

Université de Montréal

**Effet d'un bloc stellaire par bupivacaïne combinée ou non
à la néostigmine sur la douleur chez des patients
présentant un syndrome douloureux régional complexe**

par

Mariya Kostadinova

Département de Sciences Biomédicales

Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures et postdoctorales
en vue de l'obtention du grade de
Maîtrise ès sciences (M.Sc.)
en Sciences Biomédicales
option Recherche clinique

Août, 2014

© Mariya Kostadinova, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :

Effet d'un bloc stellaire par bupivacaïne combinée ou non à la néostigmine sur la douleur chez
des patients présentant un syndrome douloureux régional complexe

Présenté par :
Mariya Kostadinova

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Dr. Florina Moldovan	Président-rapporteur
Dr. Gilbert Blaise	Directeur de recherche
Dr. Yves Veillette	Membre du jury

Résumé

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) est un trouble neurologique qui se caractérise par des douleurs intenses, des troubles vasomoteurs, sudomoteurs, moteurs et trophiques, accompagnés d'un œdème au niveau du membre affecté. Malgré la présence de peu de données en faveur, à cause de l'absence d'un traitement clé du SDRC, le blocage sympathique a été utilisé depuis de nombreuses années pour traiter ce syndrome.

Objectif

Le but principal de ce projet est d'étudier l'effet antalgique de la néostigmine utilisée comme adjuvant à la bupivacaïne lors d'un bloc stellaire dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe du membre supérieur.

Méthodes

Il s'agit d'une étude pilote, randomisée en double insu.

L'intensité de la douleur a été évaluée en utilisant l'échelle numérique. La force de préhension aux deux mains a été estimée par dynamométrie de Jamar. La dextérité fine des doigts a été mesurée par le « *Purdue Pegboard Test* ». L'œdème au niveau de la main a été déterminé par la volumétrie. Le questionnaire « SF-36 » a été utilisé afin de déterminer l'homogénéité des échantillons.

Résultats

Notre étude a eu des difficultés à établir l'efficacité de la thérapie par bloc stellaire dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe.

Conclusion

Notre recherche n'a pu prouver l'hypothèse que le traitement de la douleur dans le SDRC du membre supérieur par un bloc stellaire est plus efficace quand l'action de l'anesthésique local est potentialisée par l'ajout de la néostigmine.

Mots-clés : essai clinique, syndrome douloureux régional complexe, bloc stellaire, bupivacaïne, néostigmine

Abstract

Complex regional pain syndrome (CRPS) is a neurological disorder characterized by severe pain, vasomotor, sudomotor, motor and trophic changes, accompanied by a swelling in the affected limb. Despite the limited data on his efficiency, in the absence of a definite curative treatment of the CRPS, sympathetic blocks have been used for years to treat the syndrome.

Objective

The main purpose of this project was to investigate the analgesic effect of neostigmine used as an adjuvant to the local anaesthetic bupivacaine in stellate ganglion blockade, in treating CRPS of the upper limb.

Methods

This was a pilot, randomized, double-blind study. The intensity of the pain was evaluated using a numeric scale. Grip strength in both hands was estimated by Jamar dynamometry. Fine finger dexterity was measured by the "Purdue Pegboard Test." The swelling in the hand was determined by volumetry. The questionnaire "SF-36" was used to determine the homogeneity of the samples in terms of quality of life assessment.

Results

Our study had difficulties in establishing the efficiency of stellate ganglion blockade in the treatment of complex regional pain syndrome.

Conclusion

This research project has not been able to prove that the pain treatment in upper limb CRPS by means of stellate ganglion blockade is more effective when the action of the local anesthetic is potentiated by the addition of neostigmine.

Keywords : clinical trial, CRPS, stellate ganglion block, bupivacaine, neostigmine

Table des matières

RÉSUMÉ	III
ABSTRACT	IV
LISTE DES TABLEAUX	VIII
LISTE DES FIGURES	IX
LISTES DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS	X
DÉDICACE	XII
REMERCIEMENTS	XIII
CHAPITRE 1	1
INTRODUCTION	1
1.1 LE SYNDROME DOULOUREUX RÉGIONAL COMPLEXE	3
1.1.1 Définition du SDRC.....	3
1.1.2 Terminologie.....	3
1.1.3 Épidémiologie.....	5
1.1.4 Diagnostic du SDRC.....	7
1.1.5 Présentation clinique.....	10
1.1.6 Propagation des symptômes dans le SDRC	16
1.1.7 Pathophysiologie du SDRC	17
1.1.8 Traitement du SDRC.....	20
1.2 LE BLOC STELLAIRE	25
1.2.1 Le ganglion stellaire.....	25
1.2.1 Technique d'injection	28
1.3 L'APPORT DE LA NÉOSTIGMINE	29
1.3.1 Utilisation thérapeutique.....	29

1.3.2	Pharmacologie cholinergique.....	30
1.4	RATIONNELLE DE L'ÉTUDE.....	36
CHAPITRE 2	37
PROJET DE RECHERCHE	37
2.1	HYPOTHÈSE	38
2.2	BUT ET OBJECTIFS	38
2.3	TYPE DE L'ÉTUDE.....	39
2.4	POPULATION ÉTUDIÉE	39
2.5	SCHÉMA DE L'ÉTUDE	39
2.6	CRITÈRES D'INCLUSION.....	40
2.7	CRITÈRES D'EXCLUSION.....	40
2.8	RANDOMISATION	41
2.9	CRITÈRES DE JUGEMENT	41
2.10	MÉTHODES DE MESURE ET D'ÉVALUATION	41
2.10.1	Mesure de la douleur.....	41
2.10.2	Mesure de la fonction de la main.....	42
2.10.3	Mesure de l'œdème de la main.....	43
2.10.4	Le questionnaire « SF-36».....	43
2.11	L'ANALYSE STATISTIQUE DES DONNÉES.....	44
CHAPITRE 3	45
RÉSULTATS	45
3.1	DONNÉES AU NIVEAU DE BASE	47
3.2	PROFIL DE L'ÉVOLUTION DE L'INTENSITÉ MOYENNE DE LA DOULEUR	49
3.3	PROFIL DE L'ÉVOLUTION DE LA PIRE DOULEUR	51
3.4	PROFIL DE L'ÉVOLUTION DE LA DEXTÉRITÉ DES DOIGTS DE LA MAIN AFFECTÉE.....	53
3.5	PROFIL DE L'ÉVOLUTION DE LA PRÉHENSION DE LA MAIN AFFECTÉE.....	55
3.6	PROFIL DE L'ÉVOLUTION DU DÉPLACEMENT VOLUMIQUE DE LA MAIN AFFECTÉE.....	57
CHAPITRE 4	59

DISCUSSION	59
CONCLUSION	65
BIBLIOGRAPHIE.....	66

Liste des tableaux

Tableau I. Critères adoptés par l’IASP pour le diagnostic du SDRC (1994).....	7
Tableau II. Critères proposés pour le diagnostic du SDRC (Budapest 2003).....	9
Tableau III. Traitement pharmacologique du syndrome douloureux régional complexe.....	23
Tableau IV. Caractéristiques des récepteurs muscarinique de l’acétylcholine (mAChRs)....	34
Tableau V. Les dimensions du questionnaire « SF-36 »	44
Tableau VI. Données démographiques.....	47
Tableau VII. Données au niveau de base (Baseline).....	48
Tableau VIII. Profil de l’évolution de l’intensité moyenne de la douleur	50
Tableau IX. Profil de l’évolution de l’intensité de la pire douleur	52
Tableau X. Profil de l’évolution de la dextérité des doigts	54
Tableau XI. Profil de l’évolution de la préhension de la main.....	56
Tableau XII. Profil de l’évolution du déplacement volumique de la main	58

Liste des figures

Figure 1. Signes et symptômes du SDRC	11
Figure 2. Œdème, accompagné de déficit moteur et peau brillante dans le SDRC	13
Figure 3. Troubles trophiques dans le syndrome douloureux régional complexe.	14
Figure 4. La dystonie dans le SDRC.....	15
Figure 5. Propagation des symptômes dans le syndrome douloureux régional complexe	16
Figure 6. Le ganglion stellaire : aspect anatomique.....	27
Figure 7. Technique de placement de l'aiguille dans le bloc du ganglion stellaire	28
Figure 8. Récepteur nicotinique de l'acétylcholine	32
Figure 9. Récepteurs muscariniques de l'acétylcholine.....	35
Figure 10. Mesure de la force de préhension de la main et de la dextérité des doigts.....	42
Figure 11. Mesure du déplacement volumique de la main	43
Figure 12. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur	49
Figure 13. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la pire douleur.....	51
Figure 14. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la dextérité	53
Figure 15. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la préhension	55
Figure 16. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution du déplacement volumique de la main.....	57

Listes des sigles et abréviations

α	alpha
β	beta
δ	delta
μ	mu
γ	gamma
ACh	acétylcholine
AMP	adenosine monophosphate
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive
°C	degré Celsius
Ca²⁺	ion calcium
cm	centimètre
CGRP	<i>Calcitonin-Gene-Related Peptide</i>
CHUM	Centre hospitalier de l'Université de Montréal
CRPS	<i>Complex regional pain syndrome</i>
DMSO	diméthylsulfoxyde
DS	déviation standard
DSR	dystrophie sympathique réflexe
EMBASE	<i>Excerpta Medica dataBASE</i>
EN	échelle numérique
GMP	guanosine monophosphate
5-HT2	<i>5-hydroxytryptamine receptor-2</i>
IASP	<i>International Association for the Study of Pain</i>
IV	intraveineuse
IVRS	<i>Intravenous Regional Sympatholysis</i>
GIRKs	<i>G protein-coupled inwardly-rectifying potassium</i>
G-protein	<i>guanine nucleotide binding protein</i>
K⁺	ion potassium
LILACS	<i>Literatura Latino Americana em Ciências da Saúde</i>
mAChRs	<i>muscarinic acetylcholine receptors</i>
MANOVA	<i>Multiple analysis of variance</i>
MAP	<i>Mitogen-activated protein kinases</i>

MEDLINE	<i>Medical Literature Analysis and Retrieval System</i>
µg	microgramme
mm	millimetre
mL	millilitre
Na+	ion sodium
nAChRs	<i>Nicotinic acetylcholine receptors</i>
NE	norépinéphrine
NMDA	N-méthyl-D-aspartate
NO	<i>Nitric oxide /oxide nitrique</i>
Nrf2	facteur nucléaire érythroïde-2
NS	néostigmine
PLC	phospholipase C
PLCβ	phospholipase Cβ
RR	risque relatif
RT-PCR	<i>Reverse transcription polymerase chain reaction</i>
SDRC	syndrome douloureux régional complexe
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
SIP	<i>Sympathetically Independent Pain</i>
SMP	<i>Sympathetically Maintained Pain</i>
SNC	système nerveux central
SP	sérum physiologique
VAS	<i>Visual Analog Score</i>
VTA	<i>Ventral Tegmental Area</i>

*Je dédie ce mémoire à mes enfants et à
mon mari.*

Remerciements

J'aimerais remercier tout d'abord le **Dr. Gilbert Blaise** de m'avoir permis de travailler sur ce projet et d'avoir accepté d'assumer la direction de ma maîtrise.

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe du Dr. Blaise, tout particulièrement **M. Réjean Prévost** dont l'aide a été précieuse pendant ce projet.

Chapitre 1

INTRODUCTION

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) est un trouble neurologique mystérieux qui touche le plus souvent les extrémités du corps. Le syndrome peut survenir suite à une lésion nerveuse ou tissulaire, de même que spontanément, en l'absence de toute maladie ou incident. Il se caractérise, en premier lieu, par des douleurs intenses, ainsi que par des troubles vasomoteurs, sudomoteurs, moteurs et trophiques, accompagnés d'un œdème au niveau du membre affecté.

L'exposé qui suit s'intéressera d'abord à ce syndrome fascinant, soit à son incidence, ses critères diagnostiques, ses aspects cliniques et pathophysiologiques. Par la suite, le traitement par bloc stellaire comme prise en charge de cette maladie chronique sera présenté. Finalement, l'adjonction de la néostigmine au bloc du ganglion stellaire sera étudiée, ainsi que l'intérêt de mettre en place une telle étude.

1.1 Le syndrome douloureux régional complexe

1.1.1 Définition du SDRC

Un SRDC est défini par l'International Association for the Study of Pain (IASP) (Association internationale pour l'étude de la douleur) comme un syndrome qui se développe d'habitude après un événement nocif initiateur, qui n'est pas limité au territoire d'un nerf périphérique unique, et qui est apparemment hors de proportion avec l'événement déclencheur. À un moment ou à un autre, il est associé à l'apparition d'œdème, à des changements dans la vascularisation cutanée, à des anomalies de l'activité sudomotrice dans la zone douloureuse, à l'allodynie, ou à l'hyperalgésie ¹. Les signes et les symptômes du SDRC peuvent démontrer une variation au fil du temps et, de plus, d'autres symptômes et signes peuvent être associés avec le syndrome tels une atrophie de la peau, des ongles et des tissus mous, une altération dans la croissance des cheveux, ainsi que des problèmes moteurs ¹ pouvant entraîner un déficit fonctionnel significatif.

1.1.2 Terminologie

Les premières descriptions du SDRC en Amérique du nord datent de 1872, lorsque Dr. Mitchell rapporte un certain nombre d'observations cliniques sur les conséquences des blessures des nerfs chez des soldats américains durant la Guerre civile américaine. Il nomme « causalgie » la maladie qui se développe suite à un important traumatisme nerveux des extrémités supérieures ou inférieures. Dr Mitchell utilise le terme provenant des mots grecs « *kausis* » (brûlant) et « *algos* » (douleur), à cause des douleurs intolérables, à type de brûlures, apparues aux sites du traumatisme ². Au fil des années, le syndrome a été également

connu sous différents autres noms : dystrophie sympathique réflexe (DSR), atrophie de Sudeck, algodystrophie et syndrome épaule-main, le plus souvent utilisé étant celui de dystrophie sympathique réflexe. Le syndrome était nommé ainsi compte tenu du fait que les perturbations vasomotrices et sudomotrices suggéraient un dysfonctionnement du système nerveux sympathique (innervant les vaisseaux sanguins et les glandes sudoripares) et qu'un soulagement important de la douleur pouvait apparaître après un blocage du système nerveux sympathique. Pourtant, une définition uniforme du SDRC n'a été publiée qu'en 1994¹ suite à une conférence de consensus de l'IASP à Orlando en 1993^{3,4}. Il a été conclu que les termes de dystrophie réflexe sympathique et causalgie représentaient de façon inadéquate le spectre complet des signes et symptômes observés et, afin d'y amener une certaine uniformité, la conférence a introduit le terme « syndrome douloureux régional complexe »¹. Deux types de SDRC ont été définis : le SDRC de type I, anciennement la dystrophie réflexe sympathique, qui survient après une lésion tissulaire en absence d'une lésion nerveuse, et le SDRC de type II, ou causalgie, qui partage les mêmes signes cliniques, mais à l'instar du SDRC de type I, se développe après un traumatisme nerveux important¹.

La douleur entretenue par le système nerveux sympathique (ou *Sympathetically Maintained Pain*) (SMP) peut être associée à ces deux syndromes. Celle-ci est en relation avec une activité efférente sympathique ou avec les catécholamines circulantes, mais n'est pas une condition requise essentielle pour évoquer l'un ou l'autre de ces deux syndromes. La douleur qui est indépendante de l'activité du système nerveux sympathique est dite *Sympathetically Independent Pain* ou SIP. Les syndromes douloureux qui sont améliorés par une thérapie sympatholytique spécifique peuvent être considérés comme entretenus par le

système nerveux sympathique. Cliniquement, un même patient peut présenter en même temps des douleurs qui sont dépendantes et indépendantes du système nerveux sympathique ¹.

1.1.3 Épidémiologie

De nombreuses études cliniques se sont penchées sur l'épidémiologie du SDRC ⁵⁻¹¹. En partie à cause d'un manque de consensus par rapport aux mécanismes et au diagnostic de ce syndrome au fil des années, les données épidémiologiques varient largement d'une étude à l'autre. En 2003, Sandroni et ses collègues ont calculé l'incidence du SDRC de type I de 5.5 cas par 100,000 habitants par année aux É.U. ⁸. Plus tard, une vaste étude rétrospective de 600 000 patients aux Pays-Bas entre 1996 et 2005 a estimé le taux d'incidence du SDRC de 26.2 cas par 100,000 personnes par année ⁵. Ces deux études ont également démontré que les femmes étaient plus touchées que les hommes (ratio 3.4 à 4), que le SDRC affectait les membres supérieurs plus souvent que les membres inférieurs et, que dans la majorité de cas (44 à 46%), la fracture en était l'élément déclencheur ^{5, 8}. Bien que le SDRC puisse toucher des personnes de tout âge, y compris les enfants ¹²⁻¹⁵, l'âge moyen d'apparition du syndrome se situe autour de 46 à 52 ans, avec la plus forte incidence apparue chez les femmes dans la catégorie d'âge se situant entre 61 et 70 ans ⁵. Un cas de SDRC a été rapporté dans la littérature, chez un enfant aussi jeune que 2 ans ¹⁶. Selon l'étude de *Sandroni et al.*, le SDRC de type II est moins fréquent que le SDRC de type I, avec un taux d'incidence de 0.82 cas par 100,000 habitants par année ⁸.

Le SDRC peut faire suite à un traumatisme important tel qu'une lésion de la moelle épinière ¹⁷, une fracture ^{6, 18, 19} ou une chirurgie ^{7, 20, 21}. Il peut aussi être la conséquence d'un incident mineur comme un étirement musculaire ou ligamentaire, une contusion ou une

lacération cutanée. Certaines conditions médicales comme l'accident vasculaire cérébral ²²⁻²⁴, l'infarctus du myocarde ²⁵, les brûlures ^{26, 27}, le cancer ²⁸, l'arthrite, la polymyalgie, le prélèvement sanguin par ponction veineuse ²⁹ ou même la morsure de serpent ³⁰ peuvent parfois déclencher un SDRC. Le syndrome peut aussi survenir spontanément, en l'absence de toute maladie ou incident ³¹. Pourtant, dans environ 90% des cas, il résulte d'un traumatisme qui est le plus souvent la fracture^{5,9}.

1.1.4 Diagnostic du SDRC

Il n'y a actuellement pas de tests spécifiques qui permettent d'établir un diagnostic du SDRC. Celui-ci repose essentiellement sur une série de critères cliniques tels que ceux établis par l'IASP en 1994 et énumérés dans le Tableau I ¹.

Tableau I. Critères adoptés par l'IASP pour le diagnostic du SDRC (1994).

(Adapté de Merskey H. ¹)

SDRC de type I (Dystrophie sympathique réflexe)	SDRC de type II (Causalgie)
<ol style="list-style-type: none">1. Présence d'un événement déclencheur délétère ou d'une cause d'immobilisation.2. Douleur continue, allodynie ou hyperalgésie telles que la douleur est hors de proportion avec l'événement déclencheur.3. Apparition d'un œdème, d'une altération de la vascularisation cutanée, ou d'une activité sudomotrice anormale dans la zone douloureuse.4. Exclusion d'un autre diagnostique.	<ol style="list-style-type: none">1. Présence d'une douleur continue, d'allodynie ou d'hyperalgésie secondaire à une lésion nerveuse non nécessairement limités au territoire du nerf affecté.2. Apparition d'un œdème, d'une altération de la vascularisation cutanée, ou d'une activité sudomotrice anormale dans la zone douloureuse.3. Exclusion d'un autre diagnostique.
Note : Critères 2 à 4 doivent être satisfaits	Note : Tous les critères doivent être satisfaits.

Basés entièrement sur un consensus général de tous les experts dans le domaine ^{3, 4}, la fiabilité de ces critères diagnostiques a été remise en question à plusieurs reprises au cours des deux dernières décennies ³²⁻³⁵. En effet, les résultats des études cliniques plus récentes indiquent que ces critères ne sont pas très précis et peuvent entraîner de faux résultats positifs.

Effectivement, *Galer et al.* ont démontré qu'environ 37% des patients qui souffrent de la neuropathie diabétique rencontrent les critères du SDRC définis par l'IASP, ce qui serait à l'origine d'une erreur de diagnostic et, par conséquent, d'un traitement inapproprié ³³. En étudiant la validité intrinsèque de l'examen diagnostique basé sur les critères mentionnés plus-haut, *Bruehl et al.* ont rapporté une sensibilité très élevée (98%) mais une spécificité très basse (36%), d'où un bon diagnostic dans seulement 40% des cas ³². Plusieurs recommandations ont alors été proposées afin d'améliorer la fidélité du diagnostic. *Galer et ses collègues* ont suggéré l'ajout des signes moteurs à la liste des critères ³³. *Harden et al.* ont alors insisté sur l'importance de ne pas combiner l'œdème, les changements vasomoteurs et sudomoteurs en un critère diagnostique (critère 3) car ceci contribuait à la spécificité inadéquate du test diagnostique ³⁴. Il a également été proposé de considérer les changements moteurs et trophiques comme une composante importante et distincte du SDRC ³⁴. Par conséquent, un nouveau schéma diagnostique fut proposé par *Harden et Bruhel* en 1999 ³⁴ et fut récemment amélioré à Budapest en 2003 (Tableau II) ³⁶. Ces critères ont été adoptés par la communauté scientifique mais n'ont pas eu encore une reconnaissance officielle par l'IASP.

Tableau II. Critères proposés pour le diagnostic du SDRC (Budapest 2003)
(Adapté de Harden RN ³⁶)

Pour poser un diagnostic clinique, les critères suivants doivent être respectés * :

1. Douleur continue disproportionnée par rapport à l'événement déclencheur
2. Un symptôme doit être rapporté dans trois des quatre catégories suivantes :
 - Sensorielle : Mentions d'hyperesthésie et/ou d'allodynie
 - Vasomotrice : Mentions d'une asymétrie de la température et/ou de changements de la couleur de la peau et/ou d'une asymétrie de la couleur de la peau
 - Sudomotrice / œdème : Mentions d'œdème et/ou de changements dans la sudation et/ou d'asymétrie de la sudation
 - Motrice / Trophique : Mentions d'une diminution de l'amplitude des mouvements et/ou d'une dysfonction motrice (faiblesse, tremblements, dystonie) et/ou de changements trophiques (cheveux, ongles, peau).
3. Un signe doit être observé au moment de l'évaluation dans deux ou plus des catégories suivantes :
 - Sensorielle : Présence d'hyperalgésie (à une piqûre) et/ou d'allodynie (à un léger toucher et/ou à une pression somatique profonde et/ou à la suite d'un mouvement articulaire).
 - Vasomotrice : Présence d'une asymétrie de la température (>1 °C) et/ou de changements de la couleur de la peau et/ou d'une asymétrie de la couleur de la peau.
 - Sudomotrice / œdème : Présence d'œdème et/ou de changements dans la sudation et/ou d'asymétrie de la sudation.
 - Motrice / Trophique : Présence d'une diminution de l'amplitude des mouvements et/ou d'une dysfonction motrice (faiblesse, tremblements, dystonie) et/ou de changements trophiques (cheveux, ongles, peau).
4. Aucun autre diagnostic n'explique mieux les signes et les symptômes.

* **À des fins** de recherche, le diagnostic doit comporter un symptôme rapporté dans chacune des quatre catégories et au moins un signe observé dans deux catégories ou plus.

Contrairement aux critères de l'IASP de 1994, les critères « Budapest » exigent que les symptômes rapportés et les signes observés soient tous pris en considération pour poser un diagnostic de SDRC, ce qui a nettement réduit le taux des faux positifs diagnostiqués tout en augmentant la fidélité du diagnostic clinique (sensibilité : 99% , spécificité : 68%) d'après un rapport très récent ³⁷. Ces données sont en faveur d'une adoption des critères «Budapest» comme un standard pour le diagnostic du SDRC ³⁷ et, ces derniers sont couramment employés en recherche et en pratique clinique de nos jours.

1.1.5 Présentation clinique

Le syndrome douloureux régional complexe se manifeste par l'intermédiaire d'une palette de perturbations : sensorielles, sudomotrices, motrices, trophiques, physiques (la fatigue) et psychologiques (Figure 1) qui seront décrites plus en détail ci-dessous.

On représente parfois le syndrome comme une maladie à trois stades ³⁸. Le stade I, ou inflammatoire, serait caractérisé avant tout par des troubles sensoriels (douleurs), vasomoteurs (peau chaude) et un œdème; le stade II, ou dystrophique, marqué surtout par des perturbations trophiques et une peau froide; et le stade III, ou atrophique, caractérisé par un dysfonctionnement moteur (atrophie musculaire) accompagné d'une aggravation des perturbations trophiques (atrophie osseuse) ³⁸. Toutefois, il semblerait que les patients puissent également ne pas évoluer selon ces trois stades et que cette évolution de la maladie en différents stades soit possible seulement dans le cas d'un SDRC non traité. Pourtant, toutes les recherches expérimentales à ce sujet jusqu'à présent ont été menées chez des sujets déjà sous traitement ³⁹. Donc, très souvent l'on représente la gravité du SDRC en fonction du degré de sévérité des symptômes présents, étant soit légers, soit modérés ou sévères.

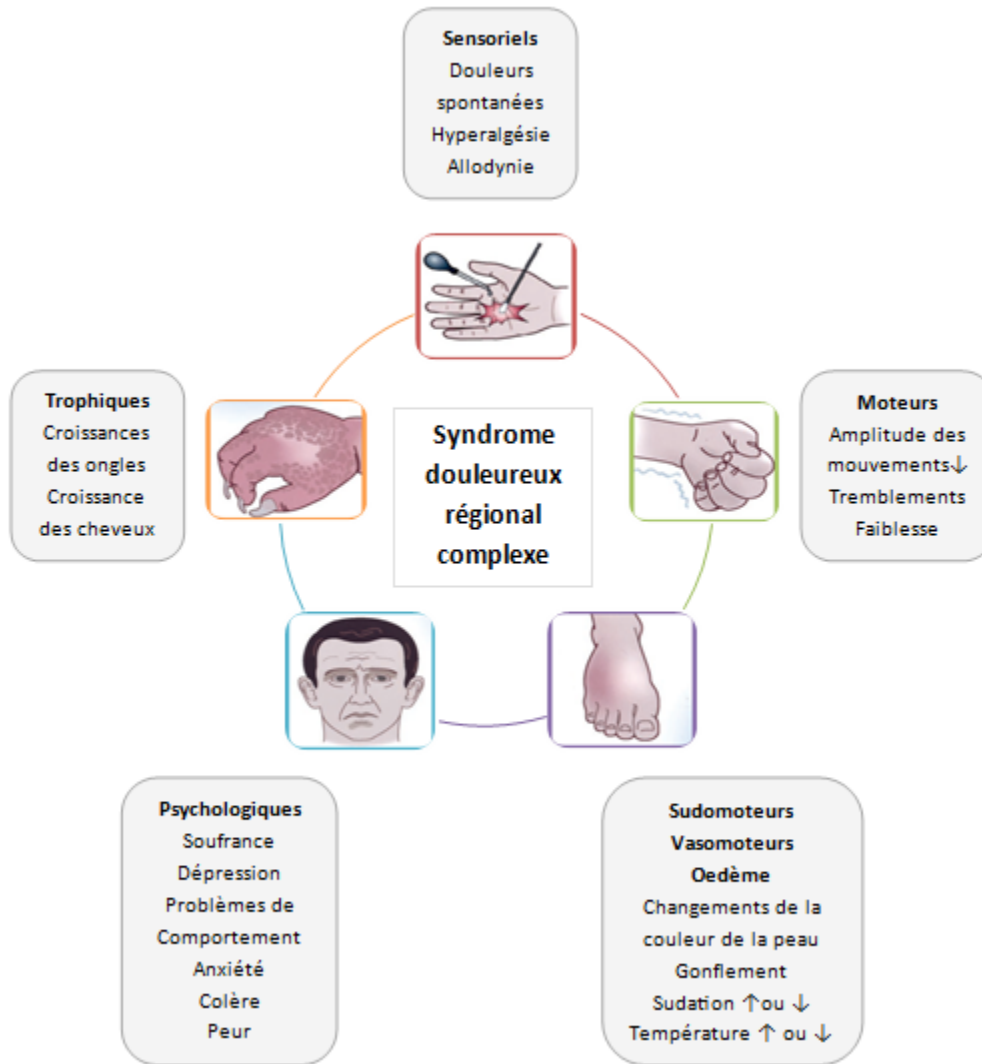


Figure 1. Signes et symptômes du SDRC
(Adapté de Raja SN ⁴⁰)

Les **troubles sensoriels** sont le point central du SDRC. Ils touchent l'extrémité affectée, mais peuvent également s'étendre au-delà du site du traumatisme initial⁴¹. Environ 88-92 % des malades souffrant d'un SDRC éprouvent des douleurs de différents types : fulgurantes, brûlantes, pulsatiles, de piqûre, plus souvent localisées dans la profondeur des tissus somatiques que dans les couches superficielles de la peau ^{41, 42}. La douleur profonde

fulgurante est plus fréquente que la douleur superficielle brûlante ⁴¹. Elle peut être permanente en absence de stimulus externes, peut apparaître spontanément dans la région affectée (douleur lancinante) mais aussi être provoquée par différents stimulus thermiques et mécaniques ^{41, 43}. Très souvent, les patients éprouvent des douleurs inhabituelles par des stimulus non-douloureux tels qu'un toucher, une pression légère, un frottement de la peau, l'application de froid ou de chaleur modérés (allodynie) de même que des douleurs anormalement intenses par rapport à un stimulus habituellement douloureux tel qu'une piqûre d'aiguille (hyperalgésie) ⁴¹⁻⁴³. En parallèle avec ces symptômes, dits «positifs», une perte de sensation au toucher, à la chaleur ou à la pression, hypoesthésie, voire anesthésie (symptômes «négatifs») sont souvent observés chez les patients souffrant d'un SDRC ^{41, 43}.

Le SDRC résulte vraisemblablement d'un dysfonctionnement sympathique qui se traduit par des altérations circulatoires (vasomotrices), par des changements au niveau de la sudation (sudomoteurs), et l'apparition d'un œdème ⁴¹. Les **perturbations vasomotrices**, qui changent dynamiquement au cours de la maladie ^{41, 44, 45}, se manifestent par vasoconstriction ou vasodilatation des vaisseaux sanguins sous-cutanés aboutissant à des changements au niveau de la coloration et de la température de la peau ⁴⁴. Ainsi, le membre affecté peut avoir une apparence blanche, cyanosée (bleutée) ou rougeâtre ⁴¹. Une différence de température entre le côté affecté et le côté sain, typiquement excédant 1°C ⁴⁶, est observée, et celle-ci pourrait être considérée comme un outil supplémentaire dans le diagnostic du syndrome ⁴⁷. Typiquement, durant la phase aiguë (inflammatoire) de la maladie, la vasodilatation prédomine chez la majorité des patients avec un SDRC, tandis que, durant la phase chronique, la vasoconstriction a la dominance ^{41, 44}. En conséquence, le membre affecté est souvent plus chaud et rougeâtre au début de la maladie et plus froid et bleuté vers le stade chronique

(hypotrophique)⁴¹. Pourtant, chez un certain nombre de patients, la maladie peut commencer par une phase froide ⁴². Il y a souvent une alternance de périodes de vasodilatation et de vasoconstriction.

Les perturbations **sudomotrices**, étant très caractéristiques pour le SDRC, se manifestent soit par une augmentation de la sudation du côté atteint (hyperhydrose) soit par une diminution de celle-ci (hypohydrose), l'hyperhydrose étant le plus fréquente ^{41, 42, 46}. Celle-ci a été observée chez 46 à 57% des patients présentant un SDRC ^{41, 42}. Bien que l'augmentation de la température du côté atteint puisse souvent être accompagnée d'une hyperhydrose durant la phase aiguë ^{41, 44} de la maladie, en règle générale, il n'existe pas de corrélation entre le degré de sudation et la température absolue de la peau ^{42, 46}.

En association avec les perturbation sudomotrices, un **œdème** mou ou ferme peut se développer ¹ chez 69 à 77% des patients ^{42, 46}, et son incidence est significativement plus élevé durant le stade aigu (92%) que chronique (55%) de la maladie ⁴¹. L'œdème, combiné à une faiblesse musculaire, fait en sorte que les patients ont souvent de la difficulté à serrer les poings ⁴¹ (Figure 2).



Figure 2. Œdème, accompagné de déficit moteur et peau brillante dans le SDRC ⁴⁸

On observe souvent des **troubles trophiques**, tels qu'une croissance anormale ou décroissance des ongles et des cheveux, une fibrose, une peau brillante, une atrophie de la peau et une atrophie des muscles et des os (ostéoporose) ^{41, 42, 49}, surtout dans les cas chroniques (Figure 3).

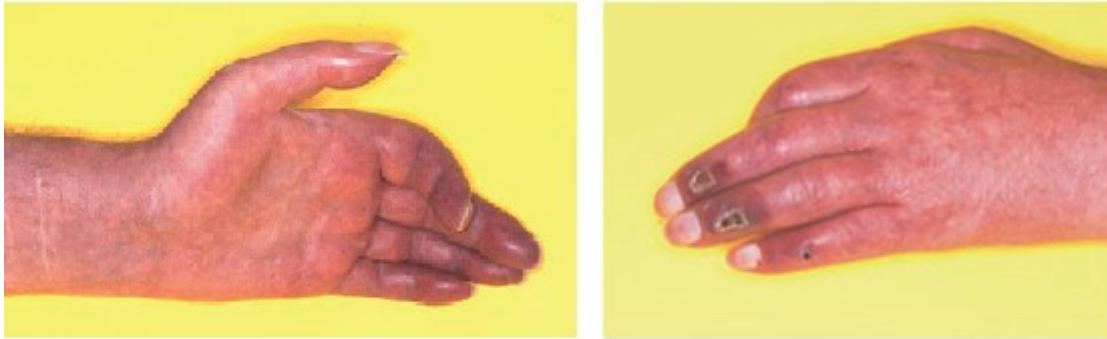


Figure 3. Troubles trophiques dans le syndrome douloureux régional complexe.

(Adapté de Maihöfner C. et Marinus J. ^{48, 50})

Il a été démontré, dans des études antérieures, que la majorité des patients souffrant d'un SDRC peuvent développer des **désordres moteurs** au cours de la maladie. Ceux-ci incluent une faiblesse musculaire, une perte de contrôle volontaire des mouvements, une amplitude de mouvement diminuée (raideur articulaire), une bradykinésie (ralentissement des mouvements), des tremblements, des dystonies et des myoclonies ^{37, 41, 42, 51}. Typiquement, les patients se plaignent de faiblesse, de spasmes musculaires ainsi que d'incapacité ou de difficulté à initier des mouvements ⁵¹. Ils décrivent cette perte de contrôle volontaire des mouvements ainsi : « *My mind tells my hand to move, but it won't* » ⁵¹. La faiblesse est le désordre le plus fréquent parmi les troubles moteurs ^{41, 42, 51}, tandis que le plus douloureux est sans doute la dystonie ⁵¹. Elle se caractérise par une contraction musculaire intense,

involontaire et prolongée provoquant une flexion anormale des doigts, des orteils, du poignet, et du coude ⁵¹. Au niveau du membre inférieur, la dystonie la plus fréquente est la flexion plantaire du pied, tandis qu'au niveau du membre supérieur, on observe le plus souvent une flexion complète du majeur, de l'annulaire et de l'auriculaire, accompagnée d'une mi-flexion de l'index (Figure 4) ⁵¹.

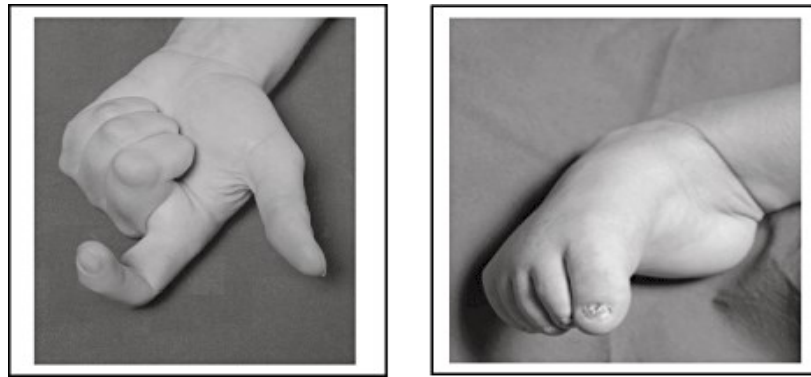


Figure 4. La dystonie dans le SDRC ⁵²

Les dystonies et les myoclonies (contractions musculaires involontaires, rapides et spasmatiques) sont observées chez 30% des patients avec une incidence plus élevée chez les patients avec des lésions nerveuses (SDRC de type II) ⁴¹. Les tremblements, quant à eux, touchent 48 % des patients ⁴¹.

Les signes et les symptômes de SDRC peuvent être aggravés par la maladie comme telle, tels que la désuétude et l'immobilisation des membres affectés, ou par la manque de capacités d'adaptation. ⁴⁰

Suite à la variété des symptômes désagréables éprouvés, plus particulièrement à la douleur, la plupart des patients atteints du SDRC développent des **symptômes de détresse psychologique** tels que l'anxiété, la dépression, la peur, la colère, et d'autres signes

psychologiques ⁴⁰. Comme les patient atteints de douleurs chroniques montrent beaucoup moins d'énergie et ne sont plus en mesure de pratiquer leur travail et sports préférés, ils deviennent irritables, anxieux ou déprimés. Ceci étant dit, la psychothérapie devient un élément clé dans la prise en charge des patients atteints du SDRC.

1.1.6 Propagation des symptômes dans le SDRC

Trois scénarios de propagation des symptômes du SDRC ont été identifiés ⁵³ (Figure 5). Dans la propagation de type « contiguë », les symptômes se propagent vers le haut à partir du site initial. Celle dite « indépendante » désigne l'extension des symptômes dans une région corporelle indépendante et distante du site initial, tandis que la propagation « en miroir » indique l'apparition des symptômes sur le membre opposé ⁵³.

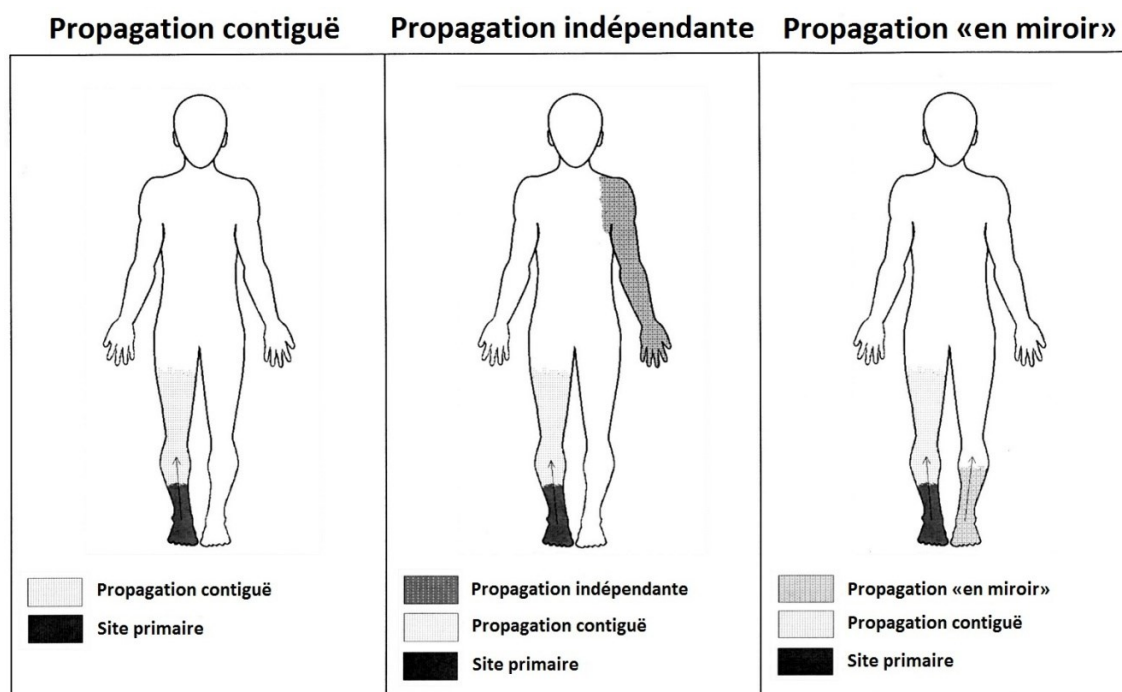


Figure 5. Propagation des symptômes dans le syndrome douloureux régional complexe (Adapté de Maleki J. ⁵³)

Le SDRC peut également affecter les 4 extrémités⁵⁴ ou le corps en entier⁵⁵, bien que cela ne soit pas une propagation assez courante.

1.1.7 Pathophysiologie du SDRC

La pathophysiologie du syndrome douloureux régional complexe n'est pas bien comprise. Il apparaît que le SDRC soit une maladie neurologique compliquée où les interférences se font tant au niveau périphérique que central.

Fondamentalement, il existe trois principaux concepts physiopathologiques pour le développement du SDRC: l'inflammation neurogénique facilitée, la dysfonction autonome, et l'altération de la neuroplasticité adaptative dans le SNC⁴⁸.

Le concept de **l'inflammation neurogénique facilitée** implique le fait que certains classes de fibres nociceptives C, en plus d'avoir une fonction afférente dans le processus de médiation de la douleur, assument aussi une fonction neuro- sécrétoire efférente^{48, 56}. Une fois activés par des médiateurs inflammatoires, ils libèrent des neuropeptides, principalement la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (*Calcitonin-Related Peptide* (CGRP)). Les taux élevés des neuropeptides pourraient être en partie responsables des troubles autonomes et trophiques dans le SDRC tels que le gonflement, l'érythème (rougeur de la peau), et l'hyperhidrose (augmentation de la transpiration). La substance P provoque l'extravasation des protéines plasmatiques (développement d'un œdème), alors que le CGRP induit une vasodilatation (hyperthermie et érythème)⁴⁸.

En outre, un rôle du CGRP dans la croissance des cheveux a été suggéré. Quant à la substance P, elle semble aussi impliquée dans la régulation de l'activité des ostéoclastes⁴⁸.

Il existe des preuves considérables suggérant que le système nerveux sympathique joue un rôle important dans les douleurs neuropathiques chroniques et inflammatoires^{40, 48, 57, 58}. La théorie de la **dysfonction autonome** évoque l'implication du système nerveux sympathique dans le développement de ce syndrome^{40, 48}.

En effet, le réchauffement du membre affecté durant le stade initial de la maladie peut résulter non seulement d'une inflammation neurogénique, mais peut également être la conséquence d'une inhibition des neurones sympathiques vasoconstricteurs. Par conséquent, les niveaux de noradrénaline veineux sont plus faibles sur le côté affecté⁴⁸. Avec la chronicisation de la maladie, une peau froide et une vasoconstriction s'installent. L'hypersensibilisation périphérique dans les membres affectés, secondaire à la diminution de l'activité sympathique, pourrait en être la cause⁴⁸.

D'après les mesures autoradiographiques sur des échantillons de peau de patients avec un SDRC, la densité des récepteurs α -adrénergiques dans l'épiderme est plus élevée⁴⁸. En plus, certaines études précliniques portant sur les douleurs neuropathiques et inflammatoires témoignent d'une « *up-regulation* » des récepteurs α -adrénergiques, une hypersensibilité des récepteurs adrénérgiques et un couplage fonctionnel entre les afférences sympathique et les fibres sensorielles afférentes⁴⁰. Cependant, le mécanisme expliquant comment le système nerveux sympathique efférent puisse être connecté avec le système nociceptif afférent, demeure un sujet controversé⁴⁸.

Des études récentes indiquent le rôle crucial du SNC dans la pathophysiologie du SDRC^{48, 59}. Les désordres moteurs, observés au cours de la maladie, tels que la faiblesse musculaire, la perte de contrôle volontaire des mouvements, la raideur articulaire, les

tremblements, les dystonies, et les myoclonies ne peuvent être expliqués par l'inflammation neurogénique mais impliquent plutôt certaines altérations au niveau du système nerveux central⁴⁸. *Maihofner et al.* ont examiné l'extension de la représentation corticale de la main dans le cortex somatosensoriel primaire (S1), en comparant le côté sain avec le côté affecté par un SDRC. Ils ont découvert que la région de la main affectée dans le cortex controlatérale a été considérablement diminuée, le degré de réorganisation étant positivement corrélée avec la mesure de l'hyperalgésie mécanique et l'intensité de la douleur. Dans une étude supplémentaire, ils ont pu démontrer que ces modifications corticales sont habituellement réversibles après un traitement approprié, ce qui confirme l'existence d'une plasticité neuronale au niveau du cortex somatosensoriel. Donc, **l'altération de la neuroplasticité adaptative dans le SNC** pourrait expliquer certains symptômes sensoriels complexes (ex. allodynie) et pourrait être un facteur important dans la chronicisation de la douleur⁴⁸.

Selon une théorie intéressante, **le stress oxydatif** pourrait jouer un rôle essentiel dans la pathogenèse du SDRC. On suggère que la production de radicaux libres par la chaîne respiratoire mitochondriale contribue à la pathophysiologie du SDRC⁶⁰. Dans un article de synthèse plus récent, *Taha R. et Blaise G.* illustrent comment le dysfonctionnement mitochondrial lié au stress oxydatif et l'activation d'un facteur apparenté au facteur nucléaire érythroïde-2 (Nrf2) pourraient contribuer à la compréhension de la pathogenèse du SDRC⁶¹.

Il appert que la complexité du phénomène SDRC soit telle qu'il se peut que l'ensemble des facteurs énumérés ci-dessus soient impliqués de manière concomitante à des degrés qui varient d'un patient à l'autre. Les différences interindividuelles comptent de l'hétérogénéité

clinique de la maladie et chaque composante des mécanismes responsables doit être prise en compte dans la gestion de ces patients ⁵⁰.

1.1.8 Traitement du SDRC

Dans la littérature, il y a très peu de bonnes preuves pour orienter le traitement du SDRC. Le diagnostic précoce et l'usage d'une approche pluridisciplinaire semblent très importants afin d'obtenir de bons résultats ⁶².

1.1.8.1 Traitement pharmacologique du syndrome douloureux régional complexe

L'efficacité de la thérapie pharmacologique dans le traitement du SDRC a été évaluée dans plusieurs études cliniques, tel que résumé dans le Tableau III.

- Compte tenu du fait qu'on peut considérer la douleur neuropathique comme une caractéristique importante du CRPS, l'usage de la gabapentine, un **anticonvulsivant** avec effet analgésique éprouvé dans plusieurs syndromes douloureux neuropathiques, fut investigué^{63, 64}.
- Étant donné que l'inflammation tissulaire est très caractéristique du SDRC, on suggère l'usage des **corticostéroïdes** dans le traitement de ce syndrome ^{65, 66}.
- Vu que la déminéralisation osseuse accompagne souvent le SDRC, certains chercheurs ont préconisé un traitement par les **biphosphonates**, qui sont de puissants inhibiteurs de la résorption osseuse ⁶⁷⁻⁶⁹.
- La **calcitonine** a reçu un intérêt considérable dans la gestion du SDRC en raison de ces propriétés analgésiques par la libération de β -endorphine ainsi que l'inhibition de la résorption osseuse ⁷⁰⁻⁷³.

- Une réaction inflammatoire excessive peut conduire à la surproduction de radicaux libres, ce qui entraîne la destruction des tissus sains, et par conséquent, pourrait conduire à un SDRC. Ainsi, on propose les **piégeurs de radicaux libres**, c'est à dire les antioxydants, pour réduire l'aggravation de la maladie. À ce jour, trois piégeurs de radicaux libres (le diméthyl sulfoxyde, la N-acétylcystéine, et le mannitol) furent investigués dans le traitement du SDRC ⁷⁴⁻⁷⁷.
- Au cours de la phase chronique du SDRC, une altération de la microcirculation peut conduire à une hypoxie tissulaire et une acidose métabolique des tissus. À ce titre, l'usage du tadalafil, un **vasodilatateur** qui inhibe la phosphodiesterase de type 5, utilisé pour traiter la dysfonction érectile et l'hypertension artérielle pulmonaire, a été également investigué ⁷⁸. Le monoxyde d'azote est un gaz vasodilatateur libéré par les cellules endothéliales. Son effet est médié par la production de GMP-cyclique dont la dégradation se fait par la phosphodiesterase de type 5. C'est donc en augmentant la demi-vie du GMP-cyclique que les bloqueurs de la phosphodiesterase de type 5, tels que tadalafil et sildénafil augmentent la vasodilatation.
- Les **antagonistes sélectifs du récepteur 5-HT_{2A}**, tels que la sarpogrelate chlorhydrate, ont été utilisés pour améliorer la circulation sanguine périphérique par l'inhibition de l'agrégation plaquettaire et la vasoconstriction induites par la sérotonine ⁷⁹.
- Parmi les **bloqueurs des canaux sodiques**, la lidocaïne, administrée par voie intraveineuse s'est avérée efficace pour soulager les douleurs neuropathiques spontanées et évoquées ⁸⁰.

- On a démontré dans des études pré-cliniques qu'une surexpression du récepteur N-méthyl-D-aspartate (NMDA) joue un rôle dans la douleur neuropathique chronique, y compris le SDRC. Par conséquent, on a révélé les effets bénéfiques des **antagonistes sélectifs du récepteur NMDA** dans le traitement du SDRC ^{57, 81}.

Un résumé des résultats de certains essais cliniques contrôlés randomisés portant sur le traitement pharmacologique du syndrome douloureux régional complexe est présenté dans le tableau ci-dessous.

Tableau III. Traitement pharmacologique du syndrome douloureux régional complexe (des essais cliniques contrôlés randomisés) (Adapté de Waldman S. ⁵⁷)

Agent	Résultat	No. de patients	Référence, année
ANTICONVULSANTS			
Gabapentine	Positif	85 (of 305)	Mellick and Mellick, 1995 ⁶³
Gabapentine	Faible effet sur la douleur	46	van de Vusse et al, 2004 ⁶⁴
CORTICOSTÉROÏDES			
Prednisone (oral)	Positif	60	Kalita et al, 2006 ⁶⁵
Méthylprednisolone	Négatif	21	Munts et al, 2010 ⁶⁶
BIPHOSPHONATES			
Clodronate (IV)	Positif	31	Varenna et al, 2000 ⁶⁹
Alendronate (IV)	Positif	20	Adami et al, 1997 ⁶⁷
Alendronate (orale)	Positif	39	Manicourt et al, 2004 ⁶⁸
CALCITONINE			
Calcitonine (intranasale)	Positif	66	Gobelet et al, 1992 ⁷²
Calcitonine (intranasale)	Négatif	38	Bickerstaff and Kanis, 1991 ⁷⁰
Calcitonine (sous-cutanée)	Négatif	24	Gobelet et al, 1986 ⁷¹
Calcitonin (intranasale/oral)	Négatif	35	Sahin et al, 2006 ⁷³
PIEGEURS DES RADICAUX LIBRES			
DMSO (topique)	Positif	26	Geertzen et al, 1994 ⁷⁴
DMSO (topique)	Négatif	31	Zuurmond et al, 1996 ⁷⁷
N-Acétylcystéine (oral)	Égal à DMSO	112	Perez et al, 2003 ⁷⁶
Mannitol (IV)	Négatif	41	Perez et al, 2008 ⁷⁵
VASODILATEURS			
Tadalafil (oral)	Positif	24	Groeneweg et al, 2008 ⁷⁸
ANTAGONISTES SELECTIFS DU RÉCEPTEURS 5-HT2A			
Sarpogrelate chlorhydrate (oral)	Négatif	30	Ogawa et al, 1998 ⁷⁹
BLOQUEURS DES CANAUX SODIQUES			
Lidocaïne (IV)	Positif	16	Wallace et al, 2000 ⁸⁰
ANTAGONISTES SELECTIFS DU RÉCEPTEUR NMDA			
Ketamine (IV)	Positif	30	Sigtermans et al, 2009 ⁸²
Ketamine (topique)	Positif	20	Finch et al, 2009 ⁸³

1.1.8.2 La thérapie interventionnelle dans le traitement du SDRC

Cette thérapie implique l'utilisation de 2 types de technique afin de bloquer l'activité du système nerveux sympathique : l'injection d'un anesthésique local autour des ganglions paravertébraux sympathiques qui énervent la partie affectée du corps (bloc des ganglions sympathiques) et l'application régionale intraveineuse de la guanéthidine, le brétylium, ou la réserpine à un membre isolé par un garrot (sympatholyse régionale intraveineuse [IVRS]) afin d'épuiser toute la noradrénaline dans les axones postganglionnaires ⁵⁷.

Blocage nerveux par les anesthésiques locaux

L'anesthésique local est une substance chimique qui, lorsqu'appliquée dans la région d'une structure neuronale à une concentration suffisante, produit le blocage réversible de la conduction axonale sans dépolarisation, et produit une perte de sensibilité dans la région innervée ⁸⁴. Les anesthésiques locaux empêchent l'initiation et la conduction des influx nerveux en diminuant la perméabilité des membranes neuronales aux ions sodium, effectuant de ce fait une action anesthésique locale. Ils traversent la membrane cellulaire neuronale et bloquent la partie intracellulaire des canaux à sodium potentiel-dépendantes en empêchant ainsi l'entrée du sodium dans la cellule nerveuse, la dépolarisation de la membrane et, par conséquent, la génération du potentiel d'action. ^{85,86,87}. Cependant, les modalités sensorielles et motrices ne sont pas toutes bloquées à part égale par les anesthésiques locaux. De nombreuses observations confirment que l'application d'anesthésiques locaux produit une progression ordonnée des déficits sensoriels et moteurs, en commençant généralement avec la disparition de la sensation de température, suivie par la proprioception, la fonction motrice, la douleur vive, puis le toucher léger ⁸⁷.

Dans le cadre de notre projet de recherche, l'anesthésique local utilisé était la bupivacaïne. Commercialisée sous le nom de Marcaïne ®, son avantage principal sur d'autres anesthésiques locaux consiste dans la durée prolongée (de 2 à 8 heures) d'une anesthésie très efficace ^{85,87}.

1.2 Le bloc stellaire

En pratique clinique, on utilise le bloc du ganglion stellaire dans le traitement de plusieurs conditions douloureuses : maux de tête, syndrome de Ménière, maladie de Raynaud, douleur cervicale ou douleur aux extrémités supérieures, herpes zoster (zona) ^{88, 89}. Néanmoins, son usage principal est dans le diagnostic et le traitement du syndrome douloureux régional complexe impliquant les extrémités supérieures ⁹⁰.

Le bloc au niveau du ganglion stellaire, par injection d'un anesthésique local, tel que la bupivacaïne, aurait pour effet d'interrompre l'apport nerveux sympathique au membre affecté. Un soulagement temporaire s'ensuit habituellement mais les résultats à long terme sont variables de sorte que la procédure doit être répétée.

La réaction des patients au bloc sympathique est très variable ce qui confirme la complexité de la pathophysiologie du SDRC. Chez certains patients, la répétition du bloc sympathique produit une amélioration notable de la symptomatologie qui peut persister pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois.

1.2.1 Le ganglion stellaire

Sur le plan anatomique, le ganglion stellaire (appelé ainsi à cause de sa forme étoilée) est l'une des trois composantes du tronc sympathique cervical, comprenant également le ganglion cervical supérieur et le ganglion cervical moyen. Formé par la fusion du ganglion

cervical inférieur et du premier ganglion thoracique de la chaîne sympathique, le ganglion stellaire est situé au niveau de la septième vertèbre cervicale et la première vertèbre thoracique, latéralement par rapport à l'œsophage et la trachée, en avant du muscle long du cou, et en-arrière de l'artère carotide commune et la veine jugulaire interne (Figure 6)^{90,91}.

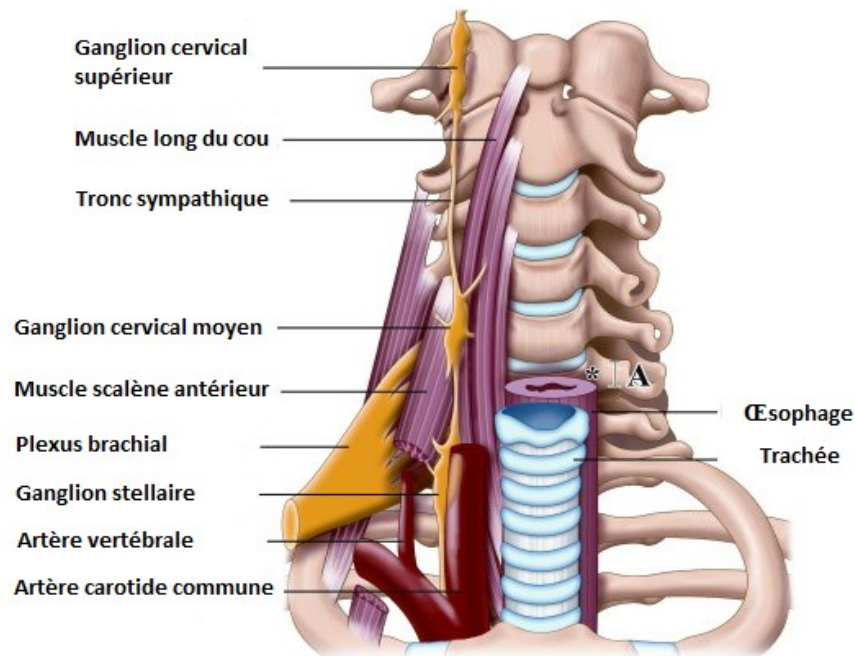


Figure 6. Le ganglion stellaire : aspect anatomique (Adapté de Seib RK ⁹²).

Sur le plan fonctionnel, le ganglion stellaire assure une partie de l'innervation sympathique de la tête, du cou, du membre supérieur et du cœur. Les neurofibres sympathiques desservant ces derniers émergent des cornes latérales des segments médullaires T₁ à T₅. Après être sortis de la moelle épinière par les racines ventrales, les axones préganglionnaires sympathiques montent dans la chaîne sympathique cervicale via les rameaux communicants blancs pour faire synapse avec les neurones postganglionnaires dont les corps sont situés à l'intérieur des trois ganglions cervicaux. En sortant par les rameaux communicants gris, les neurofibres postganglionnaires issues des ganglions cervicaux entrent dans les nerfs pour se distribuer par la suite dans la peau et dans les vaisseaux sanguins du cou, de la tête, du cœur et des extrémités supérieures ⁹³.

1.2.1 Technique d'injection

L'approche paratrachéale antérieure

Il s'agit d'une technique anatomique pure. Le bloc du ganglion stellaire est réalisé par une voie antérieure alors que le patient est couché sur le dos avec une extension légère du cou. Le tubercule de Chassaignac (C6) est palpé entre l'index et le majeur et l'artère carotide est poussée latéralement. Un pli cutané, est soulevé avec les doigts sur le tubercule et une petite aiguille (de calibre 22G, 4 cm de longueur) est avancée de façon perpendiculaire jusqu'au contact avec le tubercule. L'aiguille est ensuite retirée de 1 à 2 mm et un volume de 8 à 12 mL d'anesthésique local est injecté (Figure 7) ⁹⁴.

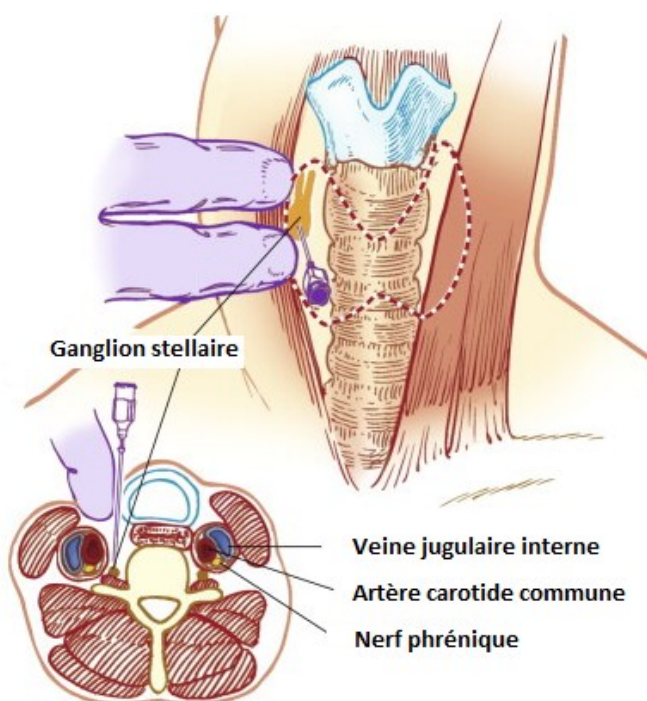


Figure 7. Technique de placement de l'aiguille dans le bloc du ganglion stellaire

(Adapté de Miller R. ⁹⁵).

La réussite du bloc stellaire peut être confirmée par la présence des signes suivants : un syndrome de Claude Bernard-Horner : myosis (diminution du diamètre de la pupille), ptosis (chute de la paupière supérieure) et énoptalmie (rétraction intra-orbitaire de l'œil) ; une vasodilatation; une augmentation de la température cutanée dans l'extrémité ipsilatérale; une anhydre; un hyperhémie conjonctivale et un écoulement nasal ^{88, 89, 94}.

L'approche fluoroscopique ou échographique

Une variété de techniques de fluoroscopie ou guidée par échographie sont également employées afin de localiser l'emplacement du ganglion stellaire par des repères anatomiques. Grâce à ces nouvelles techniques, le placement approprié de l'aiguille sur le tubercule de Chassaignac, de même que l'infiltration de l'anesthésique local, peuvent être confirmés avec une visualisation directe ^{89, 92}.

1.3 L'apport de la néostigmine

D'après la littérature, l'efficacité de l'utilisation clinique des anesthésiques locaux peut être augmentée par l'addition de différents adjuvants tels que l'adrénaline, dexaméthasone, des opioïdes, des agonistes des α_2 -adrénergiques ⁸⁷ et des médicaments anticholinestérasiques ^{96, 97}.

1.3.1 Utilisation thérapeutique

La néostigmine est un médicament anticholinestérasique. Elle inhibe la cholinestérase endogène ce qui augmente la demi-vie de l'acétylcholine au niveau des terminaisons nerveuses. En pratique clinique, ce médicament anticholinestérasique est couramment employé pour améliorer le tonus musculaire chez les personnes atteintes de la myasthénie

grave et régulièrement en anesthésie pour antagoniser l'action des myorelaxants non-dépolarisants en fin d'intervention. La néostigmine peut également être utile dans le traitement de l'atonie du muscle lisse de l'intestin (iléus) et de la vessie.^{98, 99} En dehors de cela, elle est aussi utilisée comme adjuvant aux anesthésiques locaux afin d'obtenir un effet analgésique prolongé^{96, 97}.

Il est bien connu que l'injection intrathécale de néostigmine a un rôle antalgique important en postopératoire via l'augmentation de la concentration d'acétylcholine dans le liquide céphalo-rachidien et l'activation des voies inhibitrices descendantes^{96, 100}. D'après les résultats d'études clinique, la néostigmine intrathécale à des doses de 25 µg à 100 µg procure un effet analgésique dose-dépendante et provoque certains effets indésirables, tels que les nausées et vomissements^{101, 102} tandis que la néostigmine par voie intrathécale administrée à des doses de à 10 µg procure une analgésie efficace avec peu d'effets indésirables¹⁰³. L'effet de l'Ach intrathécale se fait par l'intermédiaire de son action sur les récepteurs muscariniques et nicotiniques au niveau de la corne postérieure de la moelle. L'ajout de la néostigmine à l'anesthésique local augmente l'efficacité du plexus brachial^{97, 104}, alors qu'une injection de néostigmine en intraarticulaire ou épidurale a un effet analgésique important¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

1.3.2 Pharmacologie cholinergique

La libération de l'acétylcholine (Ach) s'effectue par exocytose et se produit lors de la dépolarisation des terminaisons nerveuses suite à l'afflux du Ca^{2+} dans le cytoplasme axonal par les canaux potentiel-dépendants. La concentration élevée du Ca^{2+} favorise la fusion de la membrane vésiculaire avec la membrane plasmatique, ce qui permet l'exocytose de se

produire. Une fois libérée, l'acétylcholine interagit avec des récepteurs spécialisés sur la membrane postjonctionnelle et produit ainsi un potentiel postjonctionnel ¹⁰⁸.

Deux grands groupes de récepteurs cholinergiques ont été identifiés en fonction de leur réaction aux alcaloïdes muscarine et nicotine : récepteurs nicotiques et récepteurs muscariniques ^{99, 109}. Le système nerveux central comporte à la fois des récepteurs nicotiques (canaux ioniques) et muscariniques (couplés aux protéines G). Bien que les récepteurs nicotiques et muscariniques diffèrent dans leur réponse à certains agonistes et certains antagonistes, y compris la muscarine et la nicotine, tous les deux répondent à l'acétylcholine ⁹⁹.

Les récepteurs nicotiques sont bloqués par des relaxants musculaires (également appelés bloqueurs neuromusculaires), tandis que les récepteurs muscariniques sont bloqués par les médicaments anticholinergiques, tel que l'atropine ¹⁰⁹.

Les récepteurs nicotiques (nAChRs)

Les récepteurs nicotiques de l'ACh (nAChRs) sont des homo- ou hétéro-pentamères qui font partie de la superfamille des canaux ioniques ligand-dépendants. Composé de cinq sous-unités (deux α , une β , γ , et une δ), le récepteur ouvre un canal ionique transmembranaire lorsque ACh se lie à des sites sur le domaine extracellulaire de ses sous-unités α en permettant ainsi le passage des ions spécifiques (Figure 8) ¹¹⁰.

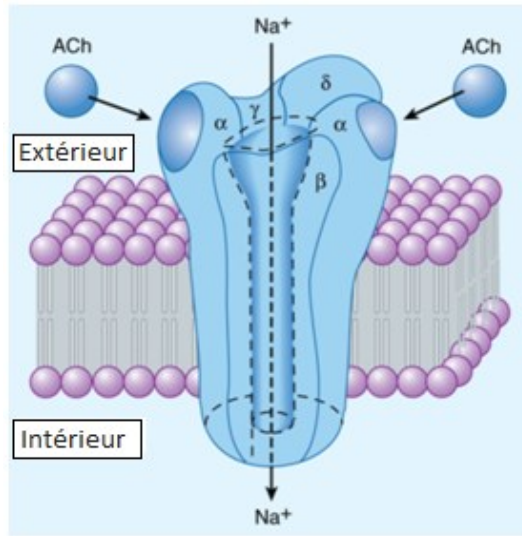


Figure 8. Récepteur nicotinique de l'acétylcholine
(Adapté de von Zastrow M.¹¹⁰)

Les récepteurs nicotiniques se trouvent surtout à la jonction neuromusculaire squelettique, au niveau des ganglions autonomes, de la médullo-surrénale, dans le système nerveux central et les tissus non nerveux¹⁰⁸.

En outre, ils comportent plusieurs sous-types. C'est ainsi que, le sous-type $\alpha 7$ est impliqué dans le contrôle de l'inflammation et de la neurodégénérescence^{111, 112}, alors que le sous type $\alpha 9\alpha 10$ - dans le contrôle de la douleur¹¹³.

Les récepteurs muscariniques (mAChRs)

Il existe 5 sous-types distincts de récepteurs muscariniques de l'Ach (mAChRs) – M₁ à M₅. Bien que la plupart des cellules expriment de multiples sous-types de mAChRs, certains sous-types prédominent souvent dans des sites spécifiques. Par exemple, le récepteur M₂ est le sous-type prédominant dans le cœur et dans les neurones du système nerveux central et se trouve en général au niveau des terminaisons pré-synaptiques, tandis que le récepteur M₃ est le

sous-type prédominant dans le muscle de la vessie. Les récepteurs M₁, M₄, M₅ et sont richement exprimés dans le SNC, tandis que les sous-types M₂ et M₄ sont largement distribués à la fois dans le SNC et dans les tissus périphériques. Quant aux récepteurs M₃, ils sont largement distribués en périphérie et dans le système nerveux central, mais moins fréquemment que les autres sous-types (Tableau IV) ¹⁰⁸.

Tableau IV. Caractéristiques des récepteurs muscarinique de l'acétylcholine (mAChRs)
(adapté de Westfall TC ¹⁰⁸)

RECEPTEUR	LOCATION	RÉPONSE FONCTIONNELLE	PERTINANCE DANS LES MALADIES
M₁	CNS : le plus abondant dans le cortex cérébral, l'hippocampe, le striatum et le thalamus. Les ganglions autonomes Les glandes (gastrique et salivaire) Les nerfs entériques	↑ Fonctions cognitives (l'apprentissage et la mémoire) ↑ Convulsions ↓ Libération de la dopamine ↑ Dépolarisation des ganglions autonomes ↑ Sécrétions	Maladie d'Alzheimer Dysfonctionnement cognitif Schizophrénie
M₂	Largement exprimé dans le SNC : le cerveau postérieur, le thalamus, le cortex cérébral, l'hippocampe, le striatum. Le cœur Le muscle lisse Les terminaisons nerveuses autonomes	<u>Cœur</u> : ↓ Rythme cardiaque <u>Muscle lisse</u> : ↑ Contraction <u>Nerfs périphériques</u> : Inhibition neuronale ↓ Transmission ganglionnaire <u>CNS</u> : Inhibition neuronale ; ↑ Tremblements; Hypothermie; Analgésie	Douleur Maladie d'Alzheimer Dysfonctionnement cognitif
M₃	Exprimé dans le SNC (<que les autres mAChRs) : le cortex cérébral, l'hippocampe. Abondant dans le muscle lisse et les glandes Le cœur	<u>Muscle lisse</u> : ↑ Contraction <u>Glandes</u> : ↑ Sécrétions ↑ Prise alimentaire, le poids corporel des dépôts de graisse ↓ Libération de la dopamine Synthèse de NO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) Incontinence urinaire Maladie de l'intestin irritable
M₄	Préférentiellement exprimé dans le SNC, en particulier le cerveau antérieur, le striatum, le cortex cérébral, l'hippocampe.	<u>SNC et SNP</u> : ↓ Libération de neurotransmetteurs Analgésie ↑ Libération de la dopamine	Maladie de Parkinson Schizophrénie Douleur neuropathique
M₅	Exprimé surtout dans le VTA et la Substantia nigra	↑ Libération de la dopamine ↑ Comportement de recherche de drogue et de récompense (les opiacés, la cocaïne)	Maladie de Parkinson Schizophrénie Dépendance aux drogues

Les récepteurs muscariniques sont des récepteurs à 7 boucles transmembranaires, couplés aux protéines G qui, à leur tour, sont associés à divers effecteurs cellulaires (Figure 9). Les sous-types M_1 , M_3 et M_5 sont couplés aux protéines G_q/G_{11} , alors que les récepteurs M_2 et M_4 sont associés aux protéines G_i/G_o ^{108, 114}. Bien que la sélectivité ne soit pas absolue, la stimulation des sous-types M_1 , M_3 et M_5 provoque l'hydrolyse des polyphosphoinositides et la mobilisation du Ca^{2+} intracellulaire à la suite de l'activation de la voie $G_q - PLC\beta$, d'où il résulte une variété de réponses médiées par le Ca^{2+} . En revanche, les récepteurs muscariniques M_2 et M_4 , via leur couplage aux protéines G_i/G_o , inhibent l'adénylate cyclase et, par conséquent, modulent l'ouverture des canaux ioniques spécifiques tels que les canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants¹¹⁵ (Figure 9).

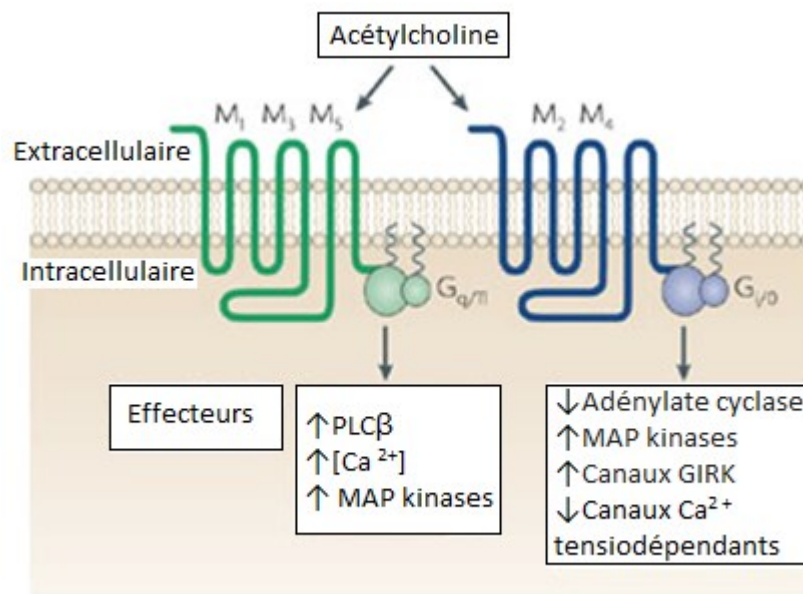


Figure 9. Récepteurs muscariniques de l'acétylcholine

(Adapté de Wess J.¹¹⁴)

Bien que les mAChRs soient impliqués dans la régulation d'un grand nombre de fonctions cognitives, comportementales, sensorielles, motrices et autonomes (Tableau IV),

l'on s'intéressera d'avantage aux sous-types M_2 et M_4 qui jouent un rôle dans la modulation de la douleur et de l'inflammation ^{114, 116}. Effectivement, en agissant sur les récepteurs M_2 et M_4 , l'ACh peut inhiber la libération de la NA des neurones sympathiques, d'où il résulte un effet analgésique en périphérie. La stimulation initiale de ces récepteurs cholinergiques mène à une interaction avec d'autres protéines G_i / G_o , une inhibition de l'adénylate cyclase, conduisant à une diminution de l'AMP cyclique, l'activation des canaux K^+ à rectification entrante, d'où résulte une inhibition des canaux Ca^{2+} potentiel-dépendants. Les conséquences fonctionnelles de ces effets sont l'hyperpolarisation et l'excitabilité membranaire, et par conséquent, l'inhibition de la libération de la NE ^{108, 114}.

De tous les récepteurs muscariniques, les sous-types M_1 , M_2 et M_4 sont exprimés au niveau des ganglions sympathiques supérieurs cervicaux ¹¹⁷. De plus, les analyses par RT-PCR unicellulaire et par immunofluorescence indiquent que les sous-types M_1 et M_2 sont exprimés à la surface des neurones du ganglion stellaire ¹¹⁸.

1.4 Rationnelle de l'étude

L'adjonction de la néostigmine au bloc du ganglion stellaire par bupivacine, par son effet positif sur la concentration de l'acétylcholine via les récepteurs muscariniques, pourrait avoir un effet favorable sur la douleur, la réponse sympathique et la réponse inflammatoire, trois mécanismes pathologiques du SDRC.

Chapitre 2

PROJET DE RECHERCHE

2.1 Hypothèse

Cet essai thérapeutique va permettre de tester l'hypothèse que le traitement de la douleur dans le SDRC du membre supérieur par un bloc stellaire est plus efficace quand l'action de l'anesthésique local (la bupivacaïne) est potentialisée par l'ajout de la néostigmine.

2.2 But et objectifs

Le but principal de ce projet de maîtrise est d'étudier l'effet antalgique de la néostigmine utilisée comme adjuvant à la bupivacaïne lors d'un bloc stellaire dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe du membre supérieur.

Les objectifs spécifiques consistent à évaluer l'effet de la néostigmine sur les aspects suivants :

- Évolution de l'intensité moyenne de la douleur
- Évolution de l'intensité de la pire douleur;
- L'œdème de la main;
- La force de préhension de la main
- La dextérité des doigts.

2.3 Type de l'étude

Il s'agit d'une étude pilote, randomisée en double insu comparant l'efficacité d'un bloc du ganglion stellaire par bupivacaïne combinée ou non à la néostigmine chez des patients présentant un syndrome douloureux régional complexe au membre supérieur.

Après approbation du protocole et du formulaire de consentement par le Comité d'éthique de la recherche du Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), cette étude a été conduite en collaboration avec la Clinique antidouleur du CHUM Hôtel-Dieu de Montréal et le Centre médical Multinova.

2.4 Population étudiée

La population de l'étude était constituée de personnes adultes, hommes et femmes, aptes à comprendre et à signer le consentement éclairé, et qui présentent un syndrome douloureux régional complexe au niveau du membre supérieur. Les sujets de recherche étaient choisis à partir des patients, qui étaient référés hebdomadairement à la clinique antidouleur de l'Hôtel-Dieu de Montréal et au Centre médical Multinova.

2.5 Schéma de l'étude

Étant donné qu'il s'agit de patients souffrants qui s'attendent à être soulagés, tous les sujets avaient accès au traitement usuel de sorte que l'utilisation d'un placebo était exclue. Les sujets recrutés étaient répartis en deux groupes en fonction de la liste de randomisation :

- Groupe SP : personnes dont le bloc se faisait avec une combinaison de bupivacaïne et de sérum physiologique
- Groupe NS : personnes dont le bloc se faisait avec une combinaison de bupivacaïne et de néostigmine.

2.6 Critères d'inclusion

- Patients âgés de 18 ans et plus;
- Patients référés à la clinique antidouleur avec un diagnostic de syndrome douloureux régional complexe de type I ou II au membre supérieur;
- Patients dont le diagnostic de SDRC est confirmé par le médecin traitant à la clinique antidouleur;
- Patients dont la modalité élective d'intervention pour le soulagement de la douleur est le bloc du ganglion stellaire tel que déterminée suite à l'évaluation du médecin traitant;
- Patients ayant volontairement signé un formulaire de consentement.

2.7 Critères d'exclusion

- Femme enceinte et mère qui allaitent;
- Personne présentant une condition cardiaque présentement traitée par médicaments.

2.8 Randomisation

La méthode adaptée était la randomisation simple. Des bouteilles ayant toutes la même apparence et pré-remplies de solution physiologique ou de néostigmine étaient identifiées avec les numéros des sujets de recherche respectifs, en se basant sur la liste de randomisation.

Pour s'assurer que l'étude soit à double insu, ni le patient, ni le médecin traitant, ni l'infirmière et ni l'évaluateur ne savaient à quel groupe appartenaient les sujets.

2.9 Critères de jugement

Les critères de jugement étaient les suivants :

- L'intensité de la douleur entre les deux groupes;
- L'état fonctionnel, mesuré par la force de préhension et la dextérité de la main;
- La réduction de l'œdème, mesurée par le volume de la main

2.10 Méthodes de mesure et d'évaluation

2.10.1 Mesure de la douleur

L'intensité de la douleur moyenne et maximale au cours d'une journée a été évaluée en utilisant l'échelle numérique (EN) : une méthode qui permet au patient d'auto-évaluer sa douleur ressentie sur une échelle de 0 (aucune douleur) à 10 (la pire douleur imaginable). La douleur quotidienne a été consignée par le sujet dans son journal de bord de la douleur qui était remis à l'assistant de recherche lors de la dernière rencontre.

2.10.2 Mesure de la fonction de la main

La force de préhension aux deux mains a été évaluée par dynamométrie de Jamar (Figure 10). La procédure de prise de mesure est standardisée et il existe une charte de normes variant en fonction du sexe et de l'âge.

La dextérité fine des doigts a été mesurée par le "*Purdue Pegboard Test*". Ce test consiste à déplacer et manipuler en 30 secondes le plus possible d'objets (tiges, rondelles, colliers) sur un plateau de 2 colonnes de 24 trous (voir Figure 10). Le test comprend des normes de temps pour les sujets sains. Nous avons compté le nombre de tige que le patient est en mesure d'insérer avec chaque main dans les trous de chaque colonne respective pour 30 secondes.



Figure 10. Mesure de la force de préhension de la main et de la dextérité des doigts

2.10.3 Mesure de l'œdème de la main

L'œdème au niveau de la main était mesuré par la volumétrie. Cette mesure consiste à immerger le membre dans un bassin d'eau à la température de la pièce et de mesurer le volume du liquide qui a été déplacé (en mL) (Figure 11).



Figure 11. Mesure du déplacement volumique de la main

2.10.4 Le questionnaire « SF-36 »

Adapté et validé dans plusieurs pays, le questionnaire *Short Form Health survey*, encore connu sous l'acronyme « SF-36 », est un outil important pour évaluer la qualité de vie des individus. Il comporte 36 questions, regroupées en 9 catégories (Tableau V) ¹¹⁹.

Nous avons utilisé ce questionnaire afin de déterminer si les deux groupes (SP et NS) sont homogènes en matière de qualité de vie au niveau de base (Baseline).

Tableau V. Les dimensions du questionnaire « SF-36 » (Adapté de Leplège ¹¹⁹)

Nom des échelles (nombre d'items)	Symbole	Résumé du contenu
Activité physique (10)	PF	Mesure les limitations des activités physiques telles que marcher, monter des escaliers, se pencher en avant, soulever des objets et les efforts physiques importants et modérés
Limitations dues à l'état physique (4)	RP	Mesure l'intensité de la gêne dans les activités quotidiennes, mesure les limitations de certaines activités ou la difficulté pour les réaliser
Douleurs physiques (2)	BP	Mesure l'intensité des douleurs et la gêne occasionnée
Santé perçue (5)	GH	Auto-évaluation de la santé en général, résistance à la maladie
Vitalité (4)	VT	Auto-évaluation de la vitalité, de l'énergie, de la fatigue
Vie et relations avec les autres (2)	SF	Mesure les limitations des activités sociales dues aux problèmes de santé physique et psychique
Santé psychique (5)	MH	Auto-évaluation de la santé psychique : anxiété, dépression, émotion
Limitations dues à l'état psychique (3)	RE	Mesure la gêne due aux problèmes psychiques dans les activités quotidiennes : temps passé au travail moins important, travail bâclé
Évolution de la santé perçue (1)	HT	Évolution de la santé perçue comparée à un an avant

2.11 L'analyse statistique des données

L'analyse statistique a été réalisée à l'aide du logiciel de statistique SAS PROC GLM, version 9.3 pour Windows. Les valeurs ont été exprimées sous forme de moyenne et de déviation standard (DS). Étant donné la petite taille de notre échantillon (18 patients), les statistiques concernant les variations de différentes caractéristiques dans les deux groupes de patients au niveau de base, ont été effectuées à l'aide du test non-paramétrique « *Wilcoxon rank-sum test* » (Test de la somme des rangs positifs de Wilcoxon). Pour comparer les deux groupes, le test MANOVA (*Multiple analysis of variance*) *Repeated Measures* a été utilisé. Le seuil de signification a été fixé à $p < 0,05$.

Chapitre 3

RÉSULTATS

Après l'accord du comité d'éthique du CHUM et le consentement éclairé, dix-neuf patients ont été recrutés pour participer à notre étude pilote. La réalisation du bloc stellaire était assurée par un médecin anesthésiologiste. L'évaluation et le suivi des patients étaient effectués par un assistant de recherche.

Les patients qui répondent aux critères d'inclusion « Budapest » (Tableau II) étaient recrutés dans le projet et rencontrés une fois par semaine pendant 5 semaines consécutives. L'évaluation et l'intervention survenaient lors des premières quatre semaines, évaluation uniquement - lors de la cinquième semaine.

Au cours de sa participation dans l'étude, chaque sujet recevait 4 blocs stellaires, soit un bloc stellaire par semaine. La procédure utilisée pour le bloc était l'approche paratrachéale antérieure sans guidage fluoroscopique.

Les patients ont été répartis par tirage au sort en 2 groupes : le groupe SP (n = 8) recevait un mélange de 9 mL de bupivacaïne (0.5%) et 1 mL de solution physiologique; le groupe NS (n = 10) recevait en plus de 9 mL de bupivacaïne 1 mL de néostigmine (0.5 mg). La vérification clinique de l'effet du bloc stellaire se faisait par l'observation du syndrome de Claude Bernard Horner (ptosis, myosis, énophtalmie, et vasodilatation / absence de sudation localisée).

Le suivi comportait : l'évaluation de la douleur quotidiennement par le patient, l'évaluation de la force de préhension, de la dextérité, et de l'œdème de la main à chaque visite. En plus, les effets indésirables ont été monitorés.

3.1 Données au niveau de base

Dix-neuf patients avec le diagnostic de syndrome douloureux régional complexe au niveau du membre supérieur ont été recrutés dans ce projet de recherche. Un patient a été exclu en raison de son retrait de consentement après la première semaine de participation. Parmi les patients, cinq étaient les femmes (28%) et treize étaient les hommes (72%). Les 18 patients étaient répartis en 8 patients (5 hommes et 3 femmes) dans le groupe SP et 10 patients (8 hommes et 2 femmes) dans le groupe NS. L'âge moyen était respectivement de 45.00 ± 7.65 dans le groupe SP et de 45.20 ± 7.83 dans le groupe NS. Au niveau de base, les 2 groupes étaient comparables concernant les paramètres démographiques (Tableaux VI) ainsi que pour les paramètres énumérés dans le tableau VII.

Tableau VI. Données démographiques

Paramètres	Groupe SP (n=8)	Groupe NS (n=10)	P-value
Âge (années)	45.00 ± 7.65	45.20 ± 7.83	0.957
Sexe (H/F)	5/3	8/2	0.6078 Fisher exact
Main affecté (Droite/Gauche)	4/4	5/5	1.000 Fisher exact
Main dominante (Droite/Gauche)	7/1	5/2	0.1516 Fisher exact

Tableau VII. Données au niveau de base (Baseline)

Paramètres	Groupe SP			Groupe NS			p-value
	N	Moyenne	DS	N	Moyenne	DS	
Âge	8	45.00	7.65	10	45.20	7.83	0.9644
Durée des symptômes avant le traitement (en mois)	6	6.67	1.75	9	25.11	23.97	0.1929
Douleur moyenne	8	3.13	1.81	10	5.25	2.18	0.0773
Pire douleur	8	4.75	2.66	10	6.80	2.20	0.0879
Dextérité / main affecté	8	8.13	3.68	10	6.80	4.89	0.5618
Dextérité / main saine	8	12.63	1.92	10	12.80	2.20	0.8181
Préhension / main affecté	8	11.06	10.50	10	11.70	8.19	0.6881
Préhension / main saine	8	41.50	17.53	10	42.20	11.33	0.7897
Volume déplacé / main affecté	8	501.13	92.73	10	509.30	103.50	1.0000
Questionnaire SF-36							
Fonctionnement physique	8	71.88	11.93	10	64.00	17.76	0.2218
Problèmes de santé physiques	8	0.00	0.00	10	0.63	1.98	0.4338
Échelle de la douleur	8	30.13	17.40	10	25.90	18.21	0.7186
Santé perçue	8	76.50	17.26	10	71.40	19.03	0.5618
Vitalité	8	28.91	17.01	10	44.58	9.83	0.0279
Relations avec les autres	8	62.50	21.13	10	46.25	22.86	0.1132
Problèmes de santé émotionnelle	8	4.17	6.30	10	10.00	12.91	0.5081
Bien-être émotionnel	8	46.25	21.00	10	51.50	19.76	0.5930
Limitation due à la douleur	8	32.19	19.43	10	28.25	20.24	0.7870
Perception de l'évolution de la santé	8	75.00	17.73	10	70.00	19.00	0.6229

3.2 Profil de l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur

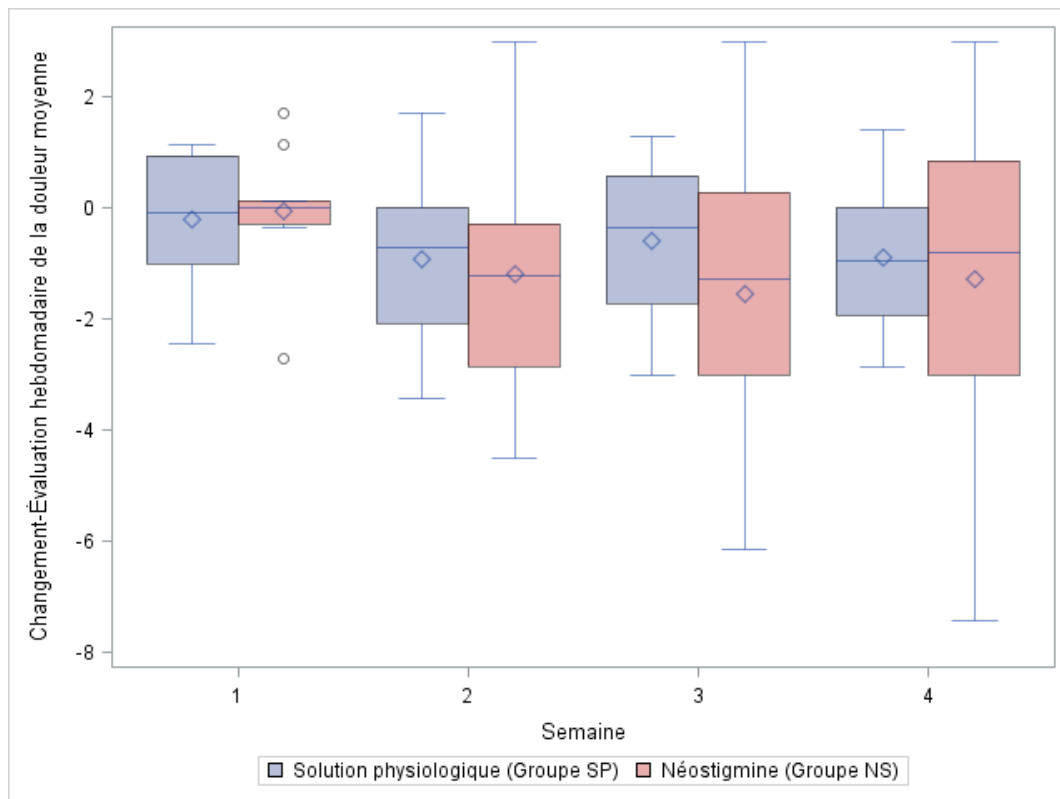


Figure 12. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la douleur moyenne après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Tableau VIII. Profil de l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur

Variabilité intra-individuelle par rapport à l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur

Source	Wilks' Lambda	F Value	Num DF	Den DF	Pr >F
Changements de la douleur moyenne ¹	0.8073123	0.80	3	10	0.5239
Traitement ²	0.5841320	2.37	3	10	0.1315
Sexe ³	0.8666143	0.51	3	10	0.6824
Main dominante ⁴	0.7031083	1.41	3	10	0.2974
Main affectée ⁵	0.2953010	7.95	3	10	<u>0.0053</u>
Interaction Main Dominante * Main affectée ⁵	0.9191477	0.29	3	10	0.8295

¹ Les changements de la douleur moyenne ne varient pas d'une semaine à l'autre.

² Les variations hebdomadaires de l'évolution la douleur moyenne sont indépendantes du traitement appliqué.

³ Les variations hebdomadaires de l'évolution la douleur moyenne sont indépendantes du sexe

⁴ Les variations hebdomadaires de l'évolution de la douleur moyenne ne sont pas associées avec la main dominante

⁵ Les variations hebdomadaires de l'évolution de la douleur moyenne sont associées avec la main affectée.

Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de l'intensité moyenne de la douleur.

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Traitement	1	1.9962	1.9962	0.12	0.7317
Sexe	1	3.8104	3.8104	0.24	0.6365
Main dominante	1	0.6556	0.6556	0.04	0.8440
Main affectée	1	0.0003	0.0003	0.00	0.9965
Intéraction Main Dominante * Main affectée	1	0.3588	0.3588	0.02	0.8842
Erreur	12	194.5462	16.2121		

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la douleur moyenne après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

3.3 Profil de l'évolution de la pire douleur

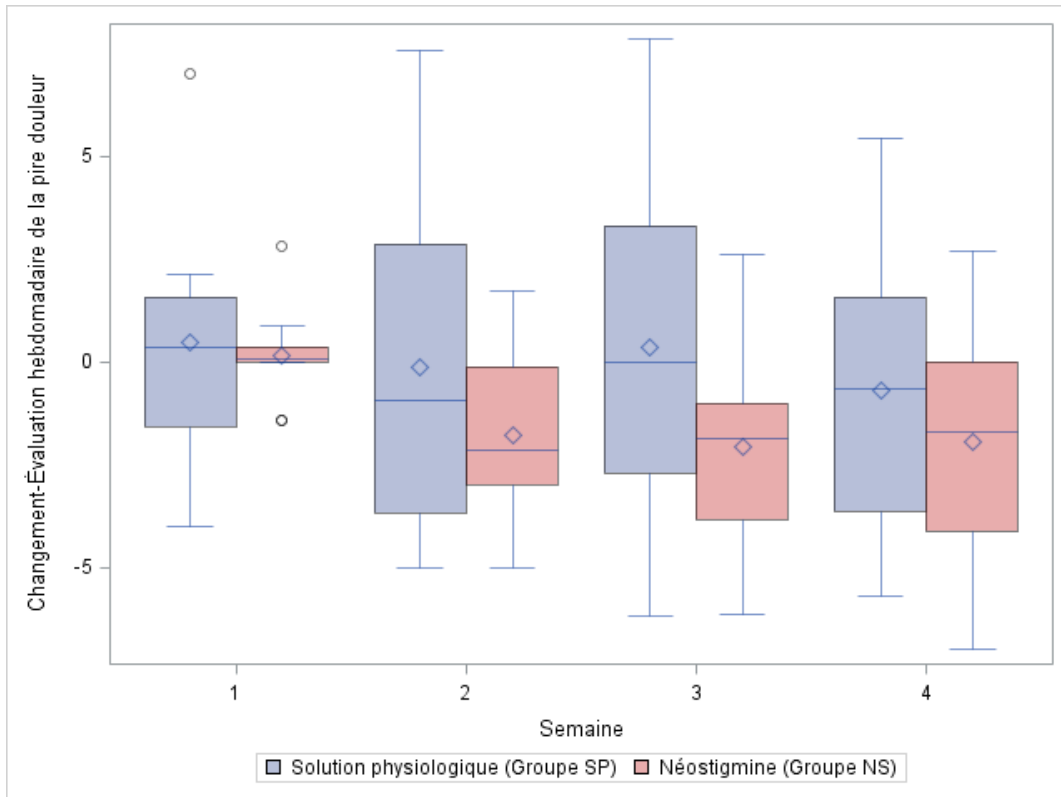


Figure 13. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la pire douleur

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la pire douleur après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Tableau IX. Profil de l'évolution de l'intensité de la pire douleur

Variabilité intra-individuelle par rapport à l'évolution de la pire douleur.

Source	Wilks' Lambda	F Value	Num DF ⁵	Den DF ⁵	Pr >F
Changements de la pire douleur ¹	0.4810212	3.60	3	10	0.0539
Traitement ²	0.5888867	2.33	3	10	0.1364
Sexe ³	0.8434558	0.62	3	10	0.6186
Main dominante ⁴	0.7154718	1.33	3	10	0.3202
Main affectée ⁴	0.7752100	0.97	3	10	0.4461
Intéraction Main Dominante * Main affectée ⁴	0.9199338	0.29	3	10	0.8316

¹ Les changements de la pire douleur ne varient pas d'une semaine à l'autre.

² Les variations hebdomadaires de l'évolution la pire douleur sont indépendantes du traitement appliqué.

³ Les variations hebdomadaires de l'évolution la pire douleur sont indépendantes du sexe.

⁴ Les variations hebdomadaires de l'évolution de la pire douleur ne sont pas associées avec la main dominante et la main affectée

Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la pire douleur

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Traitement	1	25.0462	25.0462	0.71	0.4154
Sexe	1	112.0496	112.0496	3.18	0.0997
Main dominante	1	29.8461	29.8461	0.85	0.3753
Main affectée	1	6.6951	6.6951	0.19	0.6705
Intéraction Main Dominante * Main affectée	1	0.0288	0.0288	0.00	0.9777
Erreur	12	422.4187	35.2016		

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la pire douleur après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

3.4 Profil de l'évolution de la dextérité des doigts de la main affectée

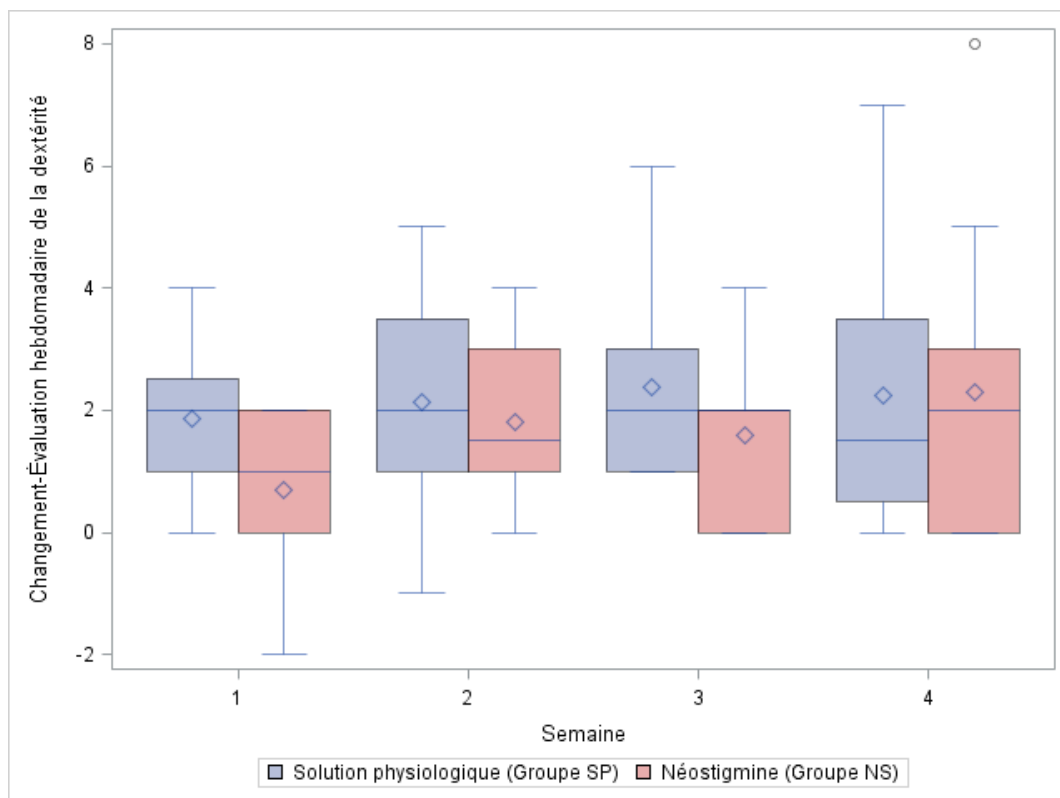


Figure 14. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la dextérité

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la dextérité de la main affectée après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Tableau X. Profil de l'évolution de la dextérité des doigts

Variabilité intra-individuelle par rapport à l'évolution de la dextérité

Source	Wilks' Lambda	F Value	Num DF	Den DF	Pr >F
Changements de la dextérité hebdomadaire ¹	0.5845844	2.37	3	10	0.1320
Traitement ²	0.8400113	0.63	3	10	0.6093
Sexe ³	0.8191406	0.74	3	10	0.5541
Main dominante ⁴	0.8731733	0.48	3	10	0.7007
Main affectée ⁴	0.9612622	0.13	3	10	0.9379
Intéraction Main Dominante * Main affectée ⁴	0.7838511	0.92	3	10	0.4664

¹ Les changements de la dextérité ne varient pas d'une semaine à l'autre.

² Les variations hebdomadaires de l'évolution la dextérité sont indépendantes du traitement appliqué.

³ Les variations hebdomadaires de l'évolution la dextérité sont indépendantes du sexe.

⁴ Les variations hebdomadaires de l'évolution de la dextérité ne sont pas associées avec la main dominante et la main affectée.

Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la dextérité

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Traitement	1	0.4907	0.4907	0.09	0.7671
Sexe	1	20.8333	20.8333	3.90	0.0719
Main dominante	1	1.5709	1.5709	0.29	0.5978
Main affectée	1	45.1486	45.1486	8.44	<u>0.0132</u>
Intéraction Main Dominante * Main affectée	1	6.1770	6.1770	1.15	0.3036
Erreur	12	64.1776	5.3481		

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la dextérité après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée. Indépendamment du type de traitement, le changement dans l'évaluation hebdomadaire de la dextérité semble varier selon la main affectée de façon statistiquement significatif ($p = 0.0132$) après les ajustements pour le sexe, la main dominante, la main affectée et l'interaction main dominante-main affecté.

3.5 Profil de l'évolution de la préhension de la main affectée

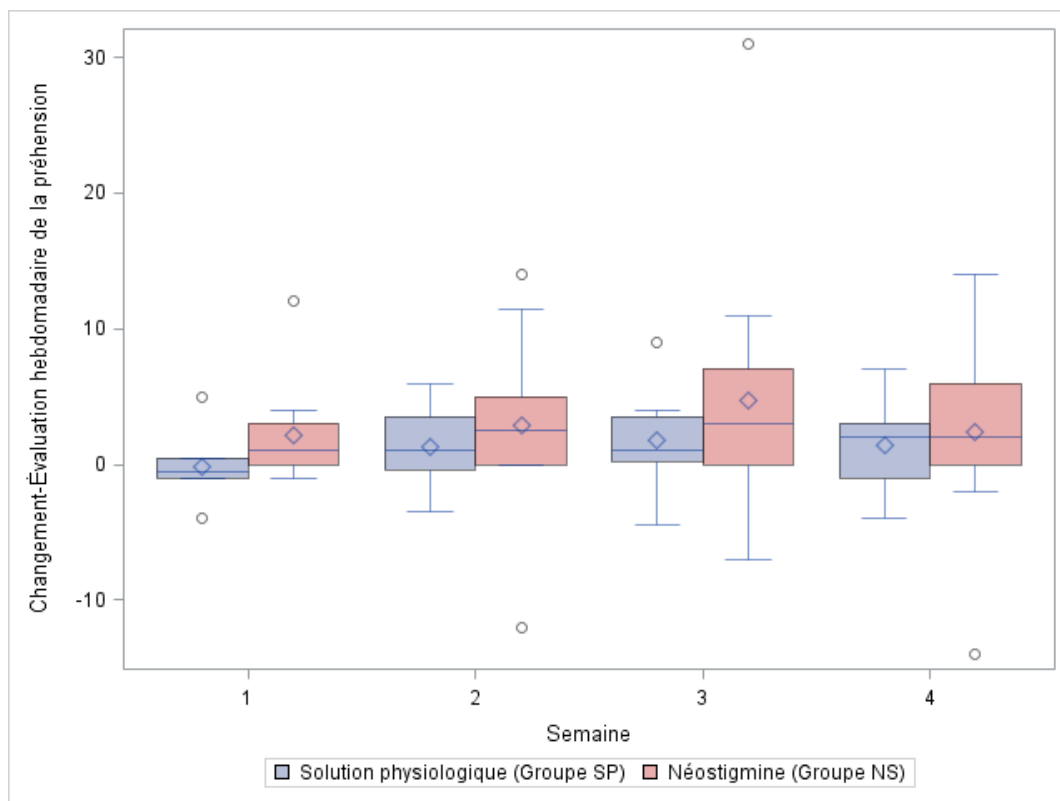


Figure 15. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la préhension

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la préhension après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Tableau XI. Profil de l'évolution de la préhension de la main

Variabilité intra-individuelle par rapport à l'évolution de la préhension

Source	Wilks' Lambda	F Value	Num DF	Den DF	Pr >F
Changements hebdomadaires de la préhension ¹	0.9675530	0.11	3	10	0.9512
Traitement ²	0.9554928	0.16	3	10	0.9239
Sexe ³	0.7502067	1.11	3	10	0.3903
Main dominante ⁴	0.9354364	0.23	3	10	0.8734
Main affectée ⁴	0.9009748	0.37	3	10	0.7789
Intéraction Main Dominante * Main affectée ⁴	0.9590691	0.14	3	10	0.9323

¹ Les changements de la préhension ne varient pas d'une semaine à l'autre.

² Les variations hebdomadaires de l'évolution la préhension sont indépendantes du traitement appliqué.

³ Les variations hebdomadaires de l'évolution la préhension sont indépendantes du sexe.

⁴ Les variations hebdomadaires de l'évolution de la préhension ne sont pas associées avec la main dominante et la main affectée.

Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution de la préhension

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Traitement	1	64.6367	64.6367	0.78	0.3931
Sexe	1	137.2454	137.2454	1.67	0.2211
Main dominante	1	48.0770	48.0770	0.58	0.4596
Main affectée	1	278.2446	278.2446	3.38	<u>0.0909</u>
Intéraction Main Dominante * Main affectée	1	5.1680	5.1680	0.06	0.8065
Erreur	12	988.4375	82.3698		

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale de la préhension après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée. Indépendamment du type de traitement, la préhension a augmenté d'une façon plus marquée chez les gens dont la main gauche était affectée, mais pas de façon statistiquement significatif (p=0.0909) lorsqu'on corrige pour le sexe, la main dominante, la main affectée et l'interaction main affectée-main dominante.

3.6 Profil de l'évolution du déplacement volumique de la main affectée

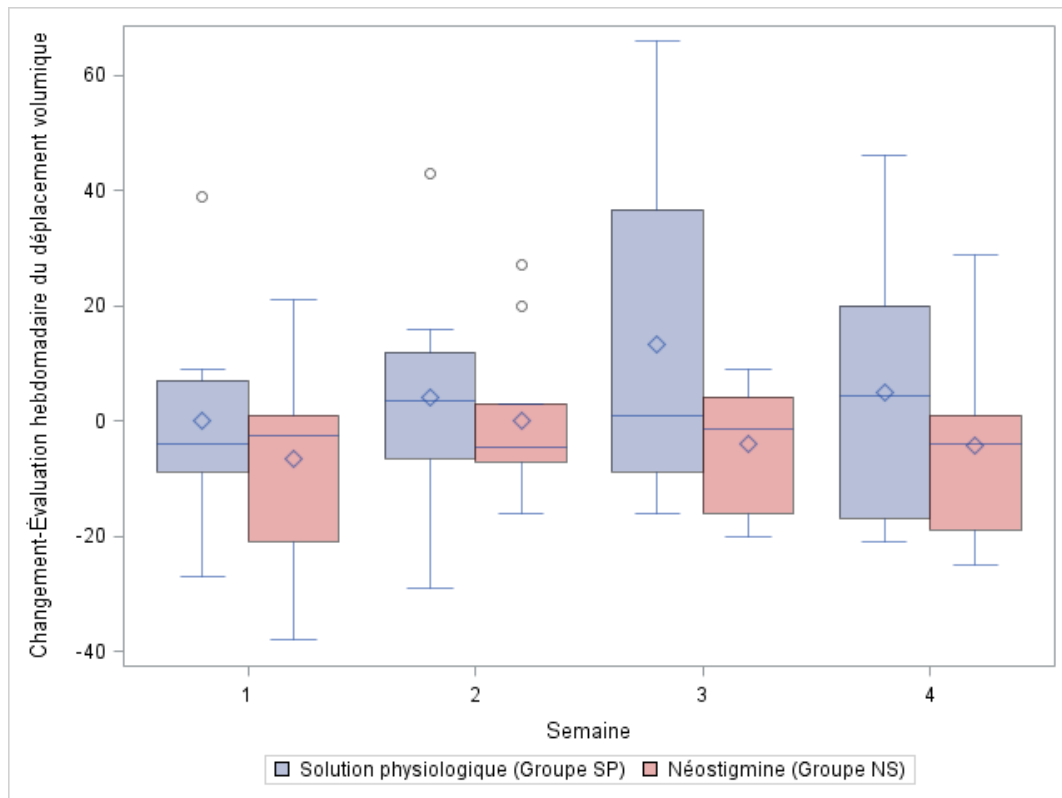


Figure 16. Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution du déplacement volumique de la main

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale du déplacement volumique de la main après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Tableau XII. Profil de l'évolution du déplacement volumique de la main

Variabilité intra-individuelle par rapport à l'évolution du déplacement volumique

Source	Wilks' Lambda	F Value	Num DF	Den DF	Pr >F
Changements hebdomadaires du déplacement volumique ¹	0.6438413	1.84	3	10	0.2030
Traitement ²	0.6876704	1.51	3	10	0.2704
Sexe ³	0.6394279	1.88	3	10	0.1969
Main dominante ⁴	0.6430132	1.85	3	10	0.2018
Main affectée ⁴	0.8889021	0.42	3	10	0.7449
Intéraction Main Dominante * Main affectée ⁴	0.9346416	0.23	3	10	0.8713

¹ Les changements du déplacement volumique ne varient pas d'une semaine à l'autre.

² Les variations hebdomadaires de l'évolution du déplacement volumique sont indépendantes du traitement appliqué.

³ Les variations hebdomadaires de l'évolution du déplacement volumique sont indépendantes du sexe.

⁴ Les variations hebdomadaires de l'évolution du déplacement volumique ne sont pas associées avec la main dominante et la main affectée.

Analyse interindividuelle par rapport à l'évolution du déplacement volumique de la main

Source	DF	Type III SS	Mean Square	F Value	Pr > F
Traitement	1	1297.6744	1297.6744	1.21	0.2935
Sexe	1	615.0232	615.0232	0.57	0.4641
Main dominante	1	37.9167	37.9167	0.04	0.8542
Main affectée	1	36.3281	36.3281	0.03	0.8572
Intéraction Main Dominante * Main affectée	1	2613.8105	2613.8105	2.43	0.1449
Erreur	12	12903.7032	1075.3086		

Le type de traitement n'a aucun effet statistiquement significatif sur l'évolution globale du déplacement volumique de la main après ajustement pour le sexe, la main dominante et la main affectée.

Chapitre 4

DISCUSSION

Le but principal de ce projet de maîtrise était d'évaluer l'effet d'un bloc stellaire par bupivacaïne combinée ou non à la néostigmine sur la douleur chez des patients présentant un syndrome douloureux régional complexe au niveau du membre supérieur.

Il s'agit de la première étude pilote de type essai clinique randomisée à double insu qui vise à évaluer cette approche. Les conditions d'intervention et d'observation étaient maintenues constantes tout au long du projet (même médecin, même évaluateur). De cette façon, le biais de suivi a été évité. La randomisation à double aveugle nous a permis de contrôler la présence potentielle d'un biais de sélection.

Nous avons effectué 4 blocs stellaires à des intervalles hebdomadaires chez des patients atteints du syndrome. Les 2 groupes de patients (blocs avec ou sans néostigmine) étaient comparables concernant les paramètres démographiques et la qualité de vie au niveau de base. Nos résultats indiquent qu'il n'existe pas une différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant l'évolution de la douleur moyenne, la dextérité et la préhension de la main, de même que le déplacement volumique de la main. Ce résultat peut être expliqué non seulement par la petite taille de l'échantillon mais aussi par la grande variabilité au sein de chaque groupe et la différence significative entre les deux groupes au niveau de base par rapport à la durée des symptômes avant le traitement - 6.67 mois dans le groupe SP (sérum physiologique) versus 25.11 mois dans le groupe NS (néostigmine) .

En outre, l'évaluation post-intervention a révélé que indépendamment du type de traitement, la préhension a augmenté d'une façon plus marquée chez les gens dont la main gauche était affectée, mais pas de façon statistiquement significatif ($p=0.0909$) lorsqu'on corrige pour le sexe, la main dominante, la main affectée et l'interaction main affectée-main dominante. En revanche, le changement dans l'évaluation hebdomadaire de la

dextérité semble varier selon la main affectée de façon statistiquement significatif ($p=0.0132$) après les ajustements pour le sexe, la main dominante, la main affectée et l'interaction main affecté - main dominante. Les gauchers semblent s'améliorer mieux que les droitiers indépendamment du traitement appliqué.

Notre étude a été limitée par la taille relativement petite de l'échantillon. Une autre faiblesse de l'étude était l'absence de l'évaluation des résultats à long terme suite aux blocs stellaires effectués.

Malgré la présence de peu de données en faveur, à cause de l'absence d'un traitement clé du SDRC, le blocage sympathique a été utilisé depuis de nombreuses années pour traiter ce syndrome.

D'après la littérature publiée, le nombre d'études cliniques évaluant l'efficacité du bloc stellaire dans le traitement du SDRC est relativement petit.

Dans le but de définir le rôle thérapeutique du blocage sympathique par des anesthésiques locaux dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe, *Cepeda et al.* ont effectué une revue systématique de la littérature via MEDLINE pour la période 1966 à 1999. Les auteurs n'ont pu identifier que trois essais contrôlés randomisés évaluant le blocage sympathique avec un anesthésique local, mais en raison des différences dans la conception de ces études, ils ont été incapables de mettre en commun les données obtenues. Par conséquent, uniquement des études non randomisées et des séries de cas ont été pris en compte dans l'analyse. La revue, publiée en 2002, soulève des questions quant à l'efficacité du blocage

sympathique par des anesthésiques locaux dans le traitement du SDRC. D'après les chercheurs, ce dernier repose principalement sur une série de cas car moins d'un tiers des patients ont obtenu un soulagement complet de leur douleur. En plus, l'absence de groupes témoins dans des séries de cas conduit à une surestimation de la réponse au traitement qui peut expliquer les résultats ¹²⁰.

Trois ans plus tard, le même équipe de chercheurs a publié une autre revue systématique de la littérature portant sur le même sujet. Leurs objectifs principaux étaient de déterminer la probabilité du soulagement de la douleur après un blocage sympathique par anesthésiques locaux chez des patients enfants ou adultes atteints de SDRC, d'évaluer la durée pendant laquelle le bénéfice persiste, ainsi que l'incidence des effets indésirables de la procédure. Les auteurs ont consulté le registre Cochrane sur la douleur et les soins palliatifs, le registre Cochrane central des essais contrôlés, MEDLINE, EMBASE, LILACS et des présentations lors de congrès mondiaux de l'Association internationale pour l'étude de la douleur. Les résultats d'intérêt étaient le nombre de patients ayant obtenu un soulagement de la douleur d'au moins 50 % après le blocage sympathique (30 minutes à 2 heures) et 48 heures ou plus après ¹²¹.

Deux essais contrôlés randomisés de petite taille évaluant 23 sujets ont été identifiés. L'effet combiné des deux essais a donné un risque relatif (RR) d'atteindre un soulagement de la douleur d'au moins 50 % 30 minutes à 2 heures après le blocage sympathique. Il n'a pas été possible de déterminer l'effet du blocage sympathique sur le soulagement de la douleur à long terme car les auteurs des deux études ont évalué des critères de résultat différents ¹²¹.

La revue, publiée en 2005, révèle la rareté des preuves publiées en faveur de l'utilisation du blocage sympathique par anesthésique local en tant que traitement clé du SDRC. Étant donné que les deux études randomisées qui satisfaisaient aux critères d'inclusion avaient des tailles d'échantillon très petites, les auteurs ont constaté qu'aucune conclusion ne pouvait être tirée quant à l'effet de cette procédure et qu'il était nécessaire de réaliser des essais contrôlés randomisés pour étudier la valeur du blocage sympathique par anesthésiques locaux pour le traitement du SDRC ¹²¹.

Dans une étude prospective de 25 patients, *Ackerman et al.* ont constaté que le bloc stellaire était significativement plus efficace pour soulager la douleur associée avec un SDRC de type I lorsqu'il est administré peu de temps après l'apparition des symptômes. Suite à une thérapie de 3 blocs stellaires, à intervalle d'une semaine chacun, les chercheurs ont conclu qu'une durée de symptômes supérieure à 16 semaines avant le début du traitement affecte l'efficacité de la thérapie par bloc stellaire ¹²².

En 2009, *Yucel et al.* ont publié un article portant sur l'efficacité du bloc stellaire. Dans une étude de 22 patients, ils ont divisé les patients en deux groupes dépendamment de l'apparition des symptômes et le début du traitement. Après avoir effectué 3 blocs stellaires avec un intervalle d'une semaine entre les traitements, les chercheurs ont conclu que le bloc stellaire réduit efficacement la douleur et augmente l'amplitude des mouvements des articulations du poignet chez les patients atteints du SDRC de type I. En plus, la durée entre le début des symptômes et l'instauration du traitement était un facteur majeur affectant la réussite du bloc. Globalement, la douleur, évaluée sur l'échelle visuelle analogique (VAS) a diminué

de 8 ± 1 dans le groupe ayant une moyenne de courte durée entre l'apparition des symptômes et le traitement, et de 1 ± 1 dans le groupe avec une moyenne de longue durée entre l'apparition des symptômes et le traitement. Ce résultat indique qu'il existe une relation directe entre l'apparition des symptômes et le début du traitement ¹²³.

Une mise à jour de la revue initiale publiée dans *The Cochrane Library* en 2005 par *Cepeda et al.* a été publiée en 2013 ¹²⁴. Les douze études qui ont été considérées pour l'analyse étaient jugées à être à risque élevé ou incertain de biais.

Huit petites études randomisées ont comparées le blocage sympathique à une autre intervention active. La plupart des études n'ont trouvé aucune différence entre le bloc sympathique et les autres traitements actifs en ce qui concerne la douleur ; 5 études ont rapporté des effets indésirables mineurs. À la base des résultats obtenus, *Stanton et al.* ont constaté que cette mise à jour a révélé des résultats similaires à l'examen systématique d'origine. Selon eux, d'après les preuves existantes, il est impossible de tirer des conclusions définitives quant à l'efficacité ou l'innocuité du blocage sympathique par anesthésiques locaux pour réduire la douleur chez des patients enfants ou adultes atteints de SDRC.

En résumé, il y a très peu de données probantes dans la littérature pour guider le traitement du SDRC. Il apparaît qu'un dépistage précoce et une approche pluridisciplinaire semble important pour obtenir un bon résultat ⁶².

Conclusion

Comme la plupart des études antérieures, cette étude a eu de la difficulté à établir l'efficacité de la thérapie par bloc stellaire dans le traitement du syndrome douloureux régional complexe au niveau du membre supérieur. Donc, malgré les nombreuses publications, montrant le rôle de la néostigmine comme un potentialisateur analgésique, cette étude n'a pas pu prouver l'effet antalgique de la néostigmine lorsque utilisée comme adjuvant à la bupivacaïne lors d'un bloc stellaire. Ces conclusions contrastent avec l'impression clinique qu'on pourrait avoir et peuvent être expliquées par la petite taille de notre échantillon, la grande variabilité dans les deux groupes de patients, l'hétérogénéité de la pathologie, et la différence significative entre les deux groupes au niveau de base par rapport à la durée des symptômes avant le traitement.

Bibliographie

1. Association internationale pour l'étude de la douleur. Task Force on Taxonomy, Merskey H, Bogduk N. Classification of chronic pain : descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. 2nd ed. Seattle: IASP Press; 1994.
2. Mitchell SW. Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia: Lippincott; 1872. Available from: <http://simplelink.library.utoronto.ca/url.cfm/162419>
3. Stanton-Hicks M, Janig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy. *Pain*. 1995 Oct;63(1):127-33.
4. Jänig W, Stanton-Hicks M. Reflex sympathetic dystrophy : a reappraisal. Seattle: IASP Press; 1996.
5. de Mos M, de Bruijn AG, Huygen FJ, Dieleman JP, Stricker BH, Sturkenboom MC. The incidence of complex regional pain syndrome: a population-based study. *Pain*. 2007 May;129(1-2):12-20.
6. Dijkstra PU, Groothoff JW, ten Duis HJ, Geertzen JH. Incidence of complex regional pain syndrome type I after fractures of the distal radius. *Eur J Pain*. 2003;7(5):457-62.
7. Reuben SS, Pristas R, Dixon D, Faruqi S, Madabhushi L, Wenner S. The incidence of complex regional pain syndrome after fasciectomy for Dupuytren's contracture: a prospective observational study of four anesthetic techniques. *Anesth Analg*. 2006 Feb;102(2):499-503.
8. Sandroni P, Benrud-Larson LM, McClelland RL, Low PA. Complex regional pain syndrome type I: incidence and prevalence in Olmsted county, a population-based study. *Pain*. 2003 May;103(1-2):199-207.
9. Duman I, Dincer U, Taskaynatan MA, Cakar E, Tugcu I, Dincer K. Reflex sympathetic dystrophy: a retrospective epidemiological study of 168 patients. *Clin Rheumatol*. 2007 Sep;26(9):1433-7.
10. Allen G, Galer BS, Schwartz L. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain*. 1999 Apr;80(3):539-44.

11. Choi YS, Lee MG, Lee HM, Lee CJ, Jo JY, Jeon SY, et al. Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 150 Korean patients. *J Korean Med Sci.* 2008 Oct;23(5):772-5.
12. Cruz N, O'Reilly J, Slomine BS, Salorio CF. Emotional and neuropsychological profiles of children with complex regional pain syndrome type-I in an inpatient rehabilitation setting. *Clin J Pain.* 2011 Jan;27(1):27-34.
13. Finniss DG, Murphy PM, Brooker C, Nicholas MK, Cousins MJ. Complex regional pain syndrome in children and adolescents. *Eur J Pain.* 2006 Nov;10(8):767-70.
14. Petje G, Aigner N. Reflex sympathetic dystrophy in children. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(7-8):465-6.
15. Tekgul H, Serdaroglu G, Uyar M, Tutuncuoglu S. Reflex sympathetic dystrophy in childhood. *Indian J Pediatr.* 2002 Apr;69(4):359-61.
16. Guler-Uysal F, Basaran S, Geertzen JH, Goncu K. A 2 1/2-year-old girl with reflex sympathetic dystrophy syndrome (CRPS type I): case report. *Clin Rehabil.* 2003 Mar;17(2):224-7.
17. Akkoc Y, Uyar M, Oncu J, Ozcan Z, Durmaz B. Complex regional pain syndrome in a patient with spinal cord injury: management with pulsed radiofrequency lumbar sympathectomy. *Spinal Cord.* 2008 Jan;46(1):82-4.
18. Schurmann M, Gradl G, Zaspel J, Kayser M, Lohr P, Andress HJ. Peripheral sympathetic function as a predictor of complex regional pain syndrome type I (CRPS I) in patients with radial fracture. *Auton Neurosci.* 2000 Dec 28;86(1-2):127-34.
19. Puchalski P, Zyluk A. Complex regional pain syndrome type 1 after fractures of the distal radius: a prospective study of the role of psychological factors. *J Hand Surg Br.* 2005 Dec;30(6):574-80.
20. Li Z, Smith BP, Tuohy C, Smith TL, Andrew Koman L. Complex regional pain syndrome after hand surgery. *Hand Clin.* 2010 May;26(2):281-9.
21. Kumar AS, Wong S, Andrew J. Rare case of autonomic instability of the lower limb presenting as painless Complex Regional Pain Syndrome type I following hip surgery: two case reports. *J Med Case Reports.* 2009;3:7271.

22. Petchkrua W, Weiss DJ, Patel RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type 1 following stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2000;14(1):59-63.
23. Kocabas H, Levendoglu F, Ozerbil OM, Yuruten B. Complex regional pain syndrome in stroke patients. *Int J Rehabil Res*. 2007 Mar;30(1):33-8.
24. Chae J. Poststroke complex regional pain syndrome. *Top Stroke Rehabil*. 2010 May-Jun;17(3):151-62.
25. Ahmed SU. Complex regional pain syndrome type I after myocardial infarction treated with spinal cord stimulation. *Reg Anesth Pain Med*. 2003 May-Jun;28(3):245-7.
26. Gokkaya NK, Karakus D, Oktay F, Ucan H. Complex regional pain syndrome (CPRS type I) after a burn injury of the hand. *Rheumatol Int*. 2008 Aug;28(10):1045-8.
27. Kumbhat S, Meyer N, Schurr MJ. Complex regional pain syndrome as a complication of a chemical burn to the foot. *J Burn Care Rehabil*. 2004 Mar-Apr;25(2):189-91.
28. Mekhail N, Kapural L. Complex regional pain syndrome type I in cancer patients. *Curr Rev Pain*. 2000;4(3):227-33.
29. Goldstein G, Tauber T. Reflex sympathetic dystrophy after routine venipuncture. *Isr Med Assoc J*. 2004 Oct;6(10):637-8.
30. Bhattarai B, Shrestha BP, Rahman TR, Sharma SK, Tripathi M. Complex regional pain syndrome (CRPS) type-1 following snake bite: a case report. *Nepal Med Coll J*. 2008 Dec;10(4):278-80.
31. de Rooij AM, Perez RS, Huygen FJ, van Eijs F, van Kleef M, Bauer MC, et al. Spontaneous onset of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2010 May;14(5):510-3.
32. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. External validation of IASP diagnostic criteria for Complex Regional Pain Syndrome and proposed research diagnostic criteria. *International Association for the Study of Pain. Pain*. 1999 May;81(1-2):147-54.
33. Galer BS, Bruehl S, Harden RN. IASP diagnostic criteria for complex regional pain syndrome: a preliminary empirical validation study. *International Association for the Study of Pain. Clin J Pain*. 1998 Mar;14(1):48-54.

34. Harden RN, Bruehl S, Galer BS, Saltz S, Bertram M, Backonja M, et al. Complex regional pain syndrome: are the IASP diagnostic criteria valid and sufficiently comprehensive? *Pain*. 1999 Nov;83(2):211-9.
35. Reinders MF, Geertzen JH, Dijkstra PU. Complex regional pain syndrome type I: use of the International Association for the Study of Pain diagnostic criteria defined in 1994. *Clin J Pain*. 2002 Jul-Aug;18(4):207-15.
36. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2007 May-Jun;8(4):326-31.
37. Harden RN, Bruehl S, Perez RS, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2010 Aug;150(2):268-74.
38. Bonica JJ. Causalgia and other reflex sympathetic dystrophies. In: Bonica JJ, Loeser JD, editors. *The management of pain*. 2nd ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1990. p. 220-43.
39. Bruehl S, Harden RN, Galer BS, Saltz S, Backonja M, Stanton-Hicks M. Complex regional pain syndrome: are there distinct subtypes and sequential stages of the syndrome? *Pain*. 2002 Jan;95(1-2):119-24.
40. Raja SN, Grabow TS. Complex regional pain syndrome I (reflex sympathetic dystrophy). *Anesthesiology*. 2002 May;96(5):1254-60.
41. Birklein F, Riedl B, Sieweke N, Weber M, Neundorfer B. Neurological findings in complex regional pain syndromes--analysis of 145 cases. *Acta Neurol Scand*. [Research Support, Non-U.S. Gov't]. 2000 Apr;101(4):262-9.
42. Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet*. 1993 Oct 23;342(8878):1012-6.
43. Drummond PD. Sensory disturbances in complex regional pain syndrome: clinical observations, autonomic interactions, and possible mechanisms. *Pain Med*. 2010 Aug;11(8):1257-66.
44. Wasner G. Vasomotor disturbances in complex regional pain syndrome--a review. *Pain Med*. 2010 Aug;11(8):1267-73.

45. Wasner G, Schattschneider J, Heckmann K, Maier C, Baron R. Vascular abnormalities in reflex sympathetic dystrophy (CRPS I): mechanisms and diagnostic value. *Brain*. 2001 Mar;124(Pt 3):587-99.
46. Birklein F, Sittl R, Spitzer A, Claus D, Neundorfer B, Handwerker HO. Sudomotor function in sympathetic reflex dystrophy. *Pain*. [Clinical Trial Research Support, Non-U.S. Gov't]. 1997 Jan;69(1-2):49-54.
47. Wasner G, Schattschneider J, Baron R. Skin temperature side differences - a diagnostic tool for CRPS? *Pain*. 2002;98(1-2):19-26.
48. Maihofner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies. *Eur J Neurol*. 2010 May;17(5):649-60.
49. Charlton JE, International Association for the Study of Pain. Committee on Education. Core curriculum for professional education in pain. [3rd ed. Seattle: IASP Press; 2005.
50. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihofner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. 2011 Jul;10(7):637-48.
51. Schwartzman RJ, Kerrigan J. The movement disorder of reflex sympathetic dystrophy. *Neurology*. 1990 January 1, 1990;40(1):57.
52. van Hilten JJ. Movement disorders in complex regional pain syndrome. *Pain Med*. 2010 Aug;11(8):1274-7.
53. Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ. Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain*. 2000 Dec 1;88(3):259-66.
54. Khan EI, Scarlet P. Complex regional pain syndrome in all four limbs. *Eur J Anaesthesiol*. 2007 Apr;24(4):379-81.
55. Chen Y, Kelly J. Reflex sympathetic dystrophy: a case of total body pain. *Nurse Pract*. 2007 Sep;32(9):8-10.
56. Weber M, Birklein F, Neundorfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain*. 2001 Apr;91(3):251-7.

57. Waldman SD. Complex Regional Pain Syndrome Type I (Reflex Sympathetic Dystrophy) In: Waldman SD, editor. Pain management. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. p. 273-89.
58. Baron R, Levine JD, Fields HL. Causalgia and reflex sympathetic dystrophy: does the sympathetic nervous system contribute to the generation of pain? *Muscle Nerve*. 1999 Jun;22(6):678-95.
59. Jänig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. *Clin Auton Res*. 2002;12(3):150-64.
60. Eisenberg E, Shtahl S, Geller R, Reznick AZ, Sharf O, Ravbinovich M, et al. Serum and salivary oxidative analysis in Complex Regional Pain Syndrome. *Pain*. 2008 Aug 15;138(1):226-32.
61. Taha R, Blaise GA. Update on the pathogenesis of complex regional pain syndrome: role of oxidative stress. *Can J Anaesth*. 2012 Sep;59(9):875-81.
62. Albazaz R, Wong YT, Homer-Vanniasinkam S. Complex regional pain syndrome: a review. *Ann Vasc Surg*. 2008 Mar;22(2):297-306.
63. Mellick GA, Mellicy LB, Mellick LB. Gabapentin in the management of reflex sympathetic dystrophy. *J Pain Symptom Manage*. 1995 May;10(4):265-6.
64. van de Vusse AC, Stomp-van den Berg SG, Kessels AH, Weber WE. Randomised controlled trial of gabapentin in Complex Regional Pain Syndrome type 1 [ISRCTN84121379]. *BMC Neurol*. 2004 Sep 29;4:13.
65. Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJM*. 2006 Feb;99(2):89-95.
66. Munts AG, van der Plas AA, Ferrari MD, Teepe-Twiss IM, Marinus J, van Hilten JJ. Efficacy and safety of a single intrathecal methylprednisolone bolus in chronic complex regional pain syndrome. *Eur J Pain*. 2010 May;14(5):523-8.
67. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis*. 1997 Mar;56(3):201-4.
68. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreseux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum*. 2004 Nov;50(11):3690-7.

69. Varena M, Zucchi F, Ghiringhelli D, Binelli L, Bevilacqua M, Bettica P, et al. Intravenous clodronate in the treatment of reflex sympathetic dystrophy syndrome. A randomized, double blind, placebo controlled study. *J Rheumatol.* 2000 Jun;27(6):1477-83.
70. Bickerstaff DR, Kanis JA. The use of nasal calcitonin in the treatment of post-traumatic algodystrophy. *Br J Rheumatol.* 1991 Aug;30(4):291-4.
71. Gobelet C, Meier JL, Schaffner W, Bischof-Delaloye A, Gerster JC, Burckhardt P. Calcitonin and reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Clin Rheumatol.* 1986 Sep;5(3):382-8.
72. Gobelet C, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain.* 1992 Feb;48(2):171-5.
73. Sahin F, Yilmaz F, Kotevoglou N, Kuran B. Efficacy of salmon calcitonin in complex regional pain syndrome (type 1) in addition to physical therapy. *Clin Rheumatol.* 2006 Mar;25(2):143-8.
74. Geertzen JH, de Bruijn H, de Bruijn-Kofman AT, Arendzen JH. Reflex sympathetic dystrophy: early treatment and psychological aspects. *Arch Phys Med Rehabil.* 1994 Apr;75(4):442-6.
75. Perez RS, Pragt E, Geurts J, Zuurmond WW, Patijn J, van Kleef M. Treatment of patients with complex regional pain syndrome type I with mannitol: a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded study. *J Pain.* 2008 Aug;9(8):678-86.
76. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD, Kuik DJ, van Loenen AC, de Lange JJ, et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain.* 2003 Apr;102(3):297-307.
77. Zuurmond WW, Langendijk PN, Bezemer PD, Brink HE, de Lange JJ, van loenen AC. Treatment of acute reflex sympathetic dystrophy with DMSO 50% in a fatty cream. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1996 Mar;40(3):364-7.
78. Groeneweg G, Huygen FJ, Niehof SP, Wesseldijk F, Busmann JB, Schasfoort FC, et al. Effect of tadalafil on blood flow, pain, and function in chronic cold complex regional pain syndrome: a randomized controlled trial. *BMC Musculoskelet Disord.* 2008;9:143.
79. Ogawa S, Suzuki H. A randomized clinical trial of sarpogrelate hydrochloride for neuropathic pain in patients with post-herpetic neuralgia and reflex sympathetic dystrophy. *Pain Clinic.* 1998;5:125.

80. Wallace MS, Ridgeway BM, Leung AY, Gerayli A, Yaksh TL. Concentration-effect relationship of intravenous lidocaine on the allodynia of complex regional pain syndrome types I and II. *Anesthesiology*. 2000 Jan;92(1):75-83.
81. Mackey S, Feinberg S. Pharmacologic therapies for complex regional pain syndrome. *Curr Pain Headache Rep*. 2007 Feb;11(1):38-43.
82. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MC, Arbous MS, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1. *Pain*. 2009 Oct;145(3):304-11.
83. Finch PM, Knudsen L, Drummond PD. Reduction of allodynia in patients with complex regional pain syndrome: A double-blind placebo-controlled trial of topical ketamine. *Pain*. 2009 Nov;146(1-2):18-25.
84. Mather L. Postoperative Pain, Local Anesthetics. In: Gebhart G, Schmidt R, editors. *Encyclopedia of Pain*: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 3037-48.
85. Association des pharmaciens du Canada. E-CPS. Toronto: Association des pharmaciens du Canada,; 2004; Available from: <https://www.e-therapeutics.ca/welcome.action?language=fr> Accès réservé UdeM Accès limité à 10 utilisateurs à la fois ; mot de passe requis Cliquer sur "Terminer" lorsque vous avez terminé votre session afin de libérer l'accès. Liste des mots de passe: <http://permalien.bib.umontreal.ca/passe>.
86. Skidmore RA, Patterson JD, Tomsick RS. Local anesthetics. *Dermatol Surg*. 1996 Jun;22(6):511-22; quiz 23-4.
87. Barash PG. *Clinical Anesthesia* : [Ressource électronique]. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013.
88. Lee C-J, Lee S-C. Sympathetic Nerve Block and Neurolysis. In: Daniel HK, Md, Facs, Yong-Chul K, PhD, Kyung-Hoon K, editors. *Minimally Invasive Percutaneous Spinal Techniques*. New York: W.B. Saunders; 2011. p. 170-83.
89. Waldman SD. Stellate Ganglion Block In: Waldman SD, editor. *Pain management*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. p. p. 1103-15.
90. Brown DL. Stellate Block. In: Brown DL, editor. *Atlas of regional anesthesia*. 4th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2010. p. 183-90.
91. Waldman SD. Neural Blockade for the Diagnosis of Pain. In: Waldman SD, editor. *Pain management*. 2nd ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders; 2011. p. 144-9.

92. Seib RK, Peng PWH. Ultrasound-guided peripheral nerve block in chronic pain management. *Techniques in Regional Anesthesia and Pain Management*. 2009;13(3):110-6.
93. Marieb EN. Le système nerveux autonome. In: Marieb EN, editor. *Anatomie et physiologie humaines*. 2e éd. ed. Saint-Laurent, Qué.: Éd. du Renouveau pédagogique; 1999. p. 494-517.
94. Wedel DJ, Horlocker TT. Nerve Blocks. In: Miller RD, editor. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone.
95. Miller RD. *Miller's anesthesia*. Philadelphia, Pa.: Churchill Livingstone. Available from: <http://www.mdconsult.com/das/book/174808027-2/view/2053>.
96. Pan PM, Huang CT, Wei TT, Mok MS. Enhancement of analgesic effect of intrathecal neostigmine and clonidine on bupivacaine spinal anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 1998 Jan-Feb;23(1):49-56.
97. Yadav RK, Sah BP, Kumar P, Singh SN. Effectiveness of addition of neostigmine or dexamethasone to local anaesthetic in providing perioperative analgesia for brachial plexus block: A prospective, randomized, double blinded, controlled study.
98. Taylor P. Chapter 10. Anticholinesterase Agents. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
99. Butterworth JF, Mackey DC, Wasnick JD. Chapter 12. Cholinesterase Inhibitors & Other Pharmacologic Antagonists to Neuromuscular Blocking Agents. *Morgan & Mikhail's Clinical Anesthesiology*, 5e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2013.
100. Hood DD, Eisenach JC, Tuttle R. Phase I safety assessment of intrathecal neostigmine methylsulfate in humans. *Anesthesiology*. 1995 Feb;82(2):331-43.
101. Lauretti GR, Hood DD, Eisenach JC, Pfeifer BL. A multi-center study of intrathecal neostigmine for analgesia following vaginal hysterectomy. *Anesthesiology*. 1998 Oct;89(4):913-8.
102. Lauretti GR, Mattos AL, Reis MP, Prado WA. Intrathecal neostigmine for postoperative analgesia after orthopedic surgery. *J Clin Anesth*. 1997 Sep;9(6):473-7.

103. Krukowski JA, Hood DD, Eisenach JC, Mallak KA, Parker RL. Intrathecal neostigmine for post-cesarean section analgesia: dose response. *Anesth Analg*. 1997 Jun;84(6):1269-75.
104. Boudierka MA, Al-Harrar R, Bouaggad A, Harti A. Adjonction de la néostigmine au cours du bloc plexique par voie axillaire : quel bénéfice ? *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. 2003;22(6):510-3.
105. Alagol A, Calpur OU, Usar PS, Turan N, Pamukcu Z. Intraarticular analgesia after arthroscopic knee surgery: comparison of neostigmine, clonidine, tenoxicam, morphine and bupivacaine. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2005 Nov;13(8):658-63.
106. Gentili M, Enel D, Szymkiewicz O, Mansour F, Bonnet F. Postoperative analgesia by intraarticular clonidine and neostigmine in patients undergoing knee arthroscopy. *Reg Anesth Pain Med*. 2001 Jul-Aug;26(4):342-7.
107. Lauretti GR, de Oliveira R, Perez MV, Paccola CA. Postoperative analgesia by intraarticular and epidural neostigmine following knee surgery. *J Clin Anesth*. 2000 Sep;12(6):444-8.
108. Westfall TC, Westfall DP. Chapter 8. Neurotransmission: The Autonomic and Somatic Motor Nervous Systems. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
109. Acetylcholine Receptors. In: Gebhart G, Schmidt R, editors. *Encyclopedia of Pain*: Springer Berlin Heidelberg; 2013. p. 10-.
110. von Zastrow M. Chapter 2. Drug Receptors & Pharmacodynamics. In: Katzung BG, Masters SB, Trevor AJ, editors. *Basic & Clinical Pharmacology*, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2012.
111. Conejero-Goldberg C, Davies P, Ulloa L. Alpha7 nicotinic acetylcholine receptor: A link between inflammation and neurodegeneration. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2008;32(4):693-706.
112. de Jonge WJ, Ulloa L. The alpha7 nicotinic acetylcholine receptor as a pharmacological target for inflammation. *Br J Pharmacol*. 2007;151(7):915-29.
113. Vincler M, Wittenauer S, Parker R, Ellison M, Olivera BM, McIntosh JM. Molecular mechanism for analgesia involving specific antagonism of $\alpha 9\alpha 10$ nicotinic

acetylcholine receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2006 November 21, 2006;103(47):17880-4.

114. Wess J, Eglen RM, Gautam D. Muscarinic acetylcholine receptors: mutant mice provide new insights for drug development. *Nat Rev Drug Discov*. 2007 Sep;6(9):721-33.
115. Brown JH, Laiken N. Chapter 9. Muscarinic Receptor Agonists and Antagonists. In: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC, editors. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12e. New York, NY: The McGraw-Hill Companies; 2011.
116. Pavlov VA, Ochani M, Gallowitsch-Puerta M, Ochani K, Huston JM, Czura CJ, et al. Central Muscarinic Cholinergic Regulation of the Systemic Inflammatory Response during Endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(13):5219-23.
117. Cruzblanca H. An M2-like muscarinic receptor enhances a delayed rectifier K⁺ current in rat sympathetic neurones. *Br J Pharmacol*. 2006 Oct;149(4):441-9.
118. Yang Q, Sumner AD, Puhl HL, Ruiz-Velasco V. M1 and M2 Muscarinic Acetylcholine Receptor Subtypes Mediate Ca²⁺ Channel Current Inhibition in Rat Sympathetic Stellate Ganglion Neurons. *J Neurophysiol*. 2006 November 1, 2006;96(5):2479-87.
119. Leplège A, Coste J. *Mesure de la santé perceptuelle et de la qualité de vie : Méthodes et applications*. Paris: Estem; 2001.
120. Cepeda MS, Lau J, Carr DB. Defining the therapeutic role of local anesthetic sympathetic blockade in complex regional pain syndrome: a narrative and systematic review. *Clin J Pain*. 2002 Jul-Aug;18(4):216-33.
121. Cepeda MS, Carr DB, Lau J. Local anesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(4):CD004598.
122. Ackerman WE, Zhang JM. Efficacy of stellate ganglion blockade for the management of type 1 complex regional pain syndrome. *South Med J*. 2006 Oct;99(10):1084-8.
123. Yucel I, Demiraran Y, Ozturan K, Degirmenci E. Complex regional pain syndrome type I: efficacy of stellate ganglion blockade. *J Orthop Traumatol*. 2009 Dec;10(4):179-83.

124. Stanton TR, Wand BM, Carr DB, Birklein F, Wasner GL, O'Connell NE. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;8:CD004598.