

«**L'**amélioration de la prise en charge de la Douleur constitue aujourd'hui un des objectifs prioritaires en Santé Publique pour notre pays. La réussite de cet objectif est étroitement liée à l'augmentation des moyens mis à la disposition de la recherche fondamentale et clinique et au développement de l'information et de la formation.

L'Institut UPSA de la Douleur a pris la décision de contribuer à œuvrer à cette amélioration à un niveau européen. A cet effet, nous vous proposons dès 1999 deux bourses post-doctorales pour soutenir un travail clinique ou fondamental dans le domaine de la douleur et destinées à favoriser les échanges au niveau de l'Europe Communautaire. Dans le même esprit, l'Institut a favorisé, lors d'une réunion qui s'est tenue le 19 mai 1998 dans l'enceinte du Parlement de Bruxelles, la mise en place d'un groupe de travail, constitué de parlementaires concernés, avec pour but la rédaction de Recommandations destinées à l'amélioration des conditions de la prise en charge de la Douleur en Europe. Cette mission, définie par le Sénateur Lucien Neuwirth comme une "croisade européenne pour soulager tous nos compatriotes qui souffrent", pourrait aboutir à une meilleure harmonisation européenne dans des domaines aussi variés que la recherche, la formation médicale, les réponses thérapeutiques ou la sensibilisation du grand public.

La Lettre de l'Institut, qui continue à proposer des dossiers médicaux d'actualité tel l'article original du Dr Nadine Attal sur l'Algodystrophie, se fera également dans l'avenir l'écho de l'évolution de cet autre dossier qu'est "l'Europe contre la Douleur".

■ **Jean-Marie Besson**
Président du Conseil Scientifique

L'algodystrophie : un syndrome douloureux toujours aussi complexe

Dr Nadine Attal

Unité d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Dossier

Peu de syndromes douloureux ont fait couler autant d'encre et sont aussi controversés que l'algodystrophie. Ceci tient probablement en partie au fait que cette affection implique tout à la fois des spécialités aussi diverses que la rhumatologie, l'anesthésie, la neurologie, l'orthopédie, la médecine interne et la radiologie. Ainsi le terme même de "Syndrome Douloureux Régional Complexe" (SDRC), introduit par le IASP en 1993, dénote par son caractère imprécis les difficultés des cliniciens pour classer et comprendre ces syndromes.

Dans ce qui suit, nous nous efforçons de présenter une mise au point actualisée sur les principaux aspects cliniques, physiopathogéniques et thérapeutiques des algodystrophies ou SDRC. Nous avons délibérément choisi de faire une large place aux aspects liés à la douleur, même s'il est clair que l'algodystrophie ne peut réduire à ce seul symptôme. Nous renvoyons le lecteur à des revues plus exhaustives pour les aspects liés aux anomalies vasomotrices et osseuses (Fournier et Holder, 1998 ; Masson et al, 1998 ; Schwartzman et McLellan, 1987). Le terme de SDRC sera utilisé ici, sauf si les articles d'origine font appel à la dénomination d'algodystrophie.

description particulièrement détaillée de ces douleurs, qu'il dénomma causalgie (d'après les termes grecs kausis : brûlure et algos : douleur). En 1900, Sudeck décrit pour la première fois un syndrome douloureux post-traumatique similaire, mais n'impliquant pas de lésion nerveuse. Si de multiples appellations ont été attribuées depuis à ces syndromes douloureux (Kozin et al, 1976 ; Bonica, 1990), ils ont été plus souvent désignés ces dernières années sous les termes de "reflex sympathetic dystrophy" dans les pays anglo-saxons depuis Evans (1946), "d'algodystrophie" en France, ou "d'atrophie de Sudeck" pour faire référence à un tableau essentiellement radiologique. En 1986, l'Association Internationale pour l'Etude de la Douleur (IASP) propose une première définition de ces syndromes, qui est remaniée en 1991 (Blumberg, 1991). D'autre part, Roberts (1986) suggère d'individualiser les "douleurs dépendantes de l'activité sympathique" ("sympathetically maintained pain" ou "SMP") et les "douleurs indépendantes de l'activité sympathique" (sympathetically independent pain : "SIP"), sur la base de leur réponse aux blocs sympathiques. Cependant, ces concepts deviennent rapidement sources de confusions, compte tenu du doute sur l'efficacité réelle des sympatholytiques dans ces douleurs (voir plus loin).

Définitions, classifications

• Des définitions et des classifications qui se succèdent

C'est chez des blessés de guerre qu'Ambroise Paré au 16^{ème} siècle, décrit pour la première fois des syndromes douloureux secondaires à des lésions traumatiques des nerfs périphériques (refs. in Bonica, 1953). En 1872, Weir Mitchell, chirurgien américain des armées, fit une

• Le syndrome douloureux régional complexe

En 1993, le IASP propose le terme de "Syndrome Douloureux Régional Complexe" (SDRC), qui exclut toute référence à un mécanisme physiopathologique (Stanton-Hicks et al, 1996) (Tableau 1). La douleur est la condition sine qua non du diagnostic, de même que la notion de distribution "régionale" des symptômes et signes cliniques. Le terme "complexe" dénote la nature variée et dynamique de la présentation clinique pour un même patient au cours du temps, ainsi que d'un patient à l'autre. Il fait également référence aux signes d'inflammation, et aux troubles cutanés, trophiques et moteurs. Les SDRC comportent deux sous-types : le type I et le type II, qui correspondent respectivement aux dénominations antérieures d'algodystrophie et de causalgie (Tableau 1). Les "douleurs entretenues par l'activité sympathique" (SMP) ne sont donc plus individualisées.

Aspects étiologiques et cliniques

Il n'existe aucune étude épidémiologique sur l'incidence et la prévalence des SDRC. L'incidence la plus forte semble se situer entre 30 et 70 ans, mais des SDRC peuvent également survenir chez l'enfant. Le sex ratio est très variable selon les études, avec peut-être un risque supérieur chez la femme, ce qui est l'inverse en cas de lésion nerveuse (probablement parce que blessures par armes à feu et accidents du travail sont fréquemment en cause chez l'homme).

• Facteurs favorisants

De nombreux facteurs favorisants ont été décrits à l'origine des SDRC (pour revues, voir Bonica, 1990 ; Schwartzman et McLellan, 1987 ; Jänig et Stanton-Hicks, 1996). Cependant, dans 10 à 26 % des cas, aucun facteur prédisposant ne peut être identifié (Veldman et al, 1993, 1996).

Facteurs favorisants essentiels

Les facteurs traumatiques sont au premier plan. Leur sévérité n'est pas corrélée aux symptômes. Souvent minimes, ils vont de la simple contusion à la fracture (notamment Pouteau-Colles), et incluent les traumatismes chirurgicaux divers et

CLASSIFICATION ET CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DES SYNDROMES DOULOUREUX RÉGIONAUX COMPLEXES

Les SDRC s'appliquent à des syndromes douloureux variés qui surviennent généralement après un traumatisme, ont une distribution régionale et distale, excèdent en intensité et en durée le décours habituel des troubles après un tel événement, entraînent souvent des troubles moteurs, et présentent une évolution variable dans le temps.

SDRC type I (algodystrophie)

- ① Survient après un événement nociceptif initiateur.
- ② La douleur spontanée et l'allodynie/hyperalgésie s'étendent au-delà du territoire d'un nerf périphérique et sont disproportionnées par rapport au stimulus déclenchant.
- ③ Il peut apparaître à un moment ou un autre un oedème, des altérations vasomotrices ou sudorales dans la région douloureuse.
- ④ Le diagnostic est exclu par l'existence d'autres états pathologiques pouvant rendre compte de la douleur et des troubles fonctionnels.

SDRC type II (causalgie)

Ce syndrome fait suite à une lésion nerveuse et présente des caractéristiques semblables à celles du SDRC type I.

- ① Il présente une distribution plus restreinte que le SDRC type I.
- ② La douleur spontanée, l'allodynie/hyperalgésie sont généralement limitées à la distribution topographique du nerf lésé, mais peuvent s'étendre au-delà de ce territoire.
- ③ Il peut apparaître à un moment ou à un autre dans la zone douloureuse, un oedème, des altérations vasomotrices et sudorales, disproportionnés par rapport à l'événement en cause.

Douleur entretenue par l'activité sympathique

Il s'agit d'une douleur maintenue par l'activité efférente sympathique ou l'effet des catécholamines circulantes, comme l'indique l'efficacité des blocs sympathiques, qui peut s'appliquer à plusieurs types de syndromes douloureux. Les douleurs ne répondant pas aux blocs sympathiques sont, au contraire, désignées comme étant indépendantes de l'activité sympathique.

Adapté de Stanton-Hicks et coll., 1996

Tableau 1

les microtraumatismes répétés. Les traumatismes d'un nerf périphérique sont à l'origine d'un SDRC dans 3-5 % des cas (Bonica, 1990; Veldman et al, 1993). Il s'agit d'une lésion partielle dans 95 % des cas, affectant un nerf majeur (nerfs médian et sciatique, plexus brachial, rarement nerf radial).

Les autres facteurs favorisants incluent les pathologies inflammatoires ou infectieuses (zona, néoplasmes divers...), les affections viscérales (notamment infarctus du myocarde), les lésions du système nerveux périphérique (neuropathie périphérique, lésion du plexus brachial) ou central (accident vasculaire cérébral, SEP, traumatisme...), et des facteurs iatrogènes (phénobarbital, isoniazide,

éthionamide, ciclosporine...). Enfin, la grossesse est un facteur favorisant classique des algodystrophies de hanche.

D'autres facteurs prédisposants indirects ont été incriminés.

- Immobilisation et sous-utilisation d'un membre :

ces facteurs bien connus contribuent à l'apparition et à la persistance des SDRC.

- Prédisposition génétique :

certain auteurs ont observé des profils d'antigène HLA particuliers dans les formes réfractaires, ce qui pourrait suggérer une susceptibilité génétique particulière. En outre, des formes familiales ont été rapportées (refs. in Jänig et Stanton-Hicks, 1996).

- Facteurs psychologiques : le rôle des facteurs psychologiques dans les SDRC a suscité de très nombreux travaux (refs. in: Jänig et Stanton-Hicks, 1996; Lynch, 1992). Leurs limites méthodologiques ont été largement soulignées : critères diagnostiques inadéquats, échelles psychologiques non validées, absence de groupe contrôle, diagnostics psychiatriques erronés. Plus récemment, des études bien conduites (Bruehl et al, 1996; Ciccone et al, 1997) n'ont pas retrouvé de troubles psychologiques propres aux SDRC, par comparaison avec d'autres douleurs chroniques, telles que les douleurs neuropathiques ou lombaires. Notons cependant que ces études sont rétrospectives. Seules deux études prospectives ont été réalisées, l'une après intervention pour maladie de Dupuytren (Zacharia, 1964), l'autre après fracture de Pouteau-Colles (Van Spaendock et al, 1992). Si la première avait observé des facteurs de personnalité particulière (notamment une personnalité hystérique) chez les patients développant une algodystrophie, la seconde n'a pas confirmé ces données. Ainsi, la plupart des auteurs s'accordent actuellement sur le fait que les principaux troubles psychologiques ou psychiatriques observés dans ces syndromes (anxiété, dépression, troubles de la personnalité), en sont davantage la conséquence que la cause et contribuent secondairement à aggraver les tableaux cliniques, ce qui va à l'encontre de la notion d'un trouble essentiellement "somatoforme" (Ochoa et Verdugo, 1995).

• Signes et symptômes

Les signes cliniques des SDRC associent des manifestations douloureuses, des troubles vasomoteurs, sudoraux et trophiques, parfois des troubles moteurs. La combinaison à des degrés divers de ces symptômes serait observée dans 90 % des cas (Jänig et Stanton-Hicks, 1996).

La douleur est le symptôme majeur

Voir tableau 1

Elle est souvent initialement limitée au territoire lésé, notamment aux extrémités des membres, mais peut secondairement s'étendre aux régions proximales, voire à tout un hémicorps ou aux membres controlatéraux, comme l'avait déjà rapporté Mitchell dans les causalgies (Bonica, 1990 ; Livingston, 1976 ; Kozin et al, 1976 ; Veldman et Goris, 1996). Il s'agit d'une douleur spontanée continue, parfois associée à une composante paroxystique, à des paresthésies/dyesthésies en cas de lésion nerveuse. Elle est en règle décrite comme une brûlure dans les SDRC II, ou profonde avec composante d'orthostatisme dans les SDRC I. Son intensité est variable, parfois telle qu'elle empêche toute activité. Elle est presque toujours aggravée par l'effort (Veldman et al, 1993), et souvent par divers facteurs somatosensoriels, visuels, auditifs et psychologiques (stress, émotions, etc.) (Bonica, 1990). Des douleurs provoquées, d'évolution parfois indépendante de la douleur spontanée, sont observées dans 70 % des cas : allodynie/hyperalgésie mécanique ou thermique, notamment au froid (Blumberg et Jänig, 1994 ; Price et al, 1989; Veldman et al, 1993).

Troubles vasomoteurs et sudoraux
Les troubles vasomoteurs se traduisent par une peau marbrée/rouge ou cyanotique et des modifications de la température cutanée. Ils sont observés dans 75-98 % des SDRC I (Blumberg et Jänig, 1994 ; Veldman et al, 1993). La peau peut être chaude, traduisant une vasodilatation périphérique, ou au contraire froide, en faveur d'une vasoconstriction, ce qui classiquement apparaît plus tardivement au cours de l'évolution. Les anomalies sudorales (hypo- ou hyperhydrose) sont également fréquentes (Bonica, 1990; Blumberg et al, 1991; Veldman et al, 1993).

Troubles trophiques

Ils sont en règle d'apparition plus tardive (quelques semaines ou mois après la lésion) et peuvent concerner les tissus cutanés, sous-cutanés, musculaires, les articulations et les os : peau fine, kératosique, ongles striés ou cassants, œdème (moins de 50 % des cas), activation de la pousse des ongles et des poils, rétractions tendineuses, aponévrotiques ou des capsules articulaires, atrophie musculaire, ostéoporose tachetée, régionale ou diffuse sur les radiographies standards (voir Kozin et al, 1976 ; Schwartzman et McLellan, 1987 ; Veldman et al, 1993).

Des troubles moteurs

de type faiblesse musculaire, tremblement d'attitude, dystonie, pseudo-négligence motrice, ont été rapportés (Schwartzman et McLellan, 1987 ; Veldman et al, 1993) et devraient selon certains auteurs, faire partie intégrante de la définition du syndrome.

Évolution des symptômes

Les douleurs et troubles vasomoteurs associés surviennent en règle dans le

premier mois qui suit le traumatisme, mais peuvent avoir un début immédiat dans les SDRC II. Des rémissions spontanées de la douleur avaient déjà été observées par Mitchell (1872) : elles seraient plus fréquentes dans les formes bénignes ou modérées. Dans la plupart des cas cependant, les symptômes persistent plusieurs mois ou années, ou s'aggravent, en l'absence de traitement précoce, et sont associés à des troubles trophiques invalidants (refs. in Jänig et Stanton-Hicks, 1996). Il est classique de décrire une évolution en trois temps des symptômes : stade I ou aigu (forme "chaude"), stade II ou dystrophique (3-6 mois), stade III ou atrophique (extrémités froides, troubles trophiques) (Schwartzman et McLellan, 1987). Cependant, cette notion ne fait pas l'unanimité (Jänig et Stanton-Hicks, 1996). Ainsi dans leur série prospective de 825 patients présentant une algodystrophie, Veldman et al (1993) ont constaté que 13 % se présentaient initialement avec un membre froid, alors que d'autres au contraire, avaient toujours des extrémités chaudes, même après plusieurs années d'évolution.

Des récurrences de SDRC ont été observées dans 9 % des cas (Veldman et Goris, 1996 et refs.). Elles affectent plus souvent le membre controlatéral, mais une autre localisation est possible, et seraient plus fréquentes chez les sujets jeunes.

Diagnostic

Le diagnostic de SDRC est avant tout clinique. Cependant, de nombreux tests et examens paracliniques ont été utilisés pour en faciliter le diagnostic et l'évaluation.

• Tests diagnostiques

Évaluation quantitative des troubles de la sensibilité

Les douleurs provoquées (allodynie, hyperalgésie) peuvent être au mieux évaluées actuellement par des techniques d'évaluation quantitative des troubles de la sensibilité. Pour certains, la présence d'une allodynie au froid serait prédictive d'une réponse favorable aux blocs sympathiques à la guanéthidine (Frost et al, 1988).

Évaluation des signes vasomoteurs et sudoraux

De nombreuses méthodes ont été utilisées pour évaluer les troubles vasomoteurs

dans les SDRC (Masson et al, 1998). Ceux-ci sont souvent révélés ou majorés par les stimulations sympathiques (manœuvre de Valsalva ou "cold pressor test" par exemple). Le doppler laser permet de détecter des anomalies de débit sanguin cutané au niveau du membre atteint mais aussi controlatéral (Bej et Schwartzman, 1991). La thermographie peut mettre en évidence une asymétrie de température cutanée entre les membres lésés et sains (Gulevitch et al, 1997). Son intérêt est cependant discuté et la plupart des auteurs s'accordent sur le fait que les modifications observées sont variables d'un patient à l'autre, d'un examen à l'autre pour un même patient, et n'ont aucune spécificité (Sherman et al, 1994 ; Ochoa et al, 1994).

Les anomalies sudorales peuvent également être évaluées par des tests spécifiques, tels que la réponse cutanée sympathique ("sympathetic skin response"), et le test quantitatif de reflexe sudoral ou "quantitative sudomotor reflex test" (QSART), qui permet d'apprécier l'activité sudorale de repos et celle évoquée par l'application iontophorétique d'acétylcholine. Notons cependant que l'activité sudorale de repos est le plus souvent normale dans les SDRC et n'est pas corrélée avec les anomalies de température cutanée (Birklein et al, 1997). La présence de ces anomalies sudorales, révélée par le QSART, serait pour certains auteurs prédictive de la réponse aux blocs sympathiques (Chemlinski et al, 1995).

Techniques radiologiques

Diverses techniques radiologiques ont été utilisées pour le diagnostic positif ou différentiel de SDRC. Chacun s'accorde sur le fait que les anomalies observées sur les radiographies standards sont inconstantes (30 % des cas), retardées et non spécifiques (Vedman et al, 1993). L'utilisation de la scintigraphie osseuse au technetium 99 en trois phases (phase précoce de débit sanguin, phase 2 ou de stase sanguine, troisième image montrant le captage osseux) permet leur mise en évidence plus précoce, l'aspect le plus caractéristique étant une hyperfixation diffuse, avec accentuation juxta-articulaire sur les images tardives (Mackinnon et Holder, 1984). Cependant, la sensibilité, spécificité et valeur prédictive de cet examen sont très controversées (Fournier et Holder, 1998 et refs ; Lee et Weeks, 1995). L'IRM a dans l'ensemble peu d'intérêt pour l'évaluation des anomalies osseuses (Koch et al, 1991), mais permet une bonne appréciation des tissus mous (Schweitzer et al, 1995).

Enfin, l'ostéodensitométrie à rayons X permet de quantifier précocement la perte en densité osseuse et pourrait être utile pour le suivi, mais n'a pas d'intérêt diagnostique ni pronostique (Laroche et al, 1997).

Blocs sympathiques à visée diagnostique

Parmi les tests les plus souvent utilisés pour déterminer l'implication du système sympathique dans les SDRC, l'utilisation des sympatholytiques à visée diagnostique : tests à la phentolamine, à la guanéthidine, voire blocs ganglionnaires, a été préconisée (Arner, 1991 ; Raja et al, 1991). Selon certains (Delleijm et al, 1994), les blocs à la phentolamine sont plus spécifiques, mais moins sensibles que les blocs du ganglion stellaire pour établir ce diagnostic. Cependant, une des principales critiques émises à l'encontre de ces tests est une prise en compte insuffisante de l'importance de l'effet placebo (Verdugo et Ochoa, 1994 a, b).

• Existe-t'il un algorithme diagnostique des SDRC ?

Plusieurs auteurs ont proposé des critères diagnostiques de SDRC/algodystrophies, fondés sur des éléments cliniques et parfois paracliniques (Blumberg et al, 1994; Doury, 1997; Kozin et al, 1976; Wilson, in : Jänig et Stanton-Hicks, 1996). Notons que les critères proposés par Doury, qui reposent essentiellement sur des éléments cliniques, confirmés par des données d'ordre paraclinique et/ou thérapeutique (efficacité de la calcitonine ou des blocs sympathiques), sont largement utilisés dans la littérature rhumatologique française. Cependant, aucun des algorithmes proposés n'a fait l'objet d'un consensus. Les définitions du IASP ont également été utilisées dans un but diagnostique, mais leur sensibilité et surtout leur spécificité apparaissent très insuffisantes. Ainsi, une étude récente de Galer et coll. (1998) portant sur 18 patients répondant à ces critères, comparés à 30 présentant une neuropathie douloureuse du diabète, a conclu que leur utilisation stricte conduisait à surestimer les syndromes (37 % des neuropathies diabétiques dans leur étude satisfaisaient aux critères de SDRC).

Aspects physiopathologiques de la douleur des SDRC

Depuis ces dernières années, les aspects physiopathologiques des SDRC ont fait l'objet de multiples investigations tant cliniques

qu'expérimentales. Les théories les plus souvent avancées ont mis l'accent sur le rôle du système sympathique. Récemment, d'autres théories ont été proposées, qui suggèrent le rôle de processus inflammatoires ou de l'activation d'afférences viscérales dans les SDRC.

• Le système sympathique : un rôle probablement surestimé

Si l'existence d'une hyperactivité du système sympathique a initialement été postulée dans les SDRC (Bonica, 1953), la plupart des travaux expérimentaux récents suggèrent au contraire que le tonus sympathique est normal ou réduit dans ces syndromes. Ainsi l'étude de la microcirculation régionale et de divers réflexes de vasoconstriction sympathique, au moyen du doppler laser montre une réduction initiale du tonus vasoconstricteur, plutôt qu'une augmentation (Birklein et al, 1998). De même, les taux de norépinéphrine plasmatique sont plus faibles du côté du membre lésé que du côté controlatéral (Drummond et al, 1991).

Il a donc été proposé que la douleur résultait d'une hypersensibilité au système sympathique. Celle-ci serait la conséquence d'un couplage anormal entre efférences sympathiques et afférences somatiques, favorisé par l'existence d'une lésion nerveuse périphérique ou tissulaire (Blumberg et Jänig, 1994). Chez l'animal, les travaux réalisés à partir du névrome expérimental et de divers modèles de lésions nerveuses partielles ont suggéré l'existence d'un couplage chimique impliquant notamment la noradrénaline (Devor, 1994 ; Neil et al, 1991 ; Tracey et al, 1995), même si d'autres médiateurs, co-libérés par les efférences sympathiques, pourraient être impliqués, tels que le neuropeptide Y ou l'ATP (Burnstock, 1996). Chez l'homme, plusieurs arguments ont été avancés en faveur du rôle de la noradrénaline dans les SDRC. Ainsi la douleur peut être exacerbée puis soulagée par l'injection régionale de guanéthidine - qui agit en libérant puis déplaçant la noradrénaline des terminaisons sympathiques (Hanningon-Kieff, 1989). En outre, des patients ayant répondu aux sympatholytiques voient réapparaître leur douleur après application par iontophorèse de norépinéphrine au niveau lésé, bien que de façon inconstante (Torebjörk, 1995). Il pourrait s'agir d'un couplage direct, s'exerçant par l'intermédiaire de récepteurs 1 ou 2 adrénergiques, comme le suggèrent des travaux expérimentaux chez l'animal et les observations

cliniques, faisant état d'une efficacité de substances alpha-bloquantes dans les SDRC (Treede et al, 1992; Ghostine et al, 1984; Abram et Lightfoot, 1981). Cependant, l'hypothèse d'un couplage indirect, par l'intermédiaire d'une libération de prostaglandines sensibilisant les nocicepteurs, a été avancée et pourrait rendre compte des SDRC après lésions inflammatoires (Levine et al, 1986).

La notion d'un rôle déterminant du système sympathique dans les SDRC est cependant de plus en plus controversée, notamment sur la base d'études cliniques récentes, indiquant que l'efficacité des blocs sympathiques a été largement surestimée (voir plus loin).

• Les SDRC pourraient-ils résulter d'une réaction inflammatoire exagérée ?

Plusieurs travaux récents semblent indiquer la présence d'une réaction inflammatoire exagérée dans les SDRC, remettant à jour l'hypothèse classique de Sudeck (1900). Ainsi il a été mis en évidence des signes d'extravasation plasmatique aux stades précoces de SDRC, par l'utilisation de techniques scintigraphiques utilisant un marqueur des immunoglobulines IgG (Oyen et al, 1993). Ces phénomènes inflammatoires pourraient être associés à des troubles microcirculatoires, récemment suggérés par des études histologiques (Van der Laan et al, 1998), et induire la production de radicaux libres et de lactate (Goris et al, 1987). Cette théorie rendrait compte de l'effet significatif des corticostéroïdes aux stades précoces de SDRC et a conduit à l'utilisation de nouvelles stratégies thérapeutiques potentiellement intéressantes, telles que des épargneurs de radicaux libres (diméthylsulfoxyde) dans ces syndromes.

• Les SDRC pourraient-ils résulter d'une activation anormale d'afférences viscérales ?

Pour certains auteurs, la douleur et les signes vasomoteurs associés résultent de l'activation d'afférences polymodales viscérales, dont le trajet suit celui des fibres sympathiques (Schott, 1994). Même si cette théorie séduisante n'a pas été démontrée, elle est soutenue par plusieurs arguments cliniques : la douleur des SDRC a souvent un caractère imprécis et profond, de même que les douleurs viscérales ; les SDRC peuvent être

déclenchés par une lésion viscérale ; la douleur peut être provoquée par des lésions du système sympathique, comme dans le cas des classiques douleurs post-sympathectomies. Ainsi on peut penser que l'action des blocs sympathiques est en réalité plutôt liée à une interruption de ces afférences viscérales, plutôt qu'à un effet sympatholytique.

• La sensibilisation centrale

Les mécanismes périphériques seuls ne peuvent rendre compte de certaines caractéristiques propres aux SDRC, telles que le caractère radiant, parfois bilatéral de la douleur, le siège parfois central de la lésion en cause, et l'allodynie. Le rôle des phénomènes de sensibilisation centrale dans les SDRC avait été soulignée par Livingston en 1943, avec sa théorie du cercle vicieux (Livingston, 1976), dont l'influence sur les hypothèses actuelles a été déterminante (Treede et al, 1992 et refs.; Roberts, 1986). Selon ces théories, les influx nociceptifs provenant du nerf lésé ou de la lésion tissulaire sont à l'origine d'une sensibilisation centrale, initialement indépendante de l'activité sympathique. Cette sensibilisation serait secondairement maintenue par une interaction périphérique entre les afférences sympathiques et les afférences somatiques (voir supra). Notons cependant que d'autres mécanismes médullaires, indépendants de l'activité sympathique, et largement étudiés dans d'autres types de douleurs chroniques (tels que des phénomènes d'excitotoxicité cellulaire liés à l'activation de récepteurs NMDA/non NMDA) pourraient également rendre compte de ces phénomènes de sensibilisation.

Aspects thérapeutiques

Depuis les premières descriptions des tableaux cliniques de causalgies, de très nombreuses thérapeutiques ont été proposées pour soulager la douleur et les signes vasomoteurs associés des SDRC. Cependant, très peu ont fait l'objet d'études contrôlées.

Voir tableau 2 page suivante

• La rééducation

La physiothérapie, précédée d'une mise en décharge du membre douloureux, tient une place importante dans la prise en charge des SDRC (refs. in Kingery,

1997). Tous les auteurs insistent sur le fait que les méthodes doivent rester non douloureuses, ce qui peut nécessiter une anesthésie loco-régionale, et que ce traitement doit être aussi précoce que possible, pour éviter les rétractions tendineuses et lutter contre les attitudes vicieuses. Une mobilisation passive puis active, éventuellement jointe à des applications de chaleur et d'ultrasons, semble utile, mais aucune étude contrôlée n'a permis de conclure quant à l'efficacité d'une technique particulière.

• Les sympatholytiques

Différents types de sympatholyse

Depuis l'introduction de la sympathectomie chirurgicale par le chirurgien Leriche en 1916, les techniques consistant à bloquer le système nerveux sympathique restent à ce jour considérées comme un traitement efficace de ces syndromes douloureux. Une des techniques couramment utilisées consiste à réaliser un bloc sympathique du ganglion stellaire ou de la chaîne sympathique lombaire, au moyen d'anesthésiques locaux (refs. in Bonica, 1990). Afin d'obtenir un bloc sympathique plus prolongé, les efforts se sont portés vers d'autres techniques d'administration, consistant à réaliser des blocs sympathiques régionaux intraveineux. Un bloc ischémique est effectué au moyen d'un garrot, permettant l'administration du produit à des concentrations élevées au sein du membre douloureux (15-20 mg au membre supérieur ; 20-40 mg au membre inférieur). En 1974, Hannington-Kieff utilise pour la première fois cette technique avec la guanéthidine (Ismeline®), agent inhibiteur sélectif de la fonction sympathique post-ganglionnaire. Du fait du caractère souvent nociceptif de l'injection elle-même, l'adjonction de petites doses de xylocaïne est préconisée. L'efficacité est considérée comme maximale au bout du 3ème ou 4ème bloc (Hannington-Kieff, 1990). Les effets secondaires les plus fréquents sont une asthénie, une hypotension orthostatique, une congestion nasale, et des céphalées. Notons que la guanéthidine ne peut être utilisée en France que dans le cadre d'une procédure ATU (autorisation temporaire d'utilisation) après échec des traitements dits "conventionnels" tels que la calcitonine.

L'utilisation des blocs régionaux a été étendue à d'autres substances : réserpine et brétylium (de modes d'action semblables à la guanéthidine) ; buflomédil (Fonzylane®) ; dropéridol (Droleptan®) ; clonidine ; kétansérine (antagoniste

ESSAIS THÉRAPEUTIQUES CONTRÔLÉS VERSUS PLACEBO DANS LES SDRC

Molécule	Voie d'administration du traitement actif	Dose et durée	Effet > placebo	Auteurs
Guanéthidine	bloc régional IV	10 mg/10 ml NaCl (1 bloc) 20 mg/50 ml (1 bloc) 20-30 mg/30-50 ml (1 bloc) 10-30 mg/25-50 ml (1 bloc) 20-40 mg/30-75 ml (1,2,4)	oui non non non non	Glynn et al, 1981* Rocco et al, 1989* Blanchard et al, 1990* Jadad et al, 1995 Ramamurthy et al, 1995
Résérpine	bloc régional IV	1,5 mg/50 ml (1 bloc) 0,5-1 mg/30-50 ml (1 bloc)	non non	Rocco et al, 1989* Blanchard et al, 1990*
Dropéridol	bloc régional IV	2,5 mg/30-50 ml (1 bloc)	non	Kettler et Abram, 1988*
Atropine	bloc régional IV	0,6 mg/10 ml (1 bloc)	non	Glynn et al, 1993*
Brétylium	bloc régional IV	1,5 mg/kg (2 blocs)	oui	Hord et al, 1992*
Kétansérine	bloc régional IV intraveineuse	10 -20 mg/30 ml (2 blocs) 10 mg iv (bolus)	oui non	Hanna et Peat, 1989* Bounameaux et al, 1984*
Phentolamine	intraveineuse	25-35 mg (15-40 min) 35 mg (30 min)	oui non	Raja et al, 1991 Verdugo et Ochoa, 1994
Corticoïdes	orale	prednisone 30 mg/j-3 mois methylprednisolone 4 sem.	oui oui	Christensen et al, 1982* Braus et al, 1994*
Calcitonine	intranasale	400 UI/j sur 4 semaines 300 UI/j sur 3 semaines	oui non	Gobelet et al, 1992 Bickerstaff et Kanis, 1991*
Clonidine	épidurale	300 µg et 700 µg/10 ml (bolus)	oui	Rauck et al, 1993
Biphosphonates	intraveineuse	alendronate 7.5 mg/j -3 jour pamidronate 75 et 150 mg	oui non	Adami et al, 1997* Liens et al, 1995
Diméthylsulfoxyde	percutanée	concentration à 50 % - 2 mois	partiel	Zuurmond et al, 1997

Les références indiquées (*) ne sont pas citées en bibliographie (voir Kingery, 1997 ; Schott, 1997)

Tableau 2

sérotoninergique) ; kétorolac. Ces deux derniers produits ne sont pas disponibles en France.

Les sympatholytiques peuvent également être utilisés par voie systémique. C'est le cas de la phentolamine intraveineuse (Régatine®), agent bloquant des récepteurs 1 et 2 (Raja et al, 1991), qui n'induit pas de modifications sensorielles et de température aussi drastiques que les blocs sympathiques régionaux. D'autres substances bloquantes des récepteurs 1 et/ou 2, utilisables par voie orale, ont parfois été utilisées : prazosine, phénoxybenzamine, yohimbine (Abram et Lightfoot, 1981 ; Ghostine et al, 1984).

Les blocs sympathiques ont-ils réellement un intérêt thérapeutique ?

Malgré leur utilisation très répandue, les blocs sympathiques n'ont fait l'objet que de très peu d'études contrôlées en

double insu versus placebo jusqu'à ces dernières années (Jadad et al, 1995 ; Kingery, 1997).

A ce jour, les blocs ganglionnaires n'ont pas fait l'objet de telles études et seuls 9 essais contrôlés de l'efficacité des blocs sympathiques régionaux ont été réalisés dans les SDRC. Deux concluent à un avantage des blocs régionaux par brétylium et kétansérine, et la plupart des essais utilisant la guanéthidine n'ont pas montré de résultat supérieur au placebo ou au produit de référence (lidocaïne), tant sur l'intensité ou la durée de la douleur spontanée, que sur les troubles vasomoteurs associés, même au stade précoce. Dans une étude de Ramamurthy et Hoffman (1995), aucune corrélation n'est observée entre le nombre de blocs à la guanéthidine et la réponse thérapeutique à 26 semaines. Un nombre significatif d'effets indési-

rables parfois sévères (notamment hypotension) sont rapportés par ces derniers auteurs, contrastant avec les études antérieures. La phentolamine n'a fait l'objet que de deux études versus placebo (Raja et al., 1991 ; Verdugo et Ochoa, 1994b), qui offrent des résultats contradictoires, positifs pour la première (sur 10 patients), négatifs pour la seconde (sur 96 patients présentant un tableau de SDRC I ou II). En outre, une étude ultérieure (Verdugo et Ochoa, 1994a) comparant en aveugle la phentolamine à un agoniste alpha-adrénergique, la phényléphrine, a mis en évidence un effet paradoxalement supérieur de ce dernier (17 % de répondeurs) sur la phentolamine (9 % de répondeurs). Ces études suggèrent que la réponse

aux sympatholytiques a probablement été surestimée, ce qui n'exclue cependant pas qu'un sous-groupe de patients, estimé à environ 10 %, puisse effectivement en bénéficier. En outre, notons que l'efficacité éventuelle de la guanéthidine pourrait en partie être liée à l'ischémie induite par le garrot ou aux effets périphériques et centraux des anesthésiques locaux associés.

• Autres traitements

La calcitonine

Administrée par voie sous-cutanée ou intramusculaire, la calcitonine a été largement utilisée en France depuis 20 ans dans le traitement des algodystrophies sur la base de son effet inhibiteur de la résorption osseuse (augmentée dans les SDRC), alors qu'elle est totalement ignorée aux États-Unis. Cependant, ce traitement n'a fait l'objet que de trois essais contrôlés, qui offrent des résultats contradictoires : l'un a montré une efficacité supérieure de la calcitonine intranasale sur le placebo (Gobelet et al, 1992), alors que les deux autres - l'un utilisant le même traitement, l'autre la calcitonine sous-cutanée (100 U/jour pendant 3 semaines) comparée à la physiothérapie - sont négatifs (refs. in Kingery, 1997).

Les anti-inflammatoires

Les corticoïdes systémiques ont fait la preuve de leur efficacité sur la douleur et les signes vasomoteurs associés, au terme de 4 à 12 semaines de traitement (refs. in Kingery, 1997). Les injections intra-articulaires de corticoïdes sont largement utilisées pour les algodystrophies de l'épaule, mais n'ont pas fait l'objet d'essais contrôlés.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens seraient utiles au stade précoce pour certains, sur la base d'essais ouverts.

Le diméthylsulfoxyde (DMSO) (non disponible en France), aux effets anti-inflammatoires et chélateurs de radicaux libres, a été utilisé par certaines équipes sous forme de crème. Son efficacité a récemment été évaluée versus placebo chez 32 patients présentant un SDRC au stade aigu (Zuurmond et al, 1996). Il a été observé une amélioration globale des scores de SDRC (douleur, troubles vasomoteurs, défaut de mobilité) mais pas de l'intensité de la douleur spontanée (mesurée sur une échelle analogique visuelle), au terme de 2 mois de traitement.

La clonidine

Une efficacité anti-hyperalgésique de l'application de topiques locaux de clonidine, agoniste 2 (non commercialisés

en France) a été rapportée chez 4 patients présentant une SDRC, ayant répondu aux blocs sympathiques (Davis et al, 1991). Plus récemment, une étude contrôlée versus placebo a mis en évidence un effet significatif de la clonidine épidurale sur la douleur spontanée chez 26 patients présentant une algodystrophie sévère réfractaire (Rauck et al, 1993), mais au prix d'une hypotension et d'une sédation significatives.

Les biphosphonates

Plusieurs équipes ont récemment évalué l'efficacité des biphosphonates dans le traitement des SDRC, sur la base de leur effet inhibiteur sur la résorption osseuse et de leur efficacité dans des pathologies osseuses telles que le cancer ou la maladie de Paget (refs. in Schott, 1997). Diverses études ouvertes avaient suggéré l'efficacité du pamidronate dans les formes réfractaires, mais ces résultats n'ont pas été confirmés par un essai en double aveugle versus placebo portant sur 200 patients (Liens et al, 1995). Au contraire, une étude contrôlée récente utilisant l'alendronate, a conclu en faveur de l'efficacité du produit actif sur la douleur, l'oedème et la densité osseuse, mais avec une grande variabilité individuelle. L'ensemble de ces données, émanant d'études hétérogènes quant à leurs critères d'inclusion et d'efficacité, ne permettent pas encore de conclure sur l'intérêt des biphosphonates dans les SDRC.

Autres traitements médicamenteux

■ Les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques, la griseofulvine, les infiltrations locales d'anesthésiques locaux, les antalgiques faibles, les morphiniques (systémiques ou par voie intrathécale pour les formes réfractaires), ont été trouvés efficaces dans des études ouvertes, mais leur efficacité n'a pas été confirmée.

■ Les antiépileptiques et les antidépresseurs tricycliques, peuvent probablement être utiles en cas de lésion nerveuse, compte tenu de leur efficacité dans les douleurs neuropathiques.

Traitements non médicamenteux

■ La Neurostimulation électrique transcutanée (NSTC) peut être utilisées si la zone douloureuse n'est pas trop étendue, même si son efficacité réelle n'est pas démontrée.

■ La prise en charge psychologique fait bien entendu partie intégrante des patients douloureux chroniques, et doit donc être proposée à ces patients.

■ La sympathectomie chimique (neurolyse) ou chirurgicale, serait réservée pour certains aux formes améliorées de façon

transitoire par les blocs sympathiques.

■ Enfin, les stimulations médullaires ou des nerfs périphériques ont été utilisées avec succès par certains dans les formes réfractaires.

• Stratégie thérapeutique

Il n'existe aucun consensus sur une stratégie thérapeutique dans les SDRC, ce qui tient en grande partie au faible nombre d'essais contrôlés réalisés à ce jour dans cette affection, et à l'absence de critères diagnostiques reconnus. La démarche thérapeutique actuelle relève donc encore bien souvent de l'empirisme. Tous les auteurs s'accordent cependant sur l'importance d'effectuer une prise en charge précoce, axée en grande partie sur la rééducation. L'utilité des corticoïdes au stade initial paraît démontrée, mais ceux-ci sont peu utilisés, tout au moins en France, du fait de leurs risques potentiels à long terme. La calcitonine reste largement préconisée en première intention par les auteurs français, mais son efficacité n'a pas été réellement confirmée. Les blocs sympathiques ont probablement un effet spécifique dans certains cas, mais les études ayant cherché à établir des critères prédictifs de leur efficacité, n'ont pas utilisé de placebo, et ne sont donc pas concluantes (voir plus haut).

Conclusion

Depuis 1993, l'algodystrophie est désignée sous le terme de "Syndrome Douloureux Régional Complexe".

En dépit de cette nouvelle définition, il n'existe pas encore de consensus sur des critères de validation de ces syndromes douloureux, ce qui rend compte du faible nombre d'essais thérapeutiques contrôlés dans ces douleurs. De nombreuses études restent donc nécessaires pour parvenir à mieux comprendre et traiter ces syndromes, et éviter que, faute de mieux, ils ne restent considérés comme "complexes", y compris dans leur définition même.

Remerciements au Dr P. Dégieux, rhumatologue, pour ses conseils fructueux, utiles à la réalisation de ce travail.

BIBLIOGRAPHIE

- Abram S.E., Lightfoot, R.W. Treatment of long-standing causalgia with prazosin. *Regional Anesth.*, 6 (1981) 79-81.
- Arner S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 46 (1991) 17-22
- Birklein F., Riedel B., Neundörfer B., Handwerker H.O. Sympathetic vasoconstrictor reflex pattern in patients with complex regional pain syndrome. *Pain*, 75 (1998) 93-100.
- Birklein F., Sittl R., Spitzer A. et al Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain* 69 (1997) 49-54.
- Blumberg H. A new clinical approach for diagnosing reflex sympathetic dystrophy. In: M.R. Bond et al (eds.), *Pain research and clinical management*, Vol. 4, Elsevier, Amsterdam, 1991: 399-403.
- Blumberg H., Jänig W. Clinical manifestations of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In: P.D. Wall, R. Melzack (eds), *Textbook of pain*, Churchill Livingstone, 1994 : 685-698.
- Bonica J.J. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: J.J. Bonica (ed.), *The management of pain*, 2nd edn, Lea & Febige Philadelphia, 1990, 220-243.
- Bonica J.J. The management of pain. Philadelphia, Lea et Feboger, 1953, 913-918.
- Bruehl S., Husfledt B, Lubenow T.R. et al Psychological differences between reflex sympathetic dystrophy and non-RSD chronic pain patients. *Pain*, 67 (1996) 107-114.
- Burnstock G. A unifying purinergic hypothesis for the initiation of pain. *Lancet*, 347 (1996) 1604-1605.
- Chemlinsky T.C., Low P.A., Naessens M.P.H. et al Value of autonomic testing in reflex sympathetic dystrophy. *Mayo Clin. Proceedings*, 70 (1995) 1029-1040.
- Ciccone D.S., Bandilla E.B., Wu W.H. Psychological dysfunction in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 71 (1997) 323-333.
- Davis K.D., Treede R.D., Raja S.N. et al Topical application of clonidine relieves hyperalgesia in patients with sympathetically maintained pain. *Pain*, 47 (1991) 309-317.
- Dellemijn P.L., Fields H.L., Allen R.R. et al The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade. *Brain*, 117 (1994) 1475-1487.
- Devor M. The pathophysiology of damaged peripheral nerve. In: P.D. Wall, R Melzack (eds.), *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone, 1994 , 79-100.
- Doury P.C. Algodystrophy : a spectrum of disease, historical perspectives, criteria of diagnosis and principles of treatment. *Hand Clin.*, 3 (1997) 327-337.
- Drummond P.D., Finch P.M., Smythe G.A. Reflex sympathetic dystrophy: the significance of differing plasma concentrations in affected and unaffected limbs. *Brain* ,114 (1991) 2025-2036.
- Fournier R.S., Holder L.E. Reflex sympathetic dystrophy : diagnostic controversies. *Semin. Nuclear Med.*, 1 (1998) 116-123.
- Frost S.A., Raja S.N., Campbell J.N., Khan R.A. Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy) ? In : R. Dubner et al (eds.), *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam, 1988, 151-156.
- Galer B.S., Bruehl S., Harden R.N. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome : a preliminary empirical validation study. *Clin. J. Pain*, 14 (1998) 48-54.
- Ghostine S.Y., Comair Y.G., Turner D.M. et al Phenoxybenzamine in the treatment of causalgia. *J. Neurosurg.*, 60 (1984) 1263 1268.
- Gobelet C., Waldburger M., Meier J.L. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain*, 48 (1992) 171-75.
- Goris R.J.A., Dongen L.M.V., Winters H.A.H. Are toxic oxygen radicals involved in the pathogenesis of reflex sympathetic dystrophy ? *Free Rad. Res. Comm.*, 3 (1987) 13-18.
- Gulevich S.J., Conwell T.D., Lane J. et al Stress infrared telethermography is useful in the diagnosis of complex regional pain syndrome, type I (formerly reflex sympathetic dystrophy). *Clin. J. Pain*, 13 (1997) 50-59.
- Hannington-Kieff J.G. Intravenous regional sympathetic blocks. In: M. Stanton-Hicks, W. Janig, R.A. Boas (eds.), *Reflex Sympathetic Dystrophy*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989, 113-124.
- Hannington-Kieff J.G. Intravenous regional sympathetic block with guanethidine. *Lancet*, i (1974) 1019-1020.
- Jadad A.R., Carroll D., Glynn C.J., Mc Quay H.J. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy : a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J. Pain Symptom Manage.*, 10 (1995) 13-20.
- Jänig W. and Stanton-Hicks (eds.) *Reflex Sympathetic Dystrophy : a reappraisal*. Progress in Pain Research and management, Vol. 6, IASP Press, Seattle, 1996, 1-24.
- Kingery W.S. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain*, 73 (1997) 123-139.
- Koch E., Hofer H.O., Sialer G. et al Failure of MR imaging to detect reflex sympathetic dystrophy of the extremities. *Am. J. Roentgenol.*, 156 (1991) 113-115.
- Kozin F., Mc Carty D.J., Sims J., Genant T H. The reflex sympathetic dystrophy syndrome. I. Clinical and histologic studies : evidence of bilaterality, response to corticosteroids and articular involvement. *Am. J. Med.*, 60 (1976) 321-331.
- Kozin F., Ryan L.F., Carrera G.F. et al The reflex sympathetic dystrophy syndrome III: Scintigraphic studies: Further evidence for the therapeutic efficacy of systemic corticosteroids and proposed diagnostic criteria. *Am. J. Med.*, 70 (1981) 23 -30.
- Laroche M., Redon-Dumoard A., Mazières B., Bernard J. Etude de l'algodystrophie sympathique réflexe par absorptiométrie à rayons X. *Rev. Rhum.* 64 (1997) 117-122.
- Lee G.W., Weeks P.M. The role of bone scintigraphy in diagnosing reflex sympathetic dystrophy. *J. Hand Surg.*, 20 (1995) 458-463.
- Leriche R. De la causalgie expérimentale. In: *La chirurgie de la douleur*, Masson, Paris, 3ème édition, 1949, 157-159.
- Levine J.D., Taiwo Y.O., Collins S.D., Tam J.K. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature*, 323 (1986) 158-169.
- Liens D., Lavoignat D., Meunier P.J. et al Biphosphonate et algodystrophie réflexe. In Simon L., Péllissier J., Hérisson C. (eds): *Actualités en rééducation fonctionnelle et réadaptation*. Paris, Masson, 1995, pp. 380-382.
- Livingston W.K. *Pain Mechanisms*. A Physiologic interpretation of causalgia and its related states, Plenum Press, New York, London. Reprint of the 1943 edn., MacMillan, New York, 1976.
- Mackinnon S.E., Holder L.E. The use of three-phase radionuclide bone scanning in the diagnosis of reflex sympathetic dystrophy. *J. Hand. Surg. (Am)*, 9 (1984) 556-563.
- Masson C., Audran M., Pascaretti C. et al Further vascular, bone and autonomic investigations in algodystrophy. *Acta Orthopaedica Belg.*, 64 (1988) 77-87.
- Mitchell S.W. *Injuries of Nerves and their Consequences*. J.B. Lippincott Co., Philadelphia, 1872.
- Neil A., Attal N. et al Effects of guanethidine on sensitization to natural stimuli and self-mutilating behaviour in rats with peripheral neuropathy. *Brain Res.*, 565 (1991) 237-246.
- Ochoa J.L., Verdugo R.J. Reflex sympathetic dystrophy. A common clinical avenue for somatoform expression. *Neurologic Clinics*, 13 (1995) 351-363.
- Oyen W.J.G., Arntz I.E., Claessens A.M.J. et al Reflex sympathetic dystrophy of the hand : an excessive inflammatory response ? *Pain*, 55 (1993) 151-157.
- Price D.D., Bennett G.J.N., Rafii A. Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain*, 36 (1989) 237-288.
- Raja S.N., Treede R.D., Davis K.D., Campbell J.N. Systemic alpha-adrenergic blockade with phento-lamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiol.*, 74 (1991) 691-698.
- Ramamurthy S., Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Guanethidine study group. Anesth. Analg.*, 81 (1995) 718-723.
- Rauck R.L., Eisenach J.C., Jackson K. et al Epidural clonidine treatment of refractory reflex sympathetic dystrophy. *Anesthesiol.*, 79 (1993) 1163-1169.
- Roberts W.J. A hypothesis on the physiological basis for causalgia and related pains. *Pain*, 24 (1986) 297-311.
- Schott G.D. Visceral afferents : their contribution to "sympathetic dependent" pain. *Brain*, 117 (1994) 397-413.
- Schott, G.D. Biphosphonates for pain relief in reflex sympathetic dystrophy ? *Lancet*, 350 (1997) 1117

- Schwartzman, R.J., McLellan, T.L. Reflex sympathetic dystrophy. Arch. Neurol., 44 (1987) 555-561.
- Schweitzer M.E., Mandel S., Schwartzman R.J. et al Reflex sympathetic dystrophy revisited : MR imaging findings before and after infusion of contrast material. Radiology, 195 (1995) 211-214.
- Sherman R.A., Karstetter K.W., Damiano M., Evans C.B. Stability and temperature asymmetries in reflex sympathetic dystrophy over time and changes in pain. Clin. J. Pain, 10 (1994) 71-77.
- Stanton-Hicks, Jänig W., Hassenbuch S., Hadock J.D. et al Reflex sympathetic dystrophy : changing concepts and taxonomy. Pain, 63 (1995;) 127-133.
- Sudeck, P. Ueber die akute enzundliche Knochenatrophie. Arch. klin. Chir., 62 (1900) 147.
- Törebjork, E., Wahren L., Wallin G. et al Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. Pain, 63 (1995) 11-20.
- Tracey D.J., Cunningham J.E., Romm M.A. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy : mediation by α -2 adrenoreceptors on post-ganglionic sympathetic terminals. Pain, 60 (1995) 317-327.
- Treede R.D., Davis K. D., Campbell J. N, Raja S. N. The plasticity of cutaneous hyperalgesia during sympathetic ganglion blockade in patients with neuropathic pain. Brain, 115 (1992) 607-621.
- Van der Laan L., ter Laak H.J. et al Complex regional pain syndrome type I (RSD) : pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. Neurology, 51 (1998) 20-25.
- Van Spaedock K.P.M., van Heusden H.A. et al Posttraumatische dystrofie en persoonlijkheids-type. In : Goris R.J.A. (ed) : posttraumatische Dystrofie, Nijmegen, 1992, pp. 39-43.
- Veldman P.H.M.J.M., Reynen H.M., Arntz I.E., Goris R.J.A. et al Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. Lancet , 342 (1993) 1012-1016.
- Veldman P.H.J.M., Goris R.J.A. Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another lim. Pain, 64 (1996) 463-466.
- Verdugo R.J., Campero M., Ochoa J.L. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies. II. Further questioning of the concept of "sympathetically maintained pain". Neurology, 44 (1994) 1010-1014.
- Verdugo R.J., Ochoa J.L. "Sympathetically maintained pain" I. Phentolamine block questions the concept. Neurology, 44 (1994) 1003-1010.
- Zacharia I. Incidence and course of post traumatic dystrophy following operation for Dupuytren's contracture. Acta Chir.Scand., 1964, suppl. 336.
- Zuurmond W.W., Langendijk L., Bezemer P.D. et al Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50 % in a fatty cream. Acta Anaesth Scand, 40 (1996) 364-367.



Les tricycliques dans les lombalgies chroniques : une efficacité plutôt modeste

Selon une étude contrôlée, la nor triptyline, antidépresseur tricyclique noradrénergique, ne fait pas beaucoup mieux qu'un placebo chez des lombalgiques chroniques non déprimés, sauf chez les patients ayant une douleur radicaire associée. Il paraît donc important de bien peser le rapport risque bénéfice de ce traitement, avant de l'administrer dans les lombalgies chroniques.

Les lombalgies chroniques sont une cause majeure de handicap, de consultations médicales et d'arrêts de travail, dont le coût a été estimé à plus de 22 milliards de dollars par an aux Etats-Unis. Parmi les traitements couramment utilisés pour les soulager, les tricycliques ont une place non négligeable, bien que les études concernant leur efficacité dans cette indication (4 jusqu'à présent) soient contradictoires, contrairement à ce qui est observé pour les douleurs neuropathiques.

Atkinson et ses collègues ont donc entrepris une étude en double aveugle versus placebo de l'efficacité de la nortriptyline, antidépresseur tricyclique à tropisme noradrénergique, dans les lombalgies chroniques. Le choix de la nortriptyline était justifié par le fait que ce produit présente moins d'effets anticholinergiques que d'autres tricycliques, tels que l'amitriptyline. Les patients (67 sujets au total) devaient présenter des douleurs lombaires chroniques, avec ou sans radiculalgie, définies comme des douleurs de niveau dorso-lombaire (D6 ou inférieur) pendant au moins 6 mois. Ils présentaient pour la plupart une atteinte discale ou articulaire dégénérative, mais également d'autres pathologies (douleurs post-laminectomie, hernie discale, spondylolisthésis, canal étroit). Notons qu'ils étaient recrutés, non pas en centre de traitement de la douleur, mais en médecine générale à partir d'un screening téléphonique de 595 sujets, plus représentatifs de la population habituelle des lombalgiques. La nortriptyline était administrée à des doses croissantes, jusqu'à des doses maximales de 100 mg/jour selon la tolérance. L'évaluation a porté sur la douleur (appréciée sur une échelle descriptive en 26 mots, l'échelle descriptive différentielle) ainsi que sur le handicap et la qualité de vie, appréciés par la classique échelle d'impact de la maladie (Sickness Impact Profile). L'humeur et l'anxiété étaient bien entendu également évaluées.

L'étude a révélé une supériorité d'effet de la nortriptyline par rapport au placebo, sur l'intensité de la douleur (22 % de réduction versus 9 % pour le placebo) non corrélée aux concentrations plasmatiques. Le handicap n'était que modestement amélioré. Ni le caractère désagréable de la douleur, ni la qualité de vie, ni l'impression clinique globale n'ont été modifiés. L'efficacité de la nortriptyline était nettement supérieure chez 11 patients présentant une douleur radicaire. Les auteurs en concluent que la nortriptyline n'a qu'une efficacité analgésique modeste chez les lombalgiques chroniques non déprimés, d'où l'importance de bien peser le rapport risque bénéfice de ce traitement avant de le prescrire dans cette indication.

► Cette étude, utilisant une méthodologie rigoureuse et une évaluation approfondie, a porté sur des patients représentatifs de l'ensemble de la population des lombalgiques chroniques. On peut cependant regretter la relative hétérogénéité des patients étudiés, dont certains présentaient des douleurs post-opératoires. Cette hétérogénéité rend peut-être en partie compte de l'effet modeste observé. En outre, il est clair que la présence d'une douleur radiculaire, rarement observée dans cette étude, est un facteur de bonne réponse, compte tenu des caractéristiques physiopathologiques de ces douleurs, de nature neuropathique. Quoiqu'il en soit, cette étude, jointe aux résultats décevants des essais antérieurs, n'incite pas à utiliser les tricycliques en première intention chez les lombalgiques chroniques, dont la prise en charge repose en premier lieu sur la rééducation, jointe aux techniques comportementales pour les formes réfractaires.

Atkinson J.H., Slater M.A., Williams R.A. et al A placebo controlled randomized clinical trial of nortriptyline for chronic low back pain. *Pain*, 75 (1998) 287-296.



Les nouveaux triptans : de nouvelles armes thérapeutiques pour les migraineux

Deux publications récentes font état des bons résultats obtenus dans la crise de migraine avec deux nouveaux triptans, dérivés du sumatriptan : le zolmitriptan, (Zomig[®]) et le naratriptan (Naramig[®]). Ils sont les premiers d'une longue liste, où apparaissent notamment le rizatriptan (Maxalt[®]) et l'eletriptan.

La migraine est une affection fréquente, qui touche 8 à 12 % de la population, avec une nette prédominance féminine. Les traitements habituels de la crise associent les AINS/salicylés, les antalgiques mineurs, et les dérivés de l'ergot de seigle. Ces dernières années, l'importance de la sérotonine dans la pathogénie de la migraine a été confirmée, et plusieurs sous-types de récepteurs à la sérotonine, les récepteurs 5HT₁, ont été caractérisés, ce qui a permis l'individualisation d'agents pharmacologiques spécifiques. Agoniste sélectif des récepteurs 5HT_{1d}, le sumatriptan, étudié à la fin des années 1980, a été le premier d'une nouvelle classe thérapeutique, et représente une avancée significative pour le traitement des crises de migraine. Cependant, le sumatriptan est peu utilisé en France, n'étant pas remboursé par la sécurité sociale. La découverte de cette molécule a ouvert la voie au développement de nombreux analogues, aux propriétés agonistes sérotoninergiques des récepteurs 5HT₁. C'est notamment le cas du zolmitriptan et du naratriptan.

Deux études américaines récentes démontrent l'intérêt de ces molécules dans le traitement de la crise migraineuse. La première, réalisée avec le naratriptan chez 2332 patients, confirme l'efficacité significativement supérieure au placebo de ce produit en 2 heures sur la douleur et les signes associés (nausées, photo/phonophobie), la dose la plus efficace étant celle de 2,5 mg, avec une absence de récurrence au bout de 24 heures dans 73 % des cas (contre 36 % pour le placebo). La seconde étude, réalisée avec le zolmitriptan, est en fait le prolongement en ouvert sur un an des études contrôlées à court terme. Elle a permis d'inclure 2058 patients. Elle démontre le maintien de l'efficacité du zolmitriptan au cours du temps, y compris en cas de crises

fréquentes. La tolérance des deux traitements apparaît comparable, les effets secondaires cardiovasculaires étant très rares (de l'ordre de 1-3 %) et conduisant exceptionnellement à arrêter les traitements.

► Ces deux antimigraineux, récemment commercialisés en France, sont efficaces dans le traitement de la crise de migraine. Des données comparatives entre ces triptans semblent désormais nécessaires. Notons que dans ces études, l'efficacité antimigraineuse apparaît maximale entre 2 et 4 heures, ce qui n'est pas un délai particulièrement court, surtout si l'on considère l'intensité parfois extrême des crises migraineuses. Fort heureusement, l'efficacité peut être plus précoce (1/2 heure à 1 heure), bien que les précisions concernant ces effets manquent dans les deux études. Au-delà des résultats observés, on remarquera les effectifs de ces études, impressionnants, et leur bonne qualité méthodologique, qui illustrent bien les avancées considérables réalisées ces dernières années dans la réalisation des essais cliniques dans la migraine.

Mathew N.T., Asgharnejad M., Peykamian M., Laurenza A. on behalf of the Naratriptan S2WA3003 Study Group. Naratriptan is effective and well tolerated in the acute treatment of migraine. *Neurology*, 49 (1997) 1485-1490. The international 311C90 Long term study group. The long term tolerability and efficacy of oral zolmitriptan (Zomig 311C90) in the acute treatment of migraine. *An international study. Headache*, 38 (1998) 173-183.



Que deviennent les patients à distance de leur prise en charge en centre de traitement de la douleur ?

Selon une étude menée par une équipe de la Mayo Clinic, les patients douloureux chroniques pris en charge 12 ans auparavant en centre de traitement de la douleur, témoignent du fait que leur douleur continue à affecter significativement leur activité physique et leur vie sociale, même si elle retentit moins sur leur activité professionnelle.

Depuis la fin des années 1970, de nombreux programmes de prise en charge multidisciplinaire des patients douloureux chroniques ont été mis en place. Un des premiers programmes développés aux Etats-Unis, celui de la Mayo Clinic, rapporte les résultats du suivi de 249 patients douloureux pris en charge de 1979 à 1982, soit environ 13 ans auparavant.

Le programme mis au point à la Mayo Clinic s'applique à des patients présentant des douleurs chroniques non malignes, suffisamment motivés pour accepter 3 semaines de prise en charge en milieu hospitalier. Il comporte une approche cognitivo-comportementale, rééducative, pharmacologique, éducative, une thérapie de groupe, des techniques de relaxation-biofeedback, une prise en charge de la famille, et un soutien psychologique. Sur 408 patients évalués au départ, 249 âgés en moyenne de 45 ans (dont 65 % de femmes) ont été inclus. La plupart avaient une pathologie psychiatrique (47 %) ou orthopédique (44%), et 21 %, une pathologie neurologique. La majorité des patients (70 %) ont présenté à l'issue de ce programme une amélioration globale, évaluée sur la base de leur attitude, de la réduction de leurs traitements médicamenteux, et de l'amélioration fonctionnelle, alors

même que leur niveau de douleur (apprécié sur une échelle visuelle analogique) était strictement inchangé (5,2/10 à la sortie versus 5,3 à l'entrée). Treize ans plus tard, 89 % de ceux qui étaient toujours en vie (soit 201 sujets) ont pu être recontactés et interrogés sur leur handicap et leur qualité de vie, au moyen du Questionnaire de Santé (le "Health Status Questionnaire").

Les résultats indiquent que la mortalité de ces sujets est analogue à celle de la population générale, ce qui est rassurant compte tenu du caractère non malin de leur douleur. Cependant, leur santé physique et leur fonctionnement social restent altérés, du fait d'une douleur corporelle encore présente, souvent sévère et invalidante (dans 40 % des cas), alors que l'impact émotionnel de ces troubles est particulièrement bas. Malgré leur douleur, un tiers des sujets de moins de 65 ans ont un emploi rémunéré, alors que 88 % ne travaillaient pas au moment de leur prise en charge.

► Cette étude confirme le caractère très chronique de la douleur chez des patients pourtant motivés, qui avaient accepté de suivre un programme ambitieux de prise en charge de leur douleur. Elle montre en même temps que le handicap de ces patients est essentiellement physique, et non mental, et n'empêche pas la plupart d'entre eux de reprendre leur travail. Rappelons à cet égard que la majorité des patients étaient considérés comme présentant une pathologie psychiatrique (non précisée) avant leur admission. Il est cependant difficile d'extrapoler ces résultats à l'ensemble des patients douloureux chroniques, dont la prise en charge est plus hétérogène. En outre, plusieurs questions restent sans réponse. L'impact du programme persiste-t-il à distance de la prise en charge ? En quoi ce type de programme permet-il de réduire la morbidité, par rapport à des patients douloureux chroniques n'ayant pu (ou voulu) bénéficier de ce type de prise en charge sophistiquée ? Autant de questions essentielles qui nécessiteraient des enquêtes spécifiques en France comme dans d'autres pays.

Maruta T., Malinchoc M., Offord K.P., Colligan R.C. Status of patients with chronic pain 13 years after treatment in a pain management center. *Pain*, 74 (1998) 199-204.



Encore du nouveau sur les opiacés et la douleur neuropathique

Cette étude contrôlée démontre la supériorité de l'oxycodone (analgésique opiacé non disponible en France) sur le placebo dans les algies post-zostériennes, sur une période de 4 semaines. C'est la première fois que l'on met en évidence l'effet d'administrations répétées d'opiacés (et non plus d'une seule injection) dans cette indication.

► L'intérêt des opiacés dans les douleurs neuropathiques a fait l'objet de multiples débats (voir numéro 4 de la Lettre de l'IIUD). Une des principales critiques émises à l'encontre des études précédentes, était le fait que ces études utilisaient une administration unique d'opiacés, ce qui ne permettait pas d'apprécier le bénéfice de leur administration régulière dans cette indication. L'étude menée par Watson et Babul, publiée récemment dans la revue *Neurology*, permet en partie de répondre à cette question dans le cas de l'algie post-zostérienne. Cette étude a inclus 50 patients, dont 38

(22 femmes, 16 hommes) ont pu être analysés, présentant un diagnostic de névralgie post-zostérienne. L'étude, menée en cross over, a comporté deux sessions thérapeutiques de 4 semaines de traitement, sans période de "wash out". L'oxycodone a été administré en 2 prises par jours, à la dose initiale de 10 mg jusqu'à la dose maximale tolérable de 60 mg/jour. Près de la moitié des patients avaient déjà reçu des opiacés avant l'inclusion. L'évaluation a porté sur la douleur spontanée, mesurée sur une EVA (pour la douleur continue, paroxystique et l'allodynie rapportée par le patient), une échelle d'intensité de la douleur et de handicap en 4 catégories (de 0 : pas de douleur ou de handicap à 4 : douleur ou handicap insupportable), une échelle subjective d'amélioration et une évaluation de l'humeur.

Les résultats indiquent une supériorité de l'oxycodone sur le placebo sur les différents types de douleur rapportés par les patients. Notons cependant que la différence entre le placebo et le produit actif est loin d'être spectaculaire. Ainsi les EVA obtenues pour la douleur continue à la fin du traitement sont respectivement de 34 et de 55 (sur 100) pour l'oxycodone et le placebo. Les effets secondaires sont plus fréquents avec l'oxycodone (constipation, nausées, sédation), et ont conduit à arrêter le traitement dans 5 cas (3 pour le placebo).

► Cette étude contrôlée confirme l'efficacité de l'oxycodone dans le traitement de l'algie post-zostérienne. On peut cependant observer que l'absence de placebo "actif" mimant les effets secondaires de l'oxycodone, a pu dans certains cas induire un biais lié à la reconnaissance du produit par les patients (compte tenu des effets secondaires de l'oxycodone), mais il est bien difficile d'éviter totalement ce biais en pratique. Les auteurs suggèrent que l'efficacité de l'oxycodone est comparable sur les différents types de douleur, y compris sur l'allodynie. Rappelons cependant que l'allodynie n'a pas été évaluée expérimentalement au cours de l'examen, mais simplement alléguée par le patient. Quoi qu'il en soit, l'efficacité de l'oxycodone apparaît globalement très modérée, et de fait, on sait que les opiacés sont généralement moins efficaces dans les douleurs neuropathiques par rapport aux douleurs par excès de nociception. Aussi ces substances ne peuvent pas être considérées comme un traitement de première intention dans les algies post-zostériennes. Notons pour finir, que cette étude réalisée sur une période courte (4 semaines) ne permet pas de juger de l'efficacité à long terme de ces substances, encore très mal connue dans cette indication.

Watson P.N., Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain. A randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology*, 50 (1998) 1837-1841.

Bourses et Appel d'Offres

BOURSES POST-DOCTORALES 1999 DE L'INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR

Ces bourses sont destinées à de jeunes chercheurs et cliniciens des pays de la Communauté Européenne.

L'Institut UPSA de la Douleur propose :

DEUX BOURSES POST-DOCTORALES POUR SOUTIENIR UN TRAVAIL CLINIQUE OU FONDAMENTAL, DANS LE DOMAINE DE LA DOULEUR

Chaque bourse fin financièrement équivalente à 25000 Euros allouée au candidat pour une période de 12 mois (renouvellement renouvelable pour une année supplémentaire).

LES PRIÉTÉS :

- Le candidat doit être âgé de moins de 40 ans
- Le candidat doit être titulaire d'un diplôme de la Communauté Européenne ou d'un diplôme de la Communauté des États indépendants
- Le candidat doit être titulaire d'un diplôme de la Communauté Européenne ou d'un diplôme de la Communauté des États indépendants

LES MODALITÉS :

- Le candidat doit être titulaire d'un diplôme de la Communauté Européenne ou d'un diplôme de la Communauté des États indépendants
- Le candidat doit être titulaire d'un diplôme de la Communauté Européenne ou d'un diplôme de la Communauté des États indépendants

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR

100 rue de la Douleur - 93000 Paris Nord - BP 215 - 93150 Rosny-Malmaison - France
Tél. : (01) 47 16 89 94 - Fax : (01) 47 16 89 01

Les bourses Post-Doctorales sont destinées à soutenir un travail clinique ou fondamental dans le domaine de la douleur, qui doit être réalisé dans un pays de la Communauté Européenne, excluant le pays d'exercice actuel du candidat. Chacune des deux bourses représente un montant équivalent à 25000 Euros, éventuellement renouvelable pour une année. Date limite de dépôt de dossier pour l'année 1999 : 15 octobre 1998.

BOURSE D'AIDE À LA FORMATION CLINIQUE DANS LE DOMAINE DE LA DOULEUR

L'Institut UPSA de la Douleur offre 2 bourses d'un montant de 30 000 francs maximum chacune, non renouvelables pour un séjour de formation ou de recherche clinique dans le domaine de la Douleur, pendant une période de 7 à 6 mois.

CONDITIONS DE CANDIDATURE :

- Être Docteur en Médecine ou en cours de 2^{ème} année de spécialité
- Être âgé de 17 ans ou plus
- Ne pas justifier d'une expérience clinique dans le domaine de la Douleur

MODALITÉS :

- Un Curriculum Vitae et une lettre de motivation
- Un Attestation attestant le poste de Formation ou de Recherche
- Une lettre d'invitation dans un service d'accueil spécialisé en Douleur émise par son service d'origine
- Deux lettres de références

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR

100 rue de la Douleur - 93000 Paris Nord - BP 215 - 93150 Rosny-Malmaison - France
Tél. : (01) 47 16 89 94 - Fax : (01) 47 16 89 01

Les bourses d'Aide à la Formation Clinique d'un montant de 70000 francs maximum chacune sont destinées à financer un séjour de formation ou de recherche clinique dans le domaine de la douleur, pendant 6 mois. Date limite de dépôt de dossier pour l'année 98/99 : 30 octobre 1998.

APPEL D'OFFRES SUBVENTION DE RECHERCHE Année 1999/2000

OBJECTIF : Financer des contrats de Recherche Clinique ou Fondamentale financés par l'Institut.

DURÉE : Maximum : 24.000 Francs annuels.

CONSTITUTION DU DOSSIER :

- Curriculum vitae de Responsable Scientifique
- Titre du projet scientifique
- Composition de l'équipe
- Présentation succincte du projet
- Principales publications de l'équipe, au cours des 10 dernières années, dans des revues internationalement reconnues

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR

100 rue de la Douleur - 93000 Paris Nord - BP 215 - 93150 Rosny-Malmaison - France
Tél. : (01) 47 16 89 94 - Fax : (01) 47 16 89 01

L'Appel d'Offres est destiné à financer des contrats de recherche clinique ou fondamentale dans le domaine de la douleur pour 2 ans, avec un montant maximum de 300000 francs par contrat soit 150000 francs/an. Date limite de dépôt de dossier pour les années 1999 et 2000 : 30 novembre 1998.

Congrès-Symposia

■ 9 - 10 octobre 1998, Paris
CNIT, 2^{ème} Congrès National "Soigner à domicile"
Tél. : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 17 octobre 1998, Saint-Etienne
5^{ème} Journée Stéphanoise des Manipulateurs en Imagerie Médicale, "Le manipulateur face à la douleur".
Tél. : 04 77 79 52 52 - Fax : 04 77 79 52 50

■ 22 - 23 octobre 1998, Paris
Maison de la Chimie, 8^{ème} Congrès de la Société Francophone d'Etude de la Douleur - SOFRED
Tél. : 04 91 78 90 74 - Fax : 04 91 78 90 71

■ 30 octobre 1998, Carthage, Tunisie
Conference on Pain Treatment in Oncology
Tél. : 00 216 1 561 184 - Fax : 00 216 1 573 642
Email : mga.srl@agora.stm.it

■ 5 - 8 novembre 1998, San Diego, USA
17^{ème} réunion annuelle de l'American Pain Society
Tél. : 00 1 847 375 47 15 - Fax : 00 1 847 375 47 77
Email : hvanegas@ivic.ivic.vc

■ 9 - 12 novembre 1998, Rotterdam, Hollande, Pain Management, "Failed Back Surgery Syndrome"
Tél. : 00 31 10 408 10 98
Email : http://www.erasmusforum.nl

■ 13 novembre 1998, Paris
UNESCO, 6^{ème} journée Pédiadol,
"La douleur de l'enfant, quelles réponses ?"
Tél. : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 13 novembre 1998, Tunis, Tunisie,
2^{ème} Symposium CTD - IUD "Pour une meilleure prise en charge de la douleur"
Tél./Fax : 00 216 1 566 568

■ 19 - 21 novembre 1998, Versailles, Palais des Congrès. 22^{ème} Congrès de la Société Française de la Douleur - S.F.D. et 25^{ème} anniversaire du I.A.S.P.
Tél. : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 26 novembre 1998, Paris
Vidéotheque du Forum des Halles, 11^{èmes} Entretiens de l'Institut Garches, "Douleur et handicap moteur, évaluation et traitement".
Tél. : 01 43 55 33 60 - Fax : 01 43 55 38 31

■ 28 novembre 1998, Rennes
AGORA, Journées Rennaises d'Anesthésie Réanimation, "Journée Douleur aiguë".
Tél./Fax : 02 99 23 69 69

■ 28 novembre 1998, Bordeaux
Cité Mondiale, 8^{ème} Journée Groupe Aquitaine Douleur
Tél. : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15
Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 30 novembre - 1^{er} décembre 1998, Helsinki, Finlande
1st I.A.S.P. Symposium,
"Opioid Sensitivity of Chronic non-Cancer Pain"
Fax : 00 358 9 471 56 41
Email : eija.kalso@helsinki.fi

■ 30 novembre - 1^{er} décembre 1998, Cotonou, Bénin
1^{er} Symposium International sur la prise en charge de la douleur aiguë en Afrique
Tél. : 00 229 304652 - Fax : 00229 33 43 44
Email : hipagbot@intnet.bj

Dir ecteur de la Publication :
Dr Jacques Wrobel

Responsable de la Rédaction :
Dr Nadine Attal

Comité de Rédaction :
Pr J.M. Besson, Dr E. Boccador,
Dr F. Boureau, Dr A. Cloarec, Pr A. Eschaliar,
Pr Y. Lazorthes, Dr N. Memran Pourcher,
Dr J. Meynadier, Dr A. Serrie, Dr J. Wrobel

Conception-réalisation :
A CONSEIL Paris - Tél. : 01 42 40 23 00
N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 3^{ème} trim. 98

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR :
Association loi 1901 à but non lucratif,
B.P. 325 - 92506 Rueil-Malmaison Cedex.
Tél. : 01 47 16 89 94, Fax : 01 47 16 89 01