



Disponible en ligne sur

ScienceDirect  
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte  
www.em-consulte.com



Recommandations et méta-analyses

# Bisphosphonates pour le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais randomisés versus placebo<sup>☆</sup>



Maxime Chevreau<sup>a,1</sup>, Xavier Romand<sup>a,b,1</sup>, Philippe Gaudin<sup>a,b</sup>, Robert Juvin<sup>a</sup>, Athan Baillet<sup>a,\*,b</sup>

<sup>a</sup> Département de rhumatologie, hôpital Sud, CHU de Grenoble, avenue de Kimberley, BP 338, 38434 Echirolles cedex, France

<sup>b</sup> GREPI-UGA EA 7408, domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France

## INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Accepté le 15 mars 2017

Disponible sur Internet le 3 août 2017

Mots clés :

Bisphosphonates

Syndrome douloureux régional de type 1

Méta-analyse

Revue systématique

## RÉSUMÉ

Le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC 1) est un syndrome douloureux gravement invalidant sans traitement définitif établi. De nombreuses études ont montré que les bisphosphonates peuvent réduire la douleur et améliorer la fonction chez les patients avec SDRC 1. Nous avons effectué une revue systématique de la littérature et une méta-analyse de tous les essais contrôlés randomisés pour évaluer le bénéfice des bisphosphonates sur la douleur et la fonction chez les patients atteints d'algoneurodystrophie. Une recherche systématique de la littérature a été effectuée dans les bases de données Medline, Embase et Cochrane. Deux auteurs ont sélectionné indépendamment les essais randomisés en aveugle comparant les bisphosphonates au placebo sur la douleur à court terme (j30 à j40) et à moyen terme (M2–M3), la tolérance ainsi que la fonction chez les patients atteints de SDRC 1. La qualité méthodologique des études a également été étudiée. Les données ont été agrégées en utilisant la méthode de l'inverse de la variance. Parmi, 258 articles ont été identifiés. Cinq essais de moyenne à bonne qualité méthodologique répondaient à nos critères d'inclusion. L'EVA douleur à court terme était statistiquement significativement plus faible dans le groupe bisphosphonate par rapport au groupe placebo (–2,6, IC à 95 % [–1,8, –3,4]  $p < 0,001$ ), ainsi que l'EVA douleur à moyen terme (–2,5, IC à 95 % [–1,4, –3,6]  $p < 0,001$ ). Il y avait plus d'événements indésirables dans le groupe de bisphosphonate (35,5 %) que dans le groupe placebo ([16,4 %] avec un risque relatif de 2,1 (IC 95 % [1,3, 3,5],  $p = 0,004$ ) et un nombre nécessaire à traiter de 4,6 (IC 95 % [2,4, 168,0]), mais aucun effet secondaire grave. Nos résultats suggèrent que les bisphosphonates réduisent la douleur chez les patients atteints de SDRC 1. D'autres études sont nécessaires pour déterminer leur efficacité.

© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

## 1. Introduction

Le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (SDRC 1) est un syndrome caractérisé par la douleur, le gonflement et des troubles vasomoteurs locaux conduisant à un handicap potentiellement grave pour lequel la prise en charge thérapeutique reste un défi [1]. Les causes précises de ce syndrome restent largement inconnues [2]. L'arsenal thérapeutique classique utilisé est

composé de médicaments, de soins physiques et blocs locorégionaux, mais ces traitements sont controversés et les niveaux de preuve sont variables [3].

Les bisphosphonates sont de puissants agents anti-ostéoclastiques qui sont souvent utilisés pour le traitement de nombreuses pathologies osseuses telles que la maladie de Paget [4], le cancer métastatique [5], le myélome [6], les fractures vertébrales aiguës [7] et d'autres ostéopathies [8]. Les bisphosphonates semblent avoir une efficacité analgésique dans le SDRC 1 [9,10]. Mais dans le SDRC 1, l'hyperactivité ostéoclastique n'a jamais été clairement démontrée [11,12]. Cela soulève la question du mode d'action des bisphosphonates dans cette pathologie. La déminéralisation observée dans le SDRC 1 [13] est probablement plus liée à une hypoxie tissulaire locale, donc l'action anti-ostéoclastique des bisphosphonates ne peut pas expliquer seule l'effet potentiellement antalgique dans le SDRC

DOI de l'article original : <http://dx.doi.org/10.1016/j.jbspin.2017.03.009>.

<sup>☆</sup> Ne pas utiliser, pour citation, la référence française de cet article, mais la référence anglaise de *Joint Bone Spine* avec le DOI ci-dessus.

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : [abaillet@chu-grenoble.fr](mailto:abaillet@chu-grenoble.fr) (A. Baillet).

<sup>1</sup> Maxime Chevreau et Xavier Romand ont contribué de manière égale à ce travail.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rhum.2017.07.053>

1169-8330/© 2017 Société Française de Rhumatologie. Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

1. Un des potentiels mécanismes de la douleur dans le SDRC 1 est l'activation de deux groupes principaux de nocicepteurs sensibles à l'acidité (TRPV1 et ASIC) [14], activation résultant d'une acidose locale secondaire à l'hypoxie entraînée des perturbations microvasculaires [15] bien décrites dans cette pathologie. Les bisphosphonates pourraient agir sur cette voie en diminuant la concentration en protons du microenvironnement osseux [9] et provoquer un effet antalgique. Les bisphosphonates ont la capacité à prévenir la dissolution des cristaux d'hydroxyapatite dans un milieu acide. Cet effet pharmacologique est d'ailleurs un de leurs premiers effets décrits [16], ceci pouvant expliquer leur efficacité dans le SDRC 1. Les bisphosphonates ont également la capacité d'inhiber directement les cellules mononucléaires de la moelle osseuse dans leur croissance, leur viabilité et leur activité [17–19].

De nombreuses études ont montré que les bisphosphonates diminuent la production de TNF- $\alpha$  et autres médiateurs pro-inflammatoires [20,21]. Il y a beaucoup de possibilités de mécanismes d'action qui peuvent expliquer que les bisphosphonates peuvent fonctionner dans le SDRC 1.

Au cours des dernières années, plusieurs essais ont été effectués pour comparer l'efficacité de bisphosphonates et placebo dans le SDRC 1 [22]. Une récente revue Cochrane [3] concluait que l'efficacité des bisphosphonates pour réduire la douleur dans le SDRC 1 est de faible qualité de preuve. Mais cette analyse n'incluait pas les résultats de la récente étude randomisée et contrôlée de bonne qualité méthodologique et de puissance correcte de Varena et al. [23].

Par conséquent, nous avons effectué une revue systématique de la littérature et une méta-analyse afin d'obtenir une conclusion statistique nécessaire à une évaluation objective de l'intérêt des bisphosphonates concernant la douleur, la fonction et la tolérance chez les patients atteints de SDRC 1.

## 2. Méthodes

Cette méta-analyse a été réalisée selon les directives de la Cochrane Collaboration [24].

### 2.1. Stratégie de recherche

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

### 2.2. Sélection

Les critères d'inclusion étaient :

- essais randomisés contrôlés ;
- évaluant l'efficacité et/ou la tolérance des bisphosphonates ;

- patients adultes atteints de SDRC 1 diagnostic émis selon les critères internationaux [25,26].

Les critères d'exclusion étaient :

- essais non contrôlés ;
- essais contrôlés sans placebo.

### 2.3. Évaluation de la qualité méthodologique

Deux examinateurs (XR et MC) ont évalué indépendamment la qualité méthodologique de chaque étude incluse dans la méta-analyse en utilisant le score Jadad [27]. Le score Jadad, allant de 0 à 5 (un score plus élevé pour une qualité méthodologique supérieure), est une procédure pour indépendamment évaluer la qualité méthodologique (par exemple, la randomisation, les procédures en aveugle et les retraits) d'un essai clinique.

### 2.4. Extraction des données

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

### 2.5. Évaluations

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

- efficacité :
  - EVA douleur à court terme (j30 à j40) du début du traitement,
  - EVA douleur à moyen terme (M2 à M3) du début du traitement,
  - évaluation fonctionnelle : SF36, mobilité et tolérance à la pression ;
- tolérance :
  - nombre, gravité et types d'effets secondaires [28].

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

### 2.6. Analyse statistique

L'hétérogénéité était évaluée en utilisant la méthode de  $I^2$  :  $I^2 > 50$  % indiquant une forte hétérogénéité des données [29]. L'efficacité et la tolérance des bisphosphonates ont été comparées au placebo dans chaque étude en calculant le risque relatif (RR) et IC à 95 % pour les résultats binaires (RR > 1 signifie que l'événement est plus susceptible de se produire dans le groupe bisphosphonate que dans le groupe témoin). Les RR ont été regroupés en utilisant la méthode de l'inverse de la variance selon un modèle à effets aléatoires. Les *standard mean deviation* (SMD) et IC à 95 % ont été calculés pour les résultats continus. Les RRs et SMDs ont été regroupés en utilisant la méthode de l'inverse de la variance selon un modèle à effets aléatoires [30]. La reproductibilité des examinateurs était considérée comme bonne pour un coefficient

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8743399>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8743399>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)