

Bisphosphonates dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 ou algoneurodystrophie: Revue de la littérature et méta analyse des essais randomisés contre placebo

Xavier Romand

Interne DES Rhumatologie (TCEM 4)

13^{ème} Journée de Pathologie Ostéo-Articulaire de l'Hôpital Sud

21/10/2017





Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com/en



Recommendations

Bisphosphonates for treatment of Complex Regional Pain Syndrome type 1: A systematic literature review and meta-analysis of randomized controlled trials versus placebo

Maxime Chevreau^{a,1}, Xavier Romand^{a,b,1}, Philippe Gaudin^{a,b}, Robert Juvin^a, Athan Baillet^{a,b,*}

^a Rheumatology Department, Hôpital Sud, Grenoble Teaching Hospital, 38130 Echirolles, France

^b GREPI – UGA EA 7408, Domaine de la Merci, 38700 La Tronche, France



INTRODUCTION

Introduction (1) - SDRC 1

- Syndrome douloureux sévère, disproportionné et invalidant
- Physiopathologie mal connue
- Incidence 5 à 25/100 000 habitants
- Risque après traumatisme : 0,05 à 5%
- Séquelles persistantes : 30% des cas
- Coût : x7 pour fracture du radius
- Diagnostic sur un faisceau d'arguments
 - Douleur disproportionnée par rapport à l'évènement initial
 - Symptôme somatosensoriels, sudomoteurs/œdème, moteur/trophique, vasomoteur.
 - Examen clinique en faveur
 - L'absence d'autre diagnostic probable



Introduction (2) - Traitements

- Nombreux traitements effectués avec au mieux une preuve limitée d'une efficacité.
 - Physiothérapie et rééducation
 - Thérapies médicamenteuses (Calcitonine, AINS, CS, antidépresseurs, anticonvulsivants...)
 - Interventions thérapeutiques (Bloc sympathiques, sympatectomie...)
- Aucun consensus thérapeutique
- Intérêt des Bisphosphonates?
 - Diminue l'activation TRPV1 et ASICs (nocicepteurs sensibles à l'acidité) en diminuant acidité locale
 - Inhibe prolifération et migration cellules mononucléaires
 - Diminue médiateurs de l'inflammation (TNF- α ...)

Méthode

Méthode (1)

- Population : Patient présentant un SDRC 1
- Intervention : Bisphosphonates
- Comparatif : Placebo
- « Outcome » (évènement mesuré) :
 - Primaire : EVA douleur.
 - Secondaire : tolérance, fonction

Méthode (2) – Stratégie de recherche

- Medline, Embase, Cochrane
- ("Diphosphonates"[Mesh] AND "Complex Regional Pain Syndromes"[Mesh]) OR ("Diphosphonates"[Mesh]) AND "reflex sympathetic dystrophy"[Mesh])
- Recherche abstracts : ASBMR, ACR, EULAR, SFR 2012-2014

Méthode (3) – Type d'étude

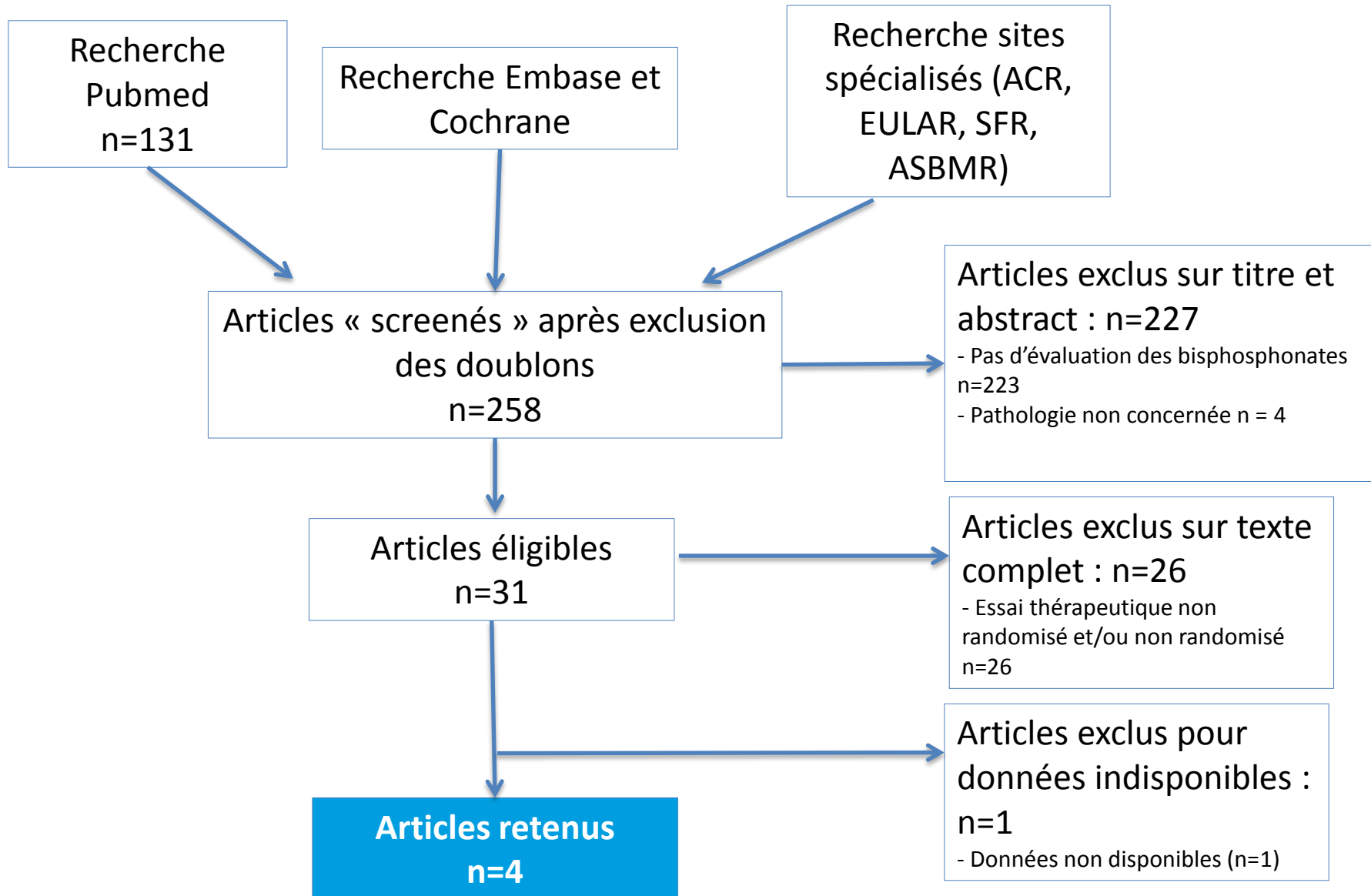
- Critères inclusions:
 - Essai contrôlé randomisé
 - Evaluant l'efficacité et/ou la tolérance des bisphosphonates
 - Adultes avec SDRC1 répondant aux critères internationaux
- Critères d'exclusion:
 - Essai non contrôlé
 - Essai contrôlé sans placebo

Méthode (4) – Données collectées

- Données collectées :
 - EVA douleur à court terme (J30 à J40)
 - EVA douleur à moyen terme (M2 à M3)
 - Tolérance
 - Fonction : SF36, mobilité, sensibilité à la pression
- Qualité méthodologique
 - JADAD score (/5)

Résultats

Résultats (1) - Diagramme de flux

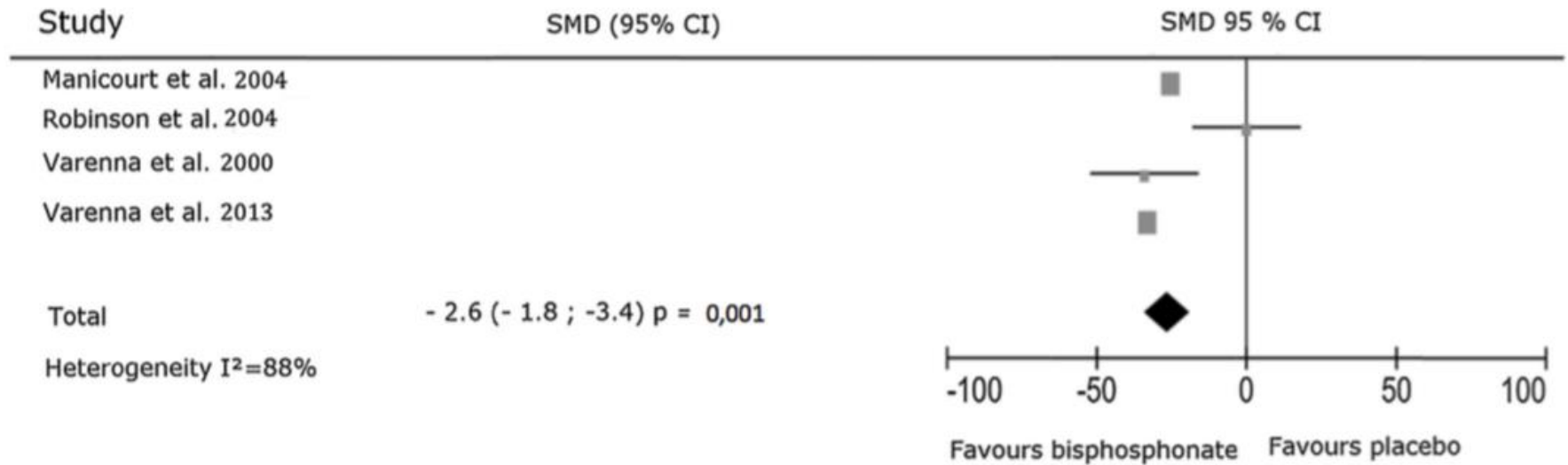


Résultats (2) – Données démographiques

Etudes	Jadad	Bisphosphonate	Durée (mois)	Niveau (MS/MI)	Etiologies			
					Fract	Trauma	Post Xie	Autre
Manicourt 2004	5/5	Alendronate 40 mg/j PO 8 sem.	7 ($\pm$ 2)	0/40	7	26	7	0
Robinson 2004	3/5	Pamidronate 60 mg IV une fois	21,6	13/14	NR	NR	NR	NR
Varennna 2000	5/5	Clodronate 300mg IV/J pdt 10 j	3,7	4/18	8	9	2	14
Varennna 2013	5/5	Neridronate 100mg IV J1-J4-J7-J10	4,7	20/62	28	17	9	28
Adami* 1997	4/5	Alendronate 7,5mg IV/j pdt 3j	4	12/8	13	3	NR	4

NR : Non Rapporté, *Etude non incluse, Fract. : Fracture, Xie : Chirurgie, MS : Membre supérieur, MI : Membre inférieur, PO : Per Os

Résultats (3) – Efficacité EVA douleur J30-40

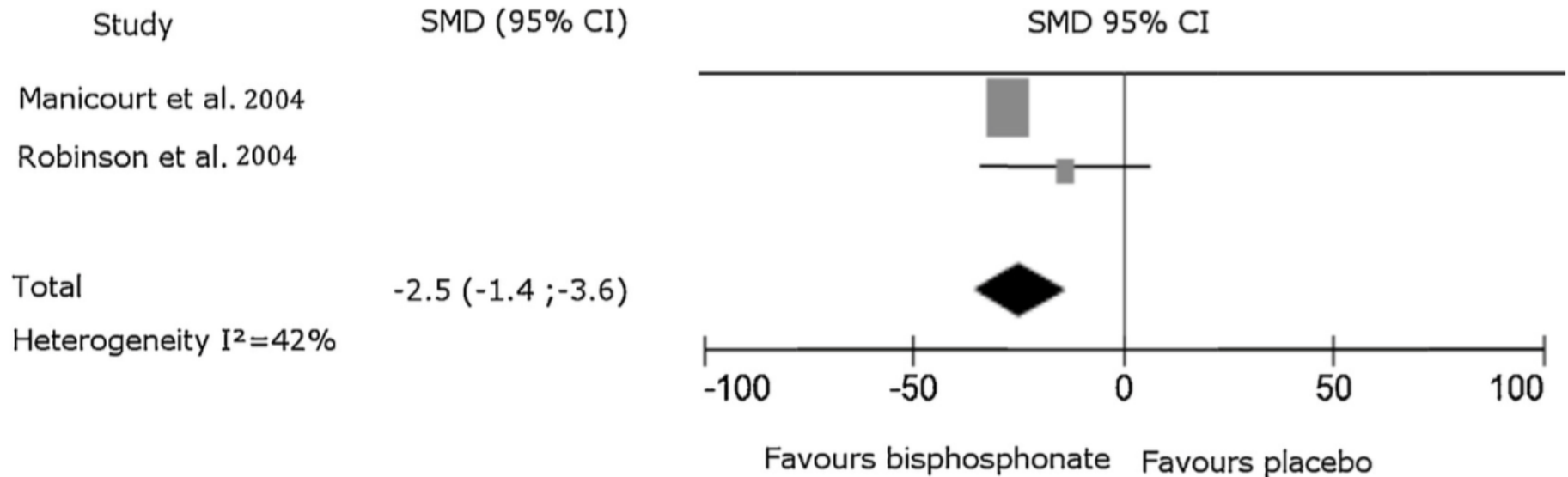


SMD: Standardized Mean Difference

95% CI : 95% Confidence Interval

- 4 études soit 181 patients (Bisphosphonate n=90, Placebo n=91)

Résultats (4) – Efficacité EVA douleur M2-3



- 2 études soit 67 patients (Bisphosphonate n=34, Placebo n=33)

Résultats (5) - Fonction

- Plusieurs études retrouvaient une amélioration significative, chez les patients traités par bisphosphonates, sur des scores de mobilité et SF36.
- Analyse quantitative fiable non réalisable.

Résultats (6) - Tolérance

	Bisphosphonate			Placebo		
	Effets secondaires graves	Effets secondaires non graves	Total patients	Effets secondaires graves	Effets secondaires non graves	Total patients
Manicourt 2004	0	1 (5%)	20	0	1 (5%)	20
Robinson 2004	0	7 (50%)	14	0	2 (15%)	13
Varennna 2000	0	3 (20%)	15	0	0 (0%)	17
Varennna 2013	0	21 (51%)	41	0	12 (29%)	41
Total	0	32 (36%)***	90	0	15 (16%)	91

RR=2,95 (1,38-6,29) p=0,004 (***)

NNN=4,6 (2,4-168,0)

Discussion

Discussion (1)

- Bon rapport efficacité/tolérance
- Limites:
 - Peu d'études
 - Hétérogénéité des données
 - Type et mode d'administration bisphosphonates
 - Biais de publication

Discussion (2) – Facteurs prédictifs de réponse

- Etude rétrospective sur 5 ans, monocentrique
- Bisphosphonate IV (N=194) :
 - Clodronate IV (n=42)
 - Pamidronate IV (n=45)
 - Neridronate IV (n=107)
- Inclusion (relecture du dossier)
 - Codage SDRC 1 + vérification critères Budapest
 - Pas de traitement du SDRC 1 sauf anti-inflammatoires et antalgiques
- Répondeur J30-40 dernière perfusion:
 - 1) Diagnostic de SDRC 1 ne pouvait plus être porté à la fin de la prise en charge (critères de Budapest)
 - 2) EV Efficacité ≥ 2 ($\geq$ amélioration significative de la douleur)
 - 3) Arrêt des antalgiques

Discussion (3) – Facteurs prédictifs de réponse

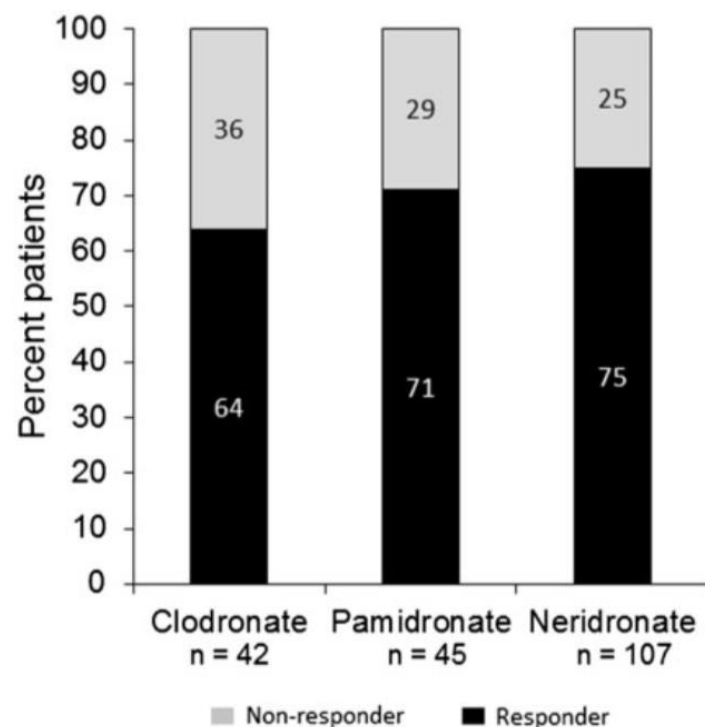


Figure 2 Responder rates of CRPS-I patients treated with different bisphosphonate schedules. No significant difference was found among the treatments.

Table 3 Logistic regression analyses of recorded variables for treatment responsiveness to bisphosphonate in patients with CRPS-I

	OR	95% CI	P
Model 1			
Age, 1-y increment	0.99	0.96–1.03	0.6
Sex, female vs male	1.27	0.58–2.79	0.5
Disease duration, 1-mo increment	0.83	0.72–0.96	0.01
Disease localization, lower vs upper limb	1.22	0.52–2.86	0.6
Subtype, warm vs cold	4.88	1.57–15.20	0.006
Fracture vs other predisposing event	3.23	1.29–8.03	0.01
Model 2*			
Age, 1-y increment	0.99	0.96–1.04	0.6
Sex, female vs male	1.11	0.51–2.44	0.7
Disease duration, 1-mo increment	0.84	0.72–0.98	0.02
Disease localization, lower vs upper limb	1.71	0.67–4.36	0.2
Subtype, warm vs cold	5.07	1.59–16.15	0.006
Fracture vs other predisposing event	3.24	1.29–8.11	0.01
Clodronate	1		
Pamidronate	2.02	0.63–6.44	0.2
Neridronate	2.15	0.87–5.33	

*Model 2 includes variables from Model 1 together with treatments clodronate (reference), pamidronate, and neridronate. CI = confidence interval; CRPS-I = complex regional pain syndrome type I; OR = odds ratio.

Conclusions

- Les biphosphonates réduisent la douleur et améliorent la fonction dans le SDRC1.
- La tolérance est satisfaisante.
- Meilleure indication : SDRC1 récent en phase chaude faisant suite à une fracture.
- D'autres études sont nécessaires : posologies, mécanismes...

Merci pour votre attention