

Les crampes musculaires essentielles de l'adulte : réelle difficulté thérapeutique

Question clinique

Quel traitement symptomatique utiliser dans les crampes musculaires de l'adulte?

Référence Katzberg HD, Khan A H, So YT. Assessment: symptomatic treatment for muscle cramps (an evidence-based review): report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology* 2010;74:691-6.

Analyse Michel De Jonghe, Centre Académique de Médecine Générale, Université Catholique de Louvain

Texte sous la responsabilité de la rédaction francophone

Contexte

Les crampes musculaires sont des contractions involontaires des muscles, souvent douloureuses, apparaissant le plus souvent la nuit. La quinine est utilisée depuis les années 1930-40 dans cette indication. Fin 2006, la FDA désapprouve cependant l'utilisation off-label du sulfate de quinine et de ses dérivés dans le traitement des crampes musculaires à cause des effets indésirables enregistrés, dont de nombreux décès. Depuis, les auteurs de guides de pratique estiment que les médecins sont confrontés à une réelle difficulté thérapeutique. Voilà pourquoi l'académie américaine de neurologie a commandé une synthèse méthodique évaluant les bénéfices-risques de l'ensemble des thérapeutiques disponibles.

Résumé de l'étude

Méthodologie

Synthèse méthodique, sans méta-analyse possible

Sources consultées

- bases de données : MEDLINE et EMBASE de 1950 au 31 mai 2008
- 4 langues permises : anglais, français, espagnol et allemand
- termes de recherche : crampe musculaire, thérapie, thérapie médicamenteuse et prévention et contrôle.

Etudes sélectionnées

- 558 études présélectionnées + croisement des références avec insertion de 5 nouvelles études
- critères d'inclusion : étude clinique prospective, crampes musculaires comme critère de jugement primaire ou secondaire
- critères d'exclusion : synthèse méthodique, méta-analyse, rapport de cas, phénomènes cliniques non en rapport avec les crampes musculaires ainsi que les crampes induites par la grossesse ou secondaires à une pathologie médicale
- sélection finale de 24 études
- analyse des 24 études par 3 panels de membres indépendants l'un de l'autre
- classement des études selon le niveau de preuve de l'American Academy of Neurology (AAN)¹.

Population étudiée

- absence de description des populations incluses (même dans les données supplémentaires accessibles sur le site du journal).

Mesure des résultats

- efficacité des traitements non pharmacologiques, de la quinine, ainsi que des autres traitements possibles
- effets indésirables de la quinine.

Résultats

- traitements non pharmacologiques : données insuffisantes pour conclure
- dérivés de la quinine :
 - ~ efficacité pour le traitement des crampes musculaires : 2 études de classe I :
 - 1 étude avec 300 mg de dérivé de quinine par jour montrant une réduction médiane de 5 (IC à 95% de 2 à 8)

crampes et 1 (IC à 95% de 0 à 3) jour de crampe en moins sur les 3 semaines de traitement ;

- 1 étude avec 400 mg de quinine par jour montrant une réduction médiane de 8 (IC à 95% de 7 à 10) crampes sur une durée de 2 semaines de traitement versus 6 (IC à 95% de 3 à 7) pour le placebo ; bénéfice qualifié de modeste
- ~ effets indésirables rapportés dans des études prospectives et dans des rapports de cas : voir *discussion*
- autres médicaments : différentes études de classe II (une par médicament) montrant une efficacité pour le naftidrofuryl, un complexe de vitamines B, la lidocaïne et le diltiazem.

Conclusion des auteurs

Les auteurs concluent que, bien qu'efficace (niveau A) pour le traitement des crampes musculaires de l'adulte, les dérivés de la quinine doivent être évités à cause de leurs effets indésirables toxiques, sauf pour certains patients à titre individuel chez qui les risques potentiels ont bien été pris en compte. Le naftidrofuryl, un complexe de vitamines B, la lidocaïne et le diltiazem peuvent être également pris en considération (niveau C). D'autres études sont nécessaires pour identifier les molécules susceptibles d'être efficaces et sûres pour le traitement des crampes musculaires de l'adulte.

Financement de l'étude The American Academy of Neurology (AAN) qui n'autorise pas de participation commerciale dans ses guidelines.

Conflits d'intérêt des auteurs 2 des 3 auteurs mentionnent un ou des conflits d'intérêt possibles (association de statut non décrit, firme Pfizer, NIH) ; 1 auteur déclare ne pas avoir de conflit d'intérêt.

Considérations sur la méthodologie

Cette synthèse méthodique est de qualité moyenne. Les auteurs ont effectué leurs recherches dans 2 bases de données sur une large période, inclus et exclu sur base de critères précis préalablement déterminés. Les 3 auteurs ont analysé indépendamment la qualité des publications originales pour la **séquence de randomisation**, le **secret d'attribution**, les caractéristiques des patients, l'insu des patients et des évaluateurs, pour la précision des critères de jugements et la qualité d'évaluation des résultats enregistrés, la mention (in)complète des résultats et des sorties d'étude. Au terme de cette analyse, les différences ont fait l'objet d'un consensus et toutes les études sélectionnées ont été classées selon des spécifications prédéfinies. Les limites méthodologiques de cette synthèse sont : aucun élément n'est fourni pour savoir par qui l'extraction des données a été faite, la sélection d'études en protocole ouvert était permise et il n'y a pas de nombre minimum exigé de patients dans les bras d'études comparatives. Le dessin des études incluses n'est pas détaillé. Il faut consulter les annexes pour comprendre toute une série de données élémentaires : durée des traitements, type d'étude, critères de jugement, résultats. Les auteurs n'expliquent pas pourquoi ils ont rejeté les méta-analyses et autres synthèses méthodiques de leur sélection. Ils ne font aucune mention des résultats des traitements non médicamenteux dans leur résumé.

Mise en perspective des résultats

Les crampes essentielles sont fréquentes, fluctuantes, imprévisibles, gênantes, mais sans gravité^{2,3}. Il faut d'abord écarter une étiologie : médicamenteuse, répulsif à base de DEET, contexte de chaleur ambiante, rhabdomyolyse ou une pathologie sous-jacente dont les crampes musculaires ne sont qu'un symptôme^{2,4}. Il ne faut pas confondre crampes avec courbatures, contractures, crampes d'origine professionnelles, claudication ou encore syndrome des jambes sans repos².

Pour les traitements non pharmacologiques, la présente synthèse n'a pratiquement rien trouvé : l'hydratation pour éviter les crampes à l'effort n'a pas été formellement étudiée et pour le stretching, la seule étude trouvée comporte des limites méthodologiques n'autorisant pas de conclusions.

Pour les médicaments, la plupart des études incluses sont de médiocre qualité : seules 3 d'entre elles ont été cotées par les auteurs en classe I, dont 2 concernant des dérivés de la quinine. Une méta-analyse n'a dès lors pas été possible. Les résultats sont présentés par question puis par qualité des études. Les populations ne sont pas correctement décrites (pas de données concernant âge et sexe, par exemple). Le nombre de patients inclus est parfois ridicule : 8, 9 patients. Seules 4 études comptent plus de 100 patients. Certaines études excluent des patients qui présentent une intolérance ou une absence de réponse clinique préalable au produit étudié (quinine, gabapentine), ce qui fausse encore un peu plus les résultats observés. Une seule étude jugée de classe III comprend une population exclusivement sélectionnée en médecine générale, ce qui rend l'ensemble des résultats observés moins facilement extrapolables aux patients vus en médecine générale. Seul le nombre de crampes musculaires est généralement étudié, le plus souvent sur la durée totale des études. La durée de traitement est de 2 à 6 semaines, sauf pour la gabapentine (6 et 9 mois) et pour le levetiracetam (9 mois), alors que les crampes musculaires représentent une plainte récurrente et sur de longues durées, bien que fluctuantes et imprévisibles³. Enfin, les répercussions en termes de qualité de vie ne sont jamais prises en compte.

Blyon et coll. ont réalisé en 2012 pour La Cochrane Collaboration une synthèse méthodique de la littérature⁵ à propos des moyens thérapeutiques non pharmacologiques évalués pour traiter les crampes musculaires de l'adulte. Ils n'ont pu sélectionner et analyser qu'une seule étude, étude reprise dans la synthèse analysée ici. Ils formulent une conclusion identique : il n'existe que des preuves limitées pour utiliser des moyens non pharmacologiques pour traiter les crampes musculaires de l'adulte.

En 2010, El-Tawil et coll.⁶ ont également réalisé une synthèse méthodique pour la Cochrane Collaboration à propos de l'utilisation de la quinine dans les crampes musculaires. Leur publication identifie 23 études, dont 5 non publiées, incluant 1 586 patients (dont 58% dans les 5 études non publiées). Pour les 20 études comparant la quinine au placebo, la conclusion est que la quinine dosée entre 200 et 500 mg/j réduit significativement la fréquence des crampes de 28%, l'intensité des crampes de 10% et le nombre de journées sans crampes augmente de 20%. Ces auteurs ne relèvent pas d'augmentation de risque d'effet indésirable sous quinine par rapport au placebo au bout de 60 jours maximum de traitement, si ce n'est un cas de thrombocytopenie. Les preuves sont cependant au mieux modestes et la durée optimale du traitement n'est pas connue.

Effets indésirables

Les effets indésirables de la quinine sont potentiellement graves : allongement de l'intervalle QT avec risque de troubles du rythme cardiaque, atteinte des lignées sanguines (thrombopénie, anémie hémolytique, pancytopenie), coagulation intravasculaire disséminée. Ont également été rapportées : des réactions ana-phylactiques, des hypoglycémies, une hépatotoxicité et des insuffisances rénales.

Conclusion de Minerva

Cette synthèse méthodique sans méta-analyse possible, de qualité méthodologique moyenne, montre une efficacité au mieux modeste des dérivés de la quinine sur les crampes musculaires pour certains patients. Les effets indésirables potentiellement graves, voire mortels de la quinine font courir des risques injustifiés aux patients.

Pour la pratique

Cette synthèse débouche sur des recommandations difficiles à accepter : pour le traitement des crampes musculaires, éviter une utilisation en routine des dérivés de la quinine pourtant efficaces, sauf chez certaines personnes dûment averties des effets indésirables (potentiellement graves !) ; prendre en considération d'autres traitements médicamenteux, sur base d'une étude de piètre qualité pour chacun d'eux. En prévention, des avis sont formulés pour promouvoir des étirements musculaires^{2,5} et une bonne hydratation² mais ces mesures ont été soit mal évaluées (étirement musculaire) soit non évaluées (hydratation). Depuis 1995, la quinine n'est plus autorisée aux Etats-Unis d'Amérique pour l'indication crampes musculaires et en juillet 2010, la FDA a renouvelé sa mise en garde contre l'utilisation de la quinine dans cette indication⁷.

Nous ne pouvons, sur base de cette synthèse de la littérature actuelle, recommander aucun traitement pharmacologique ou non pour les patients souffrant de crampes musculaires essentielles.

Références voir site web www.minerva-ebm.be