOLOGIE INVALIDANTE NON RARE SANS TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE SPECIFIQUE DEFINI. PLUSIEURS ESSAIS OUVERTS ONT MONTRE DES RESULTATS ENCOURAGEANT AVEC LES BIPHOSPHONATES MAIS LE NIVEAU DE PREUVE DE LEUR EFFICACITE EST FAIBLE.

NOTRE META ANALYSE SUGGERE QUE LES BIPHOSPHONATES REDUISENT LA DOULEUR ET AMELIORENT LA FONCTION CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SDRC 1. CES DONNEES REPOSENT A NOUVEAU LA QUESTION DE LA PHYSIOPATHOLOGIE MAL CONNUE DE CE SYNDROME OU INTERAGISSENT DES ELEMENTS DE NEUROSENSITIVATION CENTRALE AVEC DES PHENOMENES INFLAMMATOIRES LOCAUX.

D'AUTRES ETUDES SONT NECESSAIRES POUR EVALUER L'EFFICACITE ET LES MECANISMES D'ACTION DES BIPHOSPHONATES MAIS NOS RESULTATS SONT EN FAVEUR DE LEUR UTILISATION DANS CETTE INDICATION.

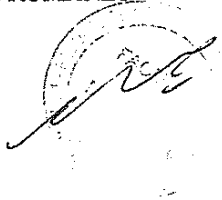
VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 8 avril 2015

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

J.P. ROMANET



PROFESSEUR

R. Juvin



## Références

- [1] De Mos M et al. The Incidence of Complex Regional Pain Syndrome: A Population-Based Study. *Pain*. 2007;129(1-2):12-20.
- [2] Fukushima FB, Bezerra DM, Villas Boas PJ, Valle AP, Vidal EI. Complex Regional Pain Syndrome. *BMJ*. 2014;348:g368
- [3] Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Med*. 2007;8(4):326-31.
- [4] Harden RN et al. Validation of Proposed Diagnostic Criteria (the “Budapest Criteria”) for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010;150(2):268-74.
- [5] Brunner F, Schmid A, Kissling R, Held U, Bachmann LM. Biphosphonates for the Therapy of Complex Regional Pain Syndrome I-Systematic Review. *Eur J Pain*. 2009;13(1):17-21
- [6] Fleisch H. Bisphosphonates: Mechanisms of Action. *Endocr Rev*. 1998;19(1):80-100
- [7] Kumar V, Kalita J, Gujral RB, Sharma VP, Misra UK. A Study of Bone Densitometry in Patients with Complex Regional Pain Syndrome after Stroke. *Postgrad Med J*. 2001;77(910):519-22.
- [8] Gremeaux V, Hérisson C, Péliissier J. Complex regional pain syndrome of the knee: early and beneficial action of diphosphonates on pain and function. *Ann Readapt Med Phys*. 2007;50(4):240-3
- [9] Maxwell L. et al. Method Guidelines for Cochrane Musculoskeletal Group Systematic Reviews. *J Rheumatol*. 2006;33(11):2304-11.



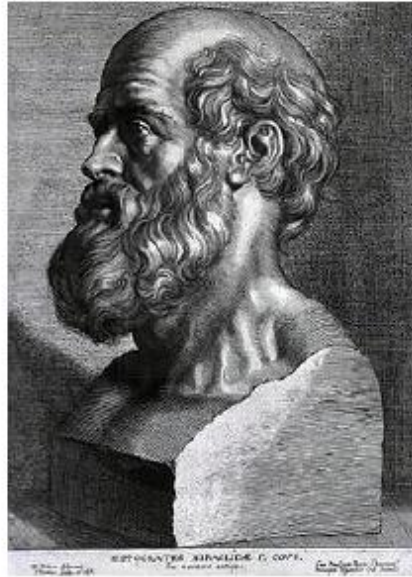
- [10] Kozin F, Ryan LM, Carerra GF, Soin JS, Wortmann RL. The Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome (RSDS). III. Scintigraphic Studies, Further Evidence for the Therapeutic Efficacy of Systemic Corticosteroids, and Proposed Diagnostic Criteria. *Am J Med.* 1981;70(1):23-30.
- [11] Jadad AR et al. Assessing the Quality of Reports of Randomized Clinical Trials: Is Blinding Necessary? *Control Clin Trials.* 1996;17(1):1-12.
- [12] Higgins JP, Thompson SG. Quantifying Heterogeneity in a Meta-Analysis. *Stat Med.* 2002;21(11):1539-58.
- [13] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring Inconsistency in Meta-Analyses. *BMJ.* 2003;327(7414):557-60.
- [14] Landis JR, Koch GG. The Measurement of Observer Agreement for Categorical Data. *Biometrics.* 1977;33(1):159-74.
- [15] Deeks JJ. Systematic Reviews in Health Care: Systematic Reviews of Evaluations of Diagnostic and Screening Test. *BMJ.* 2001;323(7305):157-62.
- [16] Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate Therapy of Reflex Sympathetic Dystrophy Syndrome. *Ann Rheum Dis.* 1997;56(3):201-4.
- [17] Varenna M et al. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome Type I with Neridronate: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Rheumatology* 2013;52(3):534-42.
- [18] Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of Pamidronate in Complex Regional Pain Syndrome Type I. *Pain Med.* 2004;5(3):276-80.
- [19] Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux G, Devogelaer JP. Role of Alendronate in Therapy for Posttraumatic Complex Regional Pain Syndrome Type I of the Lower Extremity. *Arthritis Rheum.* 2004;50(11):3690-7.

- [20] Varenna M et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000;27(6):1477-83.
- [21] Chauvineau V, Codine P, Hérisson C, Pellas F, Pélissier J. What is the place of diphosphonates in the treatment of complex regional pain syndrome I? *Ann Readapt Med Phys.* 2005;48(3):150-7.
- [22] Louville AB. *Revue du rhumatisme.* Volume 76, n° 6 pages 556-561.
- [23] O'Connell NE, Wand BM, McAuley J, Marston L, Moseley GL. Interventions for Treating Pain and Disability in Adults with Complex Regional Pain Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;4:CD009416.
- [24] Tran DQ, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome: A Review of the Evidence. *Can J Anaesth.* 2010;57(2):149-66
- [25] Littlejohn G. Therapy: Bisphosphonates for Early Complex Regional Pain Syndrome. *Nat Rev Rheumatol.* 2013;9(4):199-200.
- [26] Perez RS et al. Evidence Based Guidelines for Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *BMC Neurol.* 2010;10:20.
- [27] Yanow J, Pappagallo M, Pillai L. Complex Regional Pain Syndrome (CRPS/RSD) and Neuropathic Pain: Role of Intravenous Bisphosphonates as Analgesics. *ScientificWorldJournal.* 2008;8:229-36
- [28] Varenna M, Adami S, Sinigaglia L. Bisphosphonates in Complex Regional Pain Syndrome Type I: How Do They Work? *Clin Exp Rheumatol.* 2014;32(4):451-4.
- [29] Santra G, Sarkar RN, Phaujdar S, Banerjee S, Siddhanta S. Assessment of the efficacy of pamidronate in ankylosing spondylitis: an open prospective trial. *Singapore Med J.* 2010;51(11):883-7.

- [30] Viapana et al. Bisphosphonates vs infliximab in ankylosing spondylitis treatment. *Rheumatology*. 2014;53(1):90-4
- [31] Zhang J et al. Osteoprotegerin inhibits prostate cancer-induced osteoclastogenesis and prevents prostate tumor growth in the bone. *J Clin Invest*. 2001;107(10):1235-44.
- [32] Yuen KK, Shelley M, Sze WM, Wilt T, Mason MD. Bisphosphonates for advanced prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD006250.
- [33] Nuesch E et al. Small Study Effects in Meta-Analyses of Osteoarthritis Trials: Meta-Epidemiological Study *BMJ*. 2010;341:c3515.
- (a) Papapoulos SE. Bone diseases: bisphosphonates in osteoporosis--beyond 5 years. *Nat Rev Rheumatol*. 2013;9(5):263-4.
- (b) Marinus J et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011;10(7):637-48.

## LISTE DES ABREVIATIONS

ACR	American College of Rheumatology
AINS	Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ASBMR	American Society for Bone Mineral Research
CRPS 1	Complex Regional Pain Syndrom Type 1
EULAR	European League Against Rheumatism
EVA	Echelle Visuelle Analogique
IC	Intervalle de Confiance
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
NGF	Nerve Growth Factor = facteur de croissance nerveuse
RR	Risque Relatif
SDRC 1	Syndrome Dououreux Régional Complexe de Type 1
SFR	Société Française de Rhumatologie
SMD	Standard Mean Deviation
TCC	Thérapie Cognitivo-Comportementale



## **SERMENT D'HIPPOCRATE**

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

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

*Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*