



Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance des bisphosphonates au cours de l'algodystrophie

Faustin Grat

► To cite this version:

Faustin Grat. Étude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance des bisphosphonates au cours de l'algodystrophie. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-02021242

HAL Id: dumas-02021242

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02021242>

Submitted on 15 Feb 2019

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.



THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Soutenue publiquement le mercredi 20 juin 2018

Par Faustin GRAT

ÉTUDE RÉTROSPECTIVE DE L'EFFICACITÉ ET DE LA TOLÉRANCE DES BISPHOSPHONATES AU COURS DE L'ALGODYSTROPHIE

JURY

PRESIDENT :

Pr. Jean-Marc CHILLON, Maître de conférence des universités – Praticien hospitalier

MEMBRES :

Pr. Vincent GOEB, Rhumatologue, Professeur des universités – Praticien hospitalier

Dr. Dominique FRANCOIS, Docteur en pharmacie d'officine

Thèse n° :

Remerciements

A **Monsieur le professeur Vincent GOEB**, professeur des universités et praticien hospitalier.

Pour m'avoir fait l'honneur d'être mon directeur de thèse, m'avoir accompagné, encadré et vous être investi durant ce projet. Je vous adresse mes sincères remerciements et toute ma gratitude. Mes souvenirs et les connaissances acquises dans le service de rhumatologie auprès de vous et de toute l'équipe demeurent et demeureront toujours gravés dans ma mémoire.

A **Monsieur le professeur Jean-Marc CHILLON**, professeur des universités et praticien hospitalier.

Pour m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, je vous prie de croire à ma profonde gratitude.

Au **Docteur Dominique François**, pharmacien d'officine.

Pour votre soutien et votre gentillesse de me faire l'honneur de participer à ce jury, je vous témoigne ma sincère gratitude.

A toute l'équipe de Rhumatologie du CHU d'Amiens, et en particulier à mon Interne Thibaut, je vous serai éternellement reconnaissant de tout ce que vous m'avez transmis, merci pour votre patience et le travail exemplaire dont vous faites preuve tous les jours.

A toutes les équipes de la Pharmacie de l'Espérance, de la Pharmacie Centrale et de la Pharmacie d'Airaines, merci de m'avoir accompagné et appris tant de choses.

A mes parents, pour leur soutien infaillible et leur amour, sans lesquels rien n'aurait été possible, je vous serai à jamais reconnaissant. Pour tout ce que vous faites pour moi, aucun

merci ne pourra être assez fort pour exprimer les sentiments que j'ai pour vous, si ce n'est que je vous aime.

A ma sœur Angelina, Olivier et Alyssa, qui ont toujours été là pour moi, et sur qui je pourrai toujours compter, je vous aime et serai toujours près de vous.

A mon Papy et ma Mamie que j'aime énormément, merci pour tout ce que vous m'avez apporté.

A Yuka qui m'aime et me soutient, je te remercie pour tout. Merci de m'accompagner dans cette vie qui sera, je l'espère, la plus longue et la plus heureuse possible. Je t'aime.

A mes amis, Mickael, Pauline, Florent, Gwen, Emeline, Damien, Lucie, Navaz, Laure, Odile, Charlotte et Romain, je vous remercie de m'avoir supporté et d'être toujours là pour moi. Même si la distance nous sépare, vous serez toujours dans mes pensées.

Table des matières

Liste des abréviations.....	1
Liste des figures.....	4
Liste des tableaux.....	5
Introduction.....	6
1. L'algodystrophie	8
1.1. Histoire de l'AD	8
1.2. Epidémiologie du SDRC.....	11
1.3. Aspect clinique de l'AD	13
1.3.1. Douleur.....	13
1.3.2. Troubles vasomoteurs.....	13
1.3.2.1. Température cutanée	13
1.3.2.2. Sudation	14
1.3.2.3. Œdème.....	14
1.3.3. Troubles moteurs et trophiques	14
1.3.3.1. Troubles moteurs.....	14
1.3.3.2. Troubles trophiques.....	16
1.3.4. Situation clinique du SDRC selon les stades d'évolution	17
1.4. Critères diagnostiques de l'AD.....	18
1.4.1. Les premiers critères diagnostiques du SDRC.....	18
1.4.2. Les critères de Budapest	19
1.4.3. Des critères diagnostiques valables ?	20
1.4.4. Examens paracliniques aux diagnostics du SDRC	21
1.4.4.1. La radiographie	21
1.4.4.2. La scintigraphie osseuse	22

1.4.4.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	24
1.5. Les traitements du SDRC.....	25
1.5.1. Traitements physiques.....	25
1.5.1.1. L'ergothérapie.....	25
1.5.1.2. La physiothérapie.....	27
1.5.1.3. La thérapie miroir	28
1.5.2. Traitements médicamenteux.....	28
1.5.2.1. Antalgiques	28
1.5.2.2. Anti-inflammatoires et corticoïdes	29
1.5.2.3. Anticonvulsivants.....	31
1.5.2.4. Antidépresseurs	32
1.5.2.5. Calcitonine	33
1.5.2.6. Les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate	35
1.5.2.7. Les blocs et anesthésie régionale	36
1.5.2.8. Autres traitements.....	36
1.5.2.9. Les BPs	37
1.5.3. Les traitements chirurgicaux.....	37
2. Physiopathologie de la douleur.....	38
2.1. Qu'est ce que la douleur	38
2.2. Le stimulus nociceptif	39
2.3. Les mécanismes périphériques de la nociception	40
2.3.1. Les nocicepteurs.....	41
2.3.2. Classification des fibres nerveuses de type C	43
2.3.3. Les principaux récepteurs intervenant dans le message nociceptif.....	43
2.3.3.1. Les récepteurs vanilloïdes.....	43
2.3.3.2. Les récepteurs à l'acidité	44

2.3.3.3. Les récepteurs purinergiques	44
2.3.3.4. Les récepteurs à la bradykinine B1 et B2.....	45
2.3.3.5. Les canaux sodiques voltages dépendants.....	45
2.4. Exemple de genèse d'un influx douloureux périphérique : L'inflammation	45
2.5. Propagation rachidien du message nociceptif.....	47
2.5.1. Les acides aminés excitateurs.....	48
2.5.2. Les neuropeptides.....	49
2.6. L'ascension du message nociceptif	49
3. Physiopathologie du SDRC	50
3.1. La sensibilisation périphérique	50
3.1.1. La bradykinine	51
3.1.2. Les prostanoides	52
3.1.3. Les neurotrophines	52
3.1.4. Les neuropeptides.....	53
3.2. La sensibilisation centrale	53
3.2.1. Mise en place de la sensibilisation centrale	54
3.2.2. Voies et conséquences de la sensibilisation centrale	55
3.3. Implication du SNS dans la pathogénèse du SDRC	57
3.3.1. Influence de l'activité sympathique et des catécholamines sur les afférences primaires après un traumatisme nerveux.....	58
3.3.2. Les mécanismes du SMP dans les ADs.....	59
3.3.3. Proposition de l'implication du SNS dans l'œdème provoqué par l'AD	61
3.4. Plasticité cérébrale et SDRC	63
4. Les BPs.....	65
4.1. Bref historique des BPs	65
4.2. Structure chimique des BPs	66

4.3.	Mécanisme d'action des BPs	69
4.3.1.	Mécanisme d'action des BPs au niveau cellulaire	69
4.3.2.	Mécanisme d'action des BPs au niveau biochimique	71
4.3.2.1.	Mécanisme biochimique des BPs de première génération	72
4.3.2.2.	Mécanismes biochimiques des BPs de seconde génération	74
4.3.2.2.1.	La voie du mévalonate	75
4.3.2.2.2.	La prénylation des protéines	76
4.3.2.2.3.	Mécanisme d'action des BPs de seconde génération	78
4.3.3.	Implication des BPs dans les ADs	80
4.3.3.1.	Quelles molécules utilisées ?	80
4.3.3.2.	Hypothèse d'action des BPs de seconde génération sur les récepteurs....	81
4.3.3.3.	Hypothèse d'action des BPs sur les petites GTPases.....	83
4.3.3.4.	Actions des BPs sur le SNS	84
4.4.	Principaux effets secondaires des BPs	85
4.4.1.	Effets Indésirables aigus.....	85
4.4.1.1.	Effets gastro-intestinaux.....	85
4.4.1.2.	Réaction en phase aigue ou syndrome pseudo-grippale	85
4.4.1.3.	Myalgies sévères.....	86
4.4.1.4.	L'hypocalcémie	86
4.4.1.5.	L'inflammation oculaire	87
4.4.2.	Effets indésirables à long terme	87
4.4.2.1.	Le cancer de l'œsophage sous BP oral.....	87
4.4.2.2.	Ostéonécrose de la mâchoire	87
4.4.2.3.	La fibrillation auriculaire	88
4.4.2.4.	Les fractures sous trochantériennes du fémur.....	89
4.5.	Pharmacocinétique des BPs	89

5. Etude de l'algodystrophie dans le CHU d'Amiens.....	90
5.1. But de l'étude.....	90
5.2. Patients et méthode	90
5.3. Protocole de recueil de données	92
5.4. Statistiques.....	95
5.5. Résultats.....	95
5.5.1. Etude de la population.....	95
5.5.2. Effet des BPs sur les ADs de la population étudiée	98
5.5.3. Protocoles thérapeutiques utilisés et efficacité des BPs sur le SDRC.....	99
5.5.4. Efficacité du pamidronate chez les patients selon leur densité osseuse.	100
5.6. Discussion.....	101
5.6.1. Population étudiée.....	102
5.6.2. Les BPs dans les ADs, comparaison à la littérature	102
5.6.3. BP chez les patients algodystrophiques en fonction de la DMO	110
5.6.4. Limite de l'étude	110
Conclusion	112
Références.....	113
Annexes	127

Liste des abréviations

AD : Algodystrophie

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

AIS : Anti-inflammatoire stéroïdien

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMP : Adénosine monophosphate

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

AMPA : Alpha-amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

ANT : Adenine nucleotide translocase

ARNt : Acide ribonucléique de transfert

ASIC : Acid-sensing ionic channel

ATP : Adénosine triphosphate

ATU : Autorisation temporaire d'utilisation

BDNF : Brain derived neurotrophic factor

BP : Bisphosphonate

CGRP : Calcitonin gene-related peptide

CHU : Centre hospitalo-universitaire

COX : Cyclo-oxygénase

CRPS : Complex regional pain syndrome

DAG : Diacylglycérol

DMAPP : Dimethylallyl-pyrophosphate

DMO : Densité minérale osseuse

EVA : Echelle visuelle analogique

FDA : *Food drug administration*

FPP : Farnesyl-pyrophosphate

FPPS : Farnesyl-pyrophosphate synthase

GDNF : Glial derived neurotrophic factor

GPP : Geranyl-pyrophosphate

GTP : Guanosine triphosphate

IASP : International association for the study of pain

IL : Interleukine

INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale

IP3 : Inositol triphosphate

IV : Intra-veineux

MPTP : Mitochondrial permeability transition pore

MST-1 : Mammalian sterile 20-like kinase-1

NA : Noradrénaline

NGF : Nerve growth factor

NMDA : N-méthyl-D-aspartate

NO : Oxyde nitrique

PGE : Prostaglandine E

PIP2 : Phosphatidylinositol-4.5-bisphosphate

PKA : Protéine kinase A

PKC : Protéine kinase C

PLC : Phospholipase C

PPi : Pyrophosphate

SDRC : Syndrome douloureux régional complexe

SLP : Stress loading program

SMP : Sympathetically maintained pain

SNC : Système nerveux central

SNS : Système nerveux sympathique

SP : Substance P

TNF- α : Tumor necrosis factor α

TrkA : Tropomyosin-related kinase A

TRPV : Transient receptor potential vanilloid

TTXr : Résistant à la tétrodotoxine

TTXs : Sensible à la tétrodotoxine

Liste des figures

Figure 1: Troubles moteurs de l'AD	16
Figure 2: Troubles trophiques de l'AD	16
Figure 3: Radiographie d'une AD	22
Figure 4: Scintigraphie osseuse de l'AD	24
Figure 5: Coupe cutanée présentant les récepteurs retrouvés à la surface de la peau	41
Figure 6: Les fibres nerveuses.	42
Figure 7: Le SNS dans la pathogénèse de l'AD	57
Figure 8: Relation théorique entre le système sympathique et nociceptif	59
Figure 9: Couplage possible entre les neurones sympathiques et les neurones afférents	60
Figure 10: Interactions entre les composants du microenvironnement	62
Figure 11: Réorganisation corticale et plasticité cérébrale dans les ADs	63
Figure 12: Base moléculaire des BPs.....	66
Figure 13: Structure chimique générale des BPs.	67
Figure 14: Structures chimiques des premiers BPs synthétisés	67
Figure 15: Interaction des BPs avec les atomes de calcium	68
Figure 16: Structures des principaux BPs.....	69
Figure 17: Formation et structure des métabolites AppCp	73
Figure 18: Traitement par le clodronate induisant une apoptose des ostéoclastes de lapin .	74
Figure 19: Voie du mévalonate.	76
Figure 20: Réaction d'isoprénnylation des protéines.	77
Figure 21: Structure par cristallographie	79
Figure 22: Structure moléculaire d'une protéine G hétérotrimérique.....	82
Figure 23: Activation de la voie ERK dans les neurones de la corne dorsale à travers différents récepteurs et de nombreuses protéines kinases	84
Figure 24: Cohorte et protocoles de l'étude.....	92
Figure 25: Algorithme décisionnel permettant de quantifier la pathologie et ainsi permettre une meilleure classification des patients atteints d'AD.....	94
Figure 26: Répartition des ADs selon le sexe des patients.	95
Figure 27: Nombre de patients ayant déclenchés la maladie en fonction de leurs âges au moment du diagnostic.	96

Figure 28: Etiologies d'apparition des ADs.	97
Figure 29: Répartition des ADs chez les patients ayant subi une opération.	97
Figure 30: Localisations les plus fréquentes des ADs dans la population de patient.	98
Figure 31: Evaluation des situations cliniques des patients selon l'algorithme avant et après traitement	99
Figure 32: Evaluation des situations cliniques des patients selon les protocoles thérapeutiques utilisés.....	100
Figure 33: Evaluation des situations cliniques des patients selon les densités minérales osseuses évaluées par ostéodensitométrie.	101
Figure 34: Evolution des EVAs.....	103
Figure 35: Protocole de traitement de l'étude de Manicourt et al.	104
Figure 36: Résultats de l'étude de Manicourt et al.....	105
Figure 37: Résultats de l'étude de Manicourt et al.....	106
Figure 38: Evolution des EVAs (100 points) chez les patients traités par neridronate et chez le groupe placebo.....	108

Liste des tableaux

Tableau 1: Critères diagnostiques du SDRC établis lors de la conférence de Budapest.	20
Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude de Manicourt et al. et comparaison entre les 2 groupes étudiés.	104
Tableau 3: Traitements des ADs et efficacité dans la littérature, une différence est considérée comme significative pour une valeur de $P < 0.05$	109

Introduction

Les algodystrophies (ADs) sont des pathologies extrêmement compliquées à décrire et à appréhender, encore de nos jours. Malgré nos progrès technologiques et nos avancées dans la compréhension des sciences biomédicales et pharmaceutiques, il reste encore de nombreuses interrogations autour de cette maladie et de sa prise en charge. C'est pourquoi parmi les appellations des ADs, nous retrouvons les notions de Syndrome Douloureux Régional Complexe (SDRC) ou encore *Complex Regional Pain Syndrome* (CRPS) pour les Anglo-Saxons.

Il semble difficile de définir clairement la maladie, car les symptômes ne sont que peu caractéristiques, néanmoins nous retrouvons fréquemment dans son tableau clinique une douleur intense et disproportionnée, un œdème, ainsi que des troubles vaso-moteurs et trophiques accompagnés d'une décalcification locale. Ces signes sont variables et inconstants dans le temps pour évoluer vers une phase froide ou une disparition quasi complète. Les auteurs distinguent 2 types d'AD, la type I et la type II, respectivement avec et sans lésion nerveuse. Lors de ce travail nous traiterons la pathologie sans cette distinction, car celles-ci peuvent survenir de façon identique et se traduisent avec une même symptomatologie.

De nombreux traitements ont été utilisés au fil du temps, avec des succès plus ou moins variés. Lors de ces dernières années, des molécules utilisées dans le traitement de l'ostéoporose furent utilisées avec des résultats tendant vers une amélioration de la situation clinique globale des patients, il s'agit des bisphosphonates (BPs). D'un point de vue biologique, ce rétablissement reste encore inexpliqué car ces médicaments n'ont en aucun cas été développés dans cette indication.

Ainsi, lors de ce travail, nous nous sommes employés à présenter les ADs, leurs traitements, ainsi que les BPs utilisés en thérapie. Suite à un bref rappel sur la mise en place des processus biologiques engendrant la nociception, nous présenterons les différentes hypothèses et avancées effectuées dans la compréhension de cette pathologie ainsi que les théories sur l'utilisation de ces molécules dans la maladie.

Enfin nous terminerons par la présentation d'une étude effectuée dans le service de rhumatologie du centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens sur 3 années, utilisant les BPs comme traitement principal dans les ADs, pour déterminer une efficacité ou non de ces molécules dans la pathologie.

1. L'algodystrophie

1.1. Histoire de l'AD

L'AD est un trouble que l'on ne peut pas considérer comme récent, en effet cette pathologie fut de tout temps présente dans l'histoire de l'humanité. Sa principale caractéristique réside dans une physiopathologie extrêmement complexe où de nombreux cas ont pu être décrits sans pour autant être considéré comme une pathologie à part entière. Les premières traces dans la littérature faisant référence à ce syndrome remontent au XVII^{ème} siècle. Ambroise Paré père de la chirurgie moderne, ancien grand chirurgien du roi et chirurgien sur les champs de bataille décrit ainsi le tout premier cas pouvant être corrélé au concept d'AD. En effet entre les années 1565 et 1569, il relata le fait suivant : « *Le Roy ayät la fièvre, Monfieur Chappelain fon premier Medecin, & monfieur Castellan, auffi Medecin de fa Majefté, & premier de la Reyne fa mere, luy ordonnerent la feignée :& pour la faire on appella vn qui auoit le bruit de bien feigner, lequel cuidant faire ouuerture à la veine, piqua le nerf :& qui fit promptement efcrier le Roy, difant auoir fenty vne tres grande douleur. Parquoy affez hautement ie d'y qu'on defferraft la ligature, autrement que le bras s'enfleroit bien fort : ce qui aduint fbit avec vne contraction du bras, de maniere qu'il ne le pouuoit flechir ny eftendre librement, & y eftoit la douleur extreme, tant à l'endroit de la piqueure, que de tout le bras. [...] Le Roy demeura trois mois & plus, fans pouuoir bien flechir ny eftendre fon bras : neantmoins (graces à Dieu) il fut parfaitement guarý, fans que l'action fuft demeurée aucunement vitiée.* » [1] Dans ce texte historique du chirurgien du roi nous pouvons retrouver l'apparition d'une AD du membre supérieur du roi Charles IX de Valois suite à une saignée mal déroulée. On remarque ainsi l'apparition d'une phase chaude avec douleur et œdème s'étendant sur l'ensemble du bras. Puis au bout de 3 mois avec des raideurs, Ambroise Paré décrit le roi comme guéri grâce à « Dieu », mais ici nous pouvons bien retrouver le caractère spontanément évolutif de la maladie avec un passage en phase froide. Ce médecin décrit énormément d'autres pathologies en relation avec des blessures ou des traumatismes importants, notamment la notion de syndrome du «membre fantôme», qui est une pathologie douloureuse, cliniquement proche de l'AD.

En 1814, une publication dans *The Medical and Physical Journal* nous permet de revoir apparaître la description d'une AD dans la littérature médicale [2]. En effet le

chirurgien Alexander Denmark décrit la situation clinique d'un soldat blessé le 6 Avril 1812 lors de l'assaut de Badajos en Espagne. Le patient reçut une balle de mousquet au niveau du triceps extenseur du cubitus. La blessure cicatrisa sans problème mais il revint à l'hôpital en présentant une douleur extrême et constante résistante aux opiacées, il adoptait une position de soulagement sur l'ensemble du bras qu'il ne pouvait en aucun cas bouger de façon autonome. La douleur était décrite comme une sensation de brûlure et fut tellement intense qu'elle entraîna une sudation excessive. Ce cas se termina finalement avec l'amputation du patient à visée antalgique.

Quelques années plus tard des cas similaires furent constatés chez de nombreux blessés par balles lors de la guerre civile Américaine. Un très grand nombre de situations cliniques furent décrites par le médecin Silas Weir Mitchell. Il étudia principalement les blessures nerveuses périphériques par armes à feu lors de ce conflit. Avec la collaboration de Georges Morehouse et William Keen il publia en 1864 un recueil de nombreux cas cliniques intéressants avec des traitements et des observations cliniques pertinentes, tout en ayant une approche psychologique nouvelle pour l'époque [3]. Mitchell se pencha notamment sur le cas d'un jeune patient blessé à la clavicule à Gettysburg le 2 juillet 1863. Cette blessure infligea de graves dommages au niveau des nerfs axillaires entraînant une paralysie importante et une diminution conséquente de la sensibilité de l'ensemble du bras. Au moment de la blessure le bras fut engourdi mais il ne ressentit pas la moindre douleur. Deux semaines après l'incident, la paralysie s'estompa doucement au niveau de l'épaule, du coude et du bras, il fallut attendre 2 mois supplémentaires pour pouvoir bouger le poignet et la main. Le médecin nous décrit que les articulations gonflèrent immédiatement et le bras fut immobilisé. Dix jours après la blessure le patient présenta une douleur brûlante de la paume de la main et des doigts. La paume fut décrite comme étant rouge écarlate et une dépilation des doigts fut remarquée avec une rougeur importante. Nous pouvons ainsi aisément reconnaître la situation clinique d'une AD en phase chaude suite à un traumatisme.

Ce recueil de cas cliniques constitua une référence dans le domaine des traumatismes nerveux jusqu'au début de la Première Guerre mondiale. Dans une deuxième œuvre [4] Mitchell utilisa le terme de causalgie pour présenter la situation clinique des patients atteints d'AD. Ce terme trouve son origine dans les notions de chaleur et de douleur issus du grec ancien.

En 1900, Paul Sudeck présenta une étude des atrophies osseuses pouvant survenir au niveau des doigts après des lésions ligamentaires, des blessures nerveuses ou encore suite à des fractures. Il introduisit le concept d'atrophie osseuse post-inflammation qu'il visualisa à l'aide de la radiographie, très innovante pour l'époque. Sudeck décrivit également le caractère éphémère de la pathologie, en effet il remarqua que chez certains patients la symptomatologie s'améliore rapidement pour disparaître alors que chez d'autres celle-ci se poursuit et évolue de façon chronique. De cette étude de la caractéristique d'atrophie osseuse de la maladie, le terme « atrophie de Sudeck » fut créé pour nommer la maladie [5]. Cette appellation est toujours en vigueur de nos jours.

Les ADs sont des pathologies survenant essentiellement lors de complications de traumatismes ou de chirurgies. Il est donc normal de voir apparaître de nombreuses descriptions de cette maladie à la suite de conflit. Ainsi en 1917, vers la fin de la Première Guerre mondiale, on peut retrouver la présentation d'une douleur chronique avec engourdissement de la main droite, chez un patient suite à une blessure par balle au niveau de l'aisselle droite, par le chirurgien français Henri Marie René Leriche. Celui-ci réalisa une des premières sympathectomies péri-artérielle, sous forme « *d'une dénudation et excision des plexus nerveux péri'artériels* » [6] sur ce patient. Suite à cette intervention il put observer une amélioration clinique significative avec une guérison totale de la douleur en 2 semaines. Leriche utilisa le terme de « névrite sympathique » pour décrire ce cas. Il met donc ici en lumière la composante neuronale de l'AD et le rôle fondamental du système nerveux sympathique (SNS) dans la physiopathologie de la maladie. Avant Leriche d'autres études essayèrent de mettre en avant les lésions vasculaires comme sources des symptômes observées notamment par les travaux de Meige et Bénisty, décrient par Leriche.

A partir de la Seconde Guerre mondiale de nombreux cas d'AD commencèrent à être détectés. En 1946, Evans décrivit un ensemble de 57 cas présentant un tableau clinique dominé par une douleur chronique et intense ainsi que d'autres signes qu'il présente comme sympathique. Lors de cette étude il développa le terme de « Reflex Sympathetic Dystrophy » (RSD). En avançant dans les années modernes les études d'AD semblent s'enchaîner et confluer vers une date très importante dans l'histoire de cette pathologie : 1986.

C'est à cette date que l'International Association for the Study of Pain (IASP) proposa un ensemble de critères diagnostiques du SDRC. Depuis de nombreuses recherches et de congrès s'enchainèrent pour aboutir en 1994 à la redéfinition du RSD en un désordre « complexe », le terme « reflex sympathetic dystrophy » évolua donc en « complexe pain syndrome ». Depuis de nombreux travaux et auteurs permettent de faire évoluer cette notion et travaillent encore aujourd'hui pour trouver une explication à une pathologie portant un nom bien caractéristique de complexe.

1.2. Epidémiologie du SDRC

Bien que récemment décrites et codifiées selon certains critères, les ADs sont des pathologies difficiles à référencer dans les populations. En effet plusieurs signes cliniques font partie de la symptomatologie de la maladie dont les douleurs, les œdèmes, les troubles de la mobilité, etc. Ces signes ne sont pas exclusivement réservés au SDRC et peuvent même être observés durant la phase précoce d'une guérison normale d'une fracture. De plus il n'existe pas véritablement de délais dans lesquels nous pouvons certifier si ces signes appartiennent au processus de guérison distinct ou au passage à une AD. Cette symptomatologie clinique d'expression variable selon les cas et ses modifications en fonction du temps, rendent extrêmement compliquée l'analyse épidémiologique de la maladie.

Dans une étude menée par Sandroni et al. [7] dans la région d'Olmsted aux Etats-Unis, sur une population comportant environ 100000 habitants, il fut recensé 74 cas d'AD, impliquant ainsi une incidence de 5.46 cas pour 100000 habitants sur une année et une prévalence de 20.57 par 100000 habitants. D'autres critères ont également pu être relevés lors de l'étude comme des critères démographiques. En effet il fut retrouvé une incidence plus élevée chez les femmes par rapport aux hommes avec un ratio de 4 pour 1 et l'âge moyen d'apparition de la maladie était de 46.9 ans. En ce qui concerne les caractéristiques cliniques, il fut relevé que les membres supérieurs étaient davantage touchés que les membres inférieurs. De plus l'ensemble des 74 cas présentaient un traumatisme ayant engendré la maladie. Les fractures furent les premiers éléments déclenchant l'apparition des SDRC avec 34 cas sur 74, soit 46% des cas. L'entorse quant à elle arrive en seconde position

avec 12% des cas, puis plus loin d'autres étiologies. Dans 55 cas sur 74 les ADs furent référencées comme étant résolues ainsi 74% des cas ont disparu entre 1 et 60 mois avec une moyenne de 11.6 mois.

Dans une autre étude hollandaise [8], tous les patients atteints de SDRC furent recherchés en se fondant sur les données centralisées de 600 000 patients. Dans ce travail les auteurs aboutirent à une incidence de 26.2 pour 100 000 habitants avec un pic situé entre 61 et 70 ans (moyenne d'âge d'apparition de 52.7 ans) et un ratio de 4 femmes pour 1 homme. Les fractures étaient l'élément déclenchant de prédilection du SDRC avec 44% des cas d'AD, suivis des entorses (20%). Les membres supérieurs étaient encore une fois davantage touchés que les membres inférieurs sans préférence de latéralité.

Dans une étude plus récente menée sur la population coréenne [9], avec un panel de 150 patients, les données s'orientent vers une égalité homme/femme avec un total de 83 patients masculins contre 67 patients féminins, estimant ainsi un sexe-ratio de 0.8/1. Les données tendent vers l'apparition dans la population pour un âge moyen de 45 ans. En ce qui concerne les étiologies de la maladie les auteurs retrouvèrent les blessures par écrasement, les opérations et les traumatismes par chutes représentant à elles seules 45% des patients. Dans cette population coréenne les membres supérieurs (27%) étaient moins affectés que les membres inférieurs (55%).

Suite aux analyses épidémiologiques des ADs sur les populations européennes et américaines, il en ressort une incidence accrue dans la population féminine par rapport à la population masculine. En ce qui concerne la population coréenne, les auteurs attribuèrent la forte incidence chez les hommes par l'obligation du service militaire augmentant ainsi le risque de blessure et par conséquent l'augmentation des cas de SDRC. D'après les études, le développement des ADs des suites de blessures fut le plus fréquemment retrouvé, et en ce qui concerne l'âge d'apparition de la maladie dans les populations, elle est estimée entre 40 et 50 ans, mais peut bien entendu, apparaître isolément à tout âge.

Aucune étude ne fut réalisée sur la population française, en extrapolant les données obtenues sur les populations américaines et hollandaises, nous pouvons estimer sur 67 millions de Français, entre 3500 et 17500 nouveaux cas par an.

1.3. Aspect clinique de l'AD

1.3.1. Douleur

La douleur est une composante extrêmement présente de la maladie, elle fait partie des signes les plus retrouvés chez les patients atteints de SDRC. Selon les « critères de Budapest », la douleur se caractérise comme étant continue et disproportionnée par rapport à l'élément déclencheur.

Dans l'étude de Veldmann et al. [10] portant sur un panel de patients importants (829 sujets) cette caractéristique est présente chez 93% des patients. Elle est le plus souvent permanente, de topographie régionale et sans systématisation neurologique.

La douleur présente des caractéristiques particulières que l'on peut associer à la maladie, en effet elle peut être aggravée au mouvement et ne présente aucune relation entre son intensité et le traumatisme initial.

Elle est ressentie comme profonde, constrictrice et souvent associée à des sensations de brûlures superficielles avec des paresthésies, des picotements ou encore des troubles sensitifs comme des allodynies (douleur initiée par un stimulus non douloureux dans des conditions physiologiques) et des hyperesthésies représentant une exagération de la douleur engendrée.

1.3.2. Troubles vasomoteurs

1.3.2.1. Température cutanée

Lors d'une dystrophie, la température cutanée change et ne reste pas statique. Cette température évolue alors de façon marquée avec la durée de la maladie et l'adaptation thermorégulatrice des patients. Lorsque le SDRC est en phase dite chaude, la température cutanée est augmentée, d'où une coloration cutanée rougeâtre avec une apparence hyperthermique. Dans l'évolution de la maladie vers la chronicité, la température cutanée du membre affecté décroît et la peau évolue de façon bleuâtre, elle apparaît alors plus mince et brillante. On évolue ainsi vers un SDRC dit « froid » [11].

Il arrive que des ADs débutent d'emblée avec cette phase froide et elle n'évolue que très peu. Mais de façon générale un SDRC évolue vers un membre froid d'apparence cyanosé.

Les changements de température lors d'une AD sont dynamiques, en effet au repos celle-ci va peu varier et à l'inverse lors d'un changement de température extérieure ou interne elle va s'accroître. Il est important de mesurer la température du membre touché de façon répétée, une seule mesure ne s'avère donc pas suffisante. Dans une étude de Krumova et al. [12], une différence moyenne de température de 2°C pouvait être observée entre un membre supérieur atteint d'AD comparativement au membre controlatéral sain.

1.3.2.2. Sudation

Chez près de 50% des patients environ une production accrue de sueur peut être observée au niveau des membres atteints de SDRC. Cette sudation ne fut pas corrélée aux variations de température pouvant être observées dans les ADs [12].

1.3.2.3. Œdème

Dans une autre étude de Birklein et al. la présence d'un œdème au stade aigu de la maladie fut quantifiée chez 81% des patients. Dans son évolution, l'œdème caractéristique de la pathologie a tendance à régresser sans que pour autant la douleur ne disparaisse. Malgré une évolution favorable de la situation clinique des patients, il peut arriver que le membre touché soit plus sensible à la déclaration d'un œdème lors de cas d'AD prolongée [13].

1.3.3. Troubles moteurs et trophiques

1.3.3.1. Troubles moteurs

Pour une grande majorité des patients présentant une AD, il existe une diminution non négligeable de la force musculaire distale du membre atteint. Cette situation

pathologique peut être imputée, au stade précoce de la maladie, à la douleur importante ressentie par les patients. En plus de la diminution musculaire il peut apparaître une « raideur » articulaire et une diminution de la mobilité des articulations touchées par le SDRC. Les troubles moteurs ressentis vont essentiellement concerner les mouvements complexes, comme la fermeture du poing ou l'opposition du pouce vers le cinquième doigt. Suite à la maladie, des anomalies de mouvement peuvent survenir chez les patients. Il fut alors observé des cas de bradykinésie se caractérisant par un ralentissement et une perte de finesse du mouvement, mais également la survenue de tremblements, de dystonies (contractions musculaires involontaires) ou encore de myoclonies qui sont des mouvements involontaires de courte durée apparaissant de façon soudaine.

Les dystonies musculaires sont présentes chez approximativement 20% des patients. Ces troubles se caractérisent par l'apparition d'une position en flexion rigide des doigts, du poignet ou encore du pied touché par le SDRC **Fig. 1**. Chez des patients atteints d'AD moins prononcée ne provoquant pas de dystonie au repos, cette situation peut néanmoins apparaître lors de la réalisation de mouvements répétés. Les dystonies des membres inférieurs sont très souvent marquées par une inversion et/ou une flexion plantaire du pied, avec ou sans positions vicieuses des orteils. Celle-ci pourrait s'aggraver en fonction de situation bien particulière. En effet elle peut apparaître lors d'efforts réalisés dans des conditions thermiques froides et/ou humides, mais également chez des patients atteints plus sévèrement à travers un léger stimulus tactile [14].

Le délai entre le commencement de la pathologie et l'apparition d'une dystonie musculaire peut varier entre quelques jours pour 26% des patients et plus d'un an pour 25% d'entre eux. Le type et la sévérité de la dystonie ne se différencient pas selon qu'elle ait débuté tôt ou tard dans l'évolution de la pathologie. Les patients atteints d'AD accompagnés de dystonies sont, lorsque la maladie débute, généralement plus jeunes que ceux sans dystonie et ils ont un risque accru de développer des troubles de la mobilité au niveau d'autres extrémités [15].

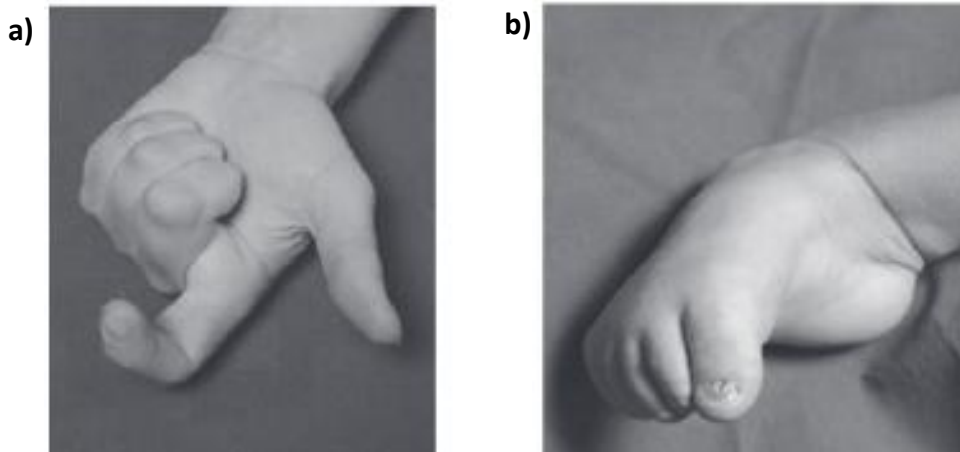


Figure 1: Troubles moteurs de l'AD : Exemples de dystonie (Contractions prolongées et involontaires des muscles) touchant le membre supérieur (a) et inférieur (b) chez des patients atteints de SDRC. Selon Van Hilten J.J. [14]

1.3.3.2. Troubles trophiques.

On observe ce type de trouble chez 30 à 50% des patients, se caractérisant par une augmentation de la croissance des poils et des ongles quelques jours seulement après l'apparition des troubles physiques. Puis tous ces symptômes « positifs » vont alors disparaître au fil du temps pour se transformer en symptômes « négatifs » **Fig. 2.** [16] avec une croissance réduite des poils et des ongles, une hyperkératose, une atrophie de la peau et une ostéoporose dont l'origine s'explique initialement par une activité accrue des ostéoclastes et par la possible immobilité engendrée par les troubles moteurs [11].



Figure 2: Troubles trophiques de l'AD : Contraste entre une main souffrant d'AD (droite) et la main saine controlatérale (gauche) présentant des changements trophiques. D'après Gierthmühlen J. et al. [16]

1.3.4. Situation clinique du SDRC selon les stades d'évolution

Les ADs sont des pathologies pouvant être considérées comme évoluant en 3 phases.

Au début de la maladie l'évolution clinique est progressive et présente des douleurs diffuses au niveau du membre atteint. Le premier stade de la maladie correspond à la phase I, elle est dite chaude car nous pouvons retrouver chez les patients une augmentation de température du membre atteint avec rougeur et présence d'œdèmes. Au cours de ce stade les troubles ressentis par le patient peuvent être majorés par la mobilisation ou la mise en charge.

La deuxième phase de la maladie correspond à une étape de transition, en effet les symptômes évoluent pour aboutir à une forme froide, c'est-à-dire une diminution de la température qui était montée au niveau du membre atteint, la peau devient donc plus froide et cyanosée et l'œdème se résorbe pour aboutir progressivement à une fibrose. Ce stade II, également appelé stade dystrophique survient entre 3 et 6 mois d'évolution, il se caractérise par des douleurs accrues et un changement trophique important.

Le stade III ou stade atrophique est le dernier stade rencontré au cours de la pathologie. A ce niveau, les patients présentent une diminution des douleurs, des troubles sensitifs, des troubles vasomoteurs mais également une augmentation des changements moteurs et trophiques. [17]

De façon générale l'évolution du SDRC est estimée sur une période d'environ une année. Lorsque la pathologie se prolonge, les séquelles fonctionnelles sont quasi définitives. La majorité des signes et des symptômes sont très développés et ont tendance à empirer avec le temps.

Cette classification des ADs en fonction des stades de la maladie est une notion appelée à disparaître. En effet, l'évolution de la maladie ne se passe pas toujours selon ce schéma bien précis, des stades peuvent se regrouper, voir ne pas exister comme par exemple passer d'une phase chaude à une phase froide sans réelle transition.

1.4. Critères diagnostiques de l'AD.

1.4.1. Les premiers critères diagnostiques du SDRC

C'est en 1994 que les premiers critères pour permettre le diagnostic de la pathologie furent établis. Une association internationale fondée en 1973 aux Etats-Unis établit un ensemble de critères diagnostiques permettant de reconnaître et de caractériser le SDRC. Cette association n'est autre que l'IASP. Pour caractériser la pathologie elle s'appuya sur 4 principaux critères :

- 1) Présence d'un événement nociceptif initial ou d'une cause d'immobilisation.
- 2) Douleur continue, allodynie ou hyperalgésie avec une douleur disproportionnée par rapport à l'événement déclencheur.
- 3) Présence à un moment ou un autre, d'œdème, de variation du flot sanguin ou d'une activité sudomotrice anormale dans la région douloureuse.
- 4) Diagnostic infirmé par l'existence de conditions qui pourraient expliquer autrement l'intensité de la douleur et l'importance de la perte fonctionnelle. [18]

Depuis la publication de ces critères par l'IASP, l'étendue de leur utilisation dans le cadre clinique est inconnue, mais leur emploi dans la recherche a été montré comme étant controversé [19].

Malgré les avantages certains d'avoir des critères diagnostiques standardisés et reconnus pour caractériser le SDRC, il fut proposé qu'un manque de validité pouvait être un frein à l'utilisation de ces critères par les chercheurs et les cliniciens. Les études menées à ce jour suggérèrent même que les conditions de l'IASP présentent un réel manque de spécificité. En effet, alors que ces signes peuvent identifier avec précision la plupart des cas de SDRC, ils ont également tendance à associer des douleurs neuropathiques sans aucun lien à une AD. Ainsi ces critères contribuent à sur-diagnostiquer la pathologie et à entraîner la mise en place de traitements inappropriés ou non nécessaires [20]. Cette spécificité insuffisante résulte du fait que les critères peuvent être satisfaits uniquement en fonction des symptômes auto-déclarés et l'utilisation de règles décisionnelles excessivement libres. Par exemple, seul le report d'un œdème et d'une douleur apparemment sans proportion avec la blessure suffit pour faire le diagnostic de SDRC. L'échec des critères de l'IASP à

incorporer les troubles trophiques et moteurs couramment associés au SDRC pourrait également nuire à la précision du diagnostic.

1.4.2. Les critères de Budapest

Suite à cette surestimation diagnostic de SDRC, une nouvelle définition des critères diagnostiques de la pathologie fut proposée en 1999 et revue ultérieurement par un groupe d'experts réuni à Budapest. La pathologie fut donc définie par des symptômes et des signes d'examen clinique selon 4 catégories qui sont : les troubles somatosensoriels, vasomoteurs, sudomoteurs et moteurs. Le diagnostic clinique avec une validité de 84% est ainsi posé si les 3 critères suivants sont positifs :

- Une douleur continue disproportionnée par rapport à l'événement initial.
- Présence au minimum d'un symptôme pour chaque catégorie du **tableau 1**.
- Présence au minimum d'un signe d'examen clinique dans 2 des catégories énumérées dans le **tableau 1**. [21] [22]

Critères diagnostiques du SDRC :

- 1) Douleur continue disproportionnée par rapport à l'événement initial, évaluée par une douleur supérieure à 20 points sur 100 du questionnaire de Saint-Antoine ou supérieure à 3 sur 10 sur l'EVA (Echelle Visuelle Analogique).
- 2) Au minimum un symptôme présent dans chacune des 4 catégories énumérées ci-dessous :
 - Somatosensorielle : Hypersensibilité
 - Vasomotrice : Température asymétrique, changement de couleur de la peau ou couleur de la peau asymétrique.
 - Sudomotrice et œdème : Sudation asymétrique, œdème.
 - Motrice et trophique : Raideur articulaire, dystonie, tremblement, manque de force, changement de la pilosité et des ongles.
- 3) Au minimum un signe d'examen clinique dans 2 de ces catégories :
 - Somatosensorielle : Allodynie, Hyperalgésie.
 - Vasomotrice : Température asymétrique, changement de couleur de peau ou couleur de peau asymétrique.
 - Sudomotrice et œdème : Sudation asymétrique, œdème.
 - Motrice et trophique : Diminution de la mobilité articulaire, dystonie, *tremor*, faiblesse, changements trophiques de la pilosité ou des ongles.
- 4) Aucun autre diagnostic ne satisfait mieux la présence des signes et des symptômes.

Tableau 1: Critères diagnostiques du SDRC établis lors de la conférence de Budapest. [22]

1.4.3. Des critères diagnostiques valables ?

Dans une étude de Harden et al. [23], le SDRC fut étudié en utilisant les critères diagnostiques de l'IASP, les résultats indiquèrent alors une haute sensibilité à détecter la maladie mais ils démontrèrent également une faible spécificité de 0.41. Dans d'autres études [21] [24] ce manque de spécificité apparent est extrêmement représenté avec des valeurs de 0.36 et 0.27 respectivement pour les critères de l'IASP. Ces résultats nous montrent ainsi que les critères émis par l'IASP pourraient aboutir à un nombre conséquent de faux positifs lors du diagnostic de la pathologie.

Lors des recherches, les critères cliniques de la conférence de Budapest permirent de déterminer une excellente sensibilité tout comme les critères de l'IASP (Sensibilité : 0.99

[23]) mais avec une spécificité nettement améliorée à 0.68 selon Harden et al. Lors des analyses des valeurs prédictives positives et négatives (VPP et VPN), celles-ci démontrèrent que sous certaines conditions dans lesquels les diagnostics de SDRC étaient fréquents, ceux utilisant les critères cliniques de Budapest, étaient susceptibles d'être précis dans 88% des cas. En ce qui concerne la valeur prédictive négative, les patients non atteints du SDRC furent correctement diagnostiqués dans 97% du temps. Ces valeurs représentent donc une précision bien améliorée pour le diagnostic du SDRC comparativement aux critères de l'IASP.

Globalement, les résultats des dernières études suggèrent ainsi que les critères cliniques de Budapest apportent une amélioration de la précision par rapport aux critères de l'IASP. Ces critères sont ainsi fortement recommandés dans le diagnostic des ADs.

1.4.4. Examens paracliniques aux diagnostics du SDRC

Le diagnostic des ADs est principalement clinique. L'ensemble des outils d'imagerie comme la radiographie, la scintigraphie osseuse ou encore l'imagerie par résonance magnétique (IRM) participent grandement au diagnostic positif, notamment lorsque les cliniciens se retrouvent face à un SDRC ne présentant pas de symptômes marqués typiques de la pathologie.

1.4.4.1. La radiographie

Cet examen médical peut être réalisé dans les premiers instants de la pathologie, mais elle doit systématiquement être effectuée en comparaison avec le côté non atteint. Au tout début de la maladie, les clichés réalisés ne sont que peu marquants, car le processus osseux prend un certain temps pour se mettre en place. Ainsi en quelques semaines suivant le traumatisme, apparaît un gonflement des parties molles associé à une déminéralisation osseuse régionale mais toujours avec respect de l'interligne articulaire.

Cette véritable ostéoporose localisée apparaît comme étant hétérogène, pommelée, floue ou mouchetée et vient prédominer en zone sous-chondrale **Fig. 3**. Ces lacunes vont alors s'étendre pour converger et réaliser des plaques polycycliques déminéralisées. Dans les

ADs sévères, les examens radiologiques aboutissent à une transparence métaphysaire quasi complète avec persistance d'un fin liseré sous-chondral et des corticales amincies.

Ces signes radiologiques radiographiques ne sont pas toujours présents au cours des SDRC, en effet dans environ 20% les radiographies restent sans distinction particulière. Lorsqu'elle est présente la déminéralisation est très longue à se corriger, et bien souvent incomplète. Ainsi il est très important de répéter les radiographies en cas de suspicion de SDRC, mais la déminéralisation n'est ni un critère indispensable pour le diagnostic de la pathologie et ni un facteur pronostique concernant l'évolution de celle-ci [25].



Figure 3: Radiographie d'une AD: Poignet droit algodystrophique post-traumatique avec cliché du membre controlatéral non atteint. Au niveau du membre touché, on observe une déminéralisation globale du carpe et des métacarpo-phalangiennes, selon Lafforgue P. [25]

1.4.4.2. La scintigraphie osseuse

Cet examen d'imagerie médical est une scintigraphie réalisée en 3 temps au moyen de BPs marqués par le technétium-99m. Cette technique est utilisée depuis 30 ans pour le diagnostic du SDRC.

Le principe de la scintigraphie osseuse en 3 temps consiste en une prise de clichés à différents moments lors de la diffusion du radiomarqueur.

Le premier temps également appelé temps initial ou vasculaire consiste à l'injection IV du marqueur chez un patient dont le membre atteint et son côté controlatéral sont positionnés sous la caméra à scintillation. L'enregistrement est alors lancé et poursuivi sur une période de 2 minutes. Cette période est révélatrice de la vascularisation de la zone intéressée. Son intérêt est ainsi de mettre en évidence les hyper- ou hypo-vascularisations locales, ce qui est très intéressant dans les ADs.

Le deuxième temps, appelé temps précoce ou tissulaire consiste en la prise d'un cliché statique après 5 minutes suivant l'injection. Ce temps précoce est intéressant pour déterminer la diffusion du marqueur depuis le compartiment vasculaire vers le comportement interstitiel. Il permet donc de démontrer, entre autres, des informations dans le cas d'une perméabilité vasculaire accrue.

Enfin le temps tardif ou osseux permet d'observer la fixation du marqueur sur l'os proprement dit. Le cliché est réalisé 2 heures après l'injection.

La scintigraphie osseuse en 3 temps n'est en aucun cas utilisée pour suivre l'évolution de la pathologie mais elle est utilisée pour étayer le diagnostic d'AD. Ainsi on peut observer lors de cet examen dans le temps vasculaire un accroissement d'activité mais également une perfusion accrue du membre atteint en comparaison au membre controlatéral. Le véritable signe significatif de l'AD est la présence en phase osseuse d'une hyperfixation à proximité de l'articulation, avec parfois une participation des segments distaux de l'ulna et du radius dans les AD des membres supérieurs **Fig. 4**.

Suivant l'évolution de la maladie, la sensibilité de la scintigraphie la plus élevée se situe à environ 7 semaines suite à l'émergence de la pathologie, pour décroître alors nettement au décours du SDRC [26].

Une hyperfixation focale ne confirme en aucun cas le diagnostic d'AD de manière unanime. En effet cet examen doit être utilisé pour conforter les cliniciens ou les orienter vers le diagnostic de SDRC mais une positivité à l'examen n'écarte pas une autre pathologie, notamment une fracture occulte par exemple.

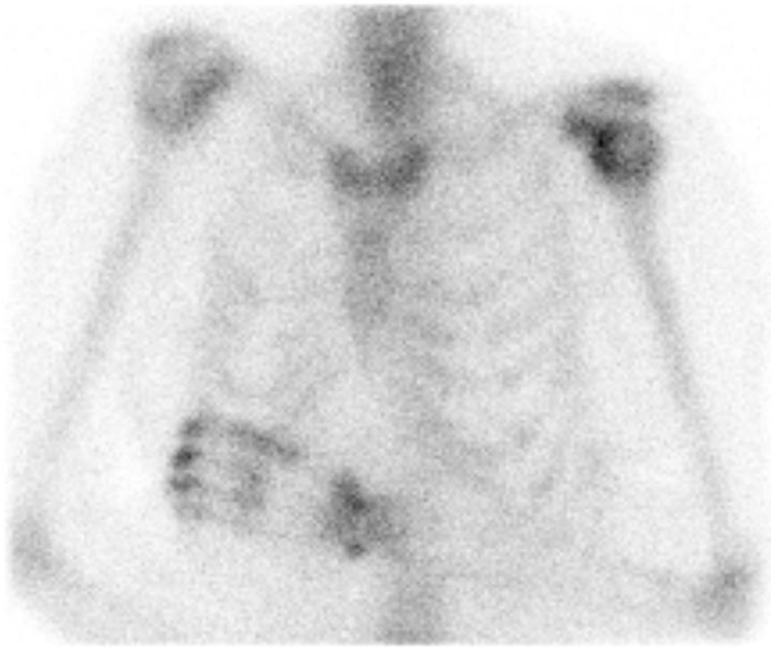


Figure 4: Scintigraphie osseuse de l'AD : Scintigraphie osseuse au technétium 99m réalisée dans le service de rhumatologie du CHU d'Amiens, présentant une hyperfixation franche au niveau du poignet et de l'épaule gauche.

1.4.4.3. L'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)

L'IRM du membre atteint permet avant tout d'écarter un autre diagnostic éventuel, elle ne contribue absolument pas au diagnostic de la pathologie.

Cet examen permet d'objectiver l'œdème osseux et des tissus superficiels, péri-articulaires et synoviaux.

1.5. Les traitements du SDRC

1.5.1. Traitements physiques

1.5.1.1. L'ergothérapie

L'ergothérapie occupe un rôle principal dans les processus de restauration fonctionnelle des patients. La phase initiale du traitement consiste en une évaluation de l'utilisation du membre atteint par l'ergothérapeute. Les amplitudes articulaires sont alors mesurées à l'aide d'un goniomètre de Cochin (angle de flexion) et les œdèmes présents sont quantifiés par l'utilisation d'un volumètre. Il peut également être demandé aux patients d'évaluer quotidiennement plusieurs paramètres perturbés par l'AD, comme la coordination, la dextérité, les douleurs, etc.

Les premières étapes du traitement par l'ergothérapie sont la gestion des œdèmes, la réalisation de mouvement simple ainsi que l'initiation de technique de désensibilisation. Les œdèmes sont pris en charge au moyen de vêtements de contention ainsi que de technique de mobilisation facilitant son élimination. Les techniques de désensibilisation sont mises en œuvre pour aider à retrouver une sensibilité physiologique au niveau du membre atteint.

Dans les pays anglo-saxons il fut introduit un protocole particulier dans le traitement des ADs. L'ergothérapeute initie, un protocole de chargement des contraintes (*Stress Loading Program* (SLP)) [27] pour développer les mouvements actifs et la compression des jointures atteintes. Ainsi le stress va initialement produire une augmentation des symptômes, mais après plusieurs jours une diminution des douleurs et des troubles trophiques vont s'enclencher.

Le SLP consiste en 2 principes : le lavage et le portage. Le lavage repose sur le mouvement des extrémités atteintes par un mouvement de va-et-vient tout en portant une charge. Ce mouvement peut ainsi être accompli en utilisant une brosse par exemple. Le portage est la deuxième composante du SLP. Au niveau des membres supérieurs, des charges progressives sont placées dans les mains des patients en étant de plus en plus lourdes. Les charges doivent être portées tout le long de la journée. En ce qui concerne les membres inférieurs, les techniques sont plus variées. L'action de marcher est une technique

de charge si des précautions sont prises pour assurer le maintien des poids sur la jambe lors de la marche. Les poids vont donc permettre de travailler les zones atteintes.

Ainsi la douleur et les œdèmes en diminution vont permettre aux patients de tolérer et de participer à des exercices de renforcement musculaire, de coordination et de dextérité plus complexes.

En France, l'éducation des patients représente une part importante des ergothérapeutes. L'éducation thérapeutique en groupe permet aux patients une confrontation et des échanges entre eux, permettant ainsi d'apprendre les uns des autres.

La confection d'attelles légères de repos permettant d'éviter les attitudes vicieuses des membres atteints, la recherche de solutions d'adaptation personnelle ou professionnelle et le développement de stratégies de compensation sont des composantes importantes du travail de l'ergothérapie pour favoriser l'indépendance et la récupération des patients. Dans une étude menée sur une cohorte de 60 patients [28], il fut constaté un bénéfice important de l'ergothérapie associée à la physiothérapie dans la reprise des activités physiques et l'évolution des patients vers leurs indépendances vis-à-vis de la pathologie.

D'autres outils font partie de l'arsenal thérapeutique de l'ergothérapeute, comme la mentalisation qui consiste à imaginer le mouvement sans le réaliser permettant de stimuler les régions cérébrales du mouvement sans forcer sur les membres atteints. Ou encore l'utilisation de lunettes prismatiques, initialement prévues dans les troubles de l'héminégligence afin de rétablir le décalage de la ligne médiane du corps. [29]

D'une façon générale, le rôle des ergothérapeutes dans le traitement des ADs est de guider le patient à travers un programme désigné pour minimiser la douleur et les troubles trophiques tout en maximisant les utilisations des membres touchés.

1.5.1.2. La physiothérapie

La physiothérapie constitue une part essentielle du traitement de l'AD. Elle va permettre au patient de renforcer son système musculaire et ainsi retrouver progressivement une amplitude de mouvement plus proche de celle physiologique. Bien entendu ce traitement se doit d'être simple et non agressif pour le patient. Une physiothérapie trop intense peut en effet générer des douleurs importantes, déclencher un stress et aggraver un œdème initialement présent lors du développement de la maladie. Le but ultime de la physiothérapie est d'améliorer les fonctions du ou des membres atteints par le SDRC. Pour se faire la rééducation du patient doit se faire de manière progressive et logique. Tandis que le patient est placé sous analgésiques adéquats, le traitement initial consiste la aussi en une désensibilisation douce en incluant divers processus, comme par exemple l'utilisation successive du froid et de la chaleur, des massages ou encore des bains écossais. [30] Celui-ci, également appelé bain contrasté, est un traitement consistant à l'immersion du membre atteint dans une eau très froide pendant un temps donné suivi d'une nouvelle immersion consécutive dans une eau chaude. Cette opération pouvant être renouvelée plusieurs fois. [31]

Des exercices au sol sur tapis, semblent également présenter un bénéfice important dans la prise en charge du SDRC, notamment lors de la réalisation de la technique de Feldenkrais. Cette technique permet, à travers des exercices spécifiques mobilisant une attitude connue ou oubliée, d'apprendre à ne plus faire des gestes de manière automatique mais à les exécuter en toute conscience.

Une autre technique utilisée également dans le traitement de l'AD, est la thérapie en milieu aquatique. En effet la pression hydrostatique fournit une compression douce au niveau des membres touchés permettant entre autres de réduire les œdèmes. C'est également le milieu idéal pour la rééducation des membres inférieurs grâce à la flottabilité. [32]

Enfin des massages lymphatiques peuvent se révéler être très utiles dans certains cas pour diminuer les œdèmes.

1.5.1.3. La thérapie miroir

Le principe de la thérapie miroir est de proposer aux patients de réaliser un mouvement défini des 2 mains, tout en observant le reflet du membre sain dans un miroir alors que leur main douloureuse est cachée derrière celui-ci. Ainsi le cerveau a l'impression de voir 2 mains identiques non pathologiques. Cette méthode permet alors la restitution d'un rapport indolore entre le feedback sensoriel provenant de la périphérie et l'exécution des mouvements. Le cerveau est donc trompé par le miroir qui lui montre un membre fonctionnel. [33]

Plusieurs études de la littérature relatent les bienfaits de cette thérapie sur les patients atteints de SDRC. Dans une étude de Moseley et al. [34], l'auteur a ainsi pu constater une diminution de l'EVA douleur de 23mm dans le groupe traité par la thérapie miroir alors que le groupe sous thérapie conventionnelle la baisse n'était que de 10.5mm. Cette thérapie miroir apparaît comme étant prometteuse, mais le faible nombre de patients des études et la diversité des protocoles mis en place ne permettent pas de tirer des conclusions formelles sur cette thérapie.

Il est important de rappeler qu'il n'existe aucun consensus sur les protocoles de mise en place de ce traitement. Ainsi de nombreuses études sont encore à réaliser pour affirmer de l'utilité de cette thérapie.

1.5.2. Traitements médicamenteux

1.5.2.1. Antalgiques

La douleur induite par la pathologie met les antalgiques en première ligne pour le traitement des ADs. Il n'existe à ce jour aucun protocole dans le traitement du SDRC, mais ils apparaissent comme étant indispensables dans la prise en charge de la pathologie. Les antalgiques de palier I possèdent une puissance antalgique des plus faibles, mais du fait de leurs faibles prévalences dans l'apparition d'effets secondaires pour le patient, ils sont à envisager dès la mise en route du traitement jusqu'à la disparition des douleurs. Les antalgiques de palier I sont composés essentiellement par le paracétamol.

En ce qui concerne les antalgiques de palier II, composés du tramadol et de la codéine, ils disposent d'un pouvoir antalgique beaucoup plus élevé. Ces analgésiques centraux ou morphiniques faibles sont actifs sur la perception de la douleur au niveau cérébral. Ceux-ci sont davantage indiqués lorsque la phase chaude de la maladie perdure et où le seuil douloureux est particulièrement élevé. Ces antalgiques présentent de nombreux effets indésirables et sont plus difficilement tolérés que les antalgiques de palier I.

Enfin les antalgiques de palier III rassemblent les molécules les plus puissantes pour agir contre la douleur. Ces médicaments correspondent à des agonistes morphiniques forts comme l'oxycodone, le fentanyl ou encore la morphine elle-même. Ces traitements sont les plus efficaces sur les douleurs au prix d'effets délétères importants pour les patients (constipation, dépression respiratoire, addiction, etc). Ces traitements ne doivent pas être pris sur le long court de la pathologie, mais exclusivement en début de pathologie ou lors des poussées algiques.

1.5.2.2. Anti-inflammatoires et corticoïdes [35]

Dans cette classe de traitement nous pouvons retrouver différentes sous-familles, comme les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (ibuprofène, diclofénac, naproxène, etc), les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) qui ne sont autres que les corticoïdes (prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, etc.). Ces 2 sous-familles agissent sans distinction sur les cyclo-oxygénases pour induire l'inhibition de la formation de prostaglandines et de thromboxanes. Il existe une sous-famille ciblant principalement la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) qui est responsable de la formation de ces 2 métabolites. Les inhibiteurs de la COX-2 ne sont pas énormément représentés dans l'arsenal thérapeutique français, nous retrouvons donc le célécoxib, l'étoricoxib ou encore le parécoxib.

Ainsi ces différentes molécules sont utilisées dans l'intention de soulager la douleur mais également de réduire l'inflammation provoquée par le SDRC. Toutefois, l'inflammation de cette pathologie semblerait être d'origine neurogénique, c'est-à-dire engendrée par des médiateurs de l'inflammation libérés par les nocicepteurs. Or, aucune de ces molécules n'a été étudiée dans ce type d'inflammation.

Les AINS ne semblent être que peu efficaces dans le traitement des ADs, ils sont donc peu utilisés en pratique. Cependant certaines molécules semblent être plus utiles que d'autres. Par exemple, le kétoprofène pourrait présenter des effets anti-bradykinine ainsi que des effets anti-prostacyclines en plus de ces effets anti-prostaglandines.

Les inhibiteurs sélectifs des COX-2 n'ont été que peu testés dans le SDRC, de plus les risques cardiaques de ces médicaments en font des molécules très peu répandues en pratique.

Les corticostéroïdes ont, quant à eux, été davantage étudiés et utilisés dans les traitements des ADs. Dans une étude randomisée de 23 patients, Christensen et al. [36] ont étudié l'utilisation de la prednisone versus placebo dans les SDRC des membres supérieurs. La thérapie a ainsi été poursuivie jusqu'à l'obtention d'une réponse clinique mais pas plus de 12 semaines. Se basant sur une échelle de 20 pour la douleur, d'œdème, de sudation et de l'agilité des doigts, les auteurs ont observé un taux d'amélioration pour les patients traités de 75% alors que le groupe placebo n'observait que 20% d'amélioration. Dans une autre étude sur une cohorte de 34 patients atteints d'un SDRC du membre supérieur suite à un accident vasculaire cérébral (AVC), les auteurs utilisèrent la méthylprednisolone sur une période de 4 semaines versus placebo. A la suite du traitement, les patients ayant eu l' AIS voyaient diminuer le syndrome épaule-main de façon significative. De plus il semblerait que les bénéfices obtenus ne soient maintenus que lors des 6 prochains mois. [37] Une autre étude sur une population similaire mais plus nombreuse (60 patients) utilisant la prednisolone ou le piroxicam pendant 5 semaines démontra une diminution du syndrome épaule-main pour les patients traités. [38]

Il semble ainsi que l'utilisation de corticoïdes dans les ADs permette une amélioration de la situation clinique en phase aiguë de par leurs effets sur l'inflammation. Une courte thérapie par AIS semble donc avoir des effets positifs sur la pathologie, mais un effet sur le long terme n'a pas démontré de preuves et l'utilisation sur le long terme de corticoïdes présente de nombreux effets secondaires et de contre-indications.

1.5.2.3. Anticonvulsivants

Pour comprendre le mécanisme d'action de ces médicaments il faut au préalable connaître la physiopathologie de l'épilepsie. Elle repose essentiellement sur une hypersensibilité des récepteurs de type NMDA aux acides aminés excitateurs : le glutamate et l'aspartate au niveau de l'hippocampe. La transmission glutamatergique excitatrice est alors amplifiée alors que la transmission GABA-ergique, inhibitrice, se retrouve diminuée. L'hyperexcitabilité neuronale pourrait également provoquer à travers les canaux sodiques voltages dépendants une exocytose accrue de glutamate dans la fente synaptique. Ainsi nous pouvons retrouver 4 grands mécanismes d'action dans la pharmacologie des anticonvulsivants :

- Le blocage des canaux sodiques voltage-dépendants
- L'augmentation de la neurotransmission GABA-ergique
- Le blocage de la transmission glutamatergique
- Le blocage des canaux calciques de type T

Ces différents mécanismes d'action pourraient alors s'extrapoler aux nocicepteurs responsables de la douleur dans le SDRC et ne pas se cantonner aux neurones de l'hippocampe, responsable de l'épilepsie.

Il fut alors envisagé d'utiliser la gabapentine dans les traitements des ADs. Cette molécule active sur certaines neuropathies (diabète ou zona) présenterait alors un bénéfice dans les douleurs du SDRC. Celle-ci agirait sur le système GABA-ergique et permettrait une diminution de l'excitabilité neuronale par son action sur la libération d'acides aminés excitateurs comme le glutamate.

Dans une étude [39] de faible effectif, menée en 2007 sur des patients militaires, les auteurs retrouvèrent une diminution significative du syndrome douloureux de l'AD suite à l'utilisation de la gabapentine en posologie croissante avec une moyenne de 1145 mg. Cette étude menée sans placebo et comportant quelques biais statuait vers un effet positif de la gabapentine dans le SDRC, mais ne recommandait pas la molécule comme médicament à privilégier. Celle-ci devrait être plus considérée comme une alternative thérapeutique dans la prise en charge de la douleur du SDRC.

Dans une autre étude [40] menée en double aveugle sur une cohorte de 58 patients présentant un SDRC chronique dont 46 allèrent jusqu'au bout de l'étude, la gabapentine fut alors comparée à un placebo pour déterminer son efficacité dans les AD. La cohorte fut divisée en 2 groupes, 29 patients recevaient de la gabapentine à posologie croissante de 600 à 2400 mg/j et 29 autres patients recevaient le placebo sur une période de 3 semaines suivie d'un crossover séparé de 2 semaines de *wash-out*. La gabapentine ne présenta alors pas de différence significative sur la douleur en comparaison avec le placebo, seul un effet sur le déficit sensoriel fut démontré.

Nous pouvons retrouver un autre anticonvulsivant dans la littérature, utilisé dans le traitement du SDRC, il s'agit de la carbamazépine. Cette molécule agissant au niveau des canaux sodiques voltages dépendants permet de lutter contre l'hyperexcitabilité neuronale. La carbamazépine semble présenter une efficacité certaine sur les douleurs neuropathiques, elle possède d'ailleurs une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans les névralgies du trijumeau. Selon une étude carbamazépine versus placebo menée par Harke et al. [41], la molécule présenterait des résultats significatifs dans la prise en charge des douleurs du SDRC.

Les anticonvulsivants semblent montrer un avantage extrêmement modeste dans la prise en charge des ADs. Nous ne pouvons être qu'en accord avec les auteurs, préconisant de les employer comme une alternative thérapeutique et non comme un traitement de première ligne du SDRC. D'autres études s'avèrent encore nécessaires pour déterminer ou non le réel bénéfice de ces molécules dans les ADs.

1.5.2.4. Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont une classe de molécule ayant une action sur l'humeur des patients et sur le ralentissement de l'activité. Il existe de nombreuses molécules dans cette catégorie qui agissent à différents endroits de l'organisme. Ainsi nous pouvons distinguer les inhibiteurs de la monoamine-oxydase (IMAO) sélectif de type A ou non, les molécules dérivées de l'imipramine et de l'amitryptiline (les antidépresseurs tricycliques) ou encore les molécules actives sur les transporteurs membranaires des monoamines, comme les

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (ISRSNa). [42]

De nombreuses études rapportent l'efficacité des antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques. [43] Parmi les molécules étudiées les antidépresseurs tricycliques montrèrent une efficacité et une utilité dans le traitement des douleurs neuropathiques. Même si ces molécules ont été étudiées dans cette indication elles n'ont en revanche pas été testées dans le SDRC. Les effets antalgiques des molécules imipraminiques ne sont pas clairement établis, cet effet serait probablement relié au renforcement du système sérotoninergique et noradrénergique ainsi qu'à travers le blocage des canaux sodiques, diminuant l'excitabilité neuronale. [44] Bien que ces molécules puissent démontrer un effet dans les douleurs neuropathiques, il faut se montrer extrêmement prudent dans leurs utilisations car elles peuvent entraîner de nombreux effets secondaires délétères pour le patient, ainsi que de nombreuses interactions avec d'autres médicaments.

Les ISRS quant à eux n'ont démontré que peu d'effet dans la prise en charge des douleurs neuropathiques, mais les antidépresseurs les plus récents agissant également sur la NA semblent prometteurs dans ce type de douleur. [45]

Ces molécules pourraient présenter un intérêt thérapeutique intéressant, mais de nombreux effets secondaires et interactions représentent une part importante dans la balance bénéfice-risque. La douleur peut être à l'origine d'épisodes dépressifs majeurs, ainsi leurs utilisations dans ces contextes peuvent être envisagées.

1.5.2.5. Calcitonine

La calcitonine est une hormone polypeptidique constituée de 32 acides aminés, comportant un cycle réalisé par un pont disulfure entre les molécules de cystéine situées en position 1 et 7. [46]

Cette molécule est sécrétée naturellement par l'organisme et permet le maintien de l'homéostasie calcique avec 2 autres principales hormones qui sont l'hormone parathyroïdienne (PTH) et la 1,25-dihydroxyvitamine D₃. Lorsque les ions calcium extracellulaires dépassent la concentration de 1.2 à 1.3 mM, ils se lient aux récepteurs

calciques des cellules parathyroïdiennes (CaR). Cette liaison aboutit ainsi à la diminution de libération de la PTH et la sécrétion de la calcitonine. Les récepteurs CaR se retrouvent également à la surface d'autres cellules, comme les cellules intestinales, hématopoïétiques mais également les ostéoclastes et les ostéoblastes. [47]

La calcitonine est donc essentielle pour la régulation de la calcémie mais quel est son rôle dans les ADs ? En effet, même si une ostéoporose précoce peut apparaître chez les patients atteints, expliquerait l'utilisation de la calcitonine sur les ostéoclastes. L'action de la calcitonine sur les douleurs du SDRC ne se prête pour le moment qu'aux hypothèses.

Dans la littérature de nombreuses études sont retrouvées dans l'utilisation de la calcitonine dans le SDRC. Dans une étude randomisée de 38 patients atteints d'une AD des membres supérieurs traités par de la calcitonine intra-nasale ou par un placebo sur une période de 4 semaines. Les critères indissociables de la pathologie furent étudiés, comme la présence de douleurs, les changements vasculaires et sudomoteurs, la rigidité articulaire, les œdèmes ou encore la force. A la suite du traitement les auteurs ne constatèrent aucune différence entre le groupe traité et le groupe placebo. [48] Dans une autre étude menée par Gobelet et al. en 1992, [49] sur une cohorte de 66 patients souffrant de SDRC au niveau du poignet ou de la cheville, 2 groupes furent ici aussi constitués en double aveugle. Le premier groupe disposait comme traitement d'une physiothérapie pour maintenir les fonctions articulaires, d'un drainage lymphatique pour l'œdème et d'une neurostimulation transcutanée pour la douleur. En plus du traitement physique les patients de ce groupe se voyaient prescrire 100 unités de calcitonine intra-nasale pendant 8 semaines. Dans le deuxième groupe le traitement physique fut identique mais ils reçurent un traitement placebo à la place de la calcitonine. En ce qui concerne les résultats de l'étude, la douleur des patients traités par la calcitonine était significativement diminuée à la fin de l'étude, les amplitudes articulaires furent analysées également et statuèrent en faveur des patients traités. Pour la capacité de la remise au travail des patients atteints d'AD du poignet les résultats furent significativement probants, alors que pour les patients atteints au niveau de la cheville, les résultats ne montrèrent aucun bénéfice. Dans les 2 groupes, aucune différence significative ne fut retrouvée. Enfin dans une étude plus récente [50], sur 35 patients souffrant d'AD des membres supérieurs également, la calcitonine à la dose de 200 unités par jour fut comparée à 1500mg par jour de paracétamol pendant 2 mois. Tous les

patients recevaient en plus des traitements des soins par physiothérapie. Les résultats de l'étude ne démontrèrent aucune différence significative entre les 2 groupes, que ce soit sur l'allodynie, l'hyperalgésie ou encore les troubles trophiques.

Les études divergent donc sur le potentiel thérapeutique de la calcitonine dans le SDRC. Les études menées sur cette molécule sont dans la grande majorité des cas, couplées à d'autres traitements pouvant influencer sur l'évolution de la maladie. Actuellement la calcitonine commercialisée en France, sous les noms de Cadens®, Calsyn® ou encore Calcitonine PHARMY® ne se présente pas sous la forme galénique intra-nasale, mais uniquement sous forme injectable. Ce médicament disposait de l'AMM dans les ADs, mais lors de la mise au point sur les médicaments contenant des calcitonines d'avril 2004 de l'agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), l'ANSM de nos jours, il fut décidé que l'utilisation de la calcitonine dans les ADs ne pouvait être maintenue **[Annexe 1]**. Ainsi la calcitonine n'est plus utilisée de nos jours dans les traitements du SDRC, mais elle dispose toujours de l'AMM dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, surtout chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, la maladie de Paget ou encore l'hypercalcémie d'origine maligne.

1.5.2.6. Les antagonistes des récepteurs NMDA du glutamate

Dans les études sur les douleurs neuropathiques, une expression accrue des récepteurs NMDA fut mise en évidence pour jouer un rôle essentiel dans la chronicisation des douleurs neuropathiques, incluant les ADs. Parmi les molécules agissant comme antagonisme de ces récepteurs nous retrouvons la mémantine, la méthadone, le dextrométorphan ou encore la kétamine.

La kétamine fut alors utilisée dans certaines études comme traitement des ADs. Dans les études sur la douleur, la kétamine semble présenter un avantage significatif dans la prise en charge des patients [51].

Malgré leur possible efficacité dans l'arsenal thérapeutique des ADs, l'utilisation des antagonistes NMDA peuvent présenter des effets indésirables ou toxiques aux doses efficaces. Ainsi l'utilisation de ces molécules semble limitée.

1.5.2.7. Les blocs et anesthésie régionale

Le bloc sympathique (lominaire ou du ganglion stellaire) a longtemps été considéré comme le *gold standard* du traitement du SDRC. La brève durée de l'effet antalgique et de la réduction des symptômes vasomoteurs devait, à l'origine, être mise à profit pour améliorer la mobilisation et la rééducation.

Les blocs sympathiques et sympatholytiques ont pour objectif de bloquer les récepteurs α et β adrénergiques de la périphérie par injection intraveineuse de la partie atteinte sous garrot, avec technique d'anesthésie régionale par voie intraveineuse ou au niveau ganglionnaire. Les agents administrés prennent la place des neurotransmetteurs comme l'adrénaline ou la NA dans les terminaisons sympathiques pré-synaptiques. Lors de la transmission nerveuse ils sont libérés dans la fente synaptique par exocytose et agissent comme « faux » neurotransmetteurs.

Plusieurs molécules furent alors utilisées comme blocs sympatholytiques, comme le buflomédil ou encore l'urapidil mais une des plus utilisées reste la guanéthidine (Ismeline®). Cette molécule utilisée pour ses propriétés anti-hypertensives permet de moduler la libération de la NA et donc de perturber la propagation du message sympathique. Une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative fut attribuée à la molécule de guanéthidine, mais suite à l'absence de réels bénéfices l'ATU fut retirée en mars 2012 [Annexe 2].

L'efficacité des blocs régionaux sympathiques a été contestée par de nombreux auteurs par rapport aux placebos [52]. De plus le retrait de l'ATU de la guanéthidine relaie le traitement des ADs par bloc régional au rang de traitement historique.

1.5.2.8. Autres traitements

Récemment, les auteurs se sont fortement intéressés à l'utilisation du thalidomide et du lenalidomide dans le traitement du SDRC. Cet intérêt serait dû au rôle des cytokines pro-inflammatoires dans la genèse de la pathologie et de l'action inhibitrice de ces cytokines par ces 2 molécules. Cependant les études de ces principes actifs ne sont que peu nombreuses, il

est donc nécessaire d'effectuer d'autres recherches pour confirmer ou infirmer ce rôle de traitement des ADs [53].

La toxine botulique de type A fut également utilisée pour permettre une prise en charge des douleurs neuropathiques accompagnées de troubles du système nerveux central et périphérique. Dans une étude rétrospective sans groupe contrôle de 37 patients atteints de SDRC, traités par la toxine botulique A, 97% des patients démontrèrent une réduction significative de la douleur, en moyenne la réduction des douleurs était de 43% après 1 mois de traitement. Bien que les résultats soient positifs, il est ici encore important de réaliser d'autres études pour venir appuyer l'utilisation de la toxine botulique de type A dans les traitements du SDRC [54].

1.5.2.9. Les BPs

Les BPs sont des molécules très utilisées dans les traitements des troubles osseux. Leurs utilisations dans les ADs sont au cœur de notre travail et nous les détaillerons davantage dans la suite.

1.5.3. **Les traitements chirurgicaux**

Parmi les traitements proposés dans la littérature nous retrouvons la sympathectomie chirurgicale. Cette technique consiste en l'ablation chirurgicale du tronc sympathique pour ainsi entraîner une interruption du message nerveux. Le blocage du SNS peut donc en théorie inhiber les troubles trophiques retrouvés, caractéristiques de la pathologie. Les études réalisées démontrent une diminution de la douleur suite à une sympathectomie chez les patients atteints de SDRC. Cependant cette efficacité diminuait au fil du temps. Cette procédure extrêmement invasive fait partie des traitements possibles de la pathologie, mais l'incertitude quant aux résultats de l'opération et le suivi postopératoire présente la sympathectomie et les autres prises en charge opératoires, l'amputation par exemple, comme étant exceptionnelles et une solution de dernier recours, après échec de toutes les autres options thérapeutiques. [55]

2. Physiopathologie de la douleur [56] [57]

Pour pouvoir pleinement décrire les caractéristiques de la maladie nous devons au préalable comprendre la physiologie de la douleur elle-même. En effet c'est en comprenant ce qu'est la douleur que nous pourrions analyser les dysfonctionnements dus à la maladie.

2.1. Qu'est ce que la douleur

Tout d'abord nous pouvons nous intéresser à ce phénomène physiologique extrêmement important qui permet par un système d'alarme neuronal de nous sauvegarder du milieu extérieur. Selon l'INSERM la douleur serait aujourd'hui à l'origine de près de deux tiers des consultations médicales. Elle représente une part très élevée des situations cliniques se présentant aux médecins. Il existe de nombreux qualificatifs pour renseigner le professionnel de santé de la situation douloureuse perçue. Nous pouvons retrouver une douleur « diffuse » « en coup de poignard », « sourde », etc. Il est donc aisé de qualifier sa douleur mais il est d'autant plus ardu de comprendre ce qu'est la douleur en son sens premier car c'est une sensation propre à chaque individu. En effet c'est un phénomène sans contexte physiologique comme nous allons le décrire plus tard, mais la douleur s'inscrit également dans un contexte culturel et psychologique ce qui la rend très difficile à comprendre et à appréhender pour le clinicien.

Selon l'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) : « La douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans ces termes. » A travers cette définition nous pouvons bien observer le caractère physiologique de la douleur mais également sa composante psychologique et cognitive qui contribuent aux difficultés de quantification.

Au sein des systèmes sensoriels, la douleur constitue un signal d'alarme permettant de protéger l'organisme tout en déclenchant des réactions qui lorsqu'elles sont physiologiques vont permettre de diminuer la cause et les conséquences de la douleur, c'est ce que nous pouvons appeler le système nociceptif. Ce système, étant utilisé pour protéger notre organisme, n'est en aucun cas à l'abri des perturbations pouvant transformer ce système physiologique en système pathologique. Par exemple un excès de messages

nociceptifs ou une lésion affectant la composante neurologique de la nociception entraînent des modifications plus ou moins réversibles du système nociceptif. Il est difficile de savoir ce qui caractérise le mieux un stimulus susceptible de déclencher une douleur aiguë, que ce soit une brûlure, une piqûre, un pincement, une pression, etc. il semblerait que l'intensité de ces stimuli soit un facteur très important dans le déclenchement de la douleur. D'autres stimuli n'appartenant pas au domaine du physique semblent pouvoir engendrer également le déclenchement d'un message nociceptif, comme des substances dites algogènes comme des acides ou des bases par exemple. Enfin il n'existe pas nécessairement de relation stricte entre le stimulus causal et la sensation résultante et c'est précisément ce point qui va particulièrement nous intéresser au fil de cette étude car c'est ce que l'on peut appeler des douleurs neuropathiques, dans lesquelles s'inscrivent les ADs. La douleur peut même exister en l'absence apparente ou réelle de stimulation corporelle, en effet nous pouvons citer ici l'algothallucinoïse, également appelée douleur du membre fantôme, qui peut survenir chez un patient ayant subi une amputation.

Après cette brève présentation de la douleur nous allons nous intéresser aux mécanismes physiologiques de la douleur pour pouvoir comprendre son fonctionnement et ainsi comprendre son dérèglement quand celui-ci s'opère.

2.2. Le stimulus nociceptif

Nous avons vu précédemment quelques cas pouvant engendrer un message nociceptif comme la piqure ou la brûlure, mais d'une façon plus générale nous pouvons rassembler les éléments activant le système nociceptif sous le terme d'énergie, par exemple l'énergie mécanique, calorifique, chimique, etc. Ces différentes énergies appliquées avec une intensité adéquate peuvent présenter une menace pour l'intégrité de l'organisme et ainsi provoquer une lésion tissulaire et donc la libération d'un stimulus nociceptif. Ces énergies algogènes pourront ainsi engendrer une lésion s'accompagnant d'une réaction inflammatoire caractéristique avec les principaux signes : Rubor (Rougeur), Calor (Chaleur), Tumor (Œdème) et Dolor (Douleur). De ce fait avec cette inflammation nous pouvons alors observer le déclenchement d'un message nociceptif, suite à un simple stimulus n'entraînant

normalement pas de douleur, c'est ce que nous pouvons appeler l'allodynie, et cette douleur peut alors se retrouver amplifiée, c'est l'hyperalgésie.

Il est très difficile d'appréhender le concept de stimulus nociceptif dans le domaine viscéral. En effet une agression tissulaire peut s'avérer être totalement indolore comme la perforation d'un organe creux par exemple alors qu'une simple augmentation volumétrique d'un même organe creux va engendrer une douleur difficilement supportable comme la colique néphrétique par exemple. Nous ne développerons pas plus loin le concept de stimulus nociceptif au niveau viscéral.

Le stimulus nociceptif peut en fin de compte être à la fois facile et difficile à appréhender en effet devant des douleurs aiguës suite à un traumatisme, nous pouvons aisément analyser celui-ci avec l'énergie déclencheuse. Mais lorsqu'un patient présente une douleur chronique typique de l'AD il est extrêmement plus difficile de connaître l'origine de ce stimulus nociceptif.

2.3. Les mécanismes périphériques de la nociception

Contrairement à ce que l'on peut observer au niveau d'autres fonctions somesthésiques c'est-à-dire au niveau des autres systèmes sensoriels de l'organisme, comme la reconnaissance du toucher, de la chaleur, etc. nous ne pouvons pas caractériser sur un plan structural de spécialisations cellulaires pour détecter le stimulus nociceptif. Si nous prenons par exemple la reconnaissance du toucher léger nous pouvons retrouver dans l'organisme des cellules spécialisées dans la reconnaissance de ce toucher léger, ce sont les corpuscules de Meissner qui sont particulièrement exprimés dans les régions à haute sensibilité. Pour la nociception, bien qu'étant un système capital pour l'organisme nous ne retrouvons pas de cellules spécialisées. **Fig. 5.**

Les messages nociceptifs vont donc trouver leur origine au niveau des terminaisons libres amyéliniques formant un maillage dense d'arborisation plexiforme au niveau des tissus cutanés, musculaires et articulaires. Ces terminaisons ne vont répondre que lorsqu'un stimulus est d'une intensité suffisante pour menacer l'organisme et entraîner un message

nociceptif. Ces influx sont ensuite transmis par des fibres nerveuses périphériques qui vont se rassembler au niveau des nerfs pour rallier la moelle épinière.

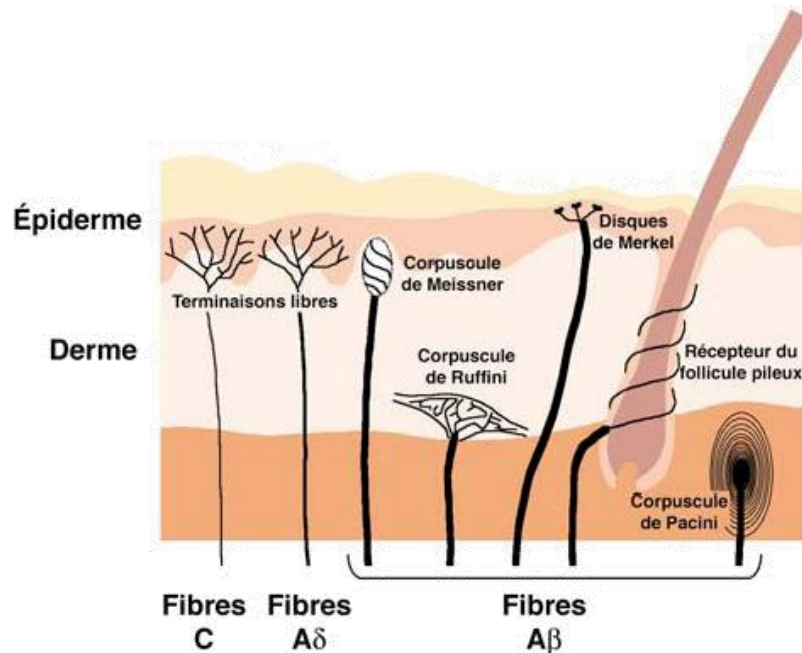


Figure 5: Coupe cutanée présentant les récepteurs retrouvés à la surface de la peau: Les différents types de fibres nociceptives sont représentés dont les fibres C non myélinisées et les fibres Aδ peu myélinisées avec leurs terminaisons libres, et les fibres Aβ très myélinisées, responsables de la sensation tactile, reliées aux différents récepteurs.

2.3.1. Les nocicepteurs

Bien que ne possédant pas de structure cellulaire clairement définie nous parleront de ces terminaisons nerveuses comme étant des nocicepteurs. Nous pouvons les classer en fonction de l'épaisseur de leur gaine de myéline, conditionnant ainsi la vitesse de conduction du message nerveux. Nous retrouvons des fibres nerveuses possédant une gaine de myéline épaisse, de l'ordre de 13 à 20µm, elles sont utilisées pour la proprioception et on les appelle les fibres Aα. Si nous descendons d'épaisseur au niveau de la gaine de myéline nous pouvons retrouver les fibres d'une épaisseur comprise entre 6 et 12µm : les fibres nerveuses Aβ, qui ne seront responsables que d'une sensation tactile lors de la stimulation. Arrive en troisième position les fibres dont l'épaisseur myélinique est comprise entre 1 et 5µm, ce sont les fibres Aδ. Elles vont particulièrement nous intéresser car elles sont associées à la douleur mécanique (pique brève bien localisée) et thermique surtout. Enfin nous pouvons observer un quatrième type de fibre nerveuse utilisée également dans le phénomène nociceptif

(sensation de brûlure prolongée et diffuse) : les fibres C. Elles ne présentent pas de gaine de myéline et sont dites amyéliniques.

Cette gaine de myéline est très importante pour la vitesse de propagation du message nerveux, ainsi nous pouvons observer une conduction extrêmement rapide pour les fibres A α et A β (respectivement entre 80 et 120 m.s⁻¹ et entre 35 et 90 m.s⁻¹). Alors que pour les fibres nerveuses de la nociception, la vitesse de conduction chute considérablement : entre 5 et 40 m.s⁻¹ pour A δ et 0.5 à 2 m.s⁻¹ pour la fibre amyélinique C **Fig. 6.** [58]

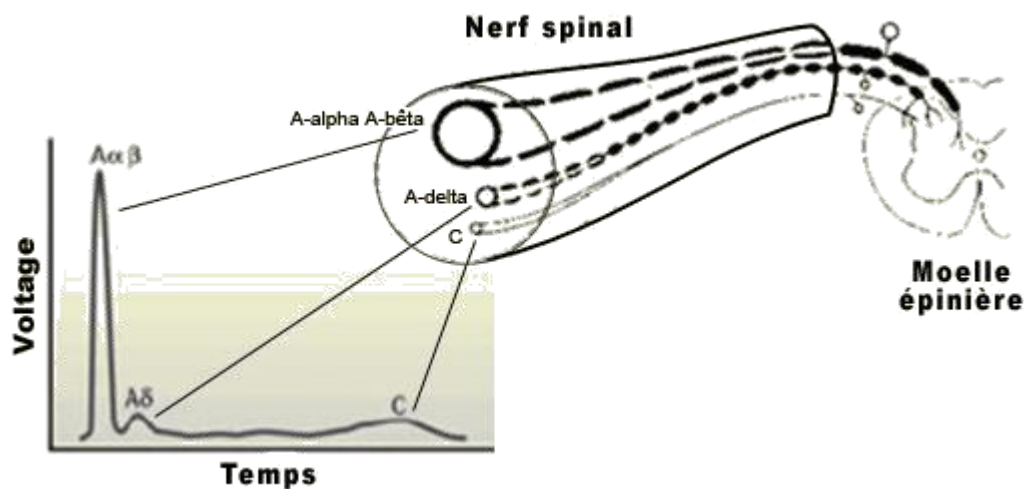


Figure 6: Les fibres nerveuses : Présentation des différents nerfs en fonction des gaines de myéline, conditionnant la vitesse de propagation de l'information.

Les fibres C représentent 60 à 90% de l'ensemble des fibres du système nociceptif cutané et la quasi-totalité des fibres nerveuses viscérales. La peau est l'organe présentant la plus forte densité d'innervation avec une moyenne de 600 terminaisons libres par cm², dont une majorité de fibres nerveuses de type C polymodales. Les nocicepteurs polymodaux vont venir engendrer un message nociceptif suite à divers stimuli énergétiques. En effet une énergie mécanique, thermique ou encore chimique peut entraîner un potentiel d'action. Malgré leur caractère polyvalent ces nocicepteurs peuvent également s'activer sous une intensité de stimulation non douloureuse.

Les nocicepteurs polymodaux sont des fibres nerveuses très sensibles au phénomène de sensibilisation, en effet après la répétition d'un stimulus nociceptif, le seuil d'activation du nocicepteur est abaissé et lors d'un stimulus d'une intensité donnée, sa fréquence de

décharge se voit augmentée. Ce phénomène de sensibilisation est extrêmement important dans les processus douloureux de l'AD.

Si une lésion tissulaire peut provoquer la sensation de douleur elle va également entraîner une série d'événements à caractère inflammatoire et ainsi prolonger l'activation des nocicepteurs pour ensuite induire une sensibilisation.

2.3.2. Classification des fibres nerveuses de type C

Les fibres sensorielles amyéliniques peuvent être regroupées selon une approche neurochimique. Ainsi nous pouvons distinguer 2 types de fibres C, les fibres synthétisant des peptides : ce sont les fibres peptidergiques et le cas contraire : les fibres non peptidergiques. En ce qui concerne les fibres nerveuses peptidergiques, celles-ci vont synthétiser la substance P (SP) et le Calcitonin gene-related peptide (CGRP) et vont exprimer des récepteurs au NGF (Nerve Growth Factor). Les fibres non peptidiques se différencient par leur sensibilité à un autre facteur de croissance : le GDNF (Glial Derived Neurotrophic Factor). Les fibres peptidiques vont particulièrement nous intéresser par la suite car elles sont à l'origine des inflammations dites neurogènes que l'on peut également retrouver dans le SDRC.

2.3.3. Les principaux récepteurs intervenant dans le message nociceptif

2.3.3.1. Les récepteurs vanilloïdes

La capsaïcine est le vanilloïde le plus connu et elle est active essentiellement sur les fibres amyéliniques de type C polymodales. A la surface des fibres nerveuses nous pouvons retrouver des récepteurs à cette capsaïcine : le TRPV-1. Ce récepteur est un canal non sélectif laissant passer les cations et surtout le calcium, permettant ainsi le phénomène d'excitation cellulaire. Son activation va pouvoir dépendre de la chaleur mais également de sa phosphorylation. En effet une protéine kinase A (PKA), elle-même activée par des prostaglandines ou la sérotonine, suffit à activer le récepteur TRPV-1. De même une protéine kinase C (PKC) activée par la bradykinine et l'histamine va permettre la

phosphorylation du récepteur et donc son activation. L'activité de ce récepteur est alors grandement dépendante de son milieu extérieur ce qui est très intéressant en cas d'inflammation. Il existe d'autres types de récepteur vanilloïde découvert très récemment comme le TRPV-3, qui est semblable au TRPV-1, un récepteur canal sensible à la chaleur lui aussi mais pour des températures bien inférieures à TRPV-1, entre 22 et 40°C. Ce récepteur est fortement exprimé au niveau des fibres nerveuses périphériques cutanées qui une fois stimulé pourrait engendrer la synthèse d'un message nociceptif.

2.3.3.2. Les récepteurs à l'acidité

Les nocicepteurs sont pourvus de récepteurs de types ASIC qui s'activent en milieu acide. Dans cette famille de 6 récepteurs nous pouvons en retrouver 5 sur les fibres afférentes de petit diamètre. Ils vont venir s'activer pour un pH inférieur à 6.9 ce qui est très proche du pH physiologique. Ainsi un tissu enflammé dont le pH va irrémédiablement diminuer pour atteindre des valeurs très basses (jusque 5.5) active ce récepteur et provoque le phénomène d'excitation cellulaire.

2.3.3.3. Les récepteurs purinergiques

Ces récepteurs exprimés sur les fibres nerveuses nociceptives ont comme principal substrat l'adénosine triphosphate ou ATP. Bien qu'étant utilisé dans les processus énergétiques, l'ATP est également un neurotransmetteur impliqué dans l'initiation et la propagation du signal nociceptif. Lors d'une lyse cellulaire comme au cours d'une opération par exemple, on peut voir apparaître la libération d'une grande quantité de molécules d'ATP, qui vont contribuer au signal douloureux. Il existe de nombreux récepteurs purinergiques qui sont classés en 2 familles, respectivement la famille P2X qui possède des conformations à type de canaux ioniques et la famille P2Y qui eux sont plutôt des récepteurs couplés aux protéines G. Nous pouvons retrouver dans la classification 2PX, 7 récepteurs différents mais le récepteur le plus intéressant est sans nul doute le P2X₃. En effet celui-ci est essentiellement exprimé au niveau des fibres nerveuses non peptidergiques et va ainsi permettre au travers de l'ATP la création et la propagation d'un message nociceptif.

2.3.3.4. Les récepteurs à la bradykinine B1 et B2

La bradykinine est un nonapeptide présentant de nombreuses implications sur les vaisseaux sanguins, les muscles lisses et une action bien décrite sur la perméabilité vasculaire. Mais ce peptide possède également de multiples rôles dans les phénomènes d'hyperalgésie. En effet les kinines interviennent dans la plupart des mécanismes inflammatoires par stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires mais également par la libération d'acide arachidonique et par la dégranulation des mastocytes. La bradykinine va venir interagir avec le récepteur B2 situé sur les terminaisons libres des fibres C et ainsi déclencher la libération de peptides, comme la SP ou le CGRP. Le récepteur B1, lui, ne sera synthétisé par le neurone uniquement s'il y a une inflammation.

2.3.3.5. Les canaux sodiques voltages dépendants

Les canaux sodiques sont à la base de la création et de la propagation du message nerveux dans l'ensemble des neurones du corps humain. L'ouverture de ces canaux va résulter à la formation d'un potentiel d'action si la membrane du neurone est suffisamment dépolarisée. Ces canaux sont classés selon une toxine qui permet leur inactivation ou non, il s'agit de la tétrodotoxine. On retrouve donc les canaux TTXr (résistant) et les canaux TTXs (sensible). De nombreuses molécules peuvent venir interagir au niveau de ce canal (surtout TTXs) et ainsi stopper la propagation du message nerveux avec plus ou moins de succès comme par exemple certains anticonvulsivants. Au cours d'une inflammation nous pouvons constater la synthèse de canaux TTXr. La propagation du potentiel d'action à travers les canaux TTXr peut être augmentée sous l'influence de certaines molécules comme les protéines-kinases A et C ainsi que des prostaglandines E2 (PGE2).

2.4. Exemple de genèse d'un influx douloureux périphérique : L'inflammation

Face à une agression de l'organisme, le corps humain réagit à travers des réactions de défense immunitaire pour pouvoir préserver son intégrité. Ainsi suite à une agression interne ou externe, l'inflammation va intervenir pour pallier cette situation. Les fibres nerveuses sont entourées d'une barrière protectrice appelée le périneurium. Cette barrière

permet d'empêcher le passage des grosses molécules et des molécules hydrophiles comme les peptides. Mais au cours d'une inflammation, ce périneurium va être plus ou moins endommagé permettant aux fibres nerveuses sensibles d'être exposées aux molécules médiatrices de l'inflammation.

Lors d'une inflammation, de nombreuses molécules neuroactives vont être relarguées sur le site du traumatisme. Une lésion tissulaire entraîne la libération d'ATP et d'ions hydrogènes. Les ions H^+ vont venir au contact des récepteurs à l'acidité (ASIC) pour sensibiliser les récepteurs vanilloïdes. La libération d'une grande quantité d'ATP va venir sensibiliser les récepteurs purinergiques pour entraîner une dépolarisation des fibres nerveuses sensibles.

La bradykinine, la sérotonine (issue de l'agrégation plaquettaire) et les prostaglandines issues de l'acide arachidonique vont venir interagir avec leurs récepteurs spécifiques sur les terminaisons libres pour ainsi augmenter l'efficacité des canaux TTXr diminuant le seuil d'activation des récepteurs aux vanilloïdes.

Les macrophages quant à eux vont libérer des cytokines dites pro-inflammatoires comme le Tumor Necrosis Factor α (TNF- α), des interleukines (IL-1,6 et 8) mais également des neurotrophines comme le NGF. Ces molécules vont ainsi pouvoir interagir avec les terminaisons libres et participer à la genèse de l'influx nociceptif.

Enfin les fibres nerveuses nociceptives elles-mêmes vont libérer des substances neuroactives comme des peptides : la SP, CGRP, etc. et entraîner la sensibilisation des terminaisons nerveuses. En effet cette SP libérée par les terminaisons nerveuses entraîne la libération d'histamine par les mastocytes pour entraîner, par le biais d'une PKC, l'activation des TRPV-1 et donc l'amplification d'un message nociceptif. Dans ce système nociceptif nous pouvons également observer un réflexe d'axone au niveau des terminaisons des fibres nerveuses. Le potentiel d'action nociceptif va remonter le long de l'axone d'une première fibre mais avant d'atteindre le corps cellulaire du neurone, celui-ci va emprunter une autre voie et redescendre vers une autre terminaison libre, participant ainsi à son activation (libération de peptides, sensibilisation, etc.). On va donc avoir, lors d'un traumatisme entraînant une inflammation, le recrutement de nombreux nocicepteurs ainsi nous pouvons constater une sensibilisation au niveau de la lésion mais également sur une zone plus

étendue sur des tissus sains, participant à la diffusion du message nociceptif et à l'apparition d'une hyperalgésie.

2.5. Propagation rachidien du message nociceptif

Suite à la création de notre influx nerveux nociceptif, celui-ci va se prolonger sur le système axonal pour atteindre le SNC à travers les racines rachidiennes postérieures. Ce potentiel d'action va rejoindre le corps cellulaire du neurone au niveau du ganglion rachidien. Les fibres de la nociception vont venir se projeter sur de nombreux segments de la substance blanche dorso-latérale. Au niveau de cette corne dorsale l'information nociceptive est envoyée vers le cerveau, c'est le système ascendant ou vers un autre système composé de motoneurones pour entraîner le phénomène de réflexe face à la douleur. Les fibres nerveuses périphériques vont ainsi entraîner la propagation du message nerveux avec 2 différents neurones : les neurones nociceptifs non spécifiques et les neurones nociceptifs spécifiques qui sont plus ou moins sensibles aux stimulations nociceptives.

Au niveau de la liaison synaptique entre les nocicepteurs afférents primaires et les neurones nociceptifs, de nombreux mécanismes interagissent entre eux pour assurer la propagation du message nerveux. Dans cette partie nous ne présenterons qu'une partie de ce mécanisme car son implication dans la physiopathologie du SDRC constitue un rôle majeur. Deux types de molécules vont assurer la transmission de l'influx nerveux, il s'agit des acides aminés excitateurs et des neuropeptides.

Le potentiel d'action préalablement créé par les terminaisons nociceptives libres va atteindre le corps cellulaire du nocicepteur et atteindre le système synaptique. Ce potentiel d'action modifie le potentiel de membrane permettant ainsi l'ouverture des canaux calciques. Une forte concentration de calcium pénètre ainsi dans la cellule et entraîne l'exocytose des neurotransmetteurs (acides aminés et peptides) dans la fente synaptique.

2.5.1. Les acides aminés excitateurs

Nous retrouvons principalement dans cette catégorie le glutamate et l'aspartate qui vont venir se fixer sur 2 types de récepteurs post-synaptiques : les récepteurs ionotropiques et les récepteurs métabotropiques.

Au niveau des récepteurs ionotropiques nous retrouvons le récepteur au N-méthyl-D-aspartate (NMDA) et le récepteur au alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone propionate (AMPA/kainate). Le récepteur canal NMDA est très intéressant dans le système nociceptif, en effet lorsque le neurone est suffisamment dépolarisé et qu'il se trouve en présence de glutamate nous pouvons assister à son ouverture permettant ainsi à une forte concentration de calcium de rentrer dans la cellule pour accélérer la dépolarisation. Il est avéré de nos jours que sa stimulation provoque à long terme des modifications neuronales participant au phénomène d'hyperalgésie et de chronicité de la douleur.

En ce qui concerne les récepteurs métabotropiques couplés à une protéine G, il existe de nombreuses sous-familles classées de mGluR1 à mGluR5. Le couplage du glutamate sur son récepteur va entraîner l'activation d'une phospholipase C (PLC) activant une PKC phosphorylant le récepteur NMDA ou l'activation d'une PKA entraînant la phosphorylation des récepteurs AMPA/kainate. Ainsi ces récepteurs métabotropiques vont amplifier les effets des récepteurs ionotropiques du glutamate. Les récepteurs métabotropiques vont également entraîner une cascade de réactions intracellulaires aboutissant à la formation de nombreux autres seconds messagers comme l'oxyde nitrique (NO) et la COX-2, entraînant la formation de prostaglandine à partir de l'acide arachidonique et avec l'action de NO sur le bouton présynaptique, ils participent à l'amplification de l'entrée de calcium, donc à l'exocytose et par conséquent à la propagation de l'influx douloureux. Suite à ce rétrocontrôle positif du glutamate nous pouvons comprendre le phénomène de sensibilisation pouvant aboutir au long terme au phénomène d'hyperalgésie.

2.5.2. Les neuropeptides

Les neuropeptides ne peuvent pas être considérés comme des neurotransmetteurs du message nociceptif. Ils sont aujourd'hui considérés davantage comme étant des modulateurs dans la transmission du message nociceptif.

2.6. L'ascension du message nociceptif

Suite au passage synaptique de l'influx nerveux des nocicepteurs aux neurones nociceptifs, celui-ci va aboutir principalement sur 3 zones : la formation réticulée, le mésencéphale et le thalamus latéral. Les neurones issus de la corne postérieure se projettent sur le thalamus latéral et également au niveau du cortex, permettant ainsi une analyse des stimuli et la traduction en message nociceptif.

3. Physiopathologie du SDRC

Comme nous l'avons vu précédemment, le SDRC est une pathologie extrêmement difficile à cerner. Elle est encore aujourd'hui décrite de façon très empirique, notamment grâce à la clinique. Dans la plupart des situations se présentant aux diagnosticiens, cette pathologie ne fait pas toujours apparaître tous ses critères de diagnostic, il est donc toujours difficile de nos jours de statuer sur les causes d'apparition de la maladie, mais nous allons aborder différents points qui ont été très étudiés ces dernières années afin de comprendre la physiopathologie de la maladie.

Comme beaucoup d'autres pathologies complexes, la physiopathologie de l'AD ne peut s'expliquer que par un mécanisme multifactoriel en incluant le système nerveux périphérique et le SNC. Nous allons donc nous attarder sur ces différents points essentiels pour comprendre ce qu'est réellement le SDRC.

3.1. La sensibilisation périphérique [59]

La sensibilisation est le résultat de la plasticité du système nociceptif. Ce phénomène conséquent à un influx nociceptif, peut à son tour engendrer un message douloureux et être une composante importante dans la chronicisation de la douleur.

Lors de la synthèse d'un message nerveux les terminaisons libres vont se retrouver particulièrement impliquées dans la synthèse du message nociceptif. Suite à une lyse tissulaire, comme un traumatisme ou une opération, nous pouvons constater la libération de nombreuses molécules qui viennent se fixer sur leurs récepteurs ou engendrer une cascade de réactions aboutissant à la formation du message nociceptif. Cette véritable « soupe » de molécules pro-inflammatoires et la répétition des stimuli nociceptifs entraînent la sensibilisation des nocicepteurs. En effet les fibres nerveuses deviennent extrêmement plus sensibles à un stimulus et la réponse engendrée par le message nociceptif en devient décuplée. Cette sensibilisation est une piste nous permettant de comprendre l'hyperalgésie et l'allodynie que nous rencontrons dans la clinique de l'AD.

Comme nous l'avons vu précédemment dans la physiologie de la douleur, parmi les nombreuses molécules libérées sur le site lésionnel nous retrouvons des ions potassium et des protons mais également des molécules beaucoup plus complexes comme la bradykinine (issue des kallikréines plasmatiques), l'histamine, la sérotonine, l'ATP ou encore du NO. Il résulte ainsi un phénomène inflammatoire entraînant l'activation de la voie de l'acide arachidonique aboutissant à la formation des prostanoïdes et des leucotriènes.

3.1.1. La bradykinine

Cette molécule est extrêmement présente dans les tissus lésés et est une part importante de la cascade inflammatoire. Parmi ses multiples rôles comme la stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF α , IL6, IL1 β et IL8) ou d'acide arachidonique ou encore la dégranulation des mastocytes avec libération d'histamine et de sérotonine, la bradykinine présente une grande affinité pour les récepteurs B2 [60].

Ces récepteurs B2 sont couplés à une protéine G et induisent l'activation d'une PLC. Elle entraîne la formation de différents seconds messagers comme le 1,4,5-inositol-triphosphate (IP3) et le diacylglycerol (DAG). L'IP3 stimule la libération de calcium des réserves intracellulaires alors que le DAG active une PKC. Cette protéine joue un rôle clé dans la phosphorylation des récepteurs membranaires, en particulier les canaux ioniques [61].

La phosphorylation des récepteurs vanilloïdes TRPV-1 entraîne l'entrée d'une grande concentration de cations, provoquant la dépolarisation de la fibre nerveuse par le sodium et donc la création d'un potentiel d'action. L'afflux massif de calcium dans la cellule entraîne l'exocytose de nombreux neuropeptides par les terminaisons libres comme la SP, la neurokinine A ou le CGRP. Ce rôle de phosphorylation des récepteurs des terminaisons libres par la bradykinine est une composante importante de la sensibilisation périphérique. La phosphorylation des récepteurs TRPV-1 n'entraîne pas seulement leur sensibilisation, en effet celle-ci pourrait également induire l'incapacité du récepteur à se désensibiliser et donc de présenter au moindre stimulus, nociceptif ou non, la création d'un message nerveux nociceptif [62].

3.1.2. Les prostanoïdes

Ces molécules issues de l'acide arachidonique sont synthétisées suite à l'induction des cytokines sur la COX. Ainsi parmi les prostanoïdes nous nous intéresserons principalement aux PGE2. Lorsque ces molécules entrent en contact avec les terminaisons libres nociceptives, elles vont interagir avec leurs récepteurs pour engendrer différentes cascades de réactions chimiques dans la cellule. Le récepteur EP1 de ces PGs est couplé à une protéine $G_{q/11}$ qui lors de son activation stimule une PKC avec les mêmes conséquences que l'activation pour la bradykinine.

La PGE ne possède pas que le récepteur EP1, en effet elle possède huit récepteurs spécifiques engendrant lors de la stimulation des réactions propres. Mais en ce qui concerne les récepteurs EP2 et EP4, nous constatons qu'ils sont couplés eux-aussi à une protéine G mais de type G_s , dont la stimulation entraînerait l'activation d'une adénylate cyclase avec la formation d'AMP cyclique (AMPc) suivi de l'activation d'une PKA. Cette PKA va elle aussi venir phosphoryler les récepteurs canaux comme TRPV1 ou $P2X_3$ entraînant une sensibilité accrue des récepteurs lors de leurs activations par leurs ligands respectifs. La PKA est également responsable de la sensibilisation d'autres types de récepteurs canaux comme les TTXr, facilitant ainsi le phénomène de conduction du potentiel d'action nociceptif [63].

3.1.3. Les neurotrophines

Les neurotrophines et en particulier le NGF jouent un rôle très important dans le phénomène de sensibilisation, qu'elle soit périphérique ou centrale.

En ce qui concerne la sensibilisation, lors d'une lésion tissulaire ou d'une inflammation, la formation de NGF s'accroît sous l'influence des cytokines. Celui-ci favorise la dégranulation des mastocytes et permet la sensibilisation des nocicepteurs. Le NGF agit également à travers une autre voie, en effet cette molécule présente une forte affinité pour les récepteurs TrkA (tropomyosin-related kinase A) présents sur les terminaisons libres nociceptives. Ces récepteurs activent une protéine-kinase : la PI3K (phosphatidylinositol-3-kinase) ainsi qu'une voie de signalisation faisant intervenir la protéine Ras aboutissant à la phosphorylation, par une PKC, des récepteurs canaux de la nociception, en particulier TRPV-

1 [64]. Il fut démontré que l'inhibition de PI3K provoquait l'abolition de l'augmentation d'activité du récepteur vanilloïde et que l'inhibition de la voie des protéines Ras n'entraînait pas l'abolition de la sensibilisation mais permettait de la réduire grandement [65].

Suite à la liaison du NGF sur son récepteur, le complexe NGF-TrkA s'internalise, et va remonter jusqu'au corps cellulaire du neurone pour induire l'augmentation de la synthèse des neuropeptides (SP, CGRP, BDNF, etc.) mais également des canaux sodiques TTXr améliorant la propagation du message nociceptif [66].

3.1.4. Les neuropeptides

Enfin les neuropeptides eux-mêmes peuvent être incriminés dans le processus de sensibilisation périphérique, en effet suite à la création du potentiel d'action nociceptif, il induirait la libération par les terminaisons libres de neuropeptides (SP, CGRP, etc.). Cette SP va entraîner également la dégranulation des mastocytes, donc la libération d'histamine et la formation de PGE2 pour amplifier le message nociceptif.

De plus avec le réflexe d'axone que nous avons présenté précédemment cette inflammation neurogène est responsable de l'amplification de l'hyperalgésie (« en tache d'huile »). Ces neuropeptides peuvent ainsi constituer un véritable cercle vicieux dans la genèse du message nociceptif et induire la sensibilisation périphérique des récepteurs des fibres nerveuses nociceptives [57].

3.2. La sensibilisation centrale

Suite à la sensibilisation périphérique, un autre phénomène peut lui aussi intervenir dans les processus d'hyperalgésie et d'allodynie rencontrés dans le SDRC, il s'agit de la sensibilisation centrale. Cette sensibilisation résulte de différents mécanismes conduisant à la présence d'une hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs au niveau médullaire. Cette hyperexcitabilité se caractérise par la présence de décharges spontanées et d'une augmentation de la réponse des récepteurs aux stimulations [67].

Comme nous l'avons vu précédemment l'activation des récepteurs des terminaisons libres nociceptives entraîne la formation d'un potentiel d'action et sa propagation dans l'ensemble du neurone jusqu'aux terminaisons centrales des fibres afférentes primaires. L'entrée massive de calcium dans ce bouton présynaptique déclenche l'exocytose de nombreux neurotransmetteurs.

3.2.1. Mise en place de la sensibilisation centrale [68]

Le principal neurotransmetteur au niveau de la synapse médullaire est sans conteste le glutamate. Celui-ci se lie à différents récepteurs une fois relâché dans la fente synaptique : AMPA, NMDA, Kainate (KA) et les récepteurs métabotropiques (mGluR).

Le récepteur NMDA est un tétramère composé de 2 sous-unités NR1 (permettant de se lier à la glycine) et 2 sous-unités NR2 (NR2_A à NR2_D) ou 2 sous-unités NR3 (NR3_A à NR3_B).

Le récepteur AMPAR est lui aussi un hétéromère formé de 4 sous-unités différentes (GluR1, GluR2, GluR3 ou GluR4).

Les récepteurs métabotropiques quant à eux sont composés de 8 récepteurs classés en 3 groupes selon leurs structures. Le groupe I est composé de mGluR1 et mGluR5 couplés à une protéine G_{αq} dont l'activation entraîne l'augmentation de calcium intracellulaire. Le groupe II est formé par les récepteurs mGluR2 et 3 et le groupe III composé de mGluR4, 6, 7 et 8 sont, eux, couplés à une protéine G_{αi/o}.

Sous des conditions « normales » le canal du récepteur NMDA est bloqué par un ion magnésium (Mg²⁺). La libération prolongée de glutamate stimulant l'ouverture d'AMPA avec entrée de sodium et libération de neuropeptides comme la SP et la CGRP entraîne une dépolarisation membranaire, provoquant la libération de cet ion Mg²⁺. Suite à cela, la fixation de glutamate sur le récepteur entraîne une ouverture conséquente du canal permettant l'entrée de nombreux ions sodium et calcium. Cet afflux massif de calcium va alors permettre l'activation de nombreuses voies intracellulaires et engendrer la sensibilisation centrale. Les récepteurs métabotropiques du groupe I vont, eux aussi, intervenir dans cette sensibilisation en permettant un afflux plus conséquent d'ions dans le neurone et donc entraîner la sensibilisation.

Au niveau central le rôle de la SP dans la sensibilisation est plus controversé car lors de la liaison de la SP avec son récepteur NK1 celui-ci s'internalise rapidement. Cependant il pourrait tout de même entraîner via une PKC la phosphorylation des récepteurs NMDA et donc leur sensibilisation. Quant à la CGRP, celle-ci va venir se lier à son récepteur CGRP1 et participer à la sensibilisation à travers l'activation de PKA et PKC.

En ce qui concerne les neurotrophines, le neurone présynaptique va libérer une grande quantité de BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) qui interagit avec son récepteur postsynaptique TrkB et entraîne l'activation de nombreuses voies cellulaires responsables de la sensibilisation centrale.

3.2.2. Voies et conséquences de la sensibilisation centrale

La phosphorylation des récepteurs NMDA et AMPA qui survient lors de la sensibilisation augmente l'activité mais également la densité de ces récepteurs, de ce fait, nous pouvons constater une hyperexcitabilité postsynaptique.

La première étape de cette sensibilisation centrale consiste donc en une rapide augmentation des synapses glutamatergiques excitatrices dans la couche superficielle de la corne dorsale, ce qui contribue à renforcer la transmission nociceptive mais aussi à recruter des voies qui sont physiologiquement non nociceptives. La sensibilisation se met également en place au travers de la phosphorylation de nombreux récepteurs et canaux ioniques changeant ainsi le seuil, le voltage et la cinétique de ces canaux mais également les transports ou non sur la membrane synaptique. Par exemple, suite à un stimulus nociceptif la PKA vient phosphoryler la sous-unité GluR1 du récepteur AMPA entraînant ainsi le transport du récepteur vers la synapse, ce qui augmente leur densité, renforçant la transmission synaptique d'où la sensibilisation. GluR1 va pouvoir subir de multiples phosphorylations à travers d'autres voies comme avec une PKC ou sous l'action de la protéine-kinase Ca^{2+} /calmoduline dépendante (CaMKII) aboutissant à l'augmentation de l'excitabilité du neurone postsynaptique.

En parallèle avec le récepteur AMPA le récepteur NMDA peut lui aussi subir de multiples phosphorylations renforçant ainsi son activité. La PKA et la PKC viennent

phosphoryler la sous-unité NR1 du récepteur participant au développement d'une hypersensibilité en augmentant sa réponse au glutamate. De plus la phosphorylation de la sous-unité NR2 (NR2B principalement) par une protéine-tyrosine-kinase de la famille Src et Fyn [69] entrainerait également une ouverture plus conséquente du canal ionique et empêcherait l'endocytose de la sous-unité NR2B activée, prolongeant ainsi l'activité du récepteur NMDA [70].

L'activation de PKC résulte aussi à une hyperexcitabilité neuronale par différentes voies cellulaires. Tout d'abord cette protéine va faciliter le départ de l'ion Mg^{2+} du canal NMDA, permettant ainsi l'ouverture du récepteur canal, mais elle permet également la phosphorylation de ces récepteurs. En effet si nous prenons comme point de départ le couplage du glutamate avec un récepteur métabotrope du groupe I (mGluR1) la sous-unité α de la protéine G va venir activer une PLC transformant le phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate (PIP2) en diacylglycérol (DAG) et en IP3. Le DAG stimule ainsi la PKC et phosphoryle le récepteur NMDA. En parallèle l'IP3 agit au niveau du réticulum endoplasmique pour libérer les réserves intracellulaires de calcium, augmentant la concentration de calcium intracellulaire. Enfin l'activation concomitante de la PKA et la PKC favorise le déclenchement d'une autre voie cellulaire complexe : La voie MAPK/ERK.

Pour finir, l'activation de la guanylate cyclase semble également être un rôle majeur dans ce phénomène de sensibilisation centrale grâce à la participation du NO synthétisé suite à l'augmentation de calcium intracellulaire. Celui-ci contribue à l'hyperexcitabilité neuronale et à la réduction de l'inhibition de par son caractère très diffusable.

Les neurones responsables de la transmission du message nociceptif au niveau central sont ainsi extrêmement plus sensibles à l'activation de leurs récepteurs par des neurotransmetteurs comme le glutamate ou le BDNF. Ce phénomène sensibilise grandement les neurones lors de l'arrivée du message nociceptif, on parle alors d'hyperexcitabilité neuronale de longue durée. Ainsi les phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie rencontrés dans les ADs peuvent être en partie appréhendés par ces phénomènes de sensibilisation centrale et périphérique.

3.3. Implication du SNS dans la pathogénèse du SDRC

Le SNS peut entraîner des douleurs dans des conditions physiopathologiques mais en aucun cas physiologiquement. Ces douleurs provoquées par le SNS sont appelées douleurs entretenues par le sympathique ou *Sympathetically Maintained Pain* (SMP). Environ 60% des patients souffrant d'une AD ont un SMP. Ce concept est fondé sur de très nombreuses observations cliniques mais qui n'ont pas été quantifiées, ni effectuées en double aveugle, c'est pourquoi cette théorie reste de nos jours extrêmement controversée. Des études effectuées sur des patients atteints de SDRC permettent d'illustrer les observations réalisées au fil du temps.

Dans une expérience impliquant l'injection intradermique de NA sur une zone d'allodynie chez un patient souffrant d'AD, la douleur résiduelle pouvait se retrouver aggravée alors que la dose injectée correspondait à une dose physiologique. De plus l'injection de cette même dose de façon controlatérale ou chez des patients ne présentant pas de SDRC, n'entraîna aucune douleur. Les douleurs spontanées et les allodynies se développent ou s'aggravent dans un laps de temps de 20 minutes suivant l'injection.

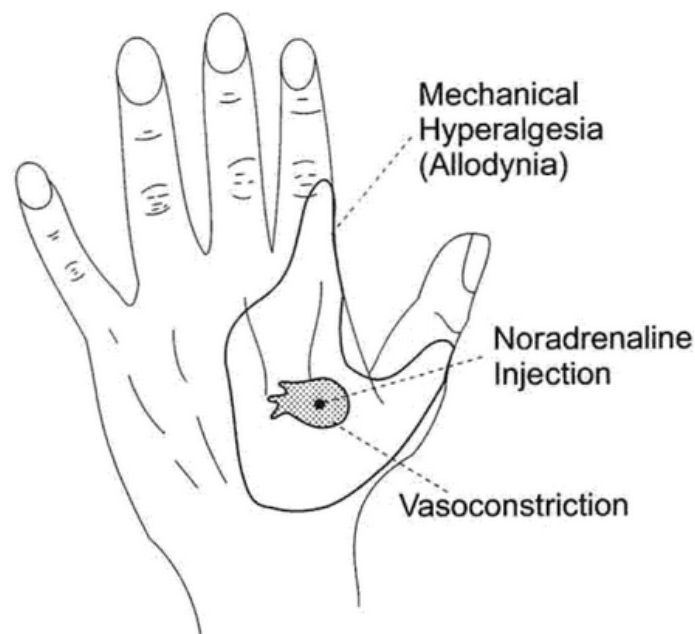


Figure 7: Le SNS dans la pathogénèse de l'AD : Résultats obtenus suite à l'injection de 20µg de NA chez un patient souffrant d'AD. Suite à l'injection (20 minutes) les auteurs mettent en évidence une zone de vasoconstriction et plus largement une zone d'allodynie mécanique. La NA étant le neurotransmetteur principal du système orthosympathique, son implication oriente ce système vers un rôle dans la nociception.

[71]

Les études expérimentales effectuées chez les patients atteints de SDRC associé à un SMP indiqueraient alors que l'activité des neurones sympathiques peut déclencher et entretenir des douleurs et le blocage de cette activité serait à même d'entraîner une diminution de celles-ci. L'injection intradermique de NA a démontré la capacité d'engendrer et d'accentuer un phénomène douloureux. Cette observation penche donc en faveur de l'existence d'une communication entre les neurones sympathiques post-ganglionnaires et les neurones nociceptifs afférents [71].

Suite à ces observations et ces remarques nous pouvons nous interroger sur la nature de ces hypothétiques couplages entre le système nociceptif et le SNS.

3.3.1. Influence de l'activité sympathique et des catécholamines sur les afférences primaires après un traumatisme nerveux [72]

Suite à un traumatisme nerveux dans les expérimentations animales, les afférences primaires cutanées pourraient développer une sensibilité noradrénergique. Les afférences myélinisées et non myélinisées innervant le site lésionnel vont devenir sensibles à l'adrénaline ou à la stimulation des fibres sympathiques qui ont été régénérées. La stimulation électrique du tronc sympathique resterait capable d'activer les fibres C régénérées jusqu'à un an après une résection complète et suivie d'une réanastomose des nerfs périphériques,

Toutefois, dans les 2 semaines suivant une lésion partielle, la stimulation électrique du tronc sympathique et l'injection de catécholamine pourraient activer ou sensibiliser les fibres nociceptives C, incluant celles en continuité avec leurs cibles périphériques.

En plus des interactions périphériques, les couplages entre les neurones afférents et les neurones sympathiques pourraient également avoir lieu au niveau du ganglion rachidien. Après une lésion nerveuse complète, certains somas ganglionnaires des fibres A β et des fibres C développeraient une activité ectopique. La stimulation électrique des fibres sympathiques innervant le ganglion pourrait conduire à une augmentation de l'activité, liée aux récepteurs α_2 . Cette augmentation de sensibilité adrénérgique serait en parallèle des changements morphologiques qui s'opèrent dans le ganglion **Fig. 8**. Après une lésion

nerveuse, les fibres post-ganglionnaires sympathiques qui normalement innervent les vaisseaux sanguins au sein du ganglion, pourraient développer des excroissances entourant le soma des afférences primaires qui se projettent au niveau de la lésion nerveuse. Toutefois la relation entre ces excroissances au niveau du ganglion et la douleur est incertaine et reste à vérifier.

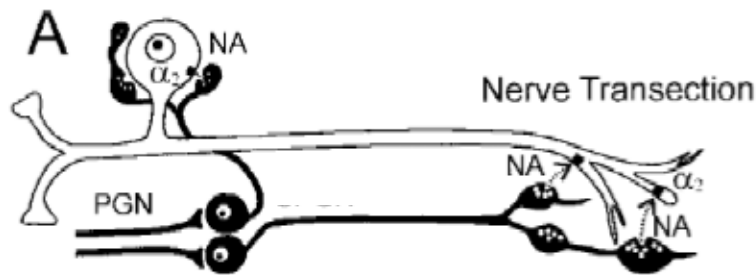


Figure 8: Relation théorique entre le système sympathique et nociceptif : Lors d'une section nerveuse, des interactions entre le système sympathique et les afférences primaires ont été identifiées dans le ganglion de la racine dorsale. La NA libérée par le neurone sympathique post-ganglionnaire et l'expression de récepteur adrénergique α_2 par le corps cellulaire serait à l'origine de ce couplage non physiologique. [71]

3.3.2. Les mécanismes du SMP dans les ADs [73]

Les mesures quantitatives chez les patients atteints d'une AD de type I présentant un SMP montrent clairement que le mécanisme sous-jacent de cette douleur doit être un couplage des neurones noradrénergiques sympathiques avec des neurones afférents primaires localisés à la périphérie de l'organisme.

Certains auteurs proposèrent ainsi qu'un couplage afférent sympathique important se produit dans les tissus somatiques profonds. Ce mécanisme de couplage semblerait indirect et impliquerait le système vasculaire et de possibles autres éléments non neuronaux. Il est très important de rappeler que ces propositions demeurent encore théoriques et qu'elles nécessitent encore de nombreuses expérimentations.

D'autres moyens potentiels de couplage entre les neurones sympathiques et les neurones nociceptifs afférents ont été identifiés dans les expérimentations animales mais nécessitent d'autres recherches chez l'être humain. Parmi les propositions concernant ce couplage nous pouvons citer la possible implication des adrénorécepteurs fonctionnels au niveau des neurones afférents stimulés par l'activité des neurones sympathiques, mais également l'interaction de la bradykinine avec ses récepteurs B2 localisés sur la membrane

des varicosités sympathiques relâchant des PGE2, pouvant interagir avec le neurone sensitif. D'autres systèmes de couplage ont également été avancés notamment l'action du NGF sur les récepteurs trkA libérant des médiateurs de l'inflammation ou encore la libération possible d'adrénaline par les surrénales agissant sur les terminaisons nociceptives.

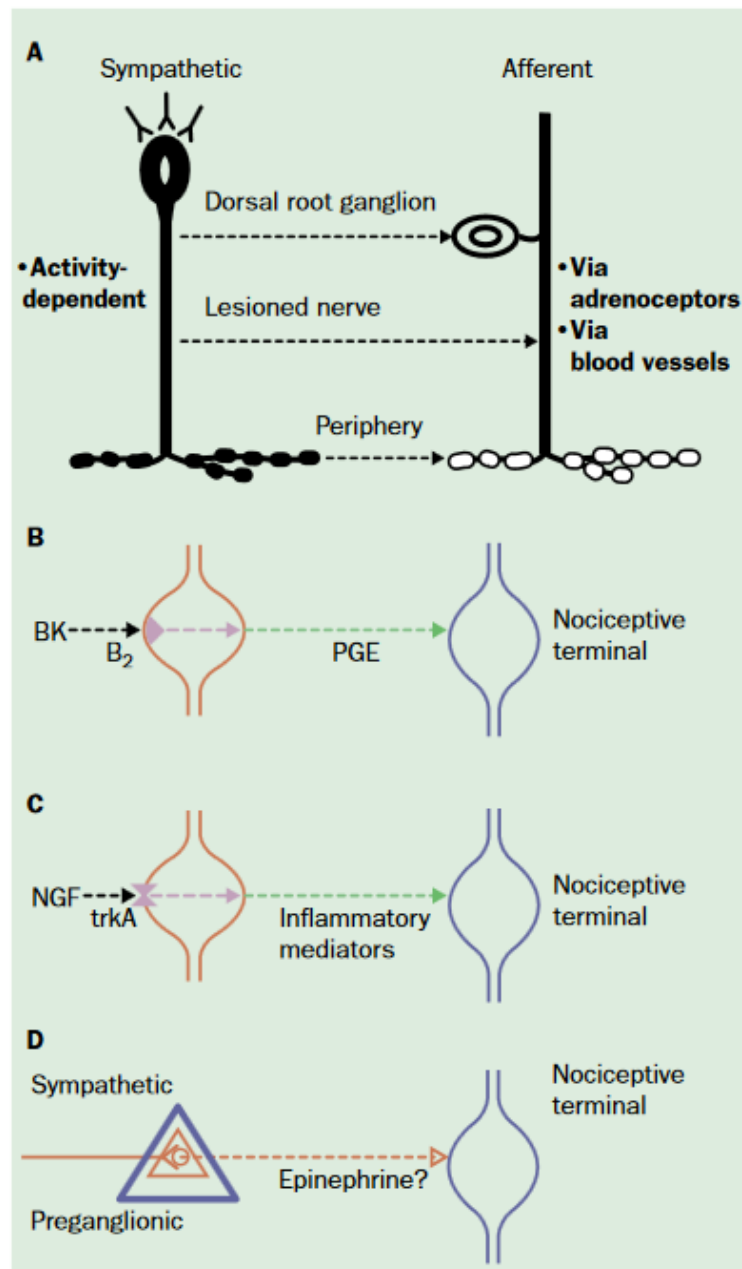


Figure 9: Couplage possible entre les neurones sympathiques et les neurones afférents : Le couplage avec les neurones afférents primaires dépend de l'activité des neurones sympathiques et de la fonction des adréno-récepteurs des neurones afférents :

- a) Il pourrait se dérouler à la périphérie, dans le ganglion rachidien, ou possiblement dans les nerfs lésés.
- b) La bradykinine pourrait réagir avec ses récepteurs B_2 sur la membrane des varicosités sympathiques, induisant la libération de prostaglandine E2 (PGE2).
- c) Le NGF libéré lors de l'inflammation, agirait sur son récepteur trkA sur la membrane des varicosités sympathiques, entraînant la libération de médiateurs inflammatoires.
- d) L'activation de la médullo-surrénale par le neurone pré-ganglionnaire sympathique entrainerait la libération d'hormone (adrénaline possiblement).

3.3.3. Proposition de l'implication du SNS dans l'œdème provoqué par l'AD [73]

Le rôle de l'œdème et de l'inflammation ainsi que leurs mécanismes dans le SDRC sont encore aujourd'hui très controversés. Le gonflement du membre atteint est un symptôme très fréquent chez les patients en phase précoce d'AD. L'extension de l'œdème dépend fortement de l'aggravation des stimuli nociceptifs et à également tendance à disparaître suite à l'utilisation de bloqueurs sympathiques. Ce dernier point est extrêmement intéressant car il nous indiquerait que l'activité des neurones sympathiques participerait au maintien de l'œdème, même si cela reste encore hypothétique.

La pression de filtration capillaire pourrait être fortement liée à un déséquilibre de l'activité entre les neurones vasoconstricteurs innervant les vaisseaux sanguins précapillaires et les neurones afférents innervant les vaisseaux sanguins postcapillaires. En effet chez les patients algodystrophiques la pression hydrostatique capillaire fut retrouvée augmentée au niveau du membre atteint afin d'obtenir une filtration capillaire nette.

Cependant, les petites veines ne sont quasiment pas ou très légèrement innervées par des fibres noradrénergiques sympathiques. Ainsi, ces fibres ne forment pas de contact direct avec les cellules musculaires lisses des veinules contrairement aux artérioles précapillaires.

Par conséquent, l'activité post-ganglionnaire des fibres noradrénergiques innervant principalement les artérioles afférentes précapillaires entrainerait la libération de NA mais également d'autres substances vasoactives. L'excitation des nocicepteurs afférents primaires (Fibres A δ ou fibres C) entrainerait alors la vasodilatation des artérioles précapillaires et une extravasation accrue de plasma par les veinules postcapillaires (pour les Fibres C) à travers la libération de la SP entre autres. Cette vasodilatation et extravasation pourrait alors entrainer la formation d'un œdème **Fig.10**.

Ce mécanisme demeure encore hypothétique et nécessite de nombreuses autres investigations.

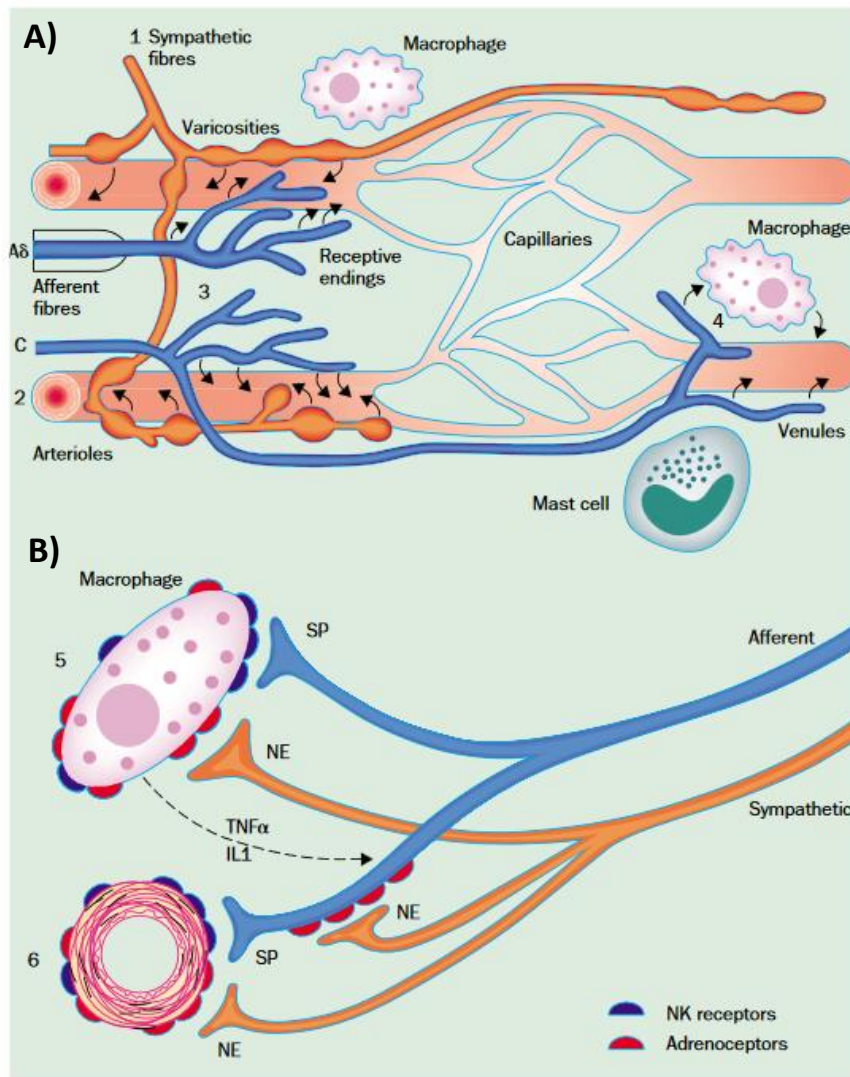


Figure 10: Interactions entre les composants du microenvironnement :

A) L'activité neuronale des fibres noradrénergiques post-ganglionnaires (1) innervent les vaisseaux sanguins (2) et produisent la libération de NA avec d'autres substances entraînant une vasoconstriction. La stimulation des fibres afférentes primaires (Aδ et C) produit à l'opposé une vasodilatation des artérioles pré-capillaires et une extravasation plasmatique au niveau des veinules post-capillaires (uniquement pour les fibres C) par l'intermédiaire de la SP et par l'action d'autres éléments comme les mastocytes et les macrophages (4). Les autres facteurs intervenant dans le contrôle de la microcirculation sont les propriétés myogéniques des artérioles et des influences environnementales comme le changement de température et l'état métabolique du tissu.

B) Relation hypothétique entre les fibres noradrénergiques sympathique, les fibres afférentes peptidergiques, les macrophages (5) et les vaisseaux sanguins (6). Les neurones afférents activés et sensibilisés activent les macrophages (à travers la SP). Les cellules immunitaires commencent à libérer des cytokines, comme le TNF-α et l'IL1. Ces facteurs vont stimuler davantage les fibres afférentes par augmentation du flux d'ions sodium dans la cellule. Suite à un réflexe d'axone, des composés vasoactifs réagissent avec des récepteurs de la neurokinine 1 au niveau des vaisseaux sanguins entraînant une vasodilatation artériolaire, une extravasation plasmatique des veinules, et également une inflammation neurogène.

3.4. Plasticité cérébrale et SDRC

Le SNC est capable de changements et de modifications structurelles chez des patients présentant des douleurs persistantes. Ces changements sont particulièrement importants dans les ADs. Plusieurs études [74] [75] de neuro-imagerie présenteraient ainsi différentes altérations du cortex selon les conditions de la maladie, aboutissant à la réorganisation de la carte somatotopique. Plus précisément, nous pouvons constater une diminution de la taille de la représentation du membre atteint de SDRC au niveau du cortex somatosensoriel en comparaison au côté du membre non atteint.

Dans l'étude de Maihofner et al. [75] utilisant des techniques d'imagerie fonctionnelle, des résultats ont permis de démontrer une réorganisation substantielle de la carte somatotopique au niveau du cortex somatosensoriel primaire (S1) comparativement au côté controlatéral représentant le membre non atteint **Fig.11.** [76] La représentation S1 de la main atteinte était plus réduite qu'au niveau du cortex controlatéral et était déplacée vers la localisation de la bouche ipsilatérale. L'ampleur de ces changements est associée à la douleur spontanée et l'hyperalgésie déclenchée par le SDRC.

Il est très intéressant de noter que lorsque les troubles associés à l'AD ont diminué après traitement, cette réorganisation corticale de S1 a également régressé.

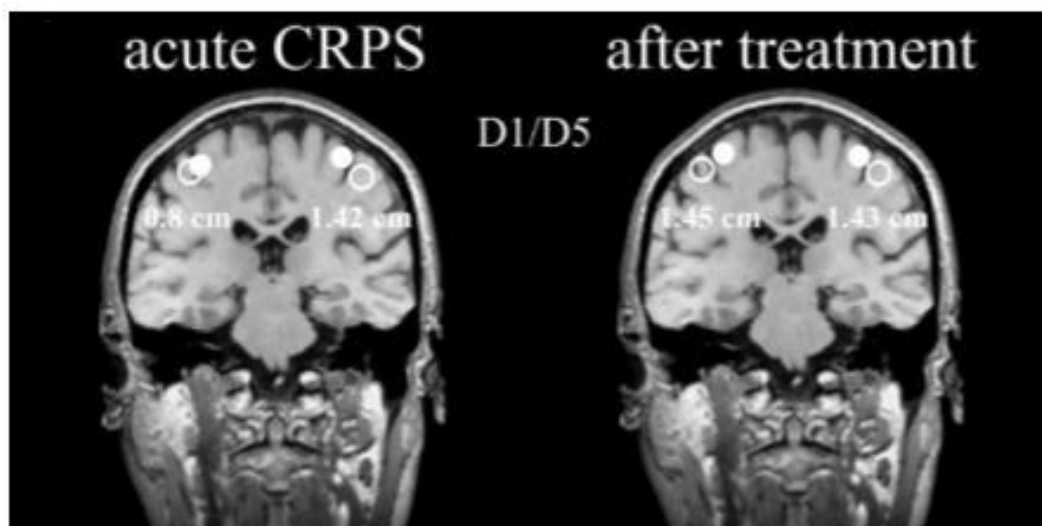


Figure 11: Réorganisation corticale et plasticité cérébrale dans les ADs : Distance entre les zones de réponse du cortex somatosensoriel à la stimulation du pouce (D1) et de l'auriculaire (D5) sur un membre atteint de SDRC en comparaison avec le membre controlatéral sain. La distance D1/D5 est plus courte lors d'une AD en phase chaude mais suite au traitement cette distance se normalise. Il existerait donc une corrélation entre la plasticité cérébrale et les ADs selon Marinus et al. [76]

Devant cette réorganisation somatotopique d'autres changements ont également pu être constatés dans d'autres régions du cortex, comme le cortex moteur ou affectif comparé toujours au côté controlatéral.

Même si trop peu d'études permettent de tirer une conclusion ferme et définitive sur les changements cérébraux en fonction de la pathologie, il est tout de même intéressant de noter ici la complexité de la pathologie qui peut agir aussi bien de façon centrale que périphérique. D'autres travaux d'imagerie cérébrale sur des patients atteints d'AD versus groupe témoin sembleraient démontrer une atrophie de la substance blanche au niveau de l'insula, du cortex préfrontal ventromédian et du noyau accubens et souligneraient également une connectivité altérée entre ce cortex préfrontal ventromédian et d'autres régions cérébrales. [77]

D'autres pistes physiopathologiques ont été proposées par différents auteurs, comme l'implication des facteurs génétiques ou psychologiques dans l'apparition de la pathologie [78]. Mais il est important de rappeler qu'une grande partie de ces propositions reste encore empirique et nécessite des études complémentaires pour les valider ou non.

4. Les BPs

4.1. Bref historique des BPs [79] [80]

On retrouve les premières traces de synthèse de BP en Allemagne en 1865. A l'époque ces molécules étaient utilisées dans l'industrie, essentiellement textile, chimique et agricole. Leur utilisation en tant qu'adoucisseur d'eau permettait d'empêcher la précipitation de carbonate de calcium.

Ces BPs se caractérisent par leur proche analogie avec les pyrophosphates. Au début des années 60, il fut démontré que certains fluides biologiques comme le plasma et l'urine étaient composés d'inhibiteur de la calcification. Fleisch et al. démontrèrent alors que le pyrophosphate inorganique, un polyphosphate d'origine naturelle et sous-produit des réactions biosynthétiques du corps humain était présent dans le sérum et l'urine et pouvait prévenir la calcification en se liant aux cristaux nouvellement formés d'hydroxyapatite. Il fut donc proposé que le pyrophosphate (PPi) soit un agent qui préviendrait naturellement la calcification des tissus mous et régulerait la minéralisation osseuse. De nombreux troubles pathologiques furent alors corrélés à une perturbation du mécanisme des pyrophosphates, comme les calculs rénaux pour ne citer qu'eux.

De nombreuses études des troubles génétiques rares comme l'hypophosphatasie, une ostéopathie entraînant à terme une déminéralisation osseuse, ont permis de démontrer qu'une diminution de certaines enzymes comme les phosphatases alcalines pouvait être associée à un trouble de la minéralisation et à des taux de PPi très élevés à la fois dans le plasma et dans l'urine. Ces études démontrèrent ainsi que les phosphatases alcalines étaient des enzymes extracellulaires clés dans l'hydrolyse des pyrophosphates. Les tentatives d'exploitation de ces nouveaux concepts en utilisant le PPi et les polyphosphates pour inhiber une calcification ectopique des vaisseaux sanguins, de la peau et des reins en laboratoire furent un succès mais uniquement par voie IV. L'administration orale de pyrophosphate et des polyphosphates fut un échec dû à l'hydrolyse du PPi dans le tractus gastro-intestinal, probablement au niveau de la bordure en brosse intestinale.

Durant les recherches dans la découverte d'analogues plus stables que le PPi, mais possédant également les mêmes effets anti-minéralisation que ce dernier. Les BPs furent

alors des molécules de choix. Les BPs ont une affinité élevée pour le tissu osseux et préviennent la calcification à la fois de manière in vitro et également in vivo, mais à la différence du PPI, les BPs semblaient résister à la voie orale et pouvaient ainsi combattre les calcifications pathologiques. Cette utilisation par voie orale fut déterminante pour leur utilisation chez l'être humain.

4.2. Structure chimique des BPs [81]

Les BPs sont donc des molécules de synthèse développées chimiquement afin d'augmenter la stabilité tout en conservant l'action du PPI. Cette stabilité est ainsi permise par l'utilisation d'un atome de carbone **Fig. 12.** à la place de l'atome d'oxygène originel reliant les 2 groupements phosphates.

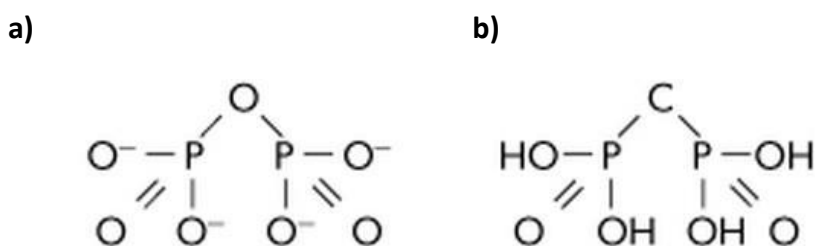


Figure 12: Base moléculaire des BPs : a) Structure chimique du PPI et sa liaison caractéristique P-O-P en comparaison avec la structure chimique P-C-P b).

Contrairement au PPI et sa structure P-O-P sensible à l'hydrolyse la structure carbonée est beaucoup plus résistante à cette réaction en condition acide ou suite à l'action des pyrophosphatases. De plus 2 liaisons covalentes supplémentaires peuvent être formées avec l'atome de carbone, en utilisant d'autres chaînes carbonées, oxygénées, halogénées, azotées, etc., permettant ainsi la production de nombreuses autres molécules de BP **Fig. 13.** Ainsi ces 2 autres liaisons covalentes avec l'atome de carbone sont appelées chaînes R1 et R2.

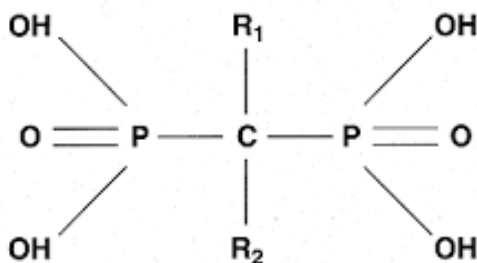
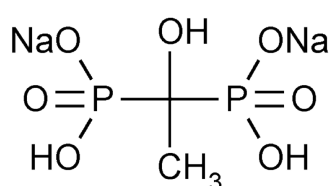


Figure 13: Structure chimique générale des Bisphosphonates.

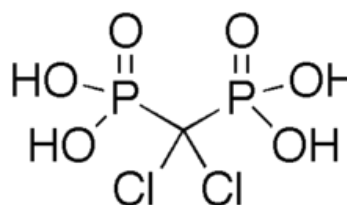
Tout comme le PPI, les BP possèdent une structure tridimensionnelle capable de se lier aux ions métalliques divalents comme le calcium (Ca^{2+}), le magnésium (Mg^{2+}) et le fer (Fe^{2+}) en l'emprisonnant littéralement par les groupements phosphates et oxygènes de chaque côté. L'affinité pour le calcium peut être augmentée si le groupement R_1 est composé d'un groupement hydroxyle ($-\text{OH}$) ou une amine primaire ($-\text{NH}_2$). Car cette conformation tridimensionnelle permet une liaison au calcium d'autant plus solide.

La capacité inhibitrice des BP sur la résorption osseuse in vitro et in vivo est également dépendante de la structure P-C-P. Les monophosphates ou d'autres structures comme les molécules P-C-C-P ou P-X-P (ou X est un halogène) sont totalement inefficaces pour inhiber la résorption osseuse. Cet effet anti-resorptif de la calcification osseuse ne peut pas être associé uniquement à l'adsorption des BP à la matrice minérale osseuse, il est maintenant admis que les BP doivent inhiber la résorption osseuse à travers des effets cellulaires sur les ostéoclastes plutôt que de simples effets physicochimiques.

Les premiers BP synthétisés par les chercheurs furent des molécules assez simples, comprenant des chaînes R_1 et R_2 très variées, comme des groupements carbonés simples (un groupement méthyl), des halogènes ou encore des fonctions alcool ($-\text{OH}$). Ainsi 2 molécules appartenant aux BP apparaissent, il s'agit de l'étidronate et du clodronate **Fig. 14.**



Etidronate



Clodronate

Figure 14: Structures chimiques des premiers BP synthétisés : A fonction halogénique pour le clodronate ou à fonction alcool et méthyl pour l'etidronate.

Après les résultats positifs lors de l'utilisation du clodronate et de l'etidronate dans les années 70-80, d'autres BP furent conçus tout en augmentant leurs effets sur la résorption osseuse. La chaîne R1 contrairement à la chaîne R2 ne fut que très peu modifiée en fonction des synthèses et des essais cliniques. En effet dans une grande majorité des cas, la fonction alcool (-OH) se retrouve être le groupement R1 de choix. Elle s'avère être essentielle dans la fixation de notre molécule sur la matrice osseuse, ainsi en rajoutant l'atome d'oxygène de la fonction alcool aux atomes d'oxygène liés au phosphate, il apparaît une fixation triple qui sera beaucoup plus solide qu'une double fixation **Fig. 15.** [82].

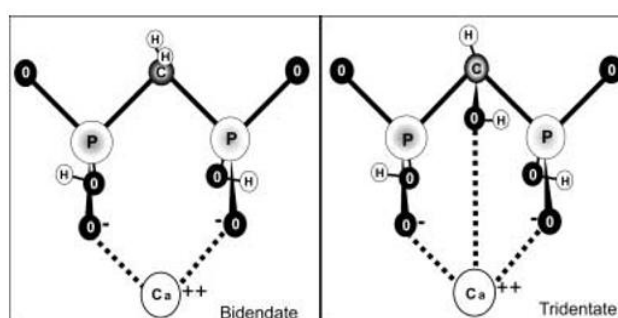


Figure 15: Interaction des BP avec les atomes de calcium : Comparaison de la fonction O-P-C-P-O comme double liaison au calcium, à la même structure associée à une fonction alcool permettant une fixation triple et une stabilité accrue. [82]

Suite aux multiples recherches effectuées sur les BP **Fig. 16.**, il s'est avéré que la modification de la chaîne R2 en incluant une chaîne alkyle contenant une fonction amine avec un atome d'azote (ibandronate), permettait d'obtenir des BP 10 à 100 fois plus puissants que l'etidronate ou le clodronate. [83]

En affinant les recherches, les molécules de BP possédant sur leur chaîne R2 une fonction amine incluse dans un hétérocycle, comme le risédronate ou le zoledronate, pouvaient se révéler être environ 10000 fois plus efficaces que l'etidronate dans les systèmes expérimentaux. [84]

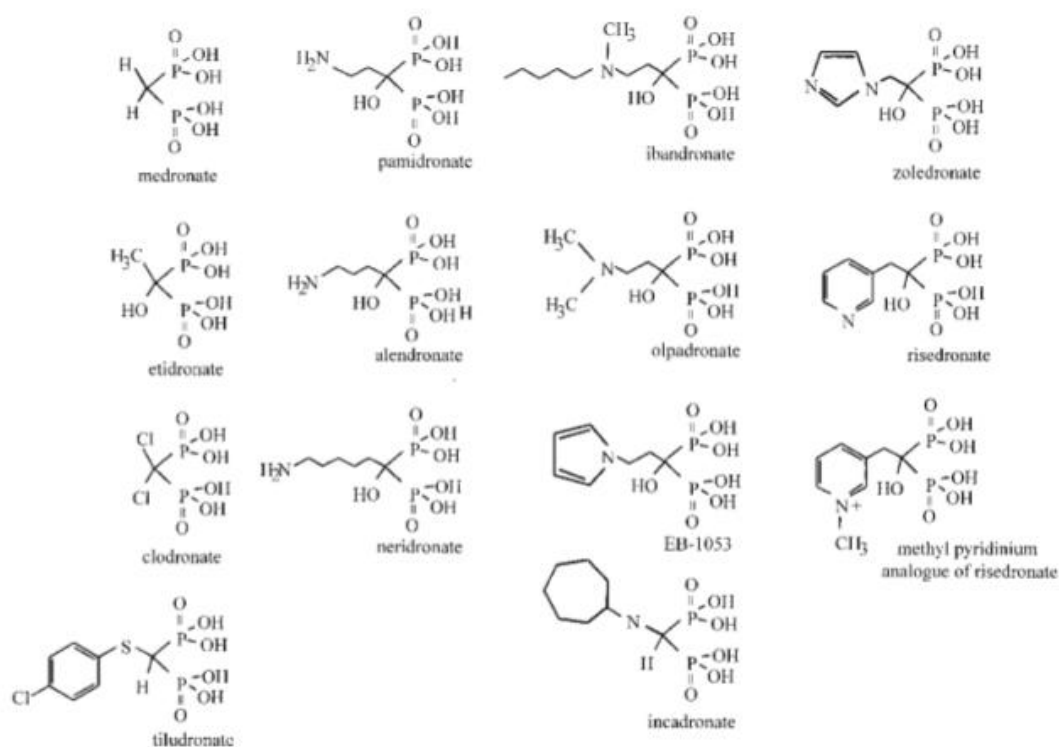


Figure 16: Structures des principaux BPs : Même si nous retrouvons la fonction caractéristique des BPs, les structures R1 et R2 sont très hétérogènes. [83]

L'analyse des relations entre la structure des molécules et leurs activités nous permet ainsi de spéculer sur la conformation idéale de la molécule de BP. En effet pour avoir un potentiel d'inhibition de la résorption osseuse maximale, il semblerait que l'atome d'azote de la chaîne R2 doive se retrouver à une distance critique du groupement P-C-P et également être dans une configuration spatiale spécifique. Ce principe fut très utilisé dans les recherches pour déterminer les potentiels inhibiteurs des molécules bien avant que l'on ne détermine leurs différents modes d'action.

4.3. Mécanisme d'action des BPs

4.3.1. Mécanisme d'action des BPs au niveau cellulaire [85]

La sélectivité prononcée des BPs pour le tissu osseux plutôt que les autres tissus est à la base de leur utilisation en pratique clinique. L'absorption préférentielle et l'adsorption aux surfaces minérales dans l'os permettent aux molécules de BP d'être directement au contact des ostéoclastes. Pendant la résorption osseuse, les BPs vont être internalisés par

endocytose par les cellules ostéoclastiques. Beaucoup d'études ont démontré que les BPs étaient des molécules pouvant affecter la résorption osseuse provoquée par les ostéoclastes à travers différents processus incluant leurs effets sur le recrutement des ostéoclastes, sur la différenciation cellulaire, sur l'activité de résorption et pourraient même induire l'apoptose des cellules ostéoclastiques.

Pour aboutir à des ostéoclastes multinucléés matures, ces cellules vont venir subir un phénomène de fusion des précurseurs mononucléés originaires des cellules hématopoïétiques. Les BPs pourraient donc agir au niveau de ce phénomène et par conséquent inhiber la résorption osseuse en prévenant la formation des ostéoclastes. En effet, des expériences *in vitro* ont permis de démontrer que les BPs pouvaient inhiber de façon dose dépendante la formation de cellules ostéoclaste-like sur des cultures humaines de moelle osseuse [86]. Sur d'autres types de culture, les BPs ont démontré leurs effets inhibiteurs sur des générations d'ostéoclastes matures, en agissant probablement sur la fusion des précurseurs ostéoclastiques [87].

Pendant le processus de résorption osseuse, l'espace intercellulaire sous les ostéoclastes est acidifié par l'action des pompes à protons des podosomes de la bordure en brosse membranaire des ostéoclastes [88]. Le pH acide de ce microenvironnement va entraîner la dissolution des cristaux d'hydroxyapatites, tandis que la rupture de la matrice osseuse extracellulaire est obtenue sous l'action d'enzymes protéolytiques. Les BPs vont alors venir se fixer sur le tissu osseux, spécialement sur les sites de résorption osseuse où le tissu minéral est le plus exposé [89], il est donc naturel que les ostéoclastes soient les cellules les plus exposées aux BPs. Il fut estimé que des doses pharmacologiques d'alendronate inhibitrices de la résorption osseuse *in vivo* seraient à une concentration locale de 1 mM dans l'espace sous ostéoclastique. Cette concentration est bien au-dessus des concentrations de BP requises pour affecter la morphologie et entraîner l'apoptose des ostéoclastes *in vitro*. [90]

D'autres observations semblent indiquer que les BPs pourraient induire, à des concentrations nanomolaires, la stimulation des ostéoblastes entraînant la production de facteurs inhibiteurs ostéoclastiques [91].

Malgré les observations cliniques indiquant que les BPs n'entraînaient pas d'effets toxiques directs sur les ostéoclastes [92], il est clair d'après de nombreuses études que les BPs pourraient provoquer une diminution du nombre d'ostéoclastes [93] en induisant la mort cellulaire de ceux-ci [94]. Ces effets ont ainsi pu être observés suite à l'utilisation aussi bien des BPs azotés qu'avec les « simples » BPs comme le clodronate [95].

Il est intéressant de noter que l'apoptose engendrée par l'exposition aux BPs ne se limite pas aux cellules ostéoclastiques. En effet d'autres cellules ont pu se retrouver diminuées suite à l'exposition à ces molécules comme des macrophages ou encore des cellules de myélome sous BPs de seconde génération in vitro [96].

4.3.2. Mécanisme d'action des BPs au niveau biochimique

A travers les années, de nombreuses recherches ont été entreprises pour expliquer comment les BPs pouvaient agir sur les cellules. Les chercheurs se sont d'abord concentrés sur les effets inhibiteurs des enzymes, par exemple l'inhibition directe ou indirecte sur les pompes à protons H^+ ATPases des ostéoclastes ou encore sur les phosphatases et les enzymes lysosomales [97].

Les BPs présents dans l'espace de résorption osseux vont être rapidement internalisés par endocytose et vont pouvoir agir directement sur les ostéoclastes [98]. L'absorption des BPs par ces cellules in vivo fut confirmée par l'utilisation du radio marquage [99] ainsi que du marquage par fluorescence de l'alendronate qui fut retrouvé dans des vésicules intracellulaires. Suite à l'absorption cellulaire, une caractéristique morphologique des ostéoclastes traités par BP consiste en l'absence de la bordure en brosse distinctive des ostéoclastes matures qui est essentielle à la résorption osseuse. Les BPs pourraient alors perturber le cytosquelette [100] des ostéoclastes et entraîner au niveau des podosomes une perte des anneaux actines qui sont un arrangement structural unique aux ostéoclastes utilisant la F-Actine, la vinculine et d'autres protéines du cytosquelette.

De récentes recherches pour expliquer ce phénomène suggèrent l'inhibition des protéines-kinases ou des phosphatases qui régulent la structure du cytosquelette comme les protéines tyrosine-phosphatases [101]. Toutefois, un mécanisme probable suggérant que le

cytosquelette pourrait être affecté suite à la perte de fonction des petites protéines GTPases comme Rho et Rac, est également proposé.

Comme nous l'avons vu précédemment les molécules de BP ont pu être classées en 2 groupes, les premiers BPs ne contenant pas de fonction azotée dans leur chaîne secondaire R2 sont classés dans les BPs de première génération et les BPs qui eux contiennent bien ce groupement azoté dans leur structure chimique appartiennent à la seconde génération et présentent un pouvoir inhibiteur de la résorption plus conséquent que les PBs de première génération. Ces 2 générations de BP vont avoir pour finalité de limiter la résorption osseuse mais ils ne vont pas agir aux mêmes endroits d'un point de vue biochimique.

4.3.2.1. Mécanisme biochimique des BPs de première génération

Ce premier mécanisme d'action est le résultat des études des effets inhibiteurs des BPs sur la croissance des amibes de type *Dictyostelium discoides* [102].

Tout d'abord il fut remarqué que certains BPs pouvaient être incorporés dans les amibes sous forme d'analogues de l'ATP [103]. Les métabolites résultant de cette incorporation retrouvaient la structure P-C-P des BPs à la place du groupement phosphate β , γ de l'ATP, résultant ainsi à un nucléotide non hydrolysable (AppCp) dénaturant la fonction première de la molécule.

L'incorporation de simples BPs en tant qu'analogues nucléotidiques serait provoquée par des protéines membres de la famille des aminoacyl-ARNt synthétases. Il apparaît que des BPs de première génération contenant de petite chaîne latérale comme le clodronate ou l'étidronate mais plus surprenant également le tiludronate, ressembleraient suffisamment au PPi pour être incorporé au niveau du site actif de l'enzyme à la place de ce PPi. Cela permet ainsi une réaction impliquant la condensation d'un BP avec une molécule d'AMP pour former un nucléotide de type AppCp **Fig. 17**. De récentes études viennent appuyer les observations réalisées chez les amibes sur des cellules ostéoclastiques de lapin sous clodronate [104]. Les métabolites de type AppCp des BPs comme le clodronate viennent s'accumuler dans les cellules pour atteindre une forte concentration. En raison du caractère non hydrolysable des analogues de l'ATP, leur accumulation intracellulaire est susceptible

d'inhiber de nombreuses enzymes métaboliques, entraînant de nombreux effets délétères sur les fonctions cellulaires pouvant entraîner une apoptose [105].

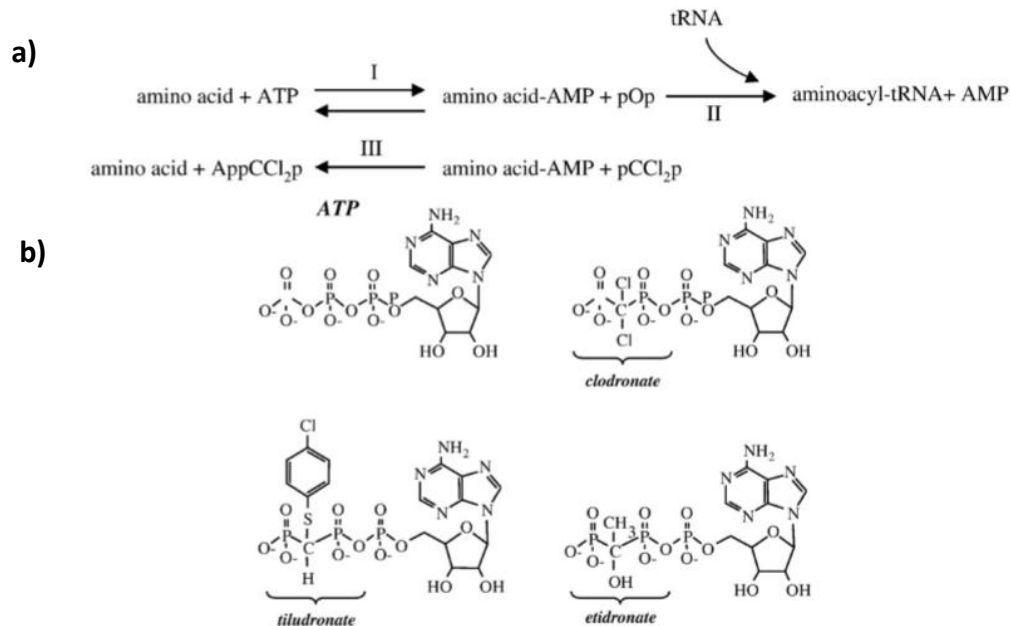


Figure 17: Formation et structure des métabolites AppCp:

a) Un acide aminé se condense avec une molécule d'ATP pour former une molécule acide aminé-AMP et relâche une molécule de pyrophosphate (pOp) à travers une réaction réversible. Enfin la molécule formée d'acide aminé-AMP va se greffer à un ARNt et relâche un AMP. Ainsi si on remplace le pyrophosphate par un BP de première génération comme le clodronate, lors de la réaction réversible il n'y aura plus la formation d'une molécule d'ATP mais la formation d'un métabolite type AppCp.

b) Structure de l'ATP et des métabolites AppCp synthétisés avec le clodronate, l'etidronate et le tiludronate [105]

Dans leur étude Rogers et al, remarquèrent qu'un traitement des cultures cellulaires d'ostéoclastes par le métabolite du clodronate (AppCCl₂p) entraînait une inhibition de la résorption osseuse mais également une apoptose **Fig. 18.** des ostéoclastes.

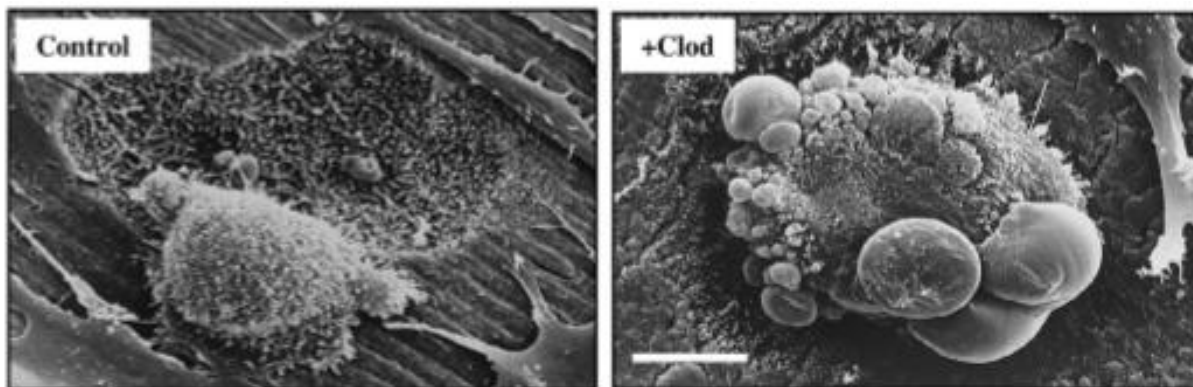


Figure 18: Traitement par le clodronate induisant une apoptose des ostéoclastes de lapin :
Comparativement aux ostéoclastes du groupe contrôle, on retrouve une membrane très instable, caractéristique de l'apoptose. [105]

Une des voies biomoléculaires, dans laquelle les métabolites de type AppCp des BPs provoquent l'apoptose des ostéoclastes, semble impliquer l'adénine nucléotide translocase (ANT), une composante du pore de transition de perméabilité mitochondriale (MPTP). Le métabolite du clodronate, appelé AppCCl₂p, inhibe l'ANT et va ainsi prévenir la translocation de l'ATP à travers la membrane de la mitochondrie. Ce phénomène va donc entraîner une hyperpolarisation de la membrane mitochondriale des ostéoclastes, il s'en suit alors une rupture du potentiel de membrane, entraînant une perturbation de la perméabilité mitochondriale et l'activation d'une caspase-3 puis un clivage de Mst-1 qui est une protéine-kinase importante dans les phénomènes apoptotiques [105].

Ainsi les métabolites de type AppCp obtenus suite à l'endocytose des BPs de première génération par les ostéoclastes vont entraîner de nombreux changements morphologiques et vont venir interagir avec les translocases mitochondriales. Globalement, les BPs de première génération peuvent être considérés comme de véritables prodrogues qui seront converties en métabolites actifs suite à leur entrée dans la cellule ostéoclastique in vivo.

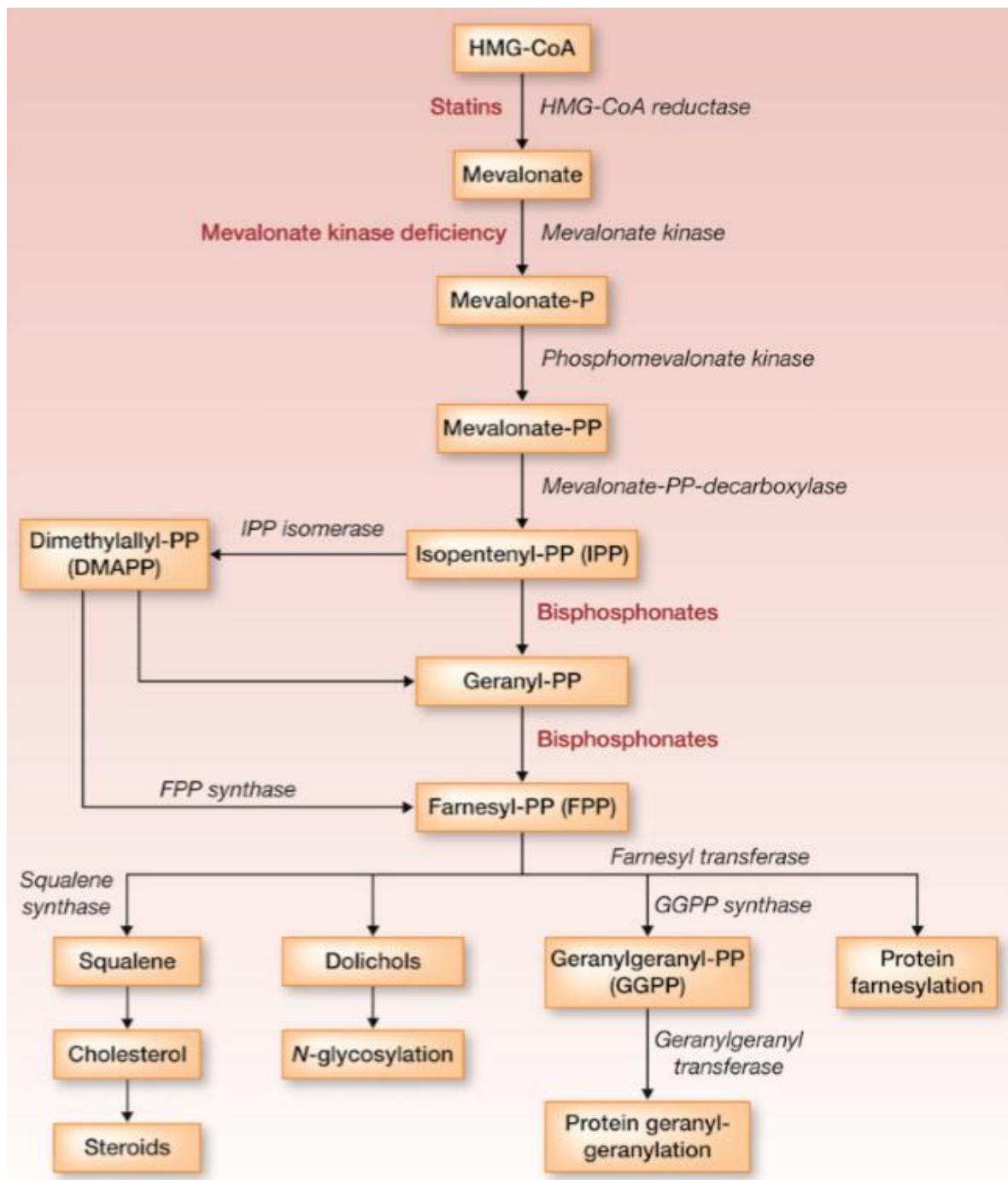
4.3.2.2. Mécanismes biochimiques des BPs de seconde génération

Les BPs appartenant au groupe des molécules possédant des groupements azotés dans leur chaîne latérale ne seraient pas métabolisés en métabolites de types AppCp caractéristiques des BPs de première génération. Une avancée majeure dans la

compréhension du mécanisme d'action de ces molécules fut la découverte de leur implication en tant qu'inhibiteur de la voie du mévalonate.

4.3.2.2.1. *La voie du mévalonate* [106]

La voie du mévalonate est une suite de réactions biochimiques aboutissant à la formation de nombreuses molécules complexes fondamentales pour l'organisme **Fig. 19**, telle que le cholestérol ou les acides isopréniques. Cette voie métabolique débute avec l'utilisation de 2 molécules d'acétyl-CoA formant le β -Hydroxy- β -méthylglutaryl-CoA également appelé HMG-CoA. Suite à l'action d'une enzyme (HMG-CoA réductase) sur la molécule, une autre molécule va être synthétisée, donnant le nom à la voie de biosynthèse, l'acide mévalonique. Puis 2 protéines-kinases et l'action d'une réductase vont entraîner la formation d'une première molécule carrefour : l'isopentenyl-5-pyrophosphate (IPP). L'activité d'une enzyme : la farnesyl pyrophosphate synthase (FPS), enzyme clé de la voie du mévalonate, synthétise alors le geranyl-pyrophosphate (GPP) et surtout le farnesyl-pyrophosphate (FPP) qui est à la base de nombreuses molécules et réactions biologiques clés du corps humain. En effet cette molécule est à la base de la synthèse du cholestérol ainsi que de certains stéroïdes mais elle participe également à la glycosylation et surtout à la prénylation des protéines.



[Figure 19: Voie du mévalonate.](#)

4.3.2.2.2. La prénylation des protéines [107]

La prénylation **Fig. 20.**, également appelée isoprénylation, est une réaction biochimique permettant d'associer sur une cystéine localisée dans la région C-terminale de certaines protéines un groupement isoprène de 15 à 20 atomes de carbone. Les 2 groupements isoprènes les plus répandus sont le farnésyl-pyrophosphate (15C) ainsi que le

géranylgéranyl-pyrophosphate (20C) issus de la voie du mévalonate vu précédemment. L'isoprénnylation apparaît comme étant une réaction irréversible car la demi-vie de liaison des groupements isoprènes est sensiblement équivalente à celle des protéines prénylées.

Pour pouvoir réaliser ces réactions, l'organisme utilise des enzymes cytoplasmiques pouvant se diviser en 2 groupes selon les groupements isoprènes associés : les farnésyltransférases et les géranylgéranyltransférases. La farnésyltransférase possède 2 sous-unités : α et β . La sous-unité β est utilisée dans la liaison à la protéine alors que la sous-unité α permettrait l'ajout du groupement farnésyl-pyrophosphate. Contrairement à la molécule précédente il existe 2 types de géranylgéranyltransférase la classe I et la classe II. Ici aussi elle se présente sous la forme d'un hétérodimère α/β .

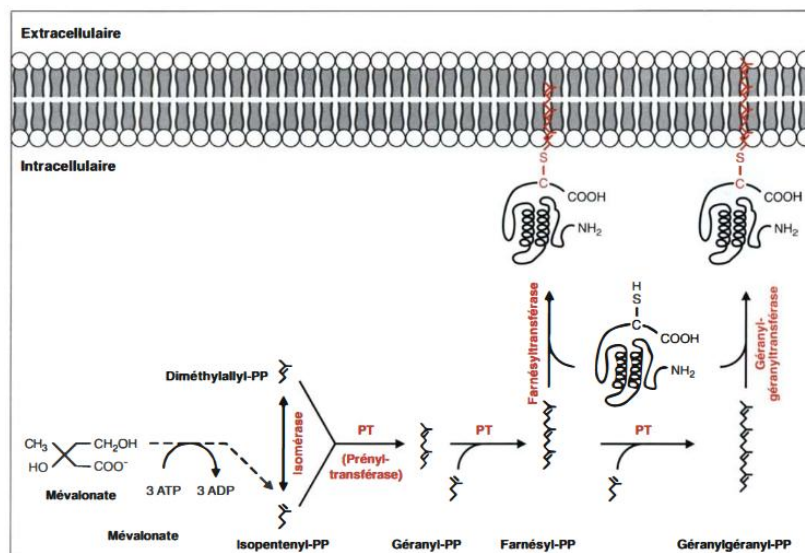


Figure 20: Réaction d'isoprénnylation des protéines : Les groupements isoprènes sont issus de la voie du mévalonate. A la suite d'une cascade de réaction chimique on aboutit à la formation d'un groupement isopentényl-pyrophosphate. Une isomérase convertit alors cette molécule en diméthylallyl-pyrophosphate qui, se combinant à la molécule précédente, donne un groupement géranyl-pyrophosphate sous l'action d'une transférase. A partir de cette molécule on a alors la synthèse de 2 molécules : le farnésyl-pyrophosphate (15C) et le géranylgéranyl-pyrophosphate (20C) qui sont les 2 isoprènes transférables sur les protéines pour l'ancrage à la membrane.

Ces réactions de modification peuvent ainsi entraîner différents changements sur la protéine nouvellement formée. L'isoprénnylation qui consiste donc à l'ajout de groupement lipidique, permet aux molécules d'être véritablement ancrées à la membrane cytoplasmique ou encore de réaliser des interactions entre les protéines. Cette modification post-

traductionnelle apparait donc comme étant essentielle à l'action de certaines protéines et donc au bon déroulement de nombreuses voies métaboliques.

Nous pouvons ainsi citer parmi les protéines isoprénylées les petites protéines GTPases comme Ras, Rab, Rho ou encore Rac qui sont d'importantes protéines de signalisations, elles vont réguler une variété de processus cellulaire importante. Nous pouvons retrouver parmi les protéines prénylées la rhodopsine kinase dont la prénylation va pouvoir stimuler l'activité de phosphorylation mais également la sous-unité γ des protéines G, permettant la liaison de ces molécules à la membrane cellulaire.

4.3.2.2.3. *Mécanisme d'action des BPs de seconde génération [108]*

Suite à la présentation de la voie du mévalonate et de la prénylation des protéines nous pouvons maintenant nous intéresser à l'implication des molécules de BPs de seconde génération sur ces réactions biologiques.

Pour pouvoir procéder à la prénylation des protéines, la voie du mévalonate est une étape clé permettant la formation des groupements isoprènes. Ainsi l'inhibition de certaines enzymes lors du déroulement de notre voie biosynthétique va rapidement compromettre la synthèse des groupements essentiels à l'isoprénylation, pouvant entraîner la perte de fonction des protéines prénylées comme les petites GTPases par exemple. Plusieurs enzymes de la voie de l'acide mévalonique ont été étudiées comme potentielles cibles moléculaires pour les BPs possédant un groupement azoté. Des études démontrèrent l'implication de l'incadronate et de l'ibandronate, mais pas des autres molécules, dans l'inhibition de la squalène synthétase qui est essentielle dans la formation du cholestérol mais ne démontrant pas d'effet sur la prénylation des protéines.

La principale cible protéique des BPs azotés est de nos jours considérée comme étant la FPPS. Cette molécule est une enzyme centrale dans la voie du mévalonate que nous avons vu précédemment. Ainsi de par son inhibition les BPs de seconde génération vont empêcher la formation des lipides isoprénoïques, essentiels au phénomène de prénylation. Pour comprendre le mécanisme d'action des BPs sur la FPPS, des études de cristallographies ont été menées **Fig. 21**. [109] [110] Il fut alors observé que les BPs possédant une fonction

azotée pouvaient se lier en présence de magnésium sur le site de liaison du géranyl-pyrophosphate (GPP) et du diméthylallyl-pyrophosphate (DMAPP) de la FPPS [111].

L'incapacité du FPPS à remplir son rôle va alors aboutir à l'inhibition de la formation des molécules indispensables à la prénylation. Ainsi de nombreuses protéines vont alors souffrir de l'absence de la réaction comme les petites molécules prénylées GTPases telles que Ras, Rho, Rac, Cdc42 et les familles Rab, protéines de signalisation extrêmement importantes utilisées pour réguler une grande variété de processus cellulaire importante pour la fonction ostéoclastique comme l'arrangement du cytosquelette, la formation de la bordure en brosse, le trafic intracellulaire vésiculaire mais également la régulation de l'apoptose cellulaire [112].

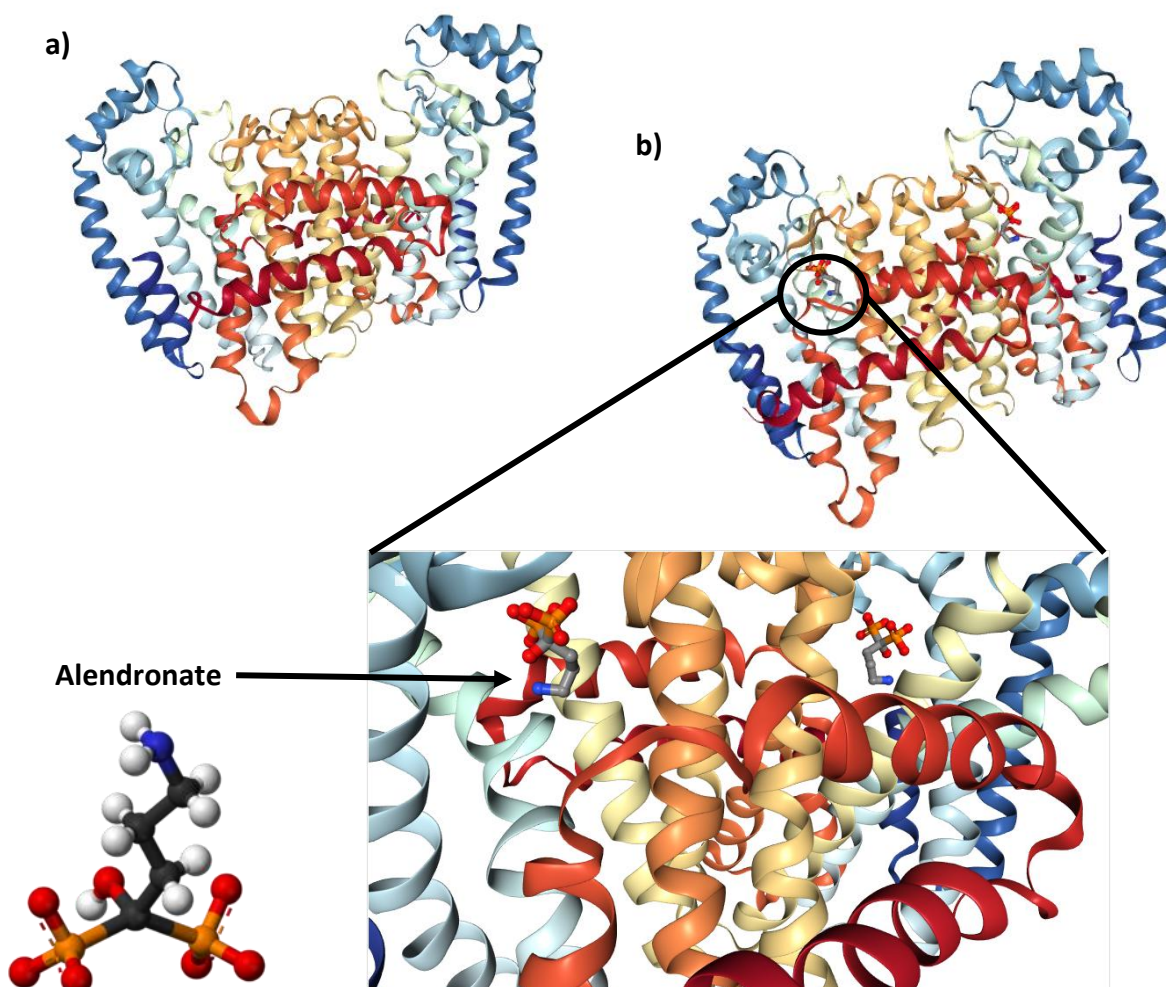


Figure 21: Structure par cristallographie : a) FPS humaine et b) FPS liée avec l'alendronate sur le site de liaison du DMAPP et du GPP [109] et [110].

4.3.3. Implication des BPs dans les ADs

Nous venons de présenter les différents mécanismes d'action pouvant s'opérer dans les cellules ostéoclastiques permettant ainsi de lutter contre un remaniement osseux trop important. Une ostéoporose éparse peut effectivement être rencontrée au niveau du membre atteint par la pathologie, expliquant ainsi l'indication des BPs dans la maladie. Mais d'autres études ont permis de démontrer une efficacité non négligeable de ces molécules sur la situation clinique des patients.

En effet, des améliorations significatives, notamment en ce qui concerne la douleur, ont pu être observées chez les patients suite à l'administration du traitement, en particulier suite au recours des BPs de deuxième génération. Cette amélioration clinique est très surprenante d'un point de vue pharmacologique car ces molécules n'ont en aucun cas été synthétisées dans un objectif antalgique.

Nous allons donc proposer dans les différents points suivants, d'éventuelles pistes de mécanisme d'action dans les douleurs provoquées par les ADs. Il est important de préciser que très peu d'études ont été réalisées dans ce domaine, par conséquent les propositions suivantes restent encore fortement hypothétiques et nécessitent d'autres recherches et études pour venir appuyer ou contredire les mécanismes d'action éventuels des BPs que nous allons présenter.

4.3.3.1. Quelles molécules utilisées ?

Dans la littérature, les études d'efficacité des BPs sur le SDRC tendent à utiliser uniquement les BPs de seconde génération comprenant un groupement azoté. En effet le mécanisme d'action des molécules de première génération visant à provoquer l'apoptose de l'ostéoclaste, ne semblerait jouer aucun rôle dans l'éventuel effet antalgique de ces médicaments.

Dans le service de rhumatologie du CHU d'Amiens, une seule molécule est utilisée contre le SDRC, il s'agit du pamidronate de sodium. Ce BP n'est pas le seul à démontrer une éventuelle efficacité sur la pathologie. D'autres études ont obtenu de très bons résultats en utilisant l'alendronate ou encore le neridronate. Le point commun entre ces molécules est

sans aucun doute la présence du groupement azoté les classant ainsi dans la deuxième génération.

Nous pouvons alors émettre l'hypothèse que l'action de ces molécules sur la voie du mévalonate ne se cantonnerait pas aux ostéoclastes mais également au niveau d'autres éléments cellulaires comme par exemple les neurones nociceptifs.

4.3.3.2. Hypothèse d'action des BPs de seconde génération sur les récepteurs

Précédemment nous avons analysé les différentes structures cellulaires et moléculaires impliquées dans la genèse et la propagation du message nociceptif. Nous avons constaté la présence de nombreuses molécules médiatrices de la nociception et leurs récepteurs propres, notamment les récepteurs métabotropiques du glutamate mGluR au niveau de la fente synaptique du ganglion rachidien, ou, au niveau périphérique, les récepteurs de la bradykinine B2. Ces structures moléculaires sont comme nous l'avons vu, essentielles au phénomène de sensibilisation centrale et périphérique.

Les récepteurs du glutamate sont composés de 7 domaines transmembranaires et sont couplés à des molécules associées à la membrane appelées protéines G trimériques.

La protéine G est composée de 3 sous-unités distinctes, nommées :

- Sous-unité α : elle joue un rôle majeur dans l'interaction avec les effecteurs tels que d'adénylate cyclase ou la PLC.
- Sous-unité β : qui permet la liaison entre la sous unité α et la sous unité γ .
- Sous-unité γ : cette dernière est également capable d'interactions mais permet surtout l'encrage à la membrane de la protéine.

Ce qui est intéressant ici est le fait que cette protéine G trimérique est justement ancrée à la membrane. Cette caractéristique est essentielle pour son mode d'action. La liaison à la membrane est effectuée par des queues lipidiques comme les groupements myristoyl ou palmitoyl (acide gras) pour la sous-unité α et les groupements farnésyl ou géranylgéranyl (isoprénoïdes) pour la sous-unité γ **Fig. 22.** [113]. C'est précisément cette dernière qui nous intéresse ici [114].

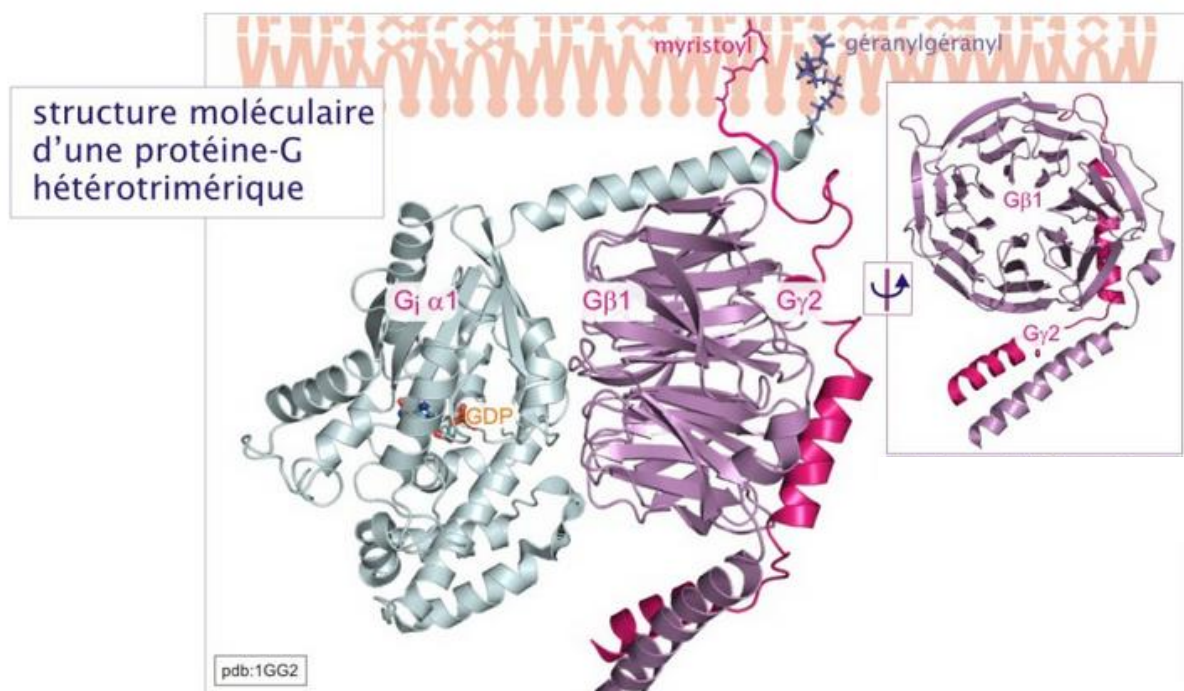


Figure 22: Structure moléculaire d'une protéine G hétérotrimérique : On retrouve les 3 sous-unités : α , β et γ . La protéine est reliée à la membrane cytoplasmique à l'aide d'une queue isoprénolide identifiée sur le schéma par le groupement géranylgeranyl. [113]

Le groupement isoprénolide (issu du mévalonate) est obtenu par la réaction de prénylation des protéines lors des transformations post-traductionnelles. Les BPs inhibant principalement la FPPS dans la voie du mévalonate, la formation des groupements farnesyl et geranylgeranyl se retrouve fortement compromise.

Ainsi lors de la sensibilisation centrale et la sollicitation importante des récepteurs métabotropiques, une malformation de la sous-unité γ pourrait être catastrophique pour l'entretien du message nociceptif et la mise en place de cette sensibilisation centrale. L'absence de sensibilisation centrale diminuerait alors la composante algique de la maladie, augmentant ainsi le pronostic de guérison des patients.

4.3.3.3. Hypothèse d'action des BPs sur les petites GTPases

Lors de l'activation des différentes protéines-kinases au niveau des neurones de la corne dorsale, celles-ci semblent converger vers une voie métabolique particulière : ERK **Fig. 23**. En effet les protéines-kinases A (PKA) et les protéines-kinases C (PKC) jouent un rôle très important dans le déclenchement de cette voie.

Les molécules GTPases sont des petites protéines G qui vont agir comme des interrupteurs moléculaires de la signalisation intracellulaire. Plusieurs molécules font partie de cette famille comme Rho, Rac ou Ras.

Le début du déclenchement de la voie ERK se déroule par le recrutement d'une petite GTPase à la surface de la membrane : Ras, suite à l'activation d'un récepteur, comme par exemple TrkB. Cette protéine entraîne alors une cascade de réactions intracellulaires avec l'activation de Raf-1 responsable de la phosphorylation de la MAPK-kinase ou MEK. Cette molécule déclenche une double phosphorylation de ERK, permettant sa translocation dans le noyau et l'activation de gènes impliqués dans l'induction et/ou le maintien de la sensibilisation centrale dans le neurone de la corne dorsale [115].

Les GTPases tels que Ras, sont liées à la membrane cytoplasmique par, ici également, un phénomène d'ancrage grâce à un groupement isoprénoloïde. Les BPs interagissant toujours dans la voie du mévalonate vont venir priver la protéine de ce groupement, la rendant inapte à remplir son rôle de déclencheur de la cascade de réactions de la voie MAP/ERK. Ainsi la sensibilisation centrale, part importante de la physiopathologie de l'AD se verrait diminuée.

Il est important de préciser que d'autres mécanismes peuvent aboutir au déclenchement de Ras ou interagissent avec des molécules situées plus loin dans la cascade pour déclencher le processus.

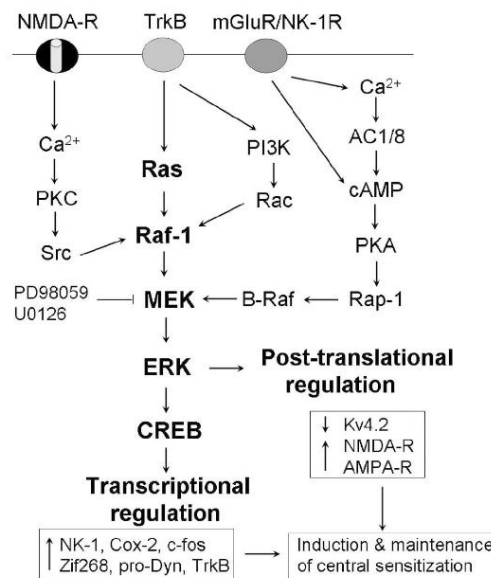


Figure 23: Activation de la voie ERK dans les neurones de la corne dorsale à travers différents récepteurs et de nombreuses protéines kinases : L'activation de ERK permet l'induction et le maintien de la sensibilisation.

4.3.3.4. Actions des BP sur le SNS

Plusieurs études animales ont permis de mettre en évidence un véritable couplage entre les neurones sympathiques et les neurones afférents dans le ganglion rachidien. Ce couplage est alors permis par le développement de véritables excroissances se projetant autour du corps cellulaire des afférences primaires.

Tout comme la formation des podosomes des ostéoclastes, nous pouvons ici faire une analogie théorique sur le mécanisme d'action probable des BP de deuxième génération. En effet, toujours suite à la perturbation de la prénylation des petites GTPases, inhibant leurs fonctions, la protéine Rho pourrait ne plus assumer son rôle dans le maintien et l'organisation du cytosquelette de la cellule. Ainsi le neurone sympathique serait dans l'incapacité d'émettre ses excroissances et par conséquent ne pourrait pas assumer le couplage théorique entre le SNS et le système nociceptif.

Ces mécanismes d'action sont toujours théoriques et nécessitent de nombreuses recherches et études permettant de déterminer la véracité de ces derniers. Nous avons effectué dans ces derniers points des propositions pour pouvoir expliquer les effets observés chez les patients traités par des molécules ne possédant en théorie aucune action curative sur le SDRC.

4.4. Principaux effets secondaires des BPs [116]

4.4.1. Effets Indésirables aigus

4.4.1.1. Effets gastro-intestinaux

Les symptômes gastro-intestinaux sont les effets secondaires les plus couramment cités dans l'intolérance des patients aux BPs. Principalement, cet effet secondaire peut être imputé à une administration non optimale des médicaments de la part des patients. En effet il est important de rappeler, lors de la prise de BPs oraux, que l'administration doit se faire avec un grand verre d'eau faiblement minéralisée et conserver une position droite, assise ou debout, entre 30 et 60 minutes suivant l'ingestion.

Si ces conditions ne sont pas remplies l'excès de minéralisation peut venir interagir avec le BP pour limiter son absorption et la présence trop prolongée du comprimé dans l'œsophage peut entraîner son érosion avec des troubles gastro-intestinaux. La relation entre les BPs et les effets sur le tractus gastro-intestinal fut étudiée dans de multiples travaux qui ne démontrèrent aucun lien significatif entre l'incidence des nausées, des dyspepsies, des douleurs abdominales ou encore des gastrites et les différents BPs comme l'alendronate [117], le risédronate [118], l'ibandronate [119] avec le placebo.

Ainsi même si les effets secondaires gastro-intestinaux sont communs, il est important de rappeler les bonnes conditions d'administration aux patients pour limiter ces effets, et assurer une prise du traitement dans les meilleures conditions possibles pour les patients.

4.4.1.2. Réaction en phase aigue ou syndrome pseudo-grippale

Cet effet secondaire ne concerne essentiellement que les patients recevant une thérapie par BP par voie IV. Il est fréquent que dans les 24 à 72 heures suivant l'injection se produise une réaction aiguë transitoire se caractérisant par une fièvre, des myalgies ainsi que la présence d'arthralgies. Lors d'essais cliniques impliquant l'utilisation par voie IV d'acide zolédronique, il fut retrouvé qu'un patient sur 3 présentait ces symptômes à la première injection. Il est intéressant de noter que cet effet semble s'atténuer au fil des

injections, en effet 1 patient sur 15 déclarait un syndrome pseudo-grippal à la deuxième injection et 1 patient sur 35 pour la troisième injection [120].

L'acide zolédronique n'est en aucun cas le seul BP entraînant cet effet, il fut retrouvé des réactions identiques à l'administration d'ibandronate. Sur une année, 3.8% des patients recevant 2mg IV d'ibandronate tous les 2 mois, 3.6% des patients sous ibandronate IV à la dose de 3mg tous les 3 mois et enfin seulement 0.6% des patients sous ibandronate oral de 2.5mg quotidiennement déclarèrent un syndrome pseudo-grippal [121]. Le traitement par paracétamol semble améliorer les symptômes même si ceux-ci sont spontanément résolutifs.

C'est pourquoi dans le service de rhumatologie d'Amiens et dans l'étude que nous avons effectué, il fut administré aux patients 1g de paracétamol avant la perfusion de pamidronate.

4.4.1.3. Myalgies sévères

Cet effet peut survenir lors de l'administration orale ou IV des BPs et peut se révéler être invalidant pour les patients. Bien que l'arrêt du traitement par BP semble améliorer les symptômes chez certains patients, chez d'autres il peut survenir un retour à la normale beaucoup plus long ou une amélioration que partielle. Les facteurs de risque et l'incidence de cet effet secondaire restent inconnus.

4.4.1.4. L'Hypocalcémie

L'hypocalcémie transitoire avec hyperparathyroïdisme secondaire est une conséquence reconnue et sous-estimée de l'administration des BPs. Les BPs oraux présentant une absorption limitée, cet effet concerne davantage les administrations IV des BPs. Cette hypocalcémie semble apparaître plus fréquemment chez les patients atteints préalablement d'hypoparathyroïdisme, de fonction rénale diminuée, d'hypovitaminose D, d'apport insuffisant en calcium, ou encore lors de résorption osseuse augmentée (comme dans la maladie de Paget par exemple). Dans une étude mesurant les taux sériques de

calcium chez les patients atteints de cancer avec métastases osseuses, le calcium sérique déclina avec une moyenne de 2 mg/dL après 7 jours et de près de 3 mg/dL après 21 jours suivant l'administration IV de 4mg d'acide zolédronique [122].

4.4.1.5. L'inflammation oculaire

Cet effet indésirable est rare chez les patients et peut se traduire par une uvéite, conjonctivite, épisclérite, sclérite, douleur oculaire ou encore photophobie. Cet effet semble survenir à la fois lors d'administrations orales et par voie IV. Cette inflammation est encore mal comprise et peut survenir des semaines, des mois ou encore des années après l'administration des BPs.

4.4.2. Effets indésirables à long terme

4.4.2.1. Le cancer de l'œsophage sous BP oral

Récemment décrite, l'utilisation de BPs oraux semble augmenter le risque de survenu de cancer de l'œsophage. De 1995 à 2008, la Food Drug Administration des Etats-Unis (FDA) recensa l'apparition de cette maladie chez 23 patients utilisant de l'alendronate avec une durée diagnostique moyenne de 2.1 ans. En Europe et au Japon, en plus de l'alendronate, il fut recensé des cas de cancer de l'œsophage chez des patients sous risédronate, ibandronate et étidronate avec une durée diagnostique moyenne de 1.3 ans.

4.4.2.2. Ostéonécrose de la mâchoire

Cet effet indésirable est le plus décrit et commenté des effets néfastes des BPs sur les patients. De récentes estimations révélèrent que le traitement par BP oral dans le traitement de l'ostéoporose était responsable d'ostéonécrose de la mâchoire, approximativement de 1 pour 10000 à 1 pour 100000 patients-années. Chez des patients recevant de fortes doses IV de BP, les cas d'ostéonécroses sont beaucoup plus fréquents, on estime cet effet de 1 patient pour 10 à 1 patient pour 100 [123].

Une faible hygiène dentaire ou une intervention dentaire invasive et une exposition aux BPs par voie IV semblerait ainsi augmenter le risque d'apparition de cette pathologie. Il est donc essentiel pour les praticiens de surveiller l'état dentaire des patients avant la mise en place du traitement.

Dans le service de rhumatologie, avant toute perfusion chez un patient présentant un risque de cet effet indésirable, un avis stomatologique est demandé avec la réalisation d'un panoramique dentaire. Il est donc recommandé aux patients de maintenir une hygiène dentaire stricte suite à l'injection des BPs pour limiter le risque d'apparition de cette complication.

4.4.2.3. La fibrillation auriculaire

De récentes études semblent indiquer une augmentation des risques de développer une fibrillation auriculaire lors d'un traitement par BP. L'administration orale et IV de BP semble pouvoir engendrer l'apparition de cet effet indésirable. Le mécanisme responsable du développement de ce trouble cardiaque n'est pas encore clairement établi. Devant cette absence de mécanisme et le peu d'études à l'époque, la FDA déclara en 2008, que l'incidence d'apparition des fibrillations auriculaires était suffisamment basse et ne pouvait engendrer qu'un risque accru de cette complication lors de l'utilisation des BPs.

Cependant de nombreuses études furent réalisées depuis cette période, confortant la théorie de l'augmentation des fréquences des fibrillations auriculaires sous BPs.

C'est pourquoi de nos jours cet effet indésirable est reconnu et est mentionné dans les résumés des caractéristiques des BPs. Ces molécules pourraient alors altérer l'expression des protéines du réticulum sarcoplasmique comme l'ATPase 2a, la calsequestrine et la calréticuline dans les cardiomyocytes. L'implication des BPs avec les lymphocytes T $\gamma\delta$ et la production de molécules pro-inflammatoires augmenterait également le risque d'apparition des fibrillations auriculaires.

Avant l'initiation d'un traitement par BP, il s'avère donc important d'effectuer une surveillance cardiaque des patients ainsi qu'un contrôle régulier de leurs rythmes cardiaques pour éviter les risques d'apparition de cet effet indésirable [124].

4.4.2.4. Les fractures sous trochantériennes du fémur

Cet effet indésirable rare, n'est que peu identifié dans les études cliniques sur les BPs. Il semble exister une corrélation entre l'administration sur le long terme de BP et l'incidence de ces fractures. Même si le mécanisme expliquant l'apparition de ces phénomènes n'est pas clairement défini, il semblerait que l'altération du remodelage osseux pourrait entraîner la détérioration de la microarchitecture osseuse, diminuer le processus de réparation osseux et accumuler les dommages osseux déclenchant la fracture [125].

4.5. Pharmacocinétique des BPs

De par leur nature, les molécules de BP sont présentes sous forme acide. Lors de leur absorption dans le milieu intestinal possédant un pH beaucoup plus élevé, les molécules vont se dissocier et elles seront peu absorbées. La biodisponibilité des BPs par voie orale n'est en effet que de 0.3-0.7% pour les BPs de seconde génération à 2 ou 2.5% pour les premières générations. Cette absorption se retrouve davantage réduite en cas de prise concomitante de calcium, formant ainsi des complexes insolubles avec les BPs. C'est pourquoi la prise doit se faire avec une eau faiblement minéralisée [126].

La demi-vie plasmatique de ces molécules est courte, elle n'est de l'ordre que de 1 à 2 heures car une grande partie est rapidement absorbée par le squelette alors que l'autre partie est éliminée par les reins. La demi-vie osseuse, quant à elle, se trouve être beaucoup plus conséquente, on estime que la demi-vie squelettique de l'alendronate est de 10.9 ans [127].

La liaison P-C-P des BPs n'est pas hydrolysée par l'organisme, ce qui diffère avec la liaison P-O-P du PPI.

L'élimination de ces molécules étant essentiellement rénale, il est important d'adapter la posologie chez les patients présentant une insuffisance rénale [126].

5. Etude de l'Algodystrophie dans le CHU d'Amiens

5.1. But de l'étude

Cette étude a pour objectif l'observation de l'apparition de la pathologie au sein du service de Rhumatologie du CHU d'Amiens. Nous nous intéresserons également à la prise en charge de la maladie au sein du service et des différents protocoles utilisés impliquant les BPs comme traitement potentiel des ADs.

5.2. Patients et méthode

Pour la réalisation de notre étude, nous avons relevé tous les patients dont le diagnostic de SDRC fut établi entre le 01/01/2012 et le 31/12/2014 constituant ainsi 3 années d'études.

Pour rentrer dans notre étude, le diagnostic devait être objectivé pour tous les patients par des examens complémentaires d'imagerie (scintigraphie osseuse, scanner, radiographie, etc.) pour exclure une autre pathologie sous-jacente sans rapport avec le thème étudié.

Nous avons donc pu recenser sur ces 3 années d'études, 102 patients auxquels le codage d'AD nous renvoyait **Fig. 24a**. Sur cette centaine de patients seulement 98 ont été retenus, dû au manque d'information puis 51 patients ont rapporté une évaluation de leur traitement par BP et enfin 43 seulement ont décrit en consultation une évaluation finale après la fin du traitement.

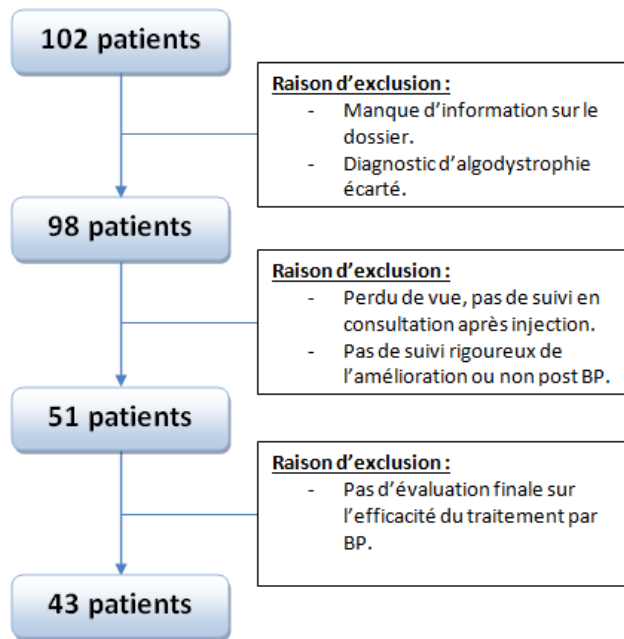
Cette étude rétrospective a été menée par l'analyse de tous les rapports retrouvés par le biais du logiciel d'exploitation de notre CHU, DxCare. Les comptes rendus, que ce soit d'hospitalisation ou de consultation, nous ont permis de regrouper les patients répondants bien aux critères d'inclusion de notre étude. Tous les patients ont donc pu être répertoriés selon leurs âges au moment du diagnostic, leurs sexes, les diagnostics posés par l'équipe hospitalière, les localisations de la pathologie, les circonstances et les dates de survenue, ainsi que les traitements qui ont été proposés pour enfin relever les observations et les évaluations des patients quand nous en disposions.

Dans le service de rhumatologie, une seule molécule de BP est utilisée dans le traitement de cette pathologie, il s'agit du pamidronate de sodium (Aredia®), pour ce seul traitement plusieurs protocoles thérapeutiques sont établis, à 2 dosages différents, administrés aux patients sur des temps plus ou moins espacés (60 et 90 milligrammes). Sur nos 43 patients, quatre protocoles thérapeutiques ont été utilisés, ils peuvent ainsi être répartis selon la **Fig. 24b**. Les protocoles thérapeutiques établis ont été répartis de la façon suivante :

- Protocole 1 : 1 perfusion unique de 90mg de pamidronate
- Protocole 2 : 3 perfusions de 90mg de pamidronate sur 3 mois
- Protocole 3 : 3 perfusions de 60mg de pamidronate sur 3 jours
- Protocole 4 : perfusions itératives de pamidronate

C'est pourquoi, nous avons divisé notre cohorte de patients selon les traitements administrés lorsque nous les avons analysés.

a)



b)

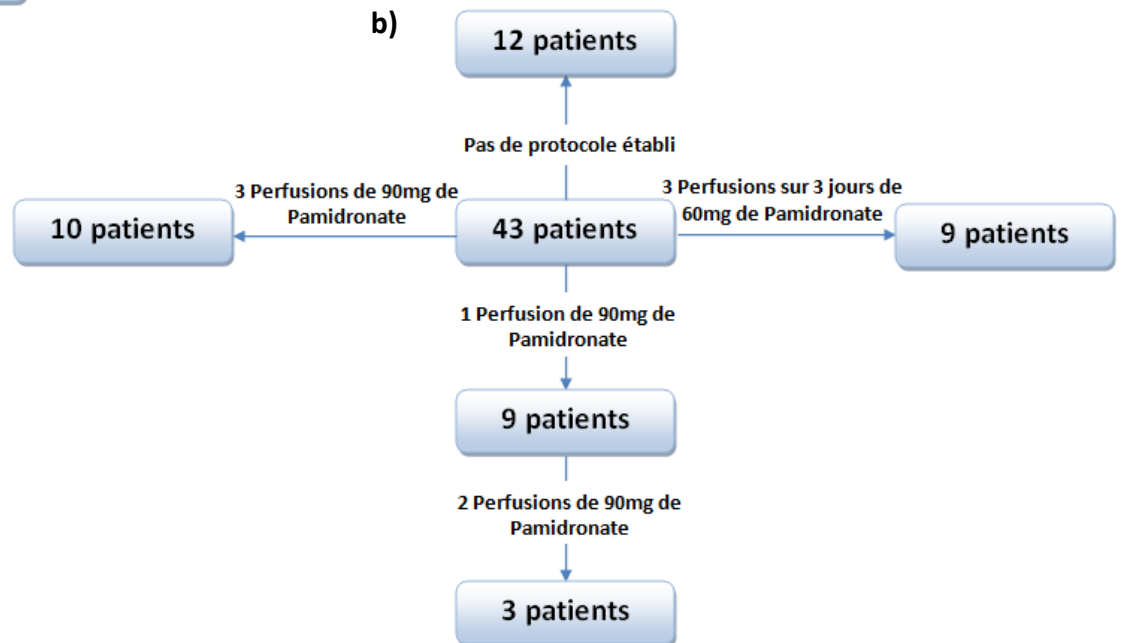


Figure 24: Cohorte et protocoles de l'étude : a) Répartition des patients, b) Répartition des traitements administrés.

5.3. Protocole de recueil de données

Les données ont été recueillies et obtenues suite à l'analyse des rapports médicaux émis par les professionnels de santé de l'établissement. Les comptes rendus, d'hospitalisation ou de consultation, ont permis de regrouper les patients avec les critères d'inclusion propre à notre étude ainsi que de les répertorier en fonction des traitements qui ont été proposés.

Pour quantifier les ressentis des patients nous avons établi un algorithme regroupant leurs appréciations.

Pour construire cet algorithme à 5 étages nous nous sommes basés sur les critères diagnostiques de la conférence de Budapest, où la douleur représente une part très importante de la maladie, c'est pourquoi elle fut placée en critère principal. Pour considérer le critère douleur positif la présence chez les patients d'une douleur résiduelle ou d'un score à l'EVA de 1/10 fut décrétée comme étant suffisant.

Pour constituer les autres étages de l'algorithme, nous avons utilisé les critères suivants :

- Présence ou non d'un œdème.
- Présence ou non d'une raideur articulaire avec ou non diminution de l'amplitude articulaire.
- Présence ou non d'un trouble de la sudation.
- Présence ou non d'une chaleur locale avec ou non un changement cutané (couleur, changement de pilosité)

Pour pouvoir ainsi quantifier la pathologie une échelle fut introduite au dernier niveau de l'algorithme **Fig. 25**. Cette échelle permettant ainsi de classer les patients selon un score de 0 à 100, 0 indiquant la disparition de la pathologie et 100 une AD active.

Nous avons ensuite recherché une éventuelle corrélation entre les protocoles de traitement et l'efficacité ressentie par les patients, et également s'il existait une concordance entre la densité minérale osseuse (DMO) et la réponse au traitement. Les mesures ont été obtenues au niveau de différentes localisations anatomiques, le rachis lombaire, le col fémoral mais également au niveau du poignet.

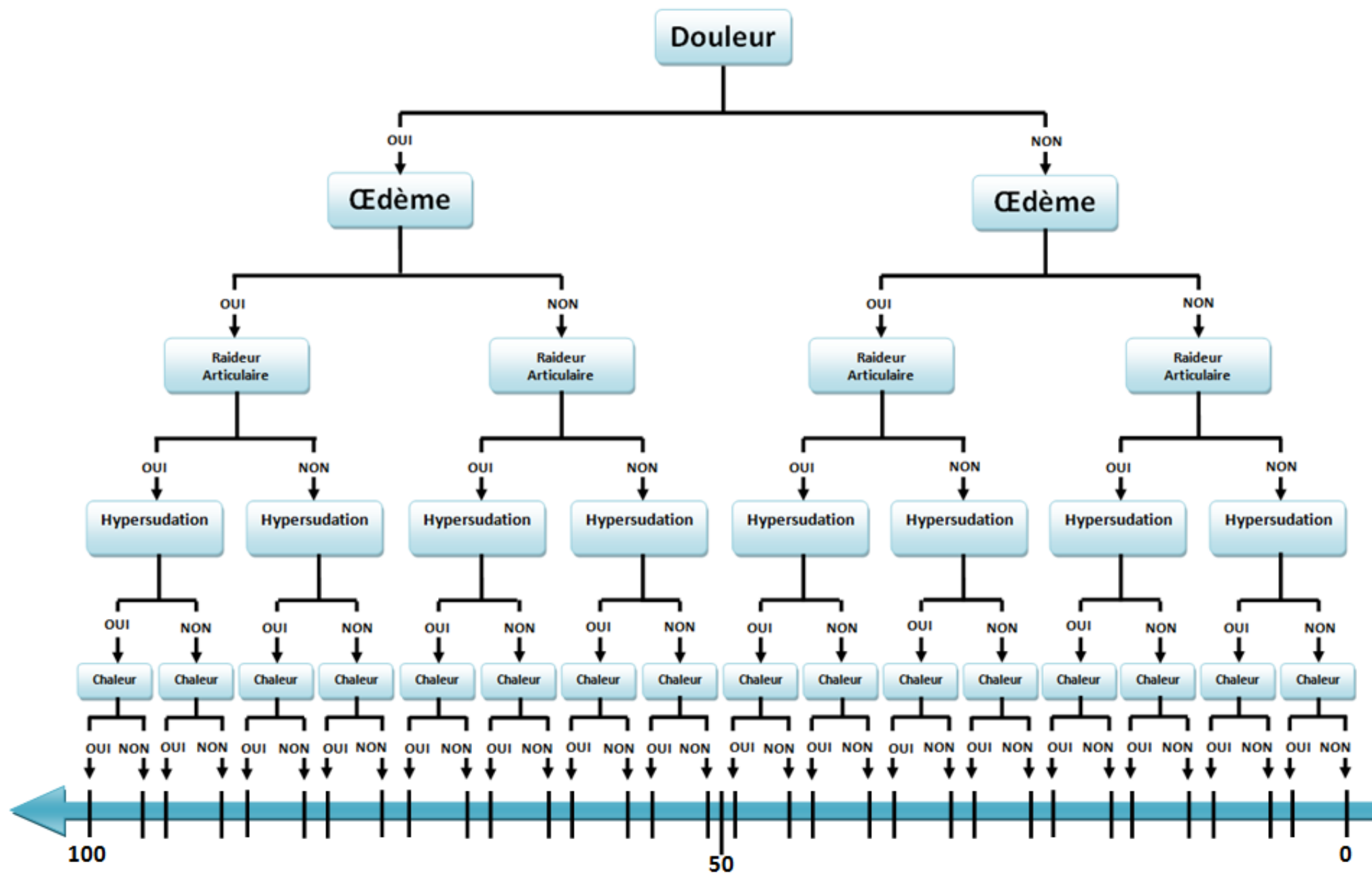


Figure 25: Algorithme décisionnel permettant de quantifier la pathologie et ainsi permettre une meilleure classification des patients atteints d'AD :
Algorithme basé sur les critères diagnostiques de la conférence de Budapest.

5.4. Statistiques

Les données recueillies ont été analysées par un tableur graphique ainsi qu'un logiciel d'analyse et de statistique BiosatTGV. Pour être considérées comme statistiquement significatives les *p-values* calculées devaient être inférieures à 0,05. Il fut décidé d'utiliser le test t non paramétrique de Student pour les données appariées afin de comparer les moyennes des observations ressenties par les patients et un test t non paramétrique de Student pour les différences entre les traitements et les DMOs. Les graphiques et traitements de données ont été réalisés au moyen du logiciel R.

5.5. Résultats

5.5.1. Etude de la population

Suite à nos analyses, nous pouvons constater que les ADs seraient à forte prédominance féminine. En effet sur nos 98 patients, 78 étaient des femmes contre 20 pour les hommes. De ce fait dans notre population étudiée, la population féminine représente 79.6% et 20.4% pour les hommes **Fig. 26**.

Le SDRC toucherait effectivement majoritairement la population féminine avec un ratio de 3.9 femmes pour 1 homme.

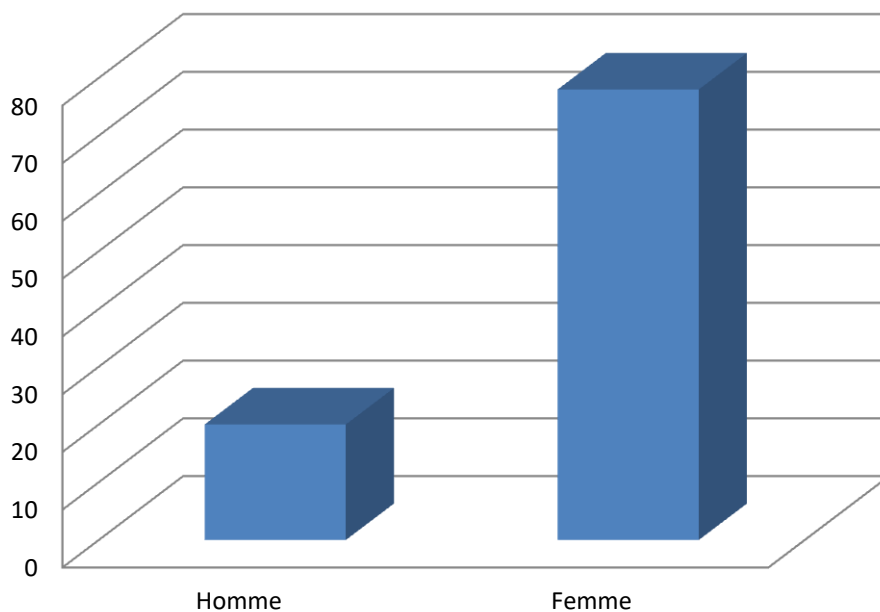


Figure 26: Répartition des ADs selon le sexe des patients.

En ce qui concerne l'âge de déclenchement de la pathologie, nous pouvons constater dans notre panel, une forte incidence pour les patients d'âge moyen, avec une moyenne de 51.6 ans. Si nous répartissons les patients selon des classes d'âge de 10 ans, on observe un risque accru pour les patients situés dans la tranche d'âge : 50-60 ans **Fig. 27**.

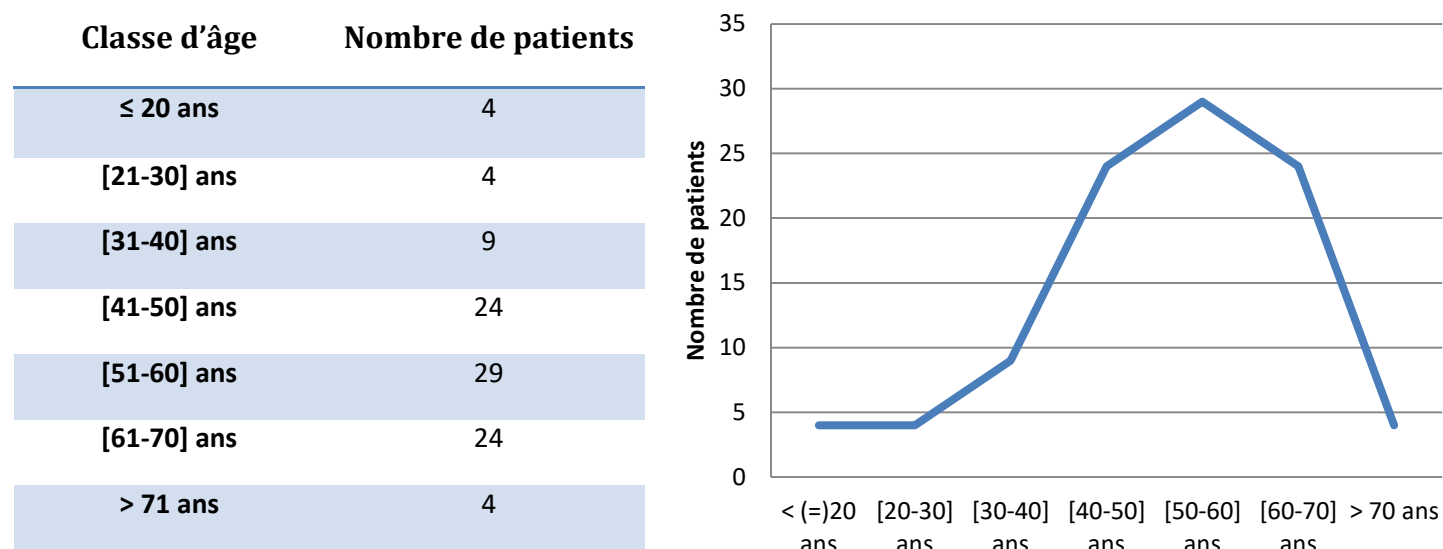


Figure 27: Nombre de patients ayant déclenchés la maladie en fonction de leurs âges au moment du diagnostic.

En nous penchant maintenant sur les éléments déclencheurs de cette pathologie nous pouvons constater une forte implication de la chirurgie, l'AD peut ainsi nous apparaître comme étant une importante complication au décours d'une opération, mais nous retrouvons également juste derrière la chirurgie, les traumatismes avec surtout une forte implication dans les suites de fractures. Ainsi chez 42.9% des patients la maladie était survenue dans les suites d'une chirurgie et chez 39.8% des suites d'un traumatisme. Après ces 2 principales étiologies nous voyons apparaître les ADs déclenchées de façon inexpliquée que l'on retrouve pour 14.3% des patients. Enfin d'autres causes comme des complications apparues après des cancers ou des accidents vasculaires cérébraux ressortent de l'étude mais avec une incidence bien moins importante que les 2 principales étiologies décrites ci-dessus avec des statistiques respectivement de 2 et 1% **Fig. 28**.

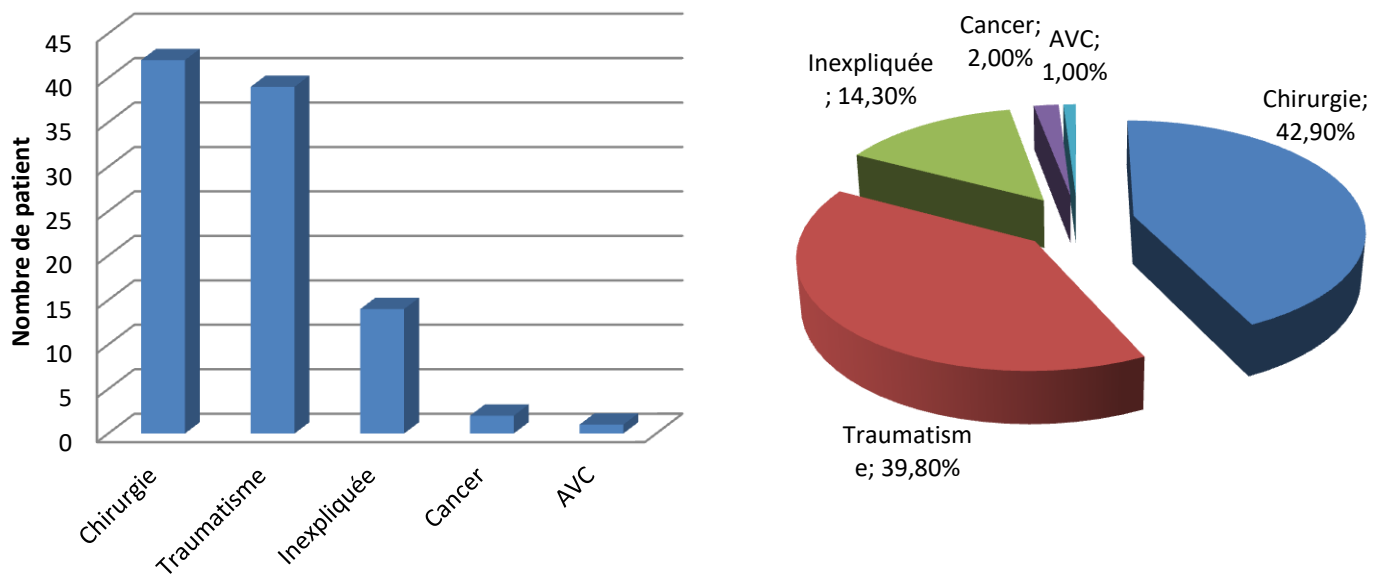


Figure 28: Etiologies d'apparition des ADs.

Parmi les causes chirurgicales nous pouvons nous intéresser sur les opérations présentant un risque plus élevé de déclencher une AD. Parmi toutes les opérations réalisées dans notre CHU, une se démarque fortement des autres chirurgies, il s'agit des interventions de reprise des hallux valgus. En effet dans les SDRCs post-chirurgicaux, nous constatons une prévalence de cette opération pour environ 52.4% des patients. Viennent ensuite d'autres interventions comme les arthrodèses, représentant 14.3% des patients ou encore la pose de prothèse (4.8% des cas) et les opérations d'un névrome de Morton (4.8% des cas). Enfin nous regroupons ensemble les autres opérations ayant déclenchées la maladie de par leurs faibles fréquences et leurs fortes diversités sur notre population, mais qui représentent tout de même 23.8% des patients **Fig. 29**.

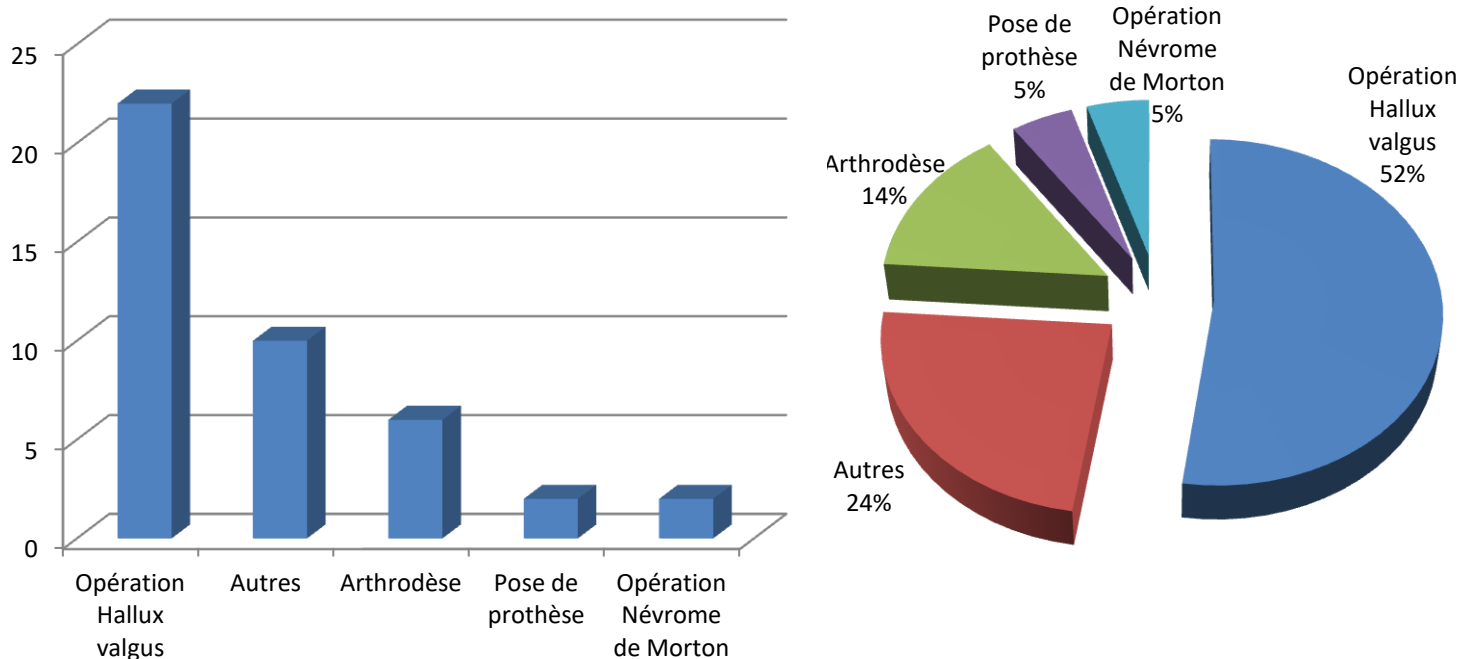


Figure 29: Répartition des ADs chez les patients ayant subi une opération.

Enfin nous pouvons décrire les localisations les plus courantes de ces pathologies dans notre population de patients. Une survenue plus importante de la maladie apparaît au niveau des membres inférieurs par rapport aux membres supérieurs. Dans 74.5% des cas une AD était déclenchée au niveau d'une ou plusieurs articulations des membres inférieurs contre 25.5% au niveau des membres supérieurs **Fig. 30**.

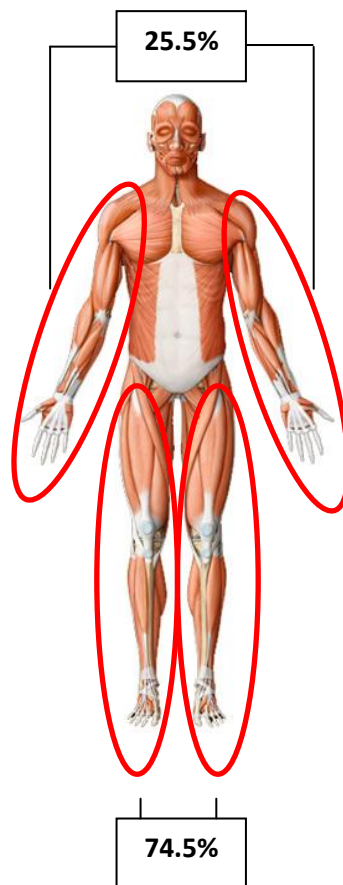


Figure 30: Localisations les plus fréquentes des ADs dans la population de patient.

5.5.2. Effet des BPs sur les ADs de la population étudiée

En travaillant sur les reports des évaluations finales des patients vis-à-vis de leur traitement d'une façon générale, nous obtenons des résultats satisfaisants de l'implication des BPs sur la pathologie. Les observations des patients, avant et après traitement, permirent d'évaluer une activité moyenne de la maladie à 75.998/100 (Médiane : 80.65/100) initialement versus 26.659/100 (Médiane : 12.904) après traitement **Fig. 31**.

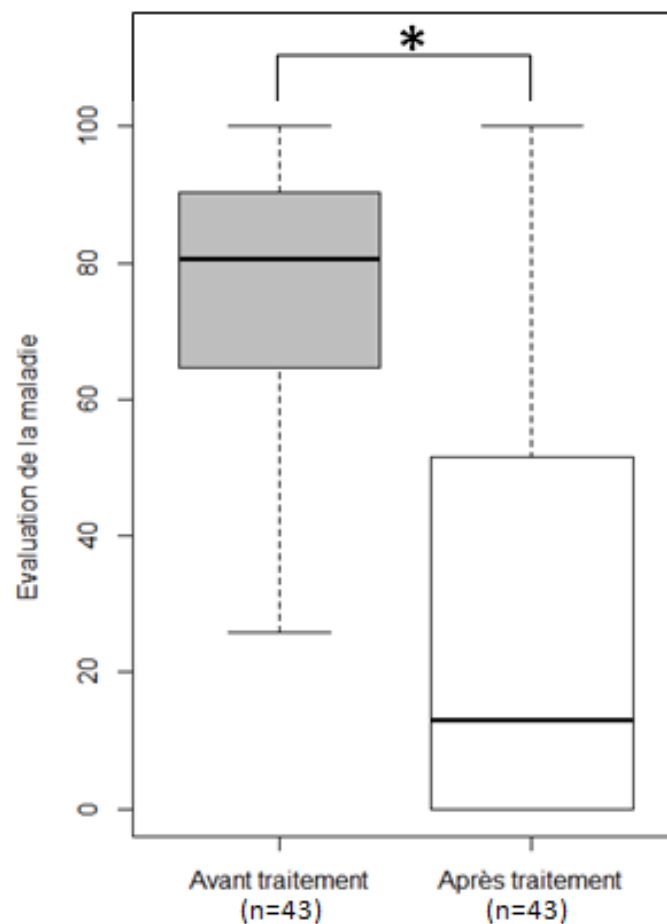


Figure 31: Evaluation des situations cliniques des patients selon l'algorithme avant et après traitement. * : Résultats significatifs

Suite à l'analyse statistique des résultats nous pouvons observer une diminution franche de la moyenne des évaluations cliniques des patients, soit une diminution de près de 49.3 points. Le pamidronate de sodium a ainsi entraîné une réduction significative de la pathologie chez les patients avec une valeur de p inférieure à 0.001.

5.5.3. Protocoles thérapeutiques utilisés et efficacité des BPs sur le SDRC

Concernant l'évaluation des différents protocoles d'administration du BP, les résultats sont assez proches les uns des autres. Aucun protocole thérapeutique ne semble se détacher d'un autre.

L'activité de la maladie après traitement est évaluée en moyenne à 14.58/100 pour le protocole n°1 réalisé sur 10 patients. Nous pouvons constater que ce protocole dispose des

meilleures évaluations chez les patients. Pour les protocoles 2 et 3 appliqués respectivement sur 8 et 9 patients, les évaluations des patients rapportées ont été alors de 24.13/100 et 35.13/100 de moyenne pour ces 2 types d'injection. Enfin pour les perfusions itératives de pamidronate réalisées chez 16 patients, une évaluation moyenne de 30.71/100 fut constatée par les patients.

Bien que présentant des bénéfices sur les évaluations cliniques des patients, aucune différence significative n'est mise en évidence **Fig. 32**.

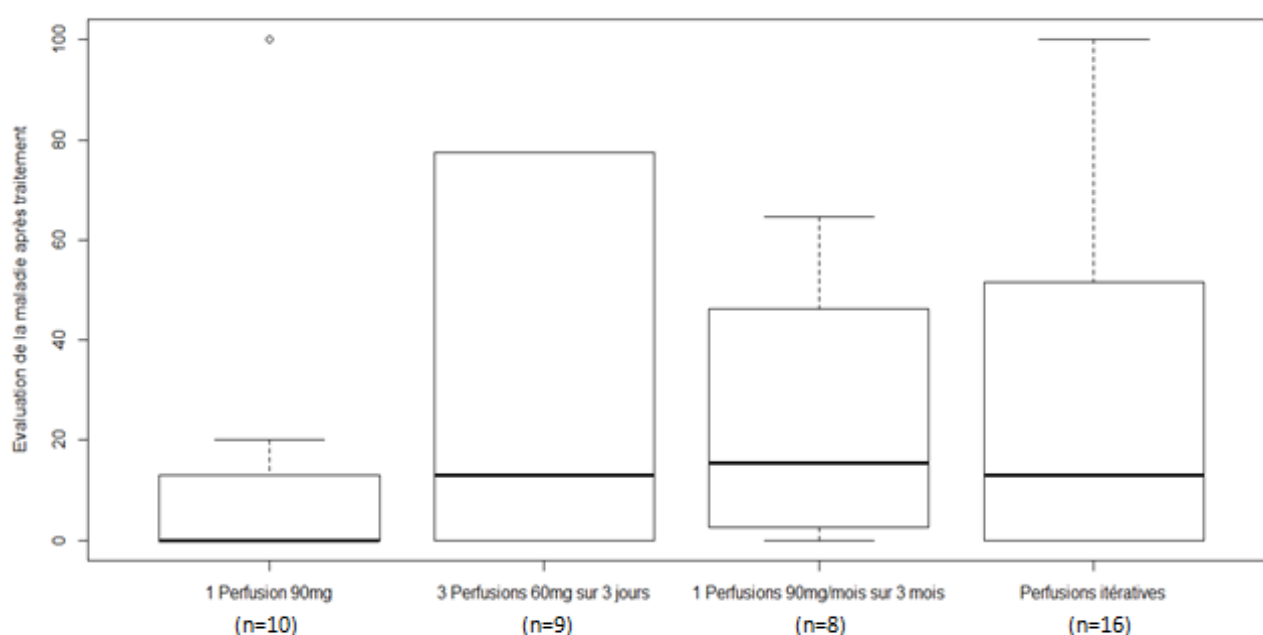


Figure 32: Evaluation des situations cliniques selon les protocoles thérapeutiques utilisés chez les patients.

5.5.4. Efficacité du pamidronate chez les patients selon leur densité osseuse.

Sur notre cohorte de patients, 15 d'entre eux ont bénéficié d'une mesure de la DMO. Plus de la moitié (8 cas sur 15) présentait une densité osseuse normale. Trois des patients avaient une ostéopénie et 4 cas une ostéoporose, définies selon l'OMS.

Nous avons ainsi constaté une bonne efficacité du traitement chez les patients avec une DMO normale ou une ostéopénie. L'activité de la maladie étant évaluée respectivement à 14.78/100 et 25.81/100. Pour les patients ostéoporotiques, l'évaluation de la pathologie

après traitement était en moyenne à 54.84/100. Cependant aucune différence significative ne fut mise en évidence ($p=0.126$ entre les patients avec une DMO normale et ostéoporotiques ; $p=0.343$ entre les patients ostéopéniques et ostéoporotiques) **Fig. 33**.

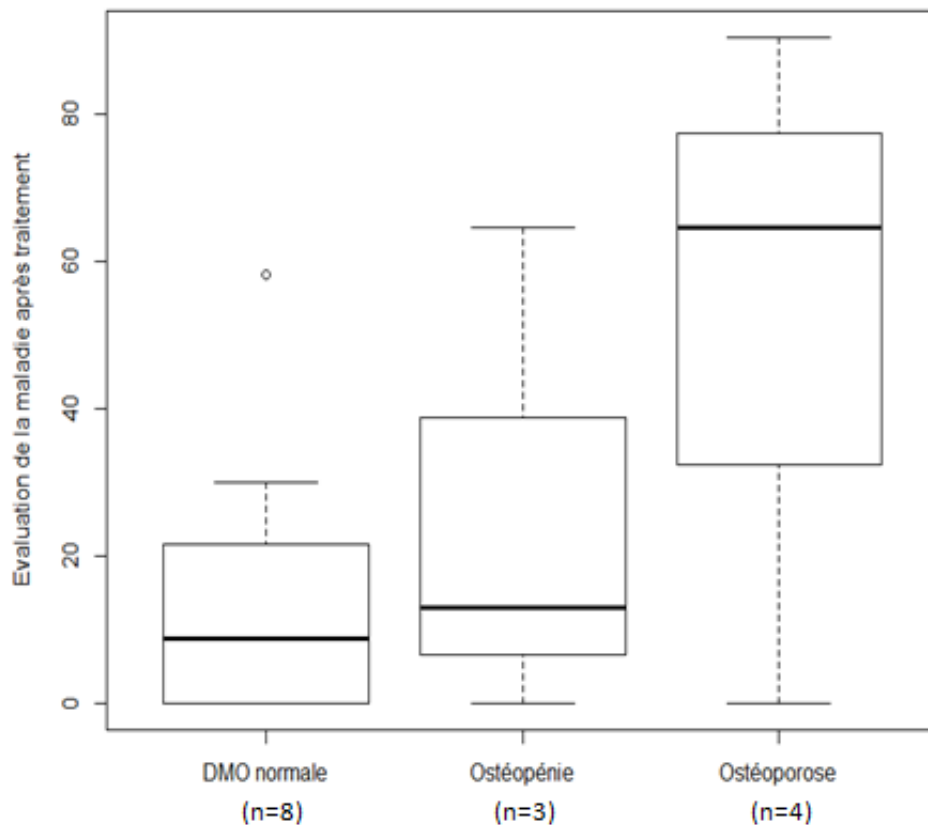


Figure 33: Evaluation des situations cliniques des patients selon les densités minérales osseuses évaluées par ostéodensitométrie.

5.6. Discussion

Ce travail rétrospectif, comme toute étude présentant cette particularité, peut souffrir d'une perte de données, de précisions ou d'un manque d'informations importantes. Les données collectées ont été effectuées par le biais des professionnels de santé du service de rhumatologie, de ce fait il est probable que le recueil ne soit pas complètement exhaustif.

L'AD est une pathologie impactant considérablement la qualité de vie des patients qui en sont touchés. Peu de traitements ont fait la preuve de leur efficacité et la prise en charge thérapeutique de cette pathologie demeure à codifier.

5.6.1. Population étudiée

Dans notre étude, nous avons démontré une inégalité dans la répartition des ADs chez les patients. En effet les femmes, avec un sex-ratio d'environ 4 patientes pour un homme, sont davantage impactées. Ces résultats obtenus sont conformes à de nombreuses études retrouvées dans la littérature [128] [129] [130].

La moyenne d'âge des patients de l'étude est de 51.6 ans et les 40-60 ans sont davantage représentés. Ceci est donc en adéquation avec les études précédentes, respectivement : 52.8 ans [128], 51 ans [129] et 41.8 ans [130].

Moins de la moitié des cas décrits ici furent déclenchés après une opération chirurgicale. Dans les autres études, les fractures [128] [129] et les traumatismes comme les entorses [130] apparaissent comme étant un élément déclencheur principal du SDRC.

5.6.2. Les BPs dans les ADs, comparaison à la littérature

Dans l'étude de Robinson et al. [131], sur un total de 40 patients présentant une AD, 27 sont entrés dans l'étude. Tous ces patients devaient remplir les critères diagnostiques du SDRC de l'IASP, représentant donc un risque de sur-diagnostic. Nous nous intéresserons surtout sur cette étude à l'évaluation de la douleur par les patients qui fut prise en compte au moyen d'une EVA, mais aussi de la possible évolution de la pathologie grâce à un score d'évaluation de sévérité. Des mesures de cette douleur ont été faites au tout début de l'étude, puis à 1 et 3 mois.

Sur les 27 patients, 2 groupes ont pu être constitués, 13 patients ont reçu un placebo (du sérum physiologique) ils représentent donc le groupe contrôle et 14 patients ont bénéficié d'une perfusion de pamidronate à la dose de 60mg. Lors de l'étude, les traitements par analgésiques ont été maintenus à des doses stables pour les 3 mois. Parmi les médicaments utilisés nous retrouvons le paracétamol associé ou non au dextropropoxyfène qui n'était pas encore retiré du marché ou encore la codéine.

Dans cette étude la durée de la maladie s'étalait de quelques mois (3) à une durée de 6 ans. Les groupes ont quand même été réalisés avec le moins de différence possible que ce

soit sur l'âge, le sexe ou encore la durée du traitement car tous les patients ont été traités pour une période de 3 mois.

Dans les résultats observés par les auteurs, le score global de la douleur a été significativement diminué et le pourcentage de changement de l'EVA a été quant à lui significativement augmenté pour le groupe recevant la perfusion de pamidronate contre le groupe placebo à 3 mois de traitement **Fig. 34**. Cependant aucune différence significative sur la douleur ou sur le score d'évaluation de sévérité entre les 2 groupes ne fut retrouvée à un mois de traitement.

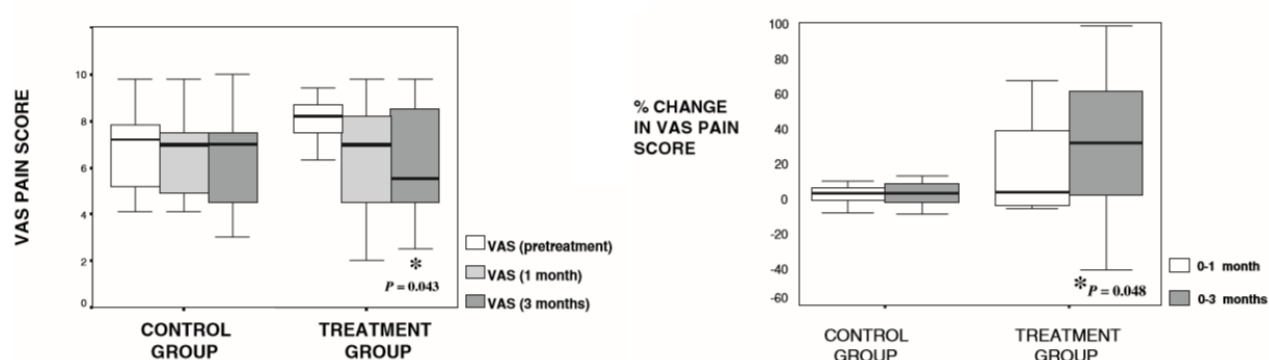


Figure 34: Evolution des EVAs: Chez le groupe contrôle et le groupe traité avant, à 1 et 3 mois de traitement. Quantification statistique des changements perçus par les patients au cours d'1 et 3 mois de traitement.

Dans une autre étude randomisée en double aveugle, Manicourt et al. [132] ont cherché à évaluer l'efficacité d'un traitement oral par alendronate (40mg en prise quotidienne) versus un placebo chez des patients présentant une AD post-traumatique des extrémités inférieures. Tous les patients inclus dans l'étude devaient remplir les critères diagnostiques basés sur le consensus publié par l'IASP, ainsi que les critères proposés par Harden et al., que nous avons vu précédemment. Pour l'étude aucun patient n'avait préalablement pris de traitement par BPs.

Après 8 semaines de période thérapeutique, que ce soit le placebo ou l'alendronate, une fenêtre thérapeutique de 4 semaines sans traitement a été initiée. Ensuite les patients qui le souhaitaient pouvaient recevoir pendant une autre période de 8 semaines une prise quotidienne d'alendronate à la posologie de 40mg **Fig. 35**. Lors de cette étude, les patients ont été encouragés à poursuivre leurs rééducations physiques.

Les patients inclus dans l'étude ont été suivis en consultation au bout de 4, 8 et 12 semaines, ceux qui ont accepté de poursuivre l'étude ont quant à eux été vus en consultation aux semaines 16, 20 et 24. Tous les patients ont été vus entre 9 et 11 heures du matin.

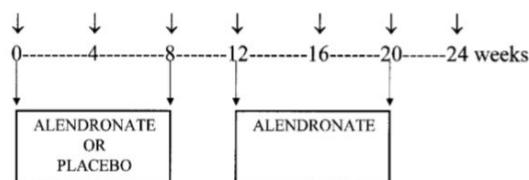


Figure 35: Protocole de traitement de l'étude de Manicourt et al.

A chaque consultation, les douleurs des patients étaient évaluées par l'EVA, les seuils de tolérance à la sensibilisation et à la pression ont été évalués avec un dolorimètre (des pressions d'1kg/seconde ont été appliquées perpendiculairement aux zones touchées par l'AD), les œdèmes ont été évalués par la mesure de la circonférence des articulations touchées, enfin les mouvements articulaires ont été mesurés à l'aide des valeurs angulaires réalisables par les patients. Toutes les valeurs ainsi obtenues ont été divisées par les valeurs obtenues sur le membre controlatéral utilisé comme témoin. L'AD peut également toucher de façon symétrique une articulation controlatérale, mais dans l'étude aucune preuve d'une éventuelle propagation de la maladie dans l'autre membre des patients n'a été relevée.

Deux groupes de 20 patients ont été ainsi composés, tout en essayant de conserver la même homogénéité **Tableau 2**. Dans les 2 groupes les ADs de la cheville et du pied étaient les plus fréquentes. Les patients ont reçu pendant l'étude un traitement par des AINS et 14 patients présentaient des antécédents de traitement par la calcitonine. Au début de l'étude, les groupes placebo et alendronate avaient des évaluations (douleur, score de tolérance à la pression, œdèmes,...) plus ou moins similaires **Fig. 36**.

Parameter	Alendronate group (n = 20)	Placebo group (n = 20)
Age, mean $\pm$ SD years	44.6 $\pm$ 12.3	45.2 $\pm$ 12.5
No. of men/women	11/9	8/12
Height, mean $\pm$ SD cm	169 $\pm$ 10	168 $\pm$ 11
Body mass index, mean $\pm$ SD kg/m ²	26 $\pm$ 6	27 $\pm$ 6
Disease duration, mean $\pm$ SD months	7 $\pm$ 2	8 $\pm$ 3
Disease site		
Knee	2	8
Foot and ankle	18	12
Inciting injury		
Sprain/strain	10	11
Postsurgery	4	3
Fracture	3	4
Contusion	3	2

Tableau 2: Caractéristiques des patients inclus dans l'étude de Manicourt et al. et comparaison entre les 2 groupes étudiés.

En ce qui concerne les douleurs, dans le groupe ayant reçu le placebo, une petite mais significative diminution de l'EVA moyenne fut constatée au bout de 12 semaines de traitement, mais pour le groupe recevant le traitement par alendronate, une réduction de la moyenne des EVAs était déjà perçue au bout de 4 semaines de traitement. Une nouvelle baisse significative de l'EVA a été relevée à 8 et a été maintenue à 12 semaines.

En comparaison au groupe placebo une diminution importante de la douleur fut importante pour les patients recevant de l'alendronate **Fig. 36**. La tolérance à la pression a été augmentée significativement pour le groupe de patients recevant l'alendronate au bout de 4 semaines. Même si on constate encore une amélioration à 8 et 12 semaines par rapport au groupe placebo **Fig. 36**., le score moyen de tolérance à la pression reste tout de même en dessous des valeurs normales comprises entre 0.9 et 1.1. Pour les mouvements articulaires, on peut observer également un score moyen qui s'améliore au bout de 4, 8 et 12 semaines **Fig. 36**. Cette évolution contraste bien avec le groupe placebo, chez qui aucune différence notable n'est relevée au début et seulement une légère amélioration à la fin du traitement. En ce qui concerne les œdèmes, des diminutions significatives sont relevées dans les 2 groupes **Fig. 36**.

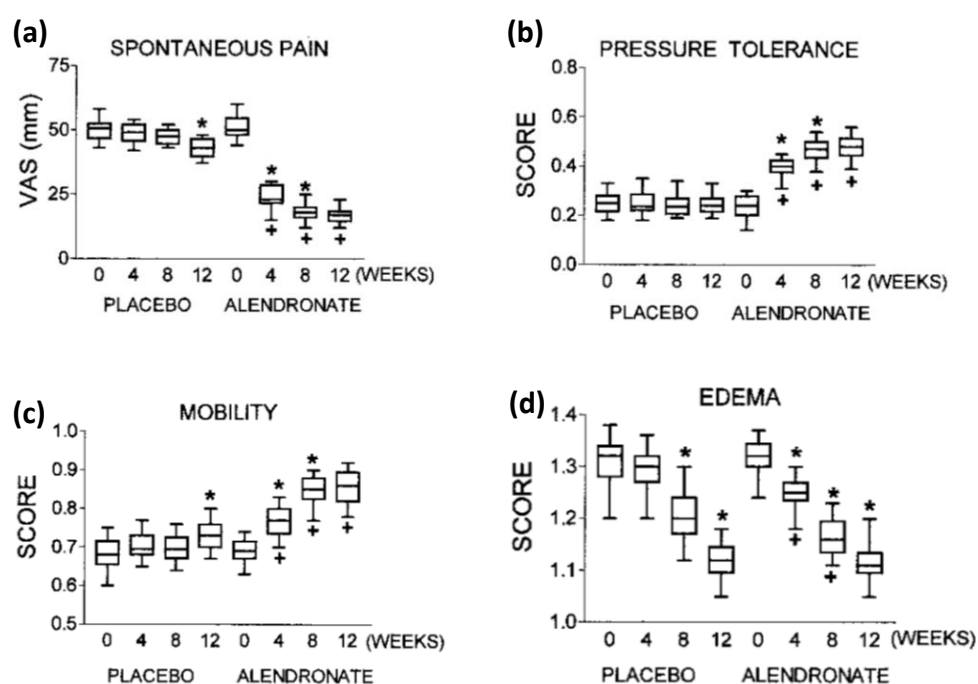


Figure 36: Résultats de l'étude de Manicourt et al.: Evolution des EVAs (a), des tolérances à la pression (b), des mobilités articulaires (c) et des œdèmes (d), entre les groupes placebo et alendronate, avant le traitement, au cours d'un, deux et trois mois de traitement.

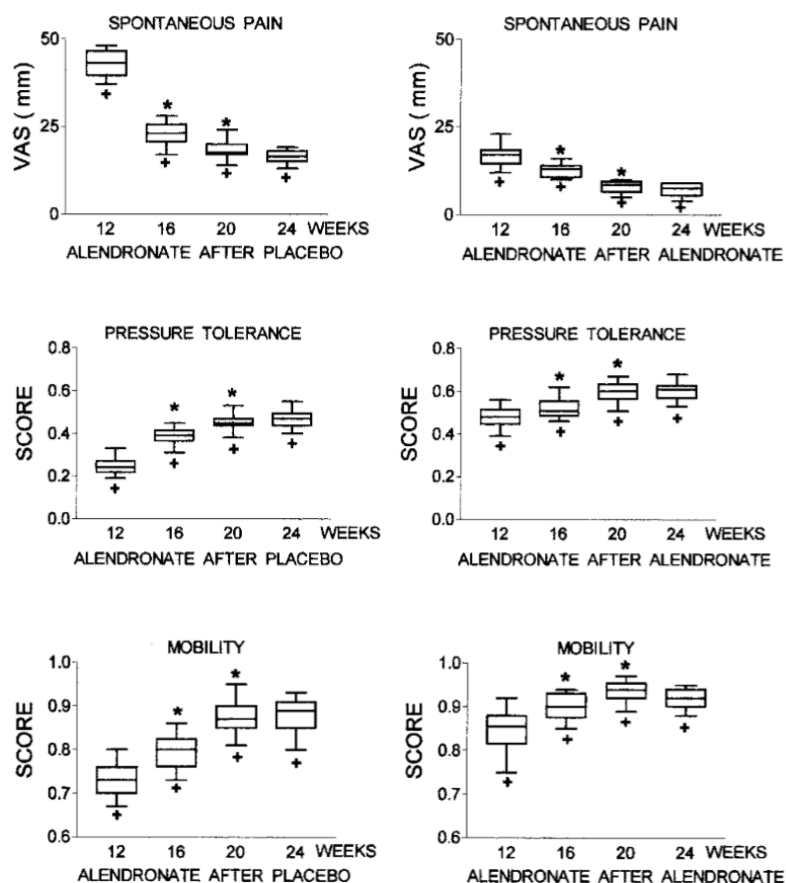


Figure 37: Résultats de l'étude de Manicourt et al.: Evolution des EVAs, des tolérances à la pression et des mobilités articulaires, chez les patients ayant acceptés de poursuivre l'étude après les 3 premiers mois de traitement.

Pour l'extension de l'étude, seulement 12 patients de chaque groupe ont accepté de poursuivre l'étude en prenant des doses d'alendronate quotidiennes pendant 8 semaines, suivie d'une fenêtre thérapeutique. Comme attendu, à la semaine 16, qui correspond à la 4^{ème} semaine de thérapie par alendronate, les patients ont présenté une amélioration spectaculaire de leurs EVAs moyennes, leurs seuils de tolérance à la pression et de leurs mobilités articulaires **Fig. 37**. Chez les patients qui avaient déjà pris de l'alendronate, la continuité d'administration de la molécule pendant 8 autres semaines a permis d'améliorer la clinique des patients sur les 3 points précédemment étudiés. Donc si on continue d'observer une amélioration chez les patients du groupe alendronate, cela suggérerait que les effets bénéfiques de cette molécule n'auraient pas atteint un plateau.

Dans une autre étude menée par Kubalek et al. [133], incluant 29 patients, les effets du pamidronate sur les ADs ont été étudiés. Le pamidronate fut administré par voie IV à la dose de 60mg sur une période de 3 jours consécutifs. Les effets du traitement furent contrôlés au 15^{ème} et au 45^{ème} jour après les perfusions. Le traitement était considéré comme efficace s'il y avait la disparition totale de la douleur. L'efficacité fonctionnelle était évaluée favorable si les patients pouvaient augmenter l'amplitude de leurs mouvements de 20° en comparaison à leurs amplitudes avant traitement.

Au 15^{ème} jour après le début du traitement, la disparition totale des douleurs était obtenue pour 17 patients donc pour 58.6% des patients, l'amélioration des amplitudes fonctionnelles était relevée chez 9 patients sur 20 (45%). Au 45^{ème} jour après le début de l'étude, la disparition totale des douleurs concernait 25 patients soit 86.2% et l'amélioration des amplitudes articulaires chez 14 patients sur 20 soit un pourcentage de 70% des patients. La disparition des douleurs s'est effectuée sur une moyenne de 19.96 jours sans disparité de sexe. L'amélioration des amplitudes articulaires s'est faite quant à elle dans un délai moyen plus long : 28.95 jours. Ce bénéfice a été plus rapidement atteint chez les sujets jeunes et chez des sujets avec une AD post-traumatique. Aucune corrélation ne fut retrouvée entre l'âge et la disparition des douleurs. Dans cette étude la localisation du SDRC et le gain fonctionnel ou l'amélioration des douleurs ne semblent pas présenter de corrélation également.

Enfin, des améliorations après un traitement par un autre BP (néridronate) [134] ont été décrites avec une amélioration significative de l'EVA douleur en fonction du temps. Il est intéressant de relever que le groupe placebo diminue également les quantifications douloureuses avec le temps, mais à 20 jours, la différence entre les 2 groupes augmente jusqu'à atteindre des seuils de douleur très différents en faveur du traitement par néridronate **Fig. 38**. Démontrant ici encore une efficacité des BPs sur la pathologie.

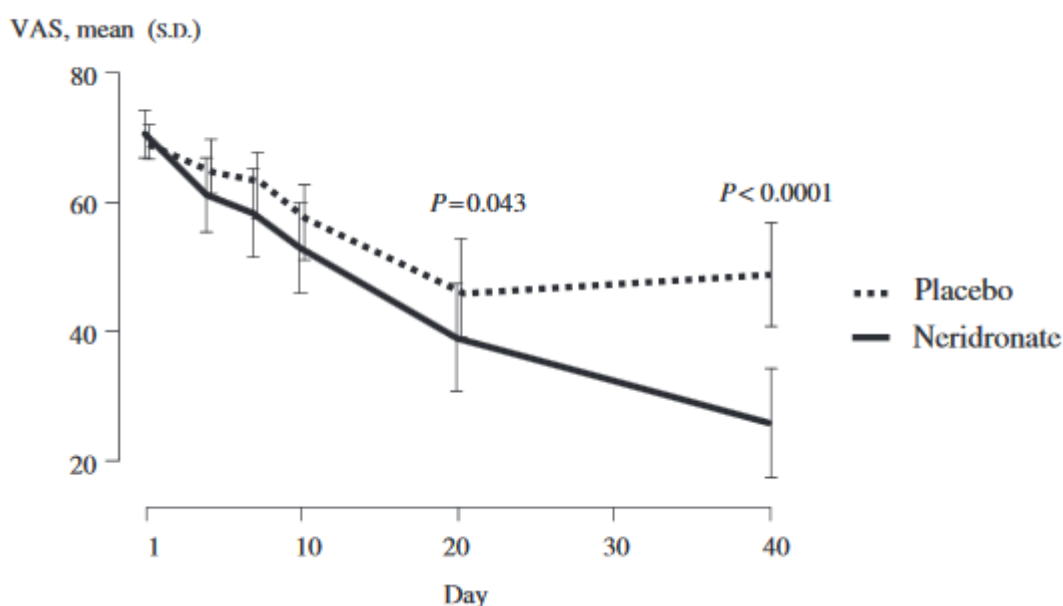


Figure 38: Evolution des EVAs (100 points) chez les patients traités par neridronate et chez le groupe placebo.

Des réductions significatives de l'EVA douleur ont été observées dans d'autres études de la littérature [135]. Suite à notre étude présentant une efficacité significative du pamidronate et aux relevés de la littérature nous constatons un effet très positif des BPs sur la symptomatologie douloureuse des patients atteints d'AD. La qualité de vie fut ainsi améliorée suite au traitement **Tableau 3**. En ce qui concerne les protocoles thérapeutiques et les doses administrées, aucun consensus ne semble se détacher, tous conduisant à des améliorations cliniques.

Auteurs	Nombre de patients	Population étudiée	Age moyen	Protocoles thérapeutiques	Résultats
Robinson et al. (2004) [131]	27	9 Hommes 18 Femmes	45 ans	Pamidronate de sodium : 1 perfusion de 60mg	Diminution non significative de la douleur à 1 mois Diminution significative de la douleur à 3 mois
Manicourt et al. (2004) [132]	40	19 Hommes 21 Femmes	44.9 ans	Alendronate : 1 dose de 40mg journalière pendant 8 semaines	Diminution significative de la douleur, la résistance à la pression, de l'œdème et de la mobilité articulaire à 4 semaines.
Varena et al. (2013) [134]	82	29 Hommes 53 Femmes	57.6 ans	Neridronate : 4 perfusions de 100mg sur 10 jours	Diminution significative de l'EVA douleur à 20 jours
Maillefert et al. (1995) [135]	11	3 Hommes 8 Femmes	51 ans	Pamidronate : 1 perfusion de 30mg par jour pendant 3 jours	Diminution significative de l'EVA douleur à 1 et 3 mois de traitement
Kubalek et al. (2001) [133]	29	10 Hommes 19 Femmes	53 ans	Pamidronate : 1 perfusion de 60mg par jour sur 3 jours consécutifs	Disparition des douleurs pour 86.2% et améliorations fonctionnelles pour 70% des patients à 45 jours après le début du traitement
Notre étude (2016)	43	5 Hommes 38 Femmes	55 ans	Pamidronate de sodium : - 1 perfusion de 90mg - 1 Perfusion par mois de 90mg sur 3 mois - 1 Perfusion de 60mg par jour sur 3 jours - Perfusions itératives	Amélioration significative de la pathologie après les traitements

Tableau 3: Traitements des ADs et efficacité dans la littérature, une différence est considérée comme significative pour une valeur de $P < 0.05$.

5.6.3. BP chez les patients algodystrophiques en fonction de la DMO

Pour les patients possédant une DMO normale ou étant ostéopénique, la réponse au traitement fut supérieure à celle des patients ostéoporotiques sans être statistiquement significative. Mais seulement 15 patients ont pu bénéficier d'une mesure de la DMO et cet effectif apparaît trop faible pour mettre en évidence un éventuel effet péjoratif de l'ostéoporose sur la réponse au traitement par BP.

5.6.4. Limite de l'étude

Notre étude contient quelques faiblesses. La principale est l'absence de groupe témoin, recevant l'administration d'un placebo en regard des patients recevant le traitement. Les ADs sont des pathologies peu étendues dans la population. Les cohortes de patients sont très restreintes et notre étude, observationnelle et rétrospective, ne déroge pas à cette contrainte.

Dans l'analyse de réponse au traitement nous devons rester critiques dans la mesure où cette pathologie a une évolution naturellement bonne, et qu'on ne peut exclure un effet placebo du BP reçu en intraveineux lors d'une hospitalisation en hôpital de jour. Il est estimé que cet effet serait effectif pour 35% des cas dans une cohorte de patients. On peut trouver l'origine de cet effet dans une possible implication des opioïdes endogènes du corps humain, l'implication des structures centrales (tronc cérébral ou cortex orbitofrontal), ou encore sur des facteurs psychologiques et cognitifs [136].

Bien que notre étude penche en faveur de l'utilisation des BPs dans les ADs, avec des résultats significatifs dans la gestion des douleurs dues à la pathologie, il reste indispensable de conforter nos observations par une étude prospective avec randomisation.

Le principal problème reste surtout le manque de standardisation, à la fois dans le diagnostic mais aussi avec les protocoles thérapeutiques dans le traitement du SDRC. C'est pourquoi il sera important lors de l'étude prospective de définir clairement les termes de l'étude. Les critères diagnostiques de Budapest présentent une bonne spécificité, les patients devront donc objectiver ces critères pour entrer dans l'étude, avec bien entendu des examens d'imagerie à l'appui pour écarter d'autres pathologies, et minimiser les biais de

recrutement. En ce qui concerne les traitements proposés, il sera conseillé d'utiliser un BP de seconde génération, comme le pamidronate par exemple, à la dose unique de 90mg, en effet nous ne retrouvons pas de préférence de dose ou de protocole dans notre étude. Ce traitement pourra être accompagné d'un traitement physique tout en limitant les autres traitements médicamenteux pour tester le plus fidèlement possible les BPs. Enfin le traitement devra être initié le plus précocement possible pour limiter le caractère spontanément évolutif de la maladie.

L'étude nécessitera sa réalisation en double aveugle avec un groupe témoin, pour ici encore, minimiser les biais dus aux praticiens mais également aux patients.

Conclusion

Les ADs restent de nos jours des pathologies extrêmement complexes à décrire avec une physiopathologie propre. Bien que l'on soupçonne une implication du système nociceptif avec une sensibilisation à la fois périphérique et centrale, une perturbation du système nerveux végétatif avec action d'une réponse sympathique semble être à l'origine de la pathologie, déclenchant ainsi la symptomatologie Du SDRC.

L'utilisation des BPs et plus précisément ceux de deuxième génération semble alors présenter un intérêt certain dans la prise en charge de la pathologie. Leur mécanisme d'action dans cette maladie demeure toujours de l'ordre de la théorie, mais une éventuelle action sur la voie du mévalonate et sur la prénylation des protéines par ces molécules, semble être une hypothèse d'action prometteuse.

L'AD se caractérise à la fois par sa complexité mais également par sa diversité. Celle-ci semble toucher tous types d'individus mais avec une préférence pour les femmes d'âge moyen et peut survenir à la suite d'un traumatisme comme une fracture, une entorse ou encore une opération mais également sans réelle cause apparente. Bien que son caractère soit spontanément évolutif, des séquelles de phase froide peuvent perdurer chez les patients, entraînant alors de nombreuses complications.

Dans notre étude et comparativement à la littérature, nous pouvons statuer sur un bénéfice certain des molécules de BP dans les ADs. Notre arsenal thérapeutique se trouve être globalement démunie dans la prise en charge de ces pathologies, c'est pourquoi l'utilisation de ces médicaments constitue un bénéfice important dans la prise en charge des patients. Il reste bien entendu de nombreuses recherches à effectuer pour statuer et se positionner fermement sur l'utilisation des BPs, leurs rôles et leurs bénéfices dans les ADs.

Références

- [1] A. Paré, Les oeuvres d'Ambroise Paré, Lyon: Jean Gregoire, 1664.
- [2] A. Denmark, «An example of Symptoms resembling Tic Douloureux, produced by a wound in the radial nerve,» *The medical and physical journal*, vol. 31, p. 499, 1814.
- [3] S. W. Mitchell, G. R. Morehouse et W. W. Keen, Gunshot wounds and other injuries of nerves, Philadelphie: J.B. Lippincott & Co., 1864.
- [4] S. W. Mitchell, Injuries of nerves and their consequences, Philadelphie: J.B. Lippincott & Co., 1872.
- [5] G. Iolascon, A. de Sire, A. Moretti et al., «Complex regional pain syndrome (CRPS) type I: historical perspective and critical issues,» *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*, vol. 12, pp. 4-10, 2015.
- [6] R. Leriche, «De la causalgie envisagée comme une névrite du sympathique et de son traitement par la dénudation et l'excision des plexus nerveux péri-artériels,» *La presse médicale*, vol. 23, pp. 178-180, 1916.
- [7] P. Sandroni, L. M. Benrud-Larson et R. L. McClelland, «Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted country, a population-based study,» *Pain*, vol. 103, pp. 199-207, 2003.
- [8] M. de Mos, A. G. de Bruijn, F. J. Huygen et al., «The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study,» *Pain*, vol. 129, pp. 12-20, 2007.
- [9] Y. S. Choi, M. G. Lee, H. M. Lee et al., «Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 150 Korean patients,» *Journal of Korean Medical Science*, vol. 23, pp. 772-775, 2008.
- [10] P. H. Veldman, H. M. Reynen, I. E. Arntz et al., «Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients,» *Lancet*, vol. 342, pp. 1012-1016, 1993.

- [11] F. Birklein, «Complex regional pain syndrome,» *Journal of Neurology*, vol. 252, pp. 131-138, 2005.
- [12] E. K. Krumova, J. Frettlöh, S. Klauenberg et al., «Long-term skin temperature measurements - a practical diagnostic tool in complex regional pain syndrome,» *Pain*, vol. 140, pp. 8-22, 2008.
- [13] R. J. Schwartzman, K. L. Erwin et G. M. Alexander, «The natural history of complex regional pain syndrome,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 25, pp. 273-280, 2009.
- [14] J. J. van Hilten, «Movement disorders in complex regional pain syndrome,» *Pain Medicine*, vol. 11, pp. 1274-1277, 2010.
- [15] M. A. van Rijn, J. Marinus, H. Putter et al., «Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome,» *Pain*, vol. 130, pp. 287-293, 2007.
- [16] J. Gierthmühlen, A. Binder et R. Baron, «Mechanism-based treatment in complex regional pain syndromes,» *Nature Reviews Neurology*, vol. 10, pp. 518-528, 2014.
- [17] R. N. Harden et S. P. Bruehl, «Diagnosis of complex regional pain syndrome: signs, symptoms, and new empirically derived diagnostic criteria,» *Clinical Journal of Pain*, vol. 22, pp. 415-419, 2006.
- [18] H. Merskey, N. Bogduk et R. G. Addison, *Classification of chronic pain, descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms, second edition*, Seattle: IASP Press, 1994.
- [19] M. F. Reinders, J. H. Geertzen et P. U. Dijkstra, «Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 18, pp. 207-215, 2002.
- [20] R. N. Harden, S. Bruehl, B. S. Galer et al., «Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive?,» *Pain*, vol. 83, pp. 211-219, 1999.

- [21] S. Bruehl, R. N. Harden, B. S. Galer et al., «External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. International Association for the Study of Pain,» *Pain*, vol. 81, pp. 147-154, 1999.
- [22] C. Spicher, J. P. Estebe, E. Létourneau et al., «Critères diagnostiques du syndrome douloureux régional complexe (SDRC),» *Douleur et analgésie*, vol. 27, pp. 62-64, 2014.
- [23] R. N. Harden, S. Bruehl, R. S. Perez et al., «Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome.,» *Pain*, vol. 150, pp. 268-274, 2010.
- [24] B. S. Galer, S. Bruehl et R. N. Harden, «IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. International Association for the Study of Pain,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 14, pp. 48-54, 1998.
- [25] P. Lafforgue, «Les algodystrophies: aspects cliniques et diagnostiques,» *La lettre du rhumatologue*, vol. 262, pp. 29-36, 2000.
- [26] M. Schürmann, J. Zaspel, P. Löhr et al., «Imaging in early posttraumatic complex regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 23, pp. 449-457, 2007.
- [27] H. K. Watson et L. Carlson, «Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active "stress loading" program,» *The Journal of Hand Surgery*, vol. 12, pp. 779-785, 1987.
- [28] L. Rome, «The place of occupational therapy in rehabilitation strategies of complex regional pain syndrome: Comparative study of 60 cases,» *Hand Surgery and Rehabilitation*, vol. 35, pp. 355-362, 2016.
- [29] E. Dodane, L. Christophe, Y. Rossetti et al., «Altération des référentiels spatiaux dans le SDRC: nouveaux concepts et perspectives thérapeutiques,» *Kinésithérapie scientifique*, vol. 552, pp. 11-16, 2014.

- [30] R. H. Rho, R. P. Brewer, T. J. Lamer et al., «Complex regional pain syndrome,» *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 77, pp. 174-180, 2002.
- [31] D. Celik et M. Demirhan, «Physical therapy and rehabilitation of complex regional pain syndrome in shoulder prosthesis,» *The Korean Journal of Pain*, vol. 23, pp. 258-261, 2010.
- [32] R. N. Harden, M. Swan, A. King et al., «Treatment of complex regional pain syndrome: functional restoration,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 22, pp. 420-424, 2006.
- [33] P. Codine, I. Laffont et J. Froger, *Imagerie mentale thérapie en miroir: applications en rééducation*, Montpellier: Sauramps médical, 2012.
- [34] G. L. Moseley, «Graded motor imagery for pathologic pain: a randomized controlled trial,» *Neurology*, vol. 67, pp. 2129-2134, 2006.
- [35] R. N. Harden, A. L. Oaklander, A. W. Burton et al., «Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition,» *Pain Medicine*, vol. 14, pp. 180-229, 2013.
- [36] K. Christensen, E. M. Jensen et I. Noer, «The reflex dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids,» *Acta Chirurgica Scandinavica*, vol. 148, pp. 653-655, 1982.
- [37] D. F. Braus, J. K. Krauss et J. Strobel, «The shoulder-hand syndrome after stroke: a prospective clinical trial,» *Annals of Neurology*, vol. 36, pp. 728-733, 1994.
- [38] J. Kalita, A. Vajpayee et U. K. Misra, «Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial,» *QJM*, vol. 99, pp. 89-95, 2006.
- [39] A. K. Tan, I. Duman, M. A. Taskaynatan et al., «The effect of gabapentin in earlier stage of reflex sympathetic dystrophy,» *Clinical Rheumatology*, vol. 26, pp. 561-565, 2007.
- [40] A. C. van de Vusse, A. H. Kessels, W. E. Weber et al., «Randomised controlled trial of

- gabapentin in Complex regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379],» *BMC Neurology*, vol. 29, pp. 4-13, 2004.
- [41] H. Harke, P. Gretenkort, H. U. Ladleif et al., «The response of neuropathic pain and pain in complex regional pain syndrome I to carbamazepine and sustained-release morphine in patients pretreated with spinal cord stimulation: a double-blinded randomized study,» *Anesthesia & Analgesia*, vol. 92, pp. 488-495, 2001.
- [42] V. S. Pereira et V. A. Hiroaki-Sato, «A brief history of antidepressant drug development: from tricyclics to beyond ketamine,» *Acta Neuropsychiatrica*, vol. 1, pp. 1-16, 2018.
- [43] E. P. Baltenberger, W. M. Buterbaugh, B. Shane Martin et al., «Review of antidepressants in the treatment of neuropathic pain,» *Mental Health Clinician*, vol. 5, pp. 123-133, 2015.
- [44] Y. Sudoh, E. E. Cahoon, P. Gerner et al., «Tricyclic antidepressants as long-acting local anesthetics,» *Pain*, vol. 103, pp. 49-55, 2003.
- [45] S. H. Sindrup, F. W. Bach, C. Madsen et al., «Venlafaxine versus imipramine in painful polyneuropathy: a randomized, controlled trial,» *Neurology*, vol. 60, pp. 1284-1289, 2003.
- [46] J. C. Stevenson et I. M. Evans, «Pharmacology and therapeutic use of Calcitonin,» *Drugs*, vol. 21, pp. 257-272, 1981.
- [47] Y. Landry et J. P. Gies, *Pharmacologie - 3e édition: Des cibles à la thérapeutique*, DUNOD, 2014.
- [48] D. R. Bickerstaff et J. A. Kanis, «The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy,» *British Journal of Rheumatology*, vol. 30, pp. 291-294, 1991.
- [49] C. Gobelet, M. Waldburger et J. L. Meier, «The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy,» *Pain*, vol. 48, pp. 171-175, 1992.
- [50] F. Sahin, F. Yilmaz, N. Kotevoglou et al., «Efficacy of salmon calcitonin in complex

- regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy,» *Clinical Rheumatology*, vol. 25, pp. 143-148, 2006.
- [51] J. Zhao, Y. Wang et D. Wang, «The effect of Ketamine infusion in the treatment of complex regional pain syndrome: a systemic review and Meta-analysis,» *Current Pain and Headache Reports*, vol. 22, p. 12, 2018.
- [52] D. Q. Tran, S. Duong, P. Bertini et al., «Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence,» *Canadian Journal of Anesthesia*, vol. 57, pp. 149-166, 2010.
- [53] C. Asher et T. Furnish, «Lenalidomide and thalidomide in the treatment of chronic pain,» *Expert Opinion on Drug Safety*, vol. 12, pp. 367-374, 2013.
- [54] S. Kharkar, P. Ambady, Y. Venkatesh et al., «Intramuscular botulinum toxin in complex regional pain syndrome: case series and literature review,» *Pain Physician*, vol. 14, pp. 419-424, 2011.
- [55] C. Perruchoud, E. Albrecht et V. Moret, Manuel pratique d'algologie: Prise en charge de la douleur chronique, Elsevier Health Sciences, 2017.
- [56] D. Le Bars et J. C. Willer, «Physiologie de la douleur,» *EMC Anesthésie-Réanimation*, vol. 1, pp. 227-266, 2004.
- [57] F. Guirimand, «Physiologie de la douleur: données récentes,» *Néphrologie*, vol. 24, pp. 401-407, 2003.
- [58] P. Beaulieu, Pharmacologie de la douleur, Montréal: La Presse de l'Université de Montréal, 2005.
- [59] J. K. Cheng et R. R. Ji, «Intracellular signaling in primary sensory neurons and persistent pain,» *Neurochemical Research*, vol. 33, pp. 1970-1978, 2008.
- [60] D. Le Bars et F. Adam, «Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur aiguë inflammatoire,» *Annales Francaises d'Anesthésie et de Réanimation*, vol. 21, pp. 315-335, 2002.

- [61] A. Dray, «Inflammatory mediators of pain,» *British Journal of Anesthesia*, vol. 75, pp. 125-131, 1995.
- [62] G. Bhawe et R. W. Gereau, «Posttranslational mechanisms of peripheral sensitization,» *Developmental Neurobiology*, vol. 61, pp. 88-106, 2004.
- [63] A. Kawabata, «Prostaglandin E2 and pain -- an update,» *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, vol. 34, pp. 1170-1173, 2011.
- [64] V. Kumar et B. A. Mahal, «NGF - the TrkA to successful pain treatment,» *Journal of Pain Research*, vol. 2012:5, pp. 279-287, 2012.
- [65] J. K. Bonnington et P. A. McNaughton, «Signalling pathways involved in the sensitisation of mouse nociceptive neurones by nerve growth factor,» *The Journal of Physiology*, vol. 551, pp. 433-446, 2003.
- [66] S. Pezet, «Neurotrophines et douleur,» *Biologie Aujourd'hui*, vol. 208, pp. 21-29, 2014.
- [67] C. J. Woolf, «Central sensitization: Implications for the diagnosis and treatment of pain,» *Pain*, vol. 152, pp. S2-S15, 2011.
- [68] A. Latremoliere et C. J. Woolf, «Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity,» *Journal of pain*, vol. 10, pp. 895-926, 2009.
- [69] R. Fagard, C. Benes, G. Allée et al., «Protéine-tyrosine kinases de la famille Src dans le système nerveux central,» *Médecine/Sciences*, vol. 13, pp. 1106-1112, 1997.
- [70] B. S. Chen et K. W. Roche, «Regulation of NMDA receptors by phosphorylation,» *Neuropharmacology*, vol. 53, pp. 362-368, 2007.
- [71] W. Jänig, R. Schaumann et W. Vogt, *SDRC Syndrome douloureux régional complexe*, SUVA, 2013.
- [72] R. Baron et S. N. Raja, «Role of adrenergic transmitters and receptors in nerve and tissue injury related pain,» *Mechanisms and Mediators of Neuropathic Pain*, pp. 153-

174, 2002.

- [73] W. Jänig et R. Baron, «Complex regional pain syndrome: mystery explained?,» *The Lancet Neurology*, vol. 2, pp. 687-697, 2003.
- [74] C. Maihöfner, H. O. Handwerker, B. Neundörfer et al., «Patterns of cortical reorganization in complex regional pain syndrome,» *Neurology*, vol. 23, pp. 1707-1715, 2003.
- [75] C. Maihöfner, H. O. Handwerker, B. Neundörfer et al., «Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome,» *Neurology*, vol. 63, pp. 693-701, 2004.
- [76] J. Marinus, G. L. Moseley, F. Birklein et al., «Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome,» *Neurology*, vol. 63, pp. 693-701, 2004.
- [77] P. Y. Geha, M. N. Baliki, R. N. Harden et al., «The brain in chronic CRPS pain: abnormal gray-white matter interactions in emotional and autonomic regions,» *Neuron*, vol. 60, pp. 570-581, 2008.
- [78] S. Bruehl, «An update on the pathophysiology of complex regional pain syndrome,» *Anesthesiology*, vol. 113, pp. 713-725, 2010.
- [79] H. Fleisch, «Development of bisphosphonates,» *Breast Cancer Research*, vol. 4, pp. 30-34, 2002.
- [80] S. Cakarar, F. Selvi et C. Keskin, «Bisphosphonates and Bone,» chez *Orthopedic Surgery*, INTECH, 2012, p. Chapitre 8.
- [81] R. G. Russel, «Bisphosphonates: mode of action and pharmacology,» *Pediatrics*, vol. 119, pp. 150-162, 2007.
- [82] M. D. Francis et D. J. Valent, «Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases,» *Journal of Musculoskeletal and Neuronal Interactions*, vol. 7, pp. 2-8, 2007.

- [83] M. J. Rogers, S. Gordon, H. L. Benford et al., «Cellular and molecular mechanisms of action of bisphosphonates,» *Cancer*, vol. 88, pp. 2961-2978, 2000.
- [84] M. T. Drake, «Bisphosphonates: Mechanism of action and role in clinical practice,» *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 83, pp. 1032-1045, 2008.
- [85] R. G. Russell, «Bisphosphonates. From bench to bedside,» *The New York Academy of Sciences*, vol. 1068, pp. 367-401, 2006.
- [86] D. E. Hughes, B. R. MacDonald, R. G. Russell et al., «Inhibition of osteoclast-like cell formation by bisphosphonates in long-term cultures of human bone marrow,» *Journal of Clinical Investigation*, vol. 83, pp. 1930-1935, 1989.
- [87] P. M. Boonekamp, L. J. van der Wee-Pals, C. W. Thesing et al., «Two modes of action of bisphosphonates on osteoclastic resorption of mineralized matrix,» *Bone and Mineral*, vol. 1, pp. 27-39, 1986.
- [88] C. W. Löwik, G. van der Pluijm, L. J. van der Wee-Pals et al., «Migration and phenotypic transformation of osteoclast precursors into mature osteoclasts: the effect of a bisphosphonate,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 3, pp. 185-192, 1988.
- [89] Y. Azuma, H. Sato, Y. Oue et al., «Alendronate distributed on bone surfaces inhibits osteoclastic bone resorption in vitro and in experimental hypercalcemia models,» *Bone*, vol. 16, pp. 235-245, 1995.
- [90] M. Sato et W. Grasser, «Effects of bisphosphonates on isolated rat osteoclasts as examined by reflected light microscopy,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 5, pp. 31-40, 1990.
- [91] M. Nishikawa, T. Akatsu, Y. Katayama et al., «Bisphosphonates act on osteoblastic cells and inhibit osteoclast formation in mouse marrow cultures,» *Bone*, vol. 18, pp. 9-14, 1996.
- [92] M. Ito, M. Chokki, Y. Ogino et al., «Comparison of cytotoxic effects of bisphosphonates

- in vitro and in vivo,» *Calcified Tissue International*, vol. 63, pp. 143-147, 1998.
- [93] V. Breuil, F. Cosman, L. Stein et al., «Human osteoclast formation and activity in vitro: effects of alendronate,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 13, pp. 1721-1729, 1998.
- [94] D. E. Hughes, K. R. Wright, H. L. Uy et al., «Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 10, pp. 1478-1487, 1995.
- [95] K. S. Selander, J. Mönkkönen, E. K. Karhukorpi et al., «Characteristics of clodronate-induced apoptosis in osteoclasts and macrophages,» *Molecular Pharmacology*, vol. 50, pp. 1127-1138, 1996.
- [96] M. J. Rogers, J. F. Apperley, C. M. Shipman et al., «Bisphosphonates induce apoptosis in human myeloma cell lines: a novel anti-tumour activity,» *British Journal of Haematology*, vol. 98, pp. 665-672, 1997.
- [97] A. Carano, S. L. Teitelbaum, J. D. Konsek et al., «Bisphosphonates directly inhibit the bone resorption activity of isolated avian osteoclasts in vitro,» *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 85, pp. 456-461, 1990.
- [98] W. Grasser, N. Endo, M. Sato et al., «Bisphosphonate action. Alendronate localization in rat bone and effects on osteoclast ultrastructure,» *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 88, pp. 2095-2105, 1991.
- [99] N. Takahashi, T. Sasaki, H. Murakami et al., «A possible mechanism of the specific action of bisphosphonates on osteoclasts: tiludronate preferentially affects polarized osteoclasts having ruffled borders,» *Bone*, vol. 17, pp. 137-144, 1995.
- [100] A. Schmidt, S. J. Rutledge, N. Endo et al., «Protein-tyrosine phosphatase activity regulates osteoclast formation and function: inhibition by alendronate,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 93, pp. 3068-3073, 1996.

- [101] H. Murakami, N. Takahashi, S. Tanaka et al., «Tiludronate inhibits protein tyrosine phosphatase activity in osteoclasts,» *Bone*, vol. 20, pp. 399-404, 1997.
- [102] M. J. Rogers, X. Xiong, R. J. Brown et al., «Structure-activity relationships of new heterocycle-containing bisphosphonates as inhibitors of bone resorption and as inhibitors of growth of *Dictyostelium discoideum* amoebae,» *Molecular Pharmacology*, vol. 47, pp. 398-402, 1995.
- [103] M. J. Rogers, R. G. Russell, G. M. Blackburn et al., «Metabolism of halogenated bisphosphonates by the cellular slime mould *Dictyostelium discoideum*,» *Biochemical and Biophysical Research Communications*, vol. 189, pp. 414-423, 1992.
- [104] J. C. Frith, J. Mönkkönen, S. Auriola et al., «The molecular mechanism of action of the antiresorptive and antiinflammatory drug clodronate: evidence for the formation in vivo of a metabolite that inhibits bone resorption and causes osteoclast and macrophage apoptosis,» *Arthritis and Rheumatism*, vol. 44, pp. 2201-2210, 2001.
- [105] M. J. Rogers, J. C. Crockett, F. P. Coxon et al., «Biochemical and molecular mechanisms of action of bisphosphonates,» *Bone*, vol. 49, pp. 34-41, 2011.
- [106] M. Thurnher, O. Nussbaumer et G. Gruenbacher, «Novel aspects of mevalonate pathway inhibitors as antitumor agents,» *Clinical Cancer Research*, vol. 18, pp. 3524-3531, 2012.
- [107] J. F. Pouliot et R. Béliveau, «Modifications post-traductionnelles des protéines par les lipides,» *Médecine/Sciences*, vol. 10, pp. 65-73, 1994.
- [108] L. Gong, R. B. Altman et T. E. Klein, «Bisphosphonates pathway,» *Pharmacogenetics and Genomics*, vol. 21, pp. 50-53, 2011.
- [109] «RCSB PROTEIN DATA BANK,» [En ligne]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb/ngl/ngl.do?pdbid=2F7M&bionumber=1>. [Accès le 15 Octobre 2017].

- [110] «RCSB PROTEIN DATA BANK,» [En ligne]. Available: <http://www.rcsb.org/pdb/ngl/ngl.do?pdbid=2F92&bionumber=1>. [Accès le 15 Octobre 2017].
- [111] K. L. Kavanagh, K. Guo, J. E. Dunford et al., «The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs,» *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, vol. 103, pp. 7829-7834, 2006.
- [112] C. Itzstein, F. P. Coxon et M. J. Rogers, «The regulation of osteoclast function and bone resorption by small GTPases,» *Small GTPases*, vol. 2, pp. 117-130, 2011.
- [113] G. Tramu et I. Kramer, «Introduction à la signalisation cellulaire (Biologie cellulaire),» Université de Bordeaux, Janvier 2013. [En ligne]. Available: http://ressources.unisciel.fr/biocell/chap11/co/module_Chap11_24.html.. [Accès le 20 Octobre 2017].
- [114] A. V. Smrcka, «G protein Beta-Gamma subunits: central mediators of G protein-coupled receptor signaling,» *Cellular and Molecular Life Sciences*, vol. 65, pp. 2191-2214, 2008.
- [115] R. R. Ji, R. W. Gereau, M. Malcangio et al., «MAP kinase and pain,» *Brain Research Reviews*, vol. 60, pp. 135-148, 2009.
- [116] K. A. Kennel et M. T. Drake, «Adverse effects of bisphosphonates: implications for osteoporosis management,» *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 84, pp. 632-637, 2009.
- [117] S. Greenspan, R. Tonino, M. Smith et al., «Tolerability of once-weekly alendronate in patients with osteoporosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,» *Mayo Clinic Proceedings*, vol. 77, pp. 1044-1052, 2002.
- [118] S. T. Harris, N. B. Watts, H. K. Genant et al., «Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral efficacy with risedronate therapy (VERT) study group,» *JAMA*, vol. 282, pp. 1344-1352, 1999.

- [119] C. H. Chesnut, A. Skag, C. Christiansen et al., «Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis,» *Journal of Bone and Mineral Research*, vol. 19, pp. 1241-1249, 2004.
- [120] D. M. Black, P. D. Delmas, R. Eastell et al., «Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 356, pp. 1809-1822, 2007.
- [121] P. D. Delmas, S. Adami, C. Strugala et al., «Intravenous ibandronate injections in postmenopausal women with osteoporosis: one-year results from the dosing intravenous administration study,» *Arthritis and Rheumatism*, vol. 54, pp. 1838-1846, 2006.
- [122] G. Dicuonzo, B. Vincenzi, D. Santini et al., «Fever after zoledronic acid administration due to increase in TNF-alpha and IL-6,» *Journal of Interferon & Cytokine Research*, vol. 23, pp. 649-654, 2003.
- [123] A. Khan, «Bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaw,» *Canadian Family Physician*, vol. 54, pp. 1019-1021, 2008.
- [124] A. Sharma, A. J. Einstein, A. Vallakati et al., «Risk of atrial fibrillation with use of oral and intravenous bisphosphonates,» *The American Journal of Cardiology*, vol. 113, pp. 1815-1821, 2014.
- [125] Y. Saita, M. Ishijima, K. Kaneko et al., «Atypical femoral fractures and bisphosphonate use: current evidence and clinical implications,» *Therapeutic Advances in Chronic disease*, vol. 6, pp. 185-193, 2015.
- [126] J. H. Lin, «Bisphosphonates: A review of their pharmacokinetic properties,» *Bone*, vol. 18, pp. 75-85, 1996.
- [127] S. Faure, «Médicaments de l'ostéoporose,» *Actualités Pharmaceutiques*, vol. 53, pp. 53-56, 2014.

- [128] A. Beerthuizen, D. L. Stronks, A. Van't Spijker et al., «Demographic and medical parameters in the development of complex regional pain syndrome type 1 (CRPS1): prospective study on 596 patients with a fracture,» *Pain*, vol. 153, pp. 1187-1192, 2012.
- [129] M. de Mos, F. J. Huygen, M. van der Hoeven-Borgman et al., «Outcome of the complex regional pain syndrome,» *The Clinical Journal of Pain*, vol. 25, pp. 590-597, 2009.
- [130] G. Allen, B. S. Galer et L. Schwartz, «Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients,» *Pain*, vol. 80, pp. 539-544, 1999.
- [131] J. N. Robinson, J. Sandom et P. T. Chapman, «Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I,» *Pain Medicine*, vol. 5, pp. 276-280, 2004.
- [132] D. H. Manicourt, J. P. Brasseur, Y. Boutsen et al., «Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity,» *Arthritis and Rheumatism*, vol. 50, pp. 3690-3697, 2004.
- [133] I. Kubalek, O. Fain, J. Paries et al., «Treatment of reflex sympathetic dystrophy with pamidronate: 29 cases,» *Rheumatology*, vol. 40, pp. 1394-1397, 2001.
- [134] M. Varenna, S. Adami, M. Rossini et al., «Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,» *Rheumatology*, vol. 52, pp. 534-542, 2013.
- [135] J. F. Maillefert, C. Chatard, S. Owen et al., «Treatment of refractory reflex sympathetic dystrophy with pamidronate,» *Annals of the rheumatic diseases*, vol. 54, p. 687, 1995.
- [136] C. Guy-Coichard et F. Boureau, «Understand placebo effect to better treat pain,» *La Revue de Medecine Interne*, vol. 26, pp. 226-232, 2005.

Annexes

Annexe 1 : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé : Mise au point sur les médicaments contenant des calcitonines.



Mise au point sur les médicaments contenant des calcitonines

Introduction

La calcitonine est utilisée dans la pratique clinique depuis plus de 20 ans. Les indications approuvées pour les spécialités contenant de la calcitonine dans les Etats membres de l'Union européenne ont varié d'un état à l'autre. Elles incluaient notamment :

- la prévention et le traitement de l'ostéoporose de différentes étiologies,
- la douleur osseuse due à l'ostéolyse ou aux fractures ostéoporotiques,
- la maladie de Paget,
- l'hypercalcémie d'origine maligne,
- le syndrome de Sudeck.

Dans le cadre d'une harmonisation européenne, l'efficacité des médicaments contenant de la calcitonine a été réévaluée pour ces différentes indications par le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP) de l'agence européenne. Cette réévaluation a été effectuée sur la base des données (études cliniques, références bibliographiques,...) présentées par les titulaires des autorisations de mise sur le marché concernées.

Ce sont sur les données suivantes d'efficacité et de tolérance que s'est basé l'avis du CSP portant modification des indications des spécialités pharmaceutiques injectables à bases de calcitonine.

Efficacité

Indications relatives à l'ostéoporose

Indications initiales

- a) Ostéoporose chez la femme ménopausée ; traitement de l'ostéoporose chez les patients présentant une faible densité minérale osseuse avérée et/ou des signes radiographiques de dégénérescence de fractures vertébrales ; traitement de l'ostéoporose post-ménopausique avérée.
- b) Prévention de l'ostéoporose postménopausique ; prévention de la perte rapide de masse osseuse chez la femme ménopausée en bonne santé présentant des fractures de risque d'ostéoporose.

Révision des indications

- a) Dans la plupart des études évaluant l'effet de la calcitonine sur la densité minérale osseuse ou sur le contenu minéral osseux chez les patients atteints d'ostéoporose, la calcitonine est utilisée par voie intramusculaire ou sous-cutanée, à des doses allant de 50 UI tous les deux jours à 100 UI par jour. Ces études sont d'une taille relativement réduite, les méthodes de mesure de la masse osseuse sont limitées, la randomisation est insuffisamment décrite et, dans la plupart des cas, elles incluent moins de 30 patients. Par ailleurs, aucune étude contrôlée randomisée utilisant les fractures comme critère d'évaluation primaire n'a été réalisée. En outre, il n'a été révélé aucun trouble de la minéralisation ni aucune inhibition anormale du renouvellement osseux.
- En conséquence, au regard de l'indication, le CSP a considéré que les données d'efficacité de la calcitonine par voie injectable sont insuffisantes. L'indication dans le traitement de l'ostéoporose postménopausique avérée ne peut être maintenue.

- b) Aucune étude portant sur l'efficacité de la calcitonine de saumon injectable dans la prévention de l'ostéoporose n'a été publiée.

Cependant, plusieurs études contrôlées ont montré que la calcitonine, administrée de façon quotidienne ou intermittente, réduisait la résorption osseuse et augmentait la masse osseuse ou la densité minérale osseuse, en particulier au niveau du rachis lombaire chez des patientes atteintes d'ostéoporose postménopausique. De plus, la calcitonine inhibe la résorption osseuse en induisant une inactivation presque immédiate de la motilité des ostéoclastes qui jouent un rôle dans la résorption osseuse. De par ses effets inhibiteurs sur les ostéoclastes, la calcitonine est donc utilisée avec succès dans le traitement des troubles de perte osseuse lors d'un renouvellement osseux rapide.

- Le CSP a ainsi considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas fait la preuve de son efficacité dans la prévention de l'ostéoporose postménopausique. Toutefois, au vu des données présentées, une indication dans la prévention de la perte osseuse aiguë liée à une immobilisation soudaine, notamment chez les patients avec des fractures ostéoporotiques récentes, a été octroyée par le CSP.

Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies

Indication initiale

Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies.

Révision de l'indication

L'efficacité de la calcitonine de saumon a été étudiée après immobilisation, chez des patients paraplégiques. Les résultats des deux études principales n'ont pas été cohérents, la seconde étude ne confirmant pas l'effet positif observé dans la première étude, qui suggérerait que la calcitonine pouvait éviter la perte osseuse pendant l'immobilisation due à une paraplégie.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas fait la preuve suffisante de son efficacité dans l'indication « Prévention de la perte osseuse lors d'une immobilisation prolongée, notamment au cours des paraplégies » pour que celle-ci soit maintenue.

Ostéoporose et douleur

Indications initiales

Douleur causée par des fractures vertébrales dues à l'ostéoporose postménopausique ; Traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent et douloureux ; Douleur osseuse induite par l'ostéoporose (douleur chronique).

Révision des indications

De nombreuses études cliniques évaluant la calcitonine dans le traitement du syndrome de tassement vertébral dû à l'ostéoporose, semblent suggérer un effet analgésique de la calcitonine, mais les études contrôlées versus placebo sont très peu nombreuses. Aucune étude comparative avec des analgésiques de référence n'a été effectuée.

Des études ont été faites afin de déterminer si cet éventuel effet analgésique de la calcitonine pouvait être utilisé dans le traitement de la douleur due à l'ostéoporose, en particulier dans le syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral. Des études ouvertes ont indiqué un soulagement de la douleur, mais une évaluation adéquate de ce paramètre doit être basée sur des études randomisées contrôlées versus placebo.

En outre :

- Aucun des essais n'a donné de définition radiographique de la fracture vertébrale à l'état de base chez les patients inclus.
 - Les études ont inclus des échantillons de taille réduite et aucun calcul statistique de la taille des échantillons n'a été effectué.
 - Dans 3 études, le délai entre l'apparition des fractures et le début du traitement n'a pas été mentionné.
 - Les données démographiques sur la population étaient généralement manquantes.
 - Les doses de calcitonine utilisées ont varié d'une étude clinique à l'autre, de même que les critères d'évaluation.
 - Les rapports d'experts étaient généralement absents ou d'une qualité insuffisante.
 - La méthode statistique utilisée n'a été, dans la plupart des études, ni expliquée ni décrite en détails. Des mesures répétées ont été réalisées, mais elles n'ont pas été évaluées avec un test statistique adéquat. Le retrait de patients en raison d'effets secondaires n'a été ni analysé ni signalé.
- Le CSP a ainsi considéré que la calcitonine injectable n'a pas montré d'efficacité ni dans le traitement de la douleur causée par les fractures vertébrales dues à l'ostéoporose postménopausique, ni dans le traitement du syndrome fracturaire au cours du tassement vertébral ostéoporotique aigu, récent et douloureux ni dans le traitement de la douleur osseuse provoquée par l'ostéoporose (douleur chronique). Au vu des données présentées, les indications relatives à la douleur et à l'ostéoporose ne peuvent être maintenues.

Douleur due aux métastases osseuses

Plusieurs études publiées relatives à l'utilisation des calcitonines dans cette indication, notamment plusieurs études en double-insu contrôlées versus placebo et de nombreuses études non contrôlées, ont été examinées par le CSP.

Après évaluation de ces études, il est apparu qu'en raison de la variabilité des effets observés, aucune dose optimale n'a été clairement définie pour la calcitonine et qu'une relation effet / dose claire n'a pas été montrée. La durée optimale du traitement est de plus incertaine.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable n'a pas montré de preuve suffisante d'efficacité pour conserver une indication dans le traitement de la douleur due aux métastases osseuses.

Maladie de Paget

La calcitonine est utilisée dans le traitement de la maladie de Paget depuis la fin des années 60. et De nombreux rapports ont été publiés attestant de son efficacité. De façon synthétique, une rémission des symptômes, des manifestations radiologiques et/ou des marqueurs biologiques est obtenue chez environ 50 à 70 % des patients avec une réduction de 80 % des marqueurs du renouvellement osseux.

- Au vu des données présentées, le CSP a considéré que l'efficacité de la calcitonine par voie injectable a suffisamment été démontrée dans le traitement de la maladie de Paget. L'indication dans la maladie de paget est dès lors maintenue.

Hypercalcémies d'origine maligne

Le traitement des hypercalcémies d'origine maligne repose sur trois axes thérapeutiques :

- traitement de la maladie sous-jacente (si possible),
- réhydratation
- traitement médical visant à réduire une résorption osseuse ostéoclastique excessive.

Les données présentées lors de la réévaluation montrent que la calcitonine réduit la calcémie par inhibition de la résorption osseuse et par augmentation de la réabsorption tubulaire du calcium.

- En conséquence, le CSP a considéré que la calcitonine par voie injectable a sa place dans le traitement des hypercalcémies d'origine maligne. L'indication relative au traitement des hypercalcémies malignes est maintenue.

Syndrome de Sudeck (algodystrophie)

Cette indication n'a fait l'objet d'aucune étude prospective randomisée de qualité. Les limites des essais cliniques présentés dans le cadre de la réévaluation incluent l'utilisation de critères variables, l'absence de groupes placebo, l'incapacité à contrôler la durée des symptômes et le petit nombre de patients.

- Dès lors, le CSP a considéré que, n'ayant pas de données suffisantes d'efficacité pour l'utilisation de la calcitonine par voie injectable dans le traitement du syndrome de Sudeck (algodystrophie), l'indication ne peut être maintenue.

Sécurité d'emploi

La calcitonine est généralement très bien tolérée.

D'après la base de données de pharmacovigilance de l'OMS (rapports provenant de 28 pays sur une période d'environ 25 ans), les mentions les plus fréquemment rapportées sont : nausée (250), vomissement (148) et bouffées vasomotrices (145).

Trois cas de décès ont été signalés : dans un cas le décès a été associé à une tachycardie non spécifique et dans deux cas à une hypercalcémie.

Les réactions allergiques graves sont rares. Une utilisation chronique a été associée à la formation d'anticorps, mais la signification clinique de cette production d'anticorps reste inconnue.

Annexe 2 : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et Produits de Santé : Arrêt d'octroi d'ATU nominatives d'Ismeline® 10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable utilisée en bloc intra veineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou algodystrophie

Accueil > S'informer > Points d'inform... > Arrêt d'octroi d'ATU nominatives d'Ismeline® 10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable utilisée en bloc intra veineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou algodystrophie - Point d'information





S'informer

- > Actualité
- ▼ **Points d'information**
- > Points d'information
- ▼ **Informations de sécurité**
- ▼ **Communiqués**
- ▼ **Travaux de l'Agence Européenne des Médicaments (EMA)**

← précédent

Arrêt d'octroi d'ATU nominatives d'Ismeline® 10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable utilisée en bloc intra veineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) ou algodystrophie - Point d'information

22/03/2012



Rappel sur l' Ismeline® (guanéthidine monosulfate)

La guanéthidine est une substance à propriété sympatholytique utilisée depuis 1999 dans le cadre d'ATU nominatives délivrées à titre exceptionnel par l'Afssaps essentiellement à des spécialistes de la douleur et de l'anesthésie. Ce médicament était utilisé pour le traitement par bloc intraveineux du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) après échec des traitements médicaux et de la physiothérapie.

Le SRDC (algodystrophie) et les traitements

Le syndrome douloureux régional complexe ou algodystrophie est un syndrome douloureux caractérisé par un ensemble de symptômes (inflammation, sensations de brûlures) touchant des articulations et qui survient habituellement après un traumatisme. La physiopathologie de cette affection, qui faisait jusqu'alors intervenir une perturbation du système nerveux sympathique, est actuellement remise en cause ; d'autres mécanismes seraient impliqués. Dans la majorité des cas, l'évolution est favorable sous traitement médical et physiothérapie. En cas d'échec, les prescripteurs avaient recours à des méthodes plus invasives dont notamment les blocs intraveineux à la guanéthidine.

Réévaluation du rapport bénéfice/risque de l'Ismeline® 10 mg/ml, solution injectable dans le SRDC

L'Afssaps vient de procéder à une nouvelle analyse des données publiées sur l'utilisation de la guanéthidine par bloc intraveineux dans le traitement du SRDC. Cette analyse ne permet pas de confirmer l'intérêt de l'utilisation de la guanéthidine dans cette indication.

Aussi, en l'absence de démonstration d'efficacité de la guanéthidine dans le SDRC alors qu'il existe un risque d'effets indésirables, l'Afssaps considère que le rapport bénéfice/risque d'Ismeline® 10 mg/ml (guanéthidine monosulfate), solution injectable en bloc intraveineux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) n'est plus favorable et ne délivre plus d'ATU nominatives de cette spécialité.

GRAT Faustin

Thèse pour le diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

Université de Picardie Jules Verne

**Etude rétrospective de l'efficacité et de la tolérance des
bisphosphonates au cours de l'algodystrophie**

MOTS-CLES : Algodystrophie – Syndrome douloureux régional complexe – Bisphosphonates – tolérance – Douleur

RESUME :

Introduction : L'algodystrophie est une maladie complexe dont la prise en charge demeure empirique du fait d'une physiopathologie toujours inexpliquée à ce jour. Parmi les traitements potentiels, les bisphosphonates pourraient occuper une place de choix dans cette pathologie.

Objectifs : Etude rétrospective de 2012 à 2014 s'intéressant à l'impact d'un traitement par pamidronate (efficacité et tolérance) dans une population de patients atteints d'algodystrophie et suivis en rhumatologie au CHU d'Amiens.

Résultats : Les dossiers de 98 patients suivis pour algodystrophie ont été évalués. Nous retrouvons une prédominance de la maladie dans la population féminine (ratio 4/1) avec un risque accru pour les patients d'âge moyen (51,6 ans). Les étiologies les plus retrouvées furent les suites de chirurgie et les traumatismes. Le pamidronate s'est révélé efficace sur les douleurs pour une grande majorité des patients ($p < 0.001$). Un traitement précoce et l'absence d'ostéoporose étaient associés à une bonne réponse au traitement.

Conclusion : Les bisphosphonates semblent être une option thérapeutique pertinente dans le traitement des algodystrophies car efficaces et bien tolérés.

JURY

Président : Pr. Jean-Marc CHILLON, Maître de conférence des universités – Praticien hospitalier

Membres : Pr. Vincent GOEB, Rhumatologue, Professeur des universités – Praticien hospitalier

Dr. Dominique FRANCOIS, Docteur en pharmacie d'officine