

Syndrome douloureux régional complexe: rôle du système nerveux central et implications pour la prise en charge

Drs KARIN DISERENS^a, PHILIPPE VUADENS^b et Pr JOSEPH GHIKA^c

Rev Med Suisse 2020; 16: 885-9

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) a été défini en 1994 par l'International Association for the Study of Pain (IASP). Depuis cette définition, les études concernant ce syndrome ont permis une meilleure compréhension quant aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents, à l'épidémiologie et aux approches thérapeutiques. Le SDRC a déjà été bien décrit dans deux numéros de la *Revue médicale suisse* de 2014 et 2019 par F. Luthi de la Clinique romande de réadaptation (SUVA Care). Le but de cet article est de rapporter les connaissances récentes sur les mécanismes neuronaux impliqués dans ce syndrome et impactant la prise en charge. Nous souhaitons sensibiliser les médecins de toutes spécialités à la reconnaissance des premiers symptômes et diffuser des conseils pratiques quant aux investigations et aux traitements.

Brain function in complex regional pain syndrome: implications for pain management

The International Association for the Study of Pain (IASP) proposed the current diagnostic description of complex regional pain syndrome (CRPS) for the distinct and complex chronic pain condition in 1994. Since this classification, studies on the syndrome have led to a better understanding of the underlying pathophysiological mechanisms, epidemiology and therapeutic approaches. F. Luthi of SUVA Care reviewed CRPS in detail in 2014 and 2019 issues of the Revue médicale suisse. The purpose of this article is to provide an update of results on the neural mechanisms involved in this syndrome and how this helps management of CRPS, in particular bringing awareness to physicians of all specialties of the first symptoms with practical advice for investigations and treatment.

DÉFINITION ET SÉMIOLOGIE

Comme décrit par F. Luthi dans un précédent numéro dans cette revue, le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) «a longtemps ressemblé à un chaos diagnostique», avec des termes différents: syndrome de Sudeck, algoneurodystrophie après fracture ou causalgie, «entraînant confusion thérapeutique et controverse scientifique».¹

^aUnité de neuroéducation aiguë, Service de neurologie, Département des neurosciences, CHUV, 1011 Lausanne, ^bClinique romande de réadaptation, Avenue du Grand-Champsec 90, 1950 Sion, ^cService de neurologie, Hôpital du Valais - Sion, Avenue du Grand-Champsec 80, 1950, Sion karin.diserens@chuv.ch | philippe.vuadens@crr-suva.ch joseph-andre.ghika@hopitalvs.ch

La classification de l'International Association for the Study of Pain (IASP) a proposé une nouvelle terminologie en 1994, avec le SDRC, en anglais *complex regional pain syndrome I* (CRPS I, postlésion cérébrale) et II (CRPS II, postlésion périphérique).²

Ce consensus a permis de mener des études pour une meilleure identification et prise en charge. Les premiers symptômes se manifestent souvent sous forme de troubles du système autonome et il peut exister un chevauchement entre le SDRC et d'autres types de douleurs (figure 1).³

Cependant, suite au constat que cette classification est sensible (0,85) mais pas suffisamment spécifique (0,69), une nouvelle classification avec les «critères de Budapest» a été publiée en 2010, avec une modification de la sensibilité à 0,70 et de la spécificité à 0,90.⁴ Ces critères ont été révisés une nouvelle fois en 2019.⁵

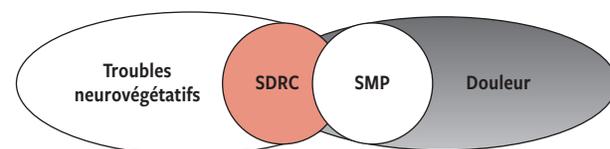
Comme la version révisée n'a pas substantiellement augmenté la spécificité, cet article s'appuie sur les critères 2010 les plus utilisés (tableau 1).⁶ À noter que, malgré les progrès des examens biologiques, radiologiques et de neuro-imagerie, le diagnostic final se base essentiellement sur des signes cliniques.

ÉPIDÉMIOLOGIE

En utilisant la classification IASP de 1994, l'incidence du SDRC de type I est de 5,46 pour 10000 personnes par an et pour le SDRC II de 0,82 pour 100000 de personnes par an. Le SDRC est 4 fois plus fréquent chez la femme, le plus souvent au membre supérieur, avec une prédominance entre 50 et

	FIG 1	Chevauchement de la dysfonction du système neurovégétatif	
--	--------------	--	--

SDRC: syndrome douloureux régional complexe; SMP: douleur maintenue par la dysfonction du système sympathique (sympathetically maintained pain).



(Adaptée de réf.2)

TABEAU 1		Critères diagnostiques de Budapest
VPN: valeur prédictive négative; VPP: valeur prédictive positive.		
Valeurs des critères cliniques et pour la recherche		
<ul style="list-style-type: none"> • Critères pour la clinique: sensibilité: 0,99; spécificité: 0,68 • Critères pour la recherche: sensibilité: 0,78; spécificité: 0,79; VPP: 0,76; VPN: 0,99; reproductibilité interobservateur: 0,66-0,69. 		
Critères diagnostiques (dits «de Budapest»)		
Les critères 1 et 4 doivent toujours être remplis Ces critères sont surtout applicables pour les extrémités (mains et pieds)		
1. Douleur qui persiste et apparaît disproportionnée avec l'événement initial		
2. Au moins un symptôme dans trois (clinique) ou quatre (recherche) des quatre catégories suivantes		
a. <i>Sensoriel</i> : le patient décrit une douleur qui évoque une hyperpathie et/ou une allodynie	b. <i>Vasomoteur</i> : le patient décrit une asymétrie de température et/ou un changement de couleur et/ou une asymétrie de couleur	
c. <i>Sudomoteur/œdème</i> : confirmation d'un œdème et/ou d'une asymétrie de sudation	d. <i>Moteur/trophique</i> : confirmation d'une raideur et/ou d'une dysfonction motrice (faiblesse, tremor, dystonie) et/ou d'un changement trophique (pilosité, ongles, peau)	
3. Au moins un signe dans ≥ 2 des catégories suivantes (clinique et recherche)		
a. <i>Sensoriel</i> : confirmation d'une hyperpathie et/ou d'une allodynie	b. <i>Vasomoteur</i> : confirmation d'une asymétrie de température et/ou d'un changement de couleur et/ou d'une asymétrie de couleur	
c. <i>Sudomoteur/œdème</i> : confirmation d'un œdème et/ou d'une asymétrie de sudation	d. <i>Moteur/trophique</i> : confirmation d'une raideur et/ou d'une dysfonction motrice (faiblesse, tremor, dystonie) et/ou d'un changement trophique (pilosité, ongles, peau)	
4. Il n'existe pas d'autre diagnostic qui explique de manière plus convaincante les symptômes et les signes cliniques		

(Adapté de réf.⁶)

70 ans. L'introduction des critères de Budapest a réduit l'appréciation de l'incidence de 50%.⁷

DIAGNOSTIC

Malgré les progrès radiologiques et des bilans biologiques, les critères restent avant tout cliniques. Sur le plan diagnostique, l'imagerie devrait être réservée aux formes douteuses (celles qui ne remplissent pas les critères de Budapest), aux localisations pour lesquelles les signes cliniques sont souvent discrets et incomplets (par exemple, le genou), aux formes atypiques rares. Elle devrait de plus être réalisée précocement, soit moins de 6 mois après le début des symptômes. Dans le diagnostic différentiel, toutes les étiologies des douleurs chroniques (par exemple, fibromyalgie), les atteintes de maladies inflammatoires (par exemple, arthrite), la fasciite nécrosante, etc., doivent être évoquées.⁸

MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Les mécanismes physiopathologiques sont multifactoriels, avec des composantes des systèmes neurologiques périphérique et central (**tableau 2**). Que ce soit par suite d'une lésion cérébrale primaire (SDRC I) ou secondaire à une

TABEAU 2		Étiologie des SDRC I et II
SDRC: syndrome douloureux régional complexe.		
Causes	SDRC I	SDRC II
Centrales	x	
<ul style="list-style-type: none"> • Accident • Cérébrovasculaire, lésion cérébrale et médullaire • Traumatique • Choc émotionnel • Infarctus cardiaque • Apparition spontanée • Familiale 	<ul style="list-style-type: none"> x x x x x x x 	
Périphériques		x
<ul style="list-style-type: none"> • Fracture • Lésion nerveuse et musculaire • Opération • Origine indéterminée 		<ul style="list-style-type: none"> x x x x

lésion périphérique (SDRC II), la perturbation des afférences sensorielles et particulièrement proprioceptives dues à l'immobilisation module les efférences des boucles amygdaliennes, insulaire, cingulaire, habénulaire et thalamique, ce qui entraîne une perte de contrôle du système neurovégétatif et un remodelage des mécanismes synaptiques de la corne postérieure. Ainsi, les interneurons apportent un feed-back et un *feed-forward* sur les projections spinothalamiques et spinobulbaires, et les voies descendantes du tronc cérébral entraînent une modulation sur le système nociceptif et la production de phénomènes inflammatoires chroniques. Cette neuromodulation se base sur des mécanismes auto-immuns, des cytokines et des neuropeptides et peut-être des mécanismes génétiques comme l'illustrent de rares cas familiaux et psychologiques.⁸ Il y a aussi une désinhibition bilatérale du cortex somatosensoriel et moteur incluant les noyaux gris et le thalamus. Cette désinhibition provoque des dyskinésies (tremor, dystonie, myoclonus) tardivement observées ainsi que les troubles cognitifs mineurs fronto-pariétaux du registre de la négligence ou de troubles du schéma corporel⁹ qui peuvent être associés aussi au CRPS II. Ces mécanismes de plasticité cérébrale expliquent les symptômes qui initialement ont été considérés comme somatoformes d'apparition retardée.¹⁰

Cette localisation explique aussi une corrélation statistiquement significative de l'apparition des symptômes dysautonomiques en phase très aiguë (sans remplir tous les critères de la classification de Budapest). Une étude réalisée au CHUV, qui a évalué 100 cas d'AVC, a montré une corrélation statistiquement significative entre des lésions (cérébrales) dans les centres de contrôle central (insula et amygdale) et des signes de dysautonomie; cela a permis de mieux comprendre, en présence de troubles du système autonome en phase aiguë, les facteurs de risque du développement d'un syndrome chronique du SDRC et les mécanismes d'un cercle vicieux entre la lésion cérébrale et la lésion périphérique.

Les derniers résultats de neuro-imagerie confirment ce cercle vicieux d'une douleur chronique, aussi bien périphérique que d'origine centrale, avec la déconnexion du système somatosensoriel et de l'insula qui entretient le développement du tableau complet des SDRC I et II (**figure 2**).¹¹

MIGRAINES

Trop c'est trop.
Moins de migraines.
Plus de plaisir.^{#,1-5}

100%
SANS MIGRAINES*

Un patient sur 3 parvient à une disparition complète des migraines*⁶

100%
HUMAIN**

Profil de sécurité au niveau du placebo,¹⁻³ confirmé sur 4 ans⁶

100%
INDIVIDUEL***

Flexibilité de dosage, qui s'adapte à la vie^{##,3,7}

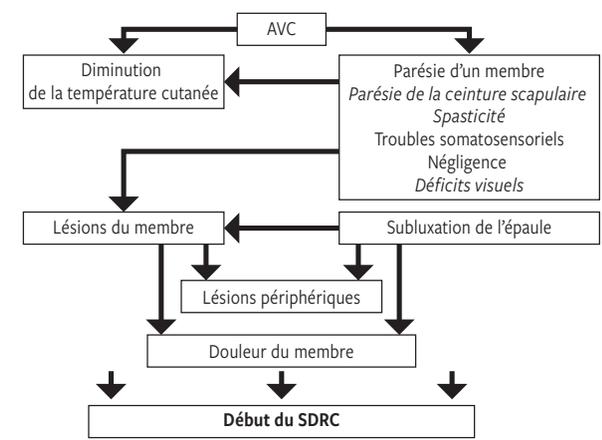
* Dans l'analyse intermédiaire d'une étude d'extension en ouvert chez des patients atteints de migraine épisodique, 32,9% ne souffraient plus de migraine au bout de 4,5 années (critère d'évaluation secondaire). Les patients ont d'abord reçu 70 mg d'aimovig[®] tous les mois (n=383) et sont passés à 140 mg d'aimovig[®] au bout d'une période de traitement médiane de 2 ans (n=250) (4,2% d'arrêts du traitement en raison d'événements indésirables et 3,1% en raison de l'insuffisance de l'efficacité). Sur 250 patients, 221 (88%) avaient terminé l'extension ou étaient encore dans l'étude au moment de l'analyse intermédiaire. Les données de 149 patients étaient disponibles pour l'analyse d'efficacité après 4,5 années. ** Aimovig[®] est un anticorps monoclonal entièrement humain.³ *** Aimovig[®] est disponible en 2 posologies (stylos préremplis de 70 mg et 140 mg). # Aimovig[®] a réduit le nombre de jours de migraine par mois et a augmenté le niveau de qualité de vie par rapport à la valeur initiale respectivement de façon significative en comparaison avec le placebo.^{1,2,4,5} ## Une auto-administration mensuelle, une posologie individuelle adaptée au patient (dose initiale de 70 mg, augmentation à 140 mg possible en cas d'efficacité insuffisante).³

Références: 1. Dodick DW et al. ARISE: A phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine. *Cephalalgia* 2018; 38(6):1026-1037. 2. Goadsby PJ et al. A controlled trial of erenumab for episodic migraine. *N Engl J Med* 2017; 377(22):2123-2132. 3. Aimovig[®] Information professionnelle. Mai 2019, www.swissmedicinfo.ch. 4. Lipton et al. Erenumab in chronic migraine: Patient-reported outcomes in a randomized double-blind study. *Neurology* 2019;92(19):e2250-e2260. 5. Tepper S et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2017;16(6):425-434. 6. Ashina M et al. Sustained efficacy and long-term safety of erenumab in patients with episodic migraine: 4+ year results of a 5-year, open-label treatment period. Présentation IHC-OR-039 au 19e Congrès de la Société internationale des céphalées, du 5 au 8 septembre 2019, Dublin, Irlande. 7. Dammerman R and Mead J. User Acceptance of a Prefilled Auto-injector Device for Erenumab in Patients with Migraine. Poster IHC-LB-032 présenté au 19e Congrès de la Société internationale des céphalées, du 5 au 8 septembre 2019, Dublin, Irlande.

Aimovig[®] C: Solution injectable pour injection sous-cutanée (seringue préremplie et stylo prérempli). 1 seringue préremplie ou 1 stylo prérempli de 1 ml contient 70 mg ou 140 mg d'érenumab. **I:** Traitement prophylactique de la migraine chez l'adulte, pour autant qu'il soit indiqué. **P:** Il est recommandé d'administrer une dose de 70 mg d'aimovig[®] sous forme d'injection sous-cutanée une fois par mois. Chez les patients montrant une efficacité insuffisante avec cette posologie, cette dernière peut être augmentée à 140 mg une fois par mois tant qu'une efficacité supérieure est ainsi démontrée. Instruction détaillée et groupes particuliers de patients sur www.swissmedicinfo.ch. **CI:** Hypersensibilité au principe actif érenumab ou à l'un des excipients selon la composition. **PE:** Le capuchon amovible contient du latex de caoutchouc naturel qui peut provoquer des réactions allergiques. La sécurité et l'efficacité d'aimovig[®] chez les enfants et les adolescents n'ont pas été étudiées. Aimovig[®] ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement, à moins que cela ne soit clairement requis. Pour les détails, voir www.swissmedicinfo.ch. **IA:** Aimovig[®] n'a montré aucune influence sur la pharmacocinétique du sumatriptan, ainsi que d'un médicament contraceptif d'association administré par voie orale contenant de l'éthinylestradiol et du norgestimate. L'érenumab n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450. Des interactions avec des substrats, inducteurs ou inhibiteurs des enzymes du cytochrome P450 sont donc improbables. Pour les détails, voir www.swissmedicinfo.ch. **EI:** Fréquences: constipation, démaigeaisons, crampes musculaires, réactions au site d'injection (douleurs, érythème ou démaigeaisons). Pour les détails, voir www.swissmedicinfo.ch. **Pr:** Solution injectable en seringue préremplie: 1 seringue préremplie de 70 mg ou 140 mg; Solution injectable en stylo prérempli: 1 stylo prérempli de 70 mg ou 140 mg; Catégorie de vente: B. Pour plus d'informations détaillées, veuillez consulter www.swissmedicinfo.ch. V02 Mai 2019.

FIG 2 Cercle vicieux après lésion induisant un SDRC

SDRC: syndrome douloureux régional complexe.

(Adaptée de réf.³)

La peur de la douleur et la non-utilisation du membre touché peuvent aller jusqu'à l'atteinte du membre controlatéral ou d'un autre membre (*maladaptive interlimb coupling*) par une réorganisation inadaptée des boucles neuronales.¹² Cette dysrégulation est aussi aggravée par le processus inflammatoire local du fait de l'augmentation des neuropeptides pro-inflammatoires et des cytokines.¹⁰

Les résultats de neuro-imagerie expliquent ces troubles par une dysfonction des boucles afférentes et efférentes de l'amygdale. Cependant, le facteur déclenchant et la complication varient selon l'événement déclencheur et le contexte de la lésion.

À noter que, dans ce contexte de dysfonctions centrale et périphérique, le système immunitaire se dérègle. Des études plus approfondies doivent encore être menées pour trouver la thérapie adéquate de cette immunomodulation.⁹

TRAITEMENT

Il n'existe que peu d'études randomisées et contrôlées sur le traitement du SDRC. Mais il y a unanimité sur la recommandation d'une prise en charge intégrant les trois axes: traitement médicamenteux, rééducation et prise en charge psychosociale.¹³

Le patient doit être traité dès que les premiers signes de troubles dysautonomiques sont identifiés³ même s'ils ne remplissent pas tous les critères du SDRC.

Objectifs du traitement

Le but de la prise en charge doit être de:

- Diminuer la douleur.
- Réduire l'œdème (positionnement adéquat du membre touché, drainage lymphatique).
- Éviter des manipulations qui aggravent la douleur.
- Soutenir le patient par une approche et un traitement cognitifs, par exemple *mirror-therapy*,¹⁴ afin de continuer d'intégrer le membre touché dans le schéma corporel.

- Restauration fonctionnelle par l'ergothérapie et la physiothérapie.¹⁴

Moyens

Médication

Comme prévention, une analgésie préemptive à la chirurgie ou de la vitamine C ont été proposées avec un certain bénéfice pour prévenir la survenue d'un CRPS postopératoire.

Des antalgiques sont administrés durant la phase initiale (paracétamol, AINS). L'efficacité de la calcitonine n'a pu être démontrée. Par contre, dans des études encore récentes, l'utilisation de corticoïdes pendant la phase aiguë a montré une bonne efficacité.¹⁵

Le diméthylsulfoxyde topique, la clonidine péridurale (300-700 mg), le baclofène intrathécal (50-75 mg), les perfusions de kétamine, la stimulation médullaire, la réalité virtuelle, la gabapentine, la toxine botulique, les blocs sympathiques, ont démontré une efficacité sur des cas isolés; la calcitonine, les immunoglobulines, les vasodilatateurs, le bloc régional intraveineux sympathique ne sont pas considérés comme efficaces.

Dans la phase plus chronique, si les trois temps de la scintigraphie osseuse sont positifs, l'intérêt des bisphosphonates a été démontré.

Physiothérapie et ergothérapie

Pour réduire l'œdème, le positionnement du membre touché doit être adéquat et peut être associé au drainage lymphatique. La mobilisation passive par les soignants ou la famille risque de causer des microlésions par tiraillement sur les structures de l'épaule. L'enseignement du *taping* (traitement par bandages adhésifs élastiques) aux personnes concernées pour éviter l'aggravation d'une subluxation d'épaule est recommandé. Il faut s'abstenir d'appliquer une «règle de la non-douleur» rigide et mal comprise, et la remplacer par la «règle du bon rapport d'activité»¹ qui permet au patient de retrouver son autonomie. Des essais cliniques récents ont en effet confirmé qu'une exposition progressive des patients était possible et efficace.

Cette approche est soutenue par les résultats des études de neuro-imagerie qui ont pu démontrer comment la non-utilisation et la crainte de la douleur peuvent laisser des séquelles permanentes, dans une phase où les réseaux neuronaux se réorganisent. Une prise en charge de type thérapie par le miroir¹¹ est à intégrer en ergothérapie également.

Suivi psychosocial

Le SDRC peut engendrer un handicap sévère dans les activités de la vie quotidienne ainsi que des problèmes de réinsertion professionnelle, ce qui rend nécessaire l'intégration des facteurs de contexte du patient dès le début des premiers symptômes.

En outre, l'association d'une prise en charge plus globale se justifie, d'une part, par la compréhension des modifications de la cartographie cérébrale et, d'autre part, par l'étroite interconnexion dans les boucles neuronales de la dysfonction

du système neurovégétatif avec le système limbique (les afférences et efférences de l'amygdale).³

Cette prise en charge biopsychosociale nécessite une bonne communication et une coordination interprofessionnelle.

CONCLUSION

La révision de la définition des critères cliniques de Budapest⁴ du SDRC a permis d'améliorer la qualité des études par une meilleure spécificité afin de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et le traitement du SDRC. Les mécanismes de la réorganisation neuronale expliquent la difficulté de traiter un SDRC une fois chronicisé, avec un impact sur la réinsertion socioprofessionnelle. Le plus important est d'identifier les troubles du système autonome le plus tôt possible et de les traiter selon les 3 axes (abord médicamenteux, rééducation et prise en charge psychosociale).

Conflit d'intérêts: Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- L'identification des troubles de système autonome doit avoir lieu aussi tôt que possible
- Une prise en charge immédiate est nécessaire
- L'approche du syndrome douloureux régional complexe est multidisciplinaire
- Il ne faut pas banaliser le côté émotionnel
- Il faut intégrer les techniques neurocognitives dans la prise en charge

1 Luthi F, Konzelmann M. Le syndrome douloureux régional complexe (algodystrophie) sous toutes ses formes. *Rev Med Suisse* 2014;10:271-2.

2 *Stanton-Hicks M, Janig W, Hasenbusch S, et al. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain* 1995;63:127-33.

3 **Diserens K, Vuadens P, Michel P, et al. Acute autonomic dysfunction contralateral to acute strokes: a prospective study of 100 consecutive cases. *Eur J Neurol* 2006;13:1245-50.

4 Harden RN, Bruhl S, Perez RS, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the « Budapest Criteria ») for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain* 2010;150:268-74.

5 Oh SW, Choi SU, Park M, Shin JH. Validity of the Budapest Criteria For Poststroke Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain* 2019;35:831-5.

6 **Luthi F, Buchard PA, Cardenas A, et al. Syndrome douloureux régional complexe. *Rev Med Suisse* 2019;15:495-502.

7 Bruhl S. Complex regional pain syndrome. *BMJ* 2015;351:h2730.

8 Seifert F, Kiefer G, DeCol R, Schmelz M, Maihofner C. Differential endogenous pain modulation in complex-regional pain syndrome. *Brain* 2009;132:788-800.

9 **Huygen FJ, de Bruijn AG, Klein J, Zijlstra FJ. Neuroimmune alterations in the complex regional pain syndrome. *Eur J Pharmacol* 2001;429:101-13.

10 Morgante F, Naro A, Terranova C, et al. Normal sensorimotor plasticity in complex regional pain syndrome with fixed posture of the hand. *Mov Disord* 2017;32:149-57.

11 Diers M. Neuroimaging the pain network – Implications for treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2019;33:101418.

12 Bank PJ, Peper CL, Marinus J, Beek PJ, van Hilten JJ. Evaluation of mirrored muscle activity in patients with Complex Regional Pain Syndrome. *Clin Neurophysiol* 2014;125:2100-8.

13 **Stanton-Hicks M, Baron R, Boas R, et al. Complex Regional Pain Syndromes: guidelines for therapy. *Clin J Pain* 1998;14:155-66.

14 Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, et al. Complex regional pain syndrome: practical diagnostic and treatment guidelines, 4th edition. *Pain Med* 2013;14:180-229.

15 Nina Kumowski TH, Kolbenschlag J, Mainka T, Michel-Lauter B, Maier C. Short-Term Glucocorticoid Treatment Normalizes the Microcirculatory Response to Remote Ischemic Conditioning in Early Complex Regional Pain Syndrome. *Pain Pract* 2019;19:168-75.

* à lire

** à lire absolument