

Traduction : Françoise Grandjean

La propagation du syndrome douloureux régional complexe : un processus qui n'est pas dû au hasard

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) reste généralement limité à un membre, mais peut parfois se propager à d'autres membres. La connaissance du mode de propagation du SDRC peut conduire à des hypothèses sur les mécanismes sous-jacents, mais à ce jour on a peu d'informations sur ce processus.

Notre objectif est d'étudier les modes de propagation du SDRC d'un membre à l'autre et les facteurs associés à ce processus. Cent quatre-vingt-cinq patients SDRC ont été rétrospectivement évalués. On a utilisé la régression de Cox (modèle à risque proportionnel) pour évaluer les facteurs qui ont influencé la propagation de symptômes SDRC.

Quatre-vingt-neuf patients présentent un SDRC dans plusieurs membres. Parmi 72 patients, la propagation d'un membre à l'autre s'est produite en controlatérale (en miroir) à 49%, en ipsilatérale (du même côté) à 30%, et en diagonale à 14%. Un traumatisme a précédé la survenue du SDRC dans un second membre chez respectivement 37%, 44% et 91% d'entre eux. Le risque de propagation du SDRC augmente avec le nombre de membres touchés.

Comparativement aux patients ayant le SDRC dans un membre, les patients ayant le SDRC dans plusieurs membres sont en moyenne 7 ans plus jeunes et présentent plus souvent des troubles de motricité. Chez les patients ayant le SDRC dans plusieurs membres, la propagation spontanée des symptômes suit généralement un mode controlatéral ou ipsilatéral, tandis que la propagation en diagonale est rare et généralement précédée d'un nouveau traumatisme. La propagation est associée à un plus jeune âge au début et à un phénotype plus gravement touché. Nous affirmons que des processus à l'œuvre dans la moelle épinière ainsi que des modifications supraspinales sont responsables de la propagation spontanée du SDRC...

Mots-clés : SDRC Propagation Multiple Trauma périphérique TENDANCE Étude

Introduction:

Le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) se caractérise par diverses combinaisons de troubles sensoriels, autonomes et moteurs ; il est généralement précédé d'un traumatisme mineur ou grave affectant un membre (Allen et al. [1999](#) ; Merskey et Bogduk [1994](#) ; Veldman et al. [1993](#)). Le SDRC demeure généralement limité à un membre, mais il peut se propager à d'autres parties du corps (Maleki et al. [2000](#) ; Veldman et Goris [1996](#)).

Bien que plusieurs études restreintes aient rapporté la propagation de caractéristiques spécifiques du syndrome, sensorielles, autonomes, ou motrices, le tableau général reste peu clair (Bhatia et al. [1993](#) ; Maleki et al. [2000](#) ; van Hilten et al. [2001](#) ; Veldman et Goris [1996](#)). Le SDRC peut se propager d'un membre à l'autre, soit à la suite d'un nouveau traumatisme sur un membre auparavant épargné, soit parce que le syndrome se propage spontanément. Bien que différents facteurs de propagation spontanée aient été proposés, y compris une prédisposition génétique, une régulation aberrante de l'inflammation neurogène et une plasticité neuronale inadaptée, les mécanismes sous-jacents n'ont pas été élucidés (Maleki et al. [2000](#) ; van Rijn et al. [2007](#) ; Veldman et Goris [1996](#)).

En tant que centre de soins tertiaires du SDRC, nous avons pu déterminer un large échantillon de patients chez qui le SDRC d'un membre s'est propagé à un autre. Nous nous intéressons particulièrement aux patients chez qui la propagation s'est produite spontanément (c'est-à-dire sans nouveau traumatisme), parce que cela peut montrer la propagation réelle de la maladie, ce qui pourrait fournir des informations importantes sur les mécanismes à l'origine de ce processus. Par exemple, si des facteurs systémiques sous-tendent la propagation spontanée, on pourrait s'attendre à une propagation au hasard ; si ce sont les mécanismes corticaux, à un mode ipsilatéral ; et si c'est le fonctionnement de la colonne vertébrale, à un mode controlatéral. La présente étude vise à évaluer les modes de propagation du SDRC d'un membre à l'autre et à envisager les mécanismes qui pourraient expliquer ce processus. En outre, on étudiera les facteurs associés à la survenue de la propagation.

Méthodes

Les patients

Tous les patients qui ont fréquenté en ambulatoire la clinique des troubles moteurs du département de neurologie du Centre médical universitaire de Leiden, de janvier 1998 à avril 2004, font partie de cette étude. Les patients étaient éligibles s'ils répondaient aux critères du SDRC de l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP), soit au moment de l'apparition de la maladie, soit au moment de leur présence à la clinique.

Les critères de l'IASP prennent en compte la combinaison de : (1) la présence d'un événement déclencheur pathogène ou d'une cause d'immobilisation, (2) une douleur persistante, allodynie ou hyperalgésie, disproportionnée par rapport à l'élément déclencheur, (3) la présence à un moment donné d'un œdème, de modifications de la circulation cutanée ou d'une sudation anormale dans la région douloureuse et (4) l'absence d'une autre cause provoquant l'intensité de la douleur et le dysfonctionnement. Bien que seuls les critères 2-4 doivent être remplis (Merskey et Bogduk [1994](#)), nous avons retenu uniquement les patients dont l'événement déclencheur à l'origine de l'affection du premier membre a été identifié.

La collecte des données

Les dates de début des signes ou des symptômes de SDRC pour chaque membre atteint sont obtenues à partir de l'histoire du patient. On a consulté le dossier médical pour vérifier les données, chaque fois que possible. Les caractéristiques sensorielles prises en compte incluent la douleur, l'hypoalgésie, l'hyperalgésie et l'allodynie. Hypoalgésie, hyperalgésie et allodynie sont évaluées en testant la sensibilité au toucher léger et à la piquûre.

Les caractéristiques autonomes prises en compte sont l'œdème, les changements de température, les changements de couleur, l'hyper- ou l'hypohydrose et les modifications de la croissance des ongles et des cheveux. Les troubles moteurs pris en compte incluent la dystonie, les tremblements et la myoclonie. Nous ne considérons pas la faiblesse musculaire comme un trouble moteur, dans la mesure où elle pourrait être une conséquence de la douleur ou de l'œdème. Pour chaque membre lésé, nous avons évalué si les symptômes et les signes correspondent aux critères de l'IASP pour le SDRC. Nous avons noté l'âge lors de la lésion du premier membre et la durée jusqu'à l'apparition des symptômes dans les autres membres.

On a enregistré la présence et le type de traumatismes (blessures des tissus mous, fracture, acte chirurgical) précédant le SDRC. Nous avons classé les patients en fonction de trois critères. Premièrement, si le SDRC était présent dans un membre, les patients ont été considérés comme « SDRC-Simple ». Si le SDRC était présent dans plus d'un membre, ils ont été considérés comme « SDRC-Multiple ». Deuxièmement, les cas de SDRC-Multiple ont été classés selon que la propagation était associée à un autre traumatisme du membre. Si non, les patients ont été considérés comme « propagation spontanée ». Si oui, ils ont été considérés comme « traumatisme distinct ». Troisièmement, les cas de SDRC-Multiple ont été classés en fonction du membre qui a été affecté ensuite : « controlatéral » (par exemple de gauche à droite), « ipsilatéral » (par exemple, de la main gauche à la jambe gauche) ou « diagonal » (par exemple, de la main gauche à la jambe droite).

L'analyse statistique

On a utilisé le test t avec échantillons indépendants pour évaluer les différences entre les groupes en données continues normalement distribuées, tandis que les tests non paramétriques ont été utilisés pour évaluer les différences dans les données continues ou catégoriques non normalement distribuées. On a pris en compte les différences de base dans la durée de la maladie, analysées avec analyse de covariance. On a calculé pour chaque membre le temps entre l'apparition des premiers symptômes jusqu'à l'extension à d'autres membres, tandis que le temps de propagation a été censuré au moment de la dernière évaluation.

Pour les patients qui ont montré une propagation spontanée des symptômes dans d'autres membres, une analyse multivariée des facteurs associés à la propagation des symptômes a été réalisée, avec modèle des hasards proportionnels de Cox. Cette analyse implique un modèle de régression pour quantifier les relations entre un ou plusieurs facteurs d'intérêt et « la survie » (le temps d'apparition de la propagation). À tout moment, un individu a un risque instantané (« risque ») d'atteindre l'étape finale (définie dans notre étude comme « propagation à un deuxième membre »). Le rapport de risque présente le risque augmenté ou diminué en atteignant l'étape finale à tout point dans le temps (par rapport à une valeur de référence), ajusté pour tenir compte d'autres variables potentiellement confondantes dans le modèle.

Les patients présentant l'apparition simultanée de symptômes dans plus d'un membre ou la propagation simultanée du membre affecté à plus d'un membre ont été exclus de l'analyse. Le risque de propagation a été estimé en prenant en compte plusieurs variables, à savoir les caractéristiques du traumatisme, la localisation des premiers symptômes, la présence de troubles moteurs et les caractéristiques des patients. Les probabilités de propagation à d'autres membres ont été calculées comme incidences cumulées (risques concurrents) (Putter et al. [2007](#)).

Pour l'analyse de la vitesse de propagation comparant la présence d'un, deux ou trois membres affectés, la variance des coefficients estimés a été ajustée en utilisant un estimateur sandwich, représentant les corrélations possibles de survenue des événements chez les patients (Lin et Wei [2009](#)). Les valeurs de $P \leq 0,05$ ont été considérées comme significatives. Toutes les analyses statistiques ont été effectuées avec SPSS (version 14.0), sauf pour les analyses de survie, qui ont été réalisées avec le programme statistique R (version 2.0.1).

Résultats

Cent quatre-vingt-cinq patients ont été inclus dans l'étude (Tableau 1, Fig. 1). Lors de l'évaluation, 96 patients (52%) avaient un seul membre affecté, tandis que 89 (48%) avaient plusieurs membres touchés. Les signes et les symptômes sont présentés au tableau 2. Dans le groupe SDRC-Multiple, le syndrome a commencé sur un membre pour 78 patients (soit 88%), sur deux membres simultanément chez 10 patients (11%) et sur quatre membres simultanément chez 1 patient (1%).

Tableau 1

Démographie de 185 patients ayant un SDRC

Caractéristiques	Valeur
Femmes : nombre (pourcentage)	160 (86,5%)
Durée de la maladie, moyenne (SD) (année)	6,0 (6,0%)
Âge lors de l'évaluation, moyenne (DS) (année)	43,5 (14,8%)
Âge au début du SDRC, moyenne (SD) (année)	37,5 (15,4%)
Cause du traumatisme	
Blessures des tissus mous	92 (49,7%)
Fracture	48 (25,9%)
Acte chirurgical	45 (24,3%)
Etendue du SDRC	
Un seul membre	96 (51,9%)
Plusieurs membres	89 (48,1%)
Membres affectés à l'apparition initiale du SDRC	
1	78 (87,6%)
2	10 (11,2%)
3	0
4	1 (1,1%)
Membres affectés lors de l'évaluation	
2	45 (50,6%)
3	18 (20,2%)
4	26 (29,2%)

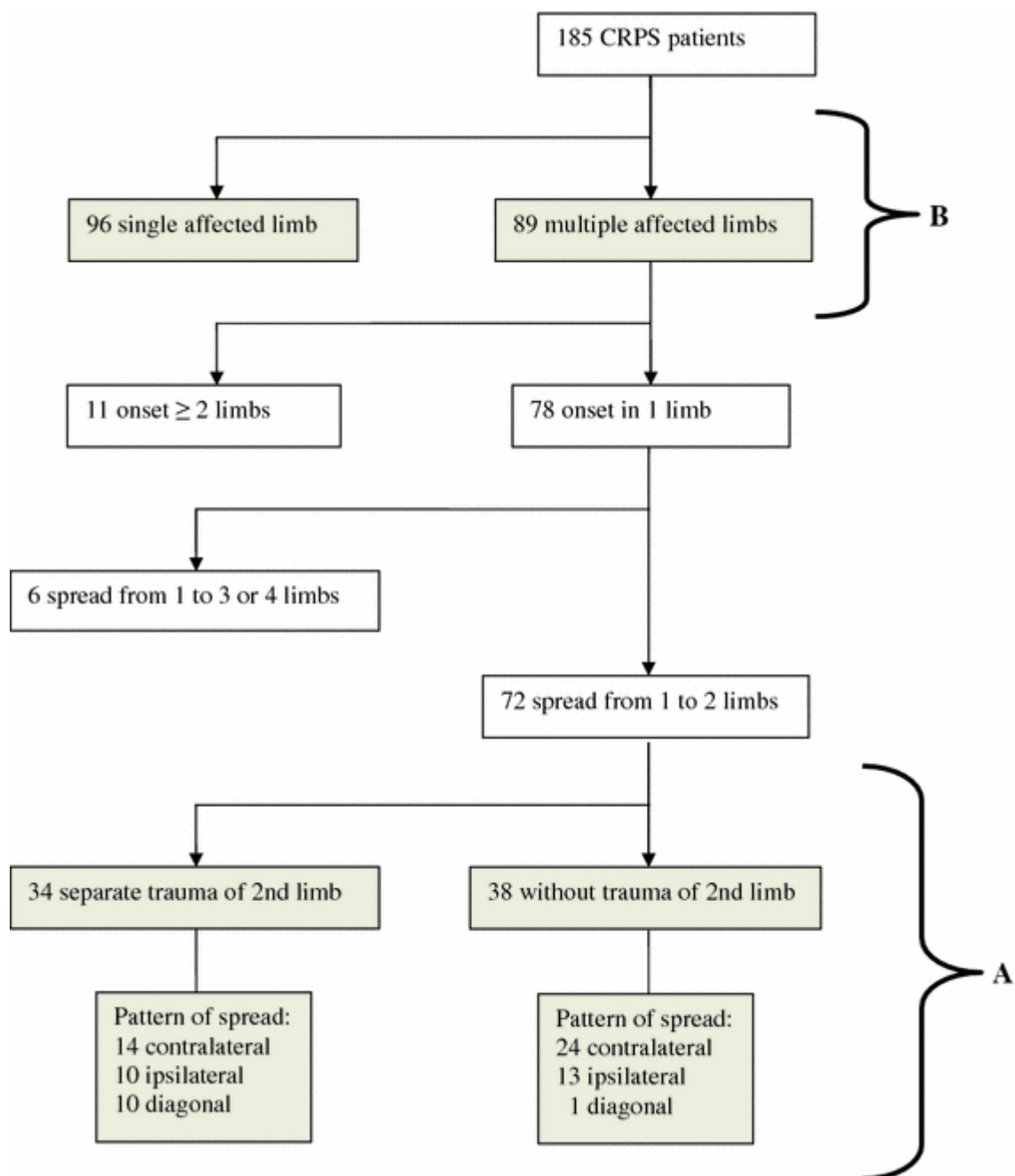


Figure 1

Organigramme des patients inclus dans l'étude. La section A présente les patients chez lesquels les symptômes du SDRC se sont propagés d'un à deux membres, et dont on a évalué les différents modes de propagation. La section B présente les patients ayant un seul ou plusieurs membres affectés, dont on a comparé les différences de caractéristiques cliniques.

Tableau 2

Signes et symptômes du SDRC dans les membres touchés

Variable	Membre affecté			
	Premier (185)	Deuxième (89)	Troisième (44)	Quatrième (26)
Douleur				
Présente / absente / inconnue	185/0/0	89/0/0	44/0/0	26/0/0
Hyperalgésie / allodynie				
Présente / absente / inconnue	101/78/6	40/48/1	19/24/1	10/16/0
Hypoalgésie				
Présente / absente / inconnue	152/30/3	72/17/0	39/5/0	23/3/0
Œdème				
Présent / absent / inconnu	168/9/8	67/20/2	27/13/4	17/8/1
Changements de température				
Présents / absents / inconnus	165/9/11	73/9/7	41/2/1	21/4/1
Changements de couleur				
Présents / absents / inconnus	176/3/6	82/5/2	33/7/4	24/2/0
Hyper / hypo-hydrose				
Présente / absente / inconnue	122/44/19	59/27/3	26/15/3	13/12/1
Modifications de la croissance des cheveux et des ongles				
Présents / absents / inconnus	134/42 / 9 /	52/32/5	27/13/4	18/7/1
Troubles moteurs *				
Présents / absents / inconnus	115/70/0	67/22/0	36/8/0	25/1/0

Les variables ont été réputées présentes si un symptôme, un signe ou les deux ont été signalés ou observés

* *troubles moteurs pris en compte : dystonie, tremblements et myoclonies*

Propagation du SDRC de un à deux membres

Le SDRC s'est propagé à un autre membre chez 78 patients. La propagation s'est produite simultanément d'un à trois membres chez cinq patients et de un à quatre membres chez un patient (Fig. [1](#), section A). La gravité des symptômes du SDRC dans le deuxième membre ne différait pas significativement de celle du premier membre (tableau [2](#)).

Le SDRC s'est propagé de 1 à 2 membres chez 72 patients selon les modes suivants (tableau [3](#)) : mode controlatéral chez 38 patients (53% ; 22 d'un bras à l'autre, 16 d'une jambe à l'autre) ; mode ipsilatéral chez 23 patients (32% ; 12 du bras à la jambe, 11 de la jambe au bras) et en diagonale chez 11 patients (15%). Un nouveau traumatisme a précédé l'apparition du SDRC dans le second membre chez 37% des patients atteints par propagation controlatérale, 44% des patients atteints par propagation ipsilatérale et 91% des patients atteints par propagation en diagonale, ce qui indique que la propagation diagonale est presque toujours associée à un nouveau traumatisme. Les caractéristiques des patients ne différaient pas entre les trois types de propagation.

Tableau 3

Modes de propagation chez 72 patients, d'un à deux membres, spontanément ou après un autre traumatisme du deuxième membre

Mode de propagation **	Total (72)	Propagation spontanée (38)	Nouveau traumatisme (34)
Controlatéral nombre (pourcentage)	38 (53%)	24 (63%)	14 (41%)
Ipsilatéral	23 (32%)	13 (34%)	10 (29%)
Diagonal	11 (15%)	1 (3%)	10 (29%)

** *les modes de propagation étaient significativement différents entre les patients ayant une propagation spontanée ou après un autre traumatisme ; $\chi^2(2) = 10,2$; $P = 0,006$*

Propagation spontanée / propagation après un autre traumatisme

Parmi 38 patients qui ont présenté une propagation spontanée du SDRC d'un premier à un second membre, le mode controlatéral s'est produit chez 24 patients (63%, 11 d'un bras à l'autre, 13 d'une jambe à l'autre) (Tableau 3). Le mode ipsilatéral s'est produit chez 13 patients (34%, 8 du bras à la jambe et 5 de la jambe au bras) et la propagation diagonale s'est produite chez 1 patient (3%).

Parmi 34 patients qui ont présenté une propagation après un autre traumatisme du second membre, le mode controlatéral s'est produit chez 14 patients (41%, 11 d'un bras à l'autre, 3 d'une jambe à l'autre). Le mode ipsilatéral s'est produit chez 10 patients (29%, 4 du bras à la jambe et 6 de la jambe au bras) et la propagation diagonale s'est produite chez 10 patients (29%, 4 du bras à la jambe et 6 de la jambe au bras).

Les modes de propagation ont été significativement différents entre les patients présentant une propagation spontanée ou après un autre traumatisme ($\chi^2(2) = 10,2$; $P = 0,006$). Les caractéristiques des patients (y compris la sévérité des symptômes) ne diffèrent pas significativement entre les patients dont la propagation est spontanée et ceux pour qui elle se produit après un nouveau traumatisme. Les patients chez lesquels la propagation s'est produite spontanément ont présenté un mode non aléatoire de diffusion, d'autres analyses ont donc été effectuées sur les données de ce sous-groupe.

Caractéristiques de la propagation spontanée

Le délai médian entre l'apparition dans le premier et le deuxième membre est de 21 mois ($n = 24$, écart 2-95) pour la propagation controlatérale, 19 mois ($n = 13$, écart 3-58) pour la propagation ipsilatérale et 10 mois ($n = 1$) pour la propagation diagonale. La différence entre les intervalles des modes controlatéral et ipsilatéral n'est pas significative (test de Mann-Whitney U; $P = 0,16$).

Ensuite, on a calculé le risque concernant les différents types de diffusion spontanée (tableau 4). Comparativement aux patients par mode controlatéral (valeur de référence de 1,00) le risque de propagation ipsilatérale est de 0,44 (IC à 95% : de 0,22 à 0,89), alors que le risque de propagation diagonale est de 0,04 (IC de 0,005 à 0,30) (Fig. 2). Ni l'âge au début, ni le sexe, ni l'apparition des symptômes dans le bras ou la jambe, à gauche ou à droite, n'ont d'incidence sur ce risque.

Par rapport à la présence du SDRC dans un membre, sa présence dans deux membres augmente le risque de propagation du SDRC à un troisième membre de 2,19 (IC à 95% : 1,35 à 3,57). Le SDRC dans trois membres augmente le risque de propagation à un quatrième membre à 3,75 (IC 95% : 1,92 à 7,32). Le risque de propagation chez les patients dont le

SDRC est apparu sur le côté gauche est de 1,46 (IC 95%: 1,00 à 2,11, P = 0,047) par rapport aux patients ayant débuté du côté droit, ce qui indique un risque légèrement plus élevé de propagation des symptômes chez les patients SDRC chez qui il est apparu à gauche.

Tableau 4

Risque de propagation SDRC - modèle de régression multivariée -Cox

Variable	Rapport de risque	IC à 95%
Mode de propagation au second membre affecté		
Controlatéral (en miroir)	1	
Ipsilatéral	0,44	0,22 à 0,89
Diagonal	0,04	0,005 au 0,30
Apparition dans les membres		
Côté droit	1	
Côté gauche	1.46	1,00 à 2,11
Nombre de membres déjà affectés par le SDRC		
1	1	
2	2,19	1,35 à 3,57
3	3,75	1,92 à 7,32

* coefficient de régression avec IC à 95%

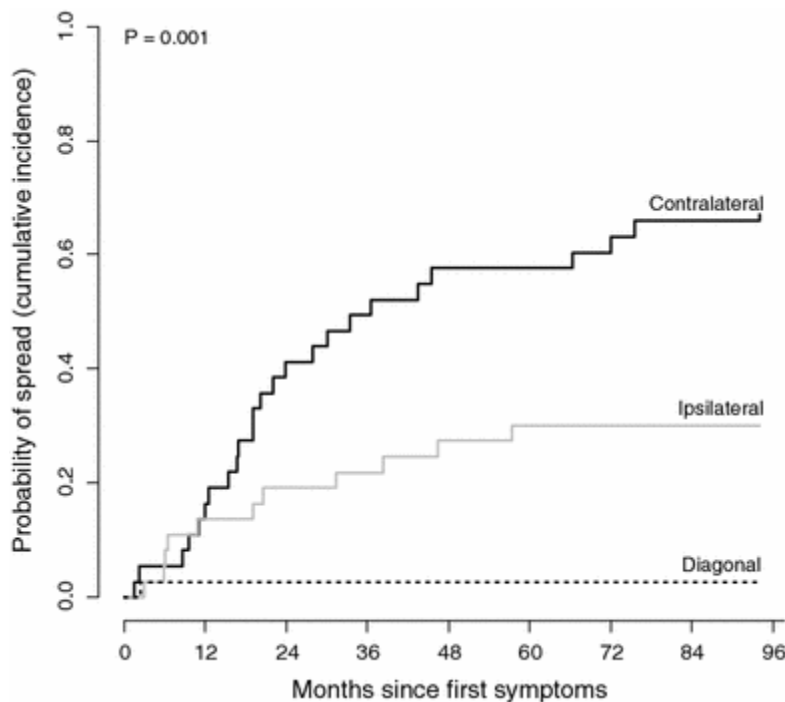


Figure 2

Probabilité de propagation du SDRC. Probabilité de survenue des différents types de propagation chez les patients SDRC depuis l'apparition des symptômes dans le premier membre. Dans ce mode multivarié, les différences entre les caractéristiques des patients ont été comptabilisées

Comparaison de patients atteints de SDRC simple et multiple

Quatre-vingt-six patients atteints de SDRC simple ont été comparés avec 89 patients atteints de SDRC multiple (Fig. 1, section B). Les patients atteints de SDRC multiple ont une plus longue durée de la maladie et étaient significativement plus jeunes au début, que les patients atteints de SDRC simple (tableau 5). Des analyses supplémentaires avec ajustement des différences de durée de la maladie ont montré que les patients atteints de SDRC multiple étaient plus jeunes de 6,7 ans (95% CI: 6.3 à 7.1).

Il n'y a pas de différence significative dans le type de traumatisme ($\chi^2(2) = 5,67, p = 0,06$) entre les groupes. Les troubles moteurs sont plus fréquents chez ceux présentant plusieurs SDRC que chez ceux ayant un seul SDRC [78% contre 54%, moyenne (95% CI) différence = 23% (10-37%)]. Aucune différence entre les groupes n'a été trouvée dans le type de symptômes sensoriels ($\chi^2(2) = 0,73; P = 0,69$). Les patients ayant une propagation spontanée ont une durée de maladie plus courte que ceux dont la propagation est due à un nouveau traumatisme (6,4 ans contre 9,6 ans, avec une différence significative de 3,2 ans, IC à 95%: 0,4 à 5,8), mais il n'y a pas d'autres différences entre ces deux groupes.

Tableau 5

Comparaison des caractéristiques des patients atteints de SDRC simple et multiple

Paramètre	Total (185)	Simple (96)	Multiple (89)	Différence en % (95% CI)
Femmes : nombre (pourcentage)	160 (86,5%)	84 (87,5%)	76 (85,4%)	2,1 (-10,6; 14,8)
Bras atteint en premier : 174 (pourcentage)	91 (52,3%)	50 (52,1%)	41 (52,6%)	0,5 (-14,4; 15,4)
Durée moyenne de la maladie en années	6,0 (6,0)	4,1 (4,7)	8,1 (6,6)	4,0 (2,3 à 0,7)
Âge moyen au début du SDRC en années	37,5 (15,4)	40,7 (14,7)	34,0 (14,7)	6,7 (6,3; 7,1)
Type de traumatisme (%)				
Atteinte des tissus mous	92 (49,7%)	43 (44,8%)	49 (55,1%)	χ^2 (df = 2) = 5,67
Fracture membre / autre	48 (25,9%)	32 (33,3%)	16 (18,0%)	P = 0,06
Opération membre / autre	45 (24,3%)	21 (21,9%)	24 (27,0%)	
Troubles moteurs (pourcentage)	121 (65,4%)	52 (54,2%)	69 (77,5%)	23,3 (10,1; 36,5) *
Type de symptômes sensoriels (%) N = 165				
Hypoesthésie / hypoalgésie	81 (49,1%)	43 (52,4%)	38 (45,8%)	χ^2 (df = 2) = 0,73
Hyperesthésie / hyperalgésie / allodynie	41 (24,8%)	19 (23,2%)	22 (26,5%)	P = 0,69
Les deux	43 (26,1%)	20 (24,4%)	23 (27,7%)	

* En fonction de la durée de la maladie

Discussion

Nous avons cherché à déterminer les modèles de propagation du SDRC et les facteurs associés à cette propagation. Nos résultats montrent que le SDRC affecte habituellement un membre mais dans certains cas, il se propage à un autre membre, le plus souvent en mode controlatéral (53%) ou ipsilatéral (32%) et généralement sans autre traumatisme. Une propagation en diagonale a été presque toujours déclenchée par un nouveau traumatisme. La propagation et la diffusion spontanée après un nouveau traumatisme ont suivi différents modes.

Le mécanisme provoquant une propagation spontanée du SDRC à d'autres membres n'est pas clair. Les modes communs de propagation spontanée de SDRC peuvent se référer à l'origine du mode. La propagation après un nouveau traumatisme n'a suivi aucun mode particulier, ce qui suggère fortement que le SDRC dans un membre ne prédispose pas spécifiquement un autre membre au SDRC et conforte l'hypothèse que ces patients ont un SDRC multiple plutôt que des SDRC sur plusieurs membres. En revanche, la propagation spontanée au membre controlatéral est 2,3 fois plus probable que la propagation au membre ipsilatéral et 25 fois plus probable que la propagation diagonale. Ce résultat éclaire les rapports précédents de taux similaires de diffusion ipsilatérale et diagonale (Veldman et Goris [1996](#)) car cette recherche n'avait pas différencié la propagation spontanée ou liée à un second traumatisme.

Les patients ayant connu une apparition spontanée ou qui ont une forme familiale de SDRC développent le syndrome plus jeunes et sont plus susceptibles d'avoir un phénotype plus sévère (de Rooij et al., [2009a](#)). En outre, les patients atteints de SDRC avant 50 ans ont un risque accru d'avoir des frères et sœurs atteints de SDRC (de Rooij et al., [2009b](#)). Selon ces études, les patients atteints de SDRC multiple ont davantage de risques de troubles moteurs et sont également beaucoup plus jeunes au début du SDRC que les patients atteints de SDRC simple. L'ensemble de ces résultats indique que pour les patients atteints de SDRC jeunes, des facteurs génétiques peuvent jouer un rôle dans l'apparition ou la chronicité du syndrome. Une prédisposition génétique est également suggérée par l'association trouvée avec des facteurs antigènes des leucocytes humains (HLA) différents, de classe I et II (de Rooij et al. [2009c](#) ; Kemler et al. [1999](#) ; van Hilten et al. [2000](#) ; Vaneker et al. [2002](#)). Fait intéressant, les molécules HLA de classe I ont été impliquées dans des rôles non-immunitaires, y compris la neuroplasticité (Corriveau et al. [1998](#); Goddard et al. [2007](#)).

Les modes dominants de diffusion spontanée observés ici suggèrent fortement que le SDRC ne se propage pas selon une certaine vulnérabilité systémique, mais qu'il est plus susceptible de se propager par un mécanisme impliquant la colonne vertébrale ou une médiation corticale. La douleur qui se propage en mode controlatéral a été constatée dans le SDRC et d'autres cas de douleurs chroniques, tels que la douleur faciale atypique (Woda et Pionchon [2000](#)), la douleur du membre fantôme (Pohjolainen [1991](#)) et les microtraumatismes répétés (Miller et Topliss [1988](#)).

Plusieurs modèles animaux de douleur neuropathique et de SDRC ont montré la propagation controlatérale des symptômes après des lésions nerveuses ou une inflammation (Coderre et al. [2004](#) ; Coderre et Melzack [1992](#) ; Koltzenburg et al [1999](#)). Dans une étude récente du SDRC chez les rats, 57% des animaux présentaient une hypersensibilité mécanique controlatérale de la patte arrière après une lésion nerveuse unilatérale distale par aiguille (Siegel et al. [2007](#)). Après une injection intradermique de capsaïcine, des sujets humains ont développé une hyperalgésie et une allodynie controlatérale (Shenker et al. [2008](#)).

L'étiologie de la propagation controlatérale de la douleur est largement inconnue ; cependant, de plus en plus d'observations, dans les études expérimentales sur la douleur neuropathique, suggèrent que des modifications controlatérales se produisent via un traitement de l'information sensorielle entrante par une moelle altérée (Koltzenburg et al. [1999](#) ; Watkins et Maier [2002](#)). Cela peut être médié par des facteurs de croissance, via les interneurons commissuraux de la moelle épinière et du tronc cérébral. En outre, les cellules gliales de la colonne vertébrale et des cytokines pro-inflammatoires ont été reconnues comme des facteurs importants de propagation controlatérale des symptômes (Hatashita et al. [2008](#) ; Milligan et al. [2003](#)).

Contrairement au nombre d'études sur la propagation controlatérale, les données sur les mécanismes sous-jacents de propagation des symptômes au membre ipsilatéral sont rares. La propagation axiale de la maladie le long de la moelle épinière est bien documentée pour les maladies dégénératives telles que la sclérose latérale amyotrophique et des agents infectieux tels que le poliovirus (Brooks [1991](#)). Il est concevable que des changements médiés par la glie à un segment de la moelle épinière puissent atteindre des segments distants par transport axonal via des faisceaux de fibres descendantes ou ascendantes.

Ce qui est également suggéré par un compte-rendu récent d'autopsie sur un patient atteint depuis longtemps d'un SDRC qui a commencé à la jambe gauche, mais s'est finalement étendu à tous les membres (Del Valle et al. [2009](#)). Les chercheurs ont montré une importante perte de cellules de la corne postérieure et l'activation de la microglie et des astrocytes, non seulement au niveau de la lésion initiale, mais étendue également à toute la longueur de la moelle épinière. Ces altérations diffuses peuvent confirmer l'hypothèse que des modifications segmentaires dans la moelle épinière induites par le SDRC dans un membre, peuvent s'étendre non seulement au côté controlatéral mais aussi davantage rostralement et caudalement à partir du segment initialement touché.

Fait intéressant, cette dernière étude (Del Valle et al. [2009](#)) a également rapporté que le plus grand degré d'activation des cellules microgliales dans la moelle épinière a été observé dans les segments lombaires gauche et le moindre degré dans la moelle cervicale droite, ce qui suggère que des modifications ipsilatérales sont plus faciles à provoquer que des modifications diagonales.

On peut trouver une autre explication de la propagation des symptômes au niveau supraspinal. Rommel et al. ([1999](#)) ont montré une détérioration hémisensorielle chez les patients SDRC ayant un seul membre affecté, plus fréquente chez ceux présentant un SDRC du côté gauche. Ils ont émis l'hypothèse que ce résultat puisse refléter des altérations fonctionnelles dans le thalamus. En lien avec ceci, on note la découverte récente du changement de processus tactile, basé sur l'espace et non sur le bras, chez les gens atteints de SDRC à un bras. (Moseley et al. [2009](#)).

Le plus pertinent ici est l'observation qu'un SDRC du côté gauche est associé à un risque plus élevé de négligence tactile spontanée basée sur l'étalement de l'espace après un choc, impliquant généralement le côté gauche du corps, conséquence de lésions cérébrales à droite. (Bisiach et al. [1979](#)).

La propagation controlatérale implique probablement des mécanismes supraspinaux différents. Des stimuli nocifs activent les régions bilatérales du cerveau associées aux voies descendantes de contrôle, y compris le thalamus et la moelle rostrale ventrale, ce qui suggère le déclenchement probable d'un mécanisme de médiation controlatérale de la moelle altérée (Bantick et al. [2002](#) ; Urban et Gebhart [1999](#)). En outre, la masse croissante de données impliquant des changements corticaux dans le SDRC (voir Swart et al., [2009](#) pour examen), présente des mécanismes potentiels.

Par exemple, voir dans un miroir qu'on touche le membre sain provoque une douleur sur le côté malade (Acerra et Moseley [2005](#)) et les sensations d'un stimulus tactile ou douloureux ont également été renvoyées hors du territoire somatique prévu. (McCabe et al. [2003](#)). Forrs et al. ([2005](#)) décrivent un patient souffrant d'un SDRC chronique de type 1 chez qui la douleur et les symptômes moteurs s'étendaient au bras controlatéral, et dont l'encéphalogramme du cerveau entier a montré une activation bilatérale anormale dans les cortex somatosensoriels primaires en réponse à des stimuli tactiles unilatéraux, ce qui suggère que la propagation interhémisphérique de l'activation corticale peut contribuer à la propagation controlatérale.

En outre, la glie supraspinale et les cytokines pro-inflammatoires dérivées des cellules gliales peuvent jouer un rôle dans la propagation des symptômes, aussi bien que leur influence majeure sur la modulation de la douleur (Watkins et Maier [2002](#)). Que ces modifications supraspinales puissent être à l'origine de la propagation des symptômes du SDRC ou qu'ils soient provoqués par des processus périphériques ou spinaux, cela reste à élucider.

Notre étude montre que si le SDRC se développe spontanément dans plus d'un membre, il y a un plus grand risque de propagation à d'autres membres sans qu'il y ait nécessairement un nouveau traumatisme.

On a constaté cette situation d'accélération dans les manifestations cliniques d'autres maladies et elle reflète probablement des modifications dans le système nerveux central, peut-être dans une tentative de s'adapter à un état altéré en remodelant des contacts et des circuits neuronaux, un processus également appelé plasticité neuronale (Harrison [1999](#) ; Linazasoro [2005](#) ; Sutula [2004](#) ; Woolf et Salter [2000](#)).

L'interprétation de nos résultats devrait prendre en compte certaines questions de méthode et leurs limites. Une étude rétrospective est moins précise que les études prospectives et il peut en résulter des données incomplètes, même si ces paramètres semblent peu susceptibles de modifier les résultats dans un sens ou dans l'autre. En outre, les données de suivi n'étaient pas disponibles et les patients « SDRC-simple » ont connu une durée de la maladie plus courte que les patients atteints de « SDRC-multiple », ce qui laisse penser que certains patients « SDRC-simple » auraient finalement pu développer un SDRC-multiple, si on les avait suivis dans la durée. Nous avons abordé cette question en incluant la durée de la maladie dans l'analyse.

Comme il est probable qu'on se rappelle davantage les traumatismes importants que ceux qui sont mineurs, la fréquence de traumatisme mineur peut être sous-estimée. On peut soutenir que ces patients ont été à tort placés dans la catégorie « propagation spontanée ». Cependant, pour atteindre l'objectif de cette étude, nous avons estimé qu'il était préférable d'utiliser une définition claire des traumatismes (blessures des tissus mous, fracture, acte chirurgical) qui ne comprend pas les « microtraumatismes ».

Notamment, cette étude a été réalisée dans un centre tertiaire pour troubles moteurs, ce qui peut conduire à la surreprésentation des patients présentant des SDRC graves ou multiples. Cependant, l'objectif de cette étude était d'évaluer la propagation des symptômes et non la prévalence de SDRC multiples. Enfin, nous sommes conscients que ceci est une étude descriptive, et que les aspects physiopathologiques que nous avons discutés n'ont pas été testés.

En conclusion, cette étude montre que la propagation des symptômes SDRC se produit souvent spontanément ; la propagation controlatérale est deux fois plus fréquente que la propagation ipsilatérale, mais la propagation diagonale est rare. Nous soutenons que ces modes de propagation impliquent la moelle épinière et / ou des processus supraspinaux plutôt que des processus systémiques, cependant d'autres travaux seront nécessaires pour les élucider en détail.

Remerciements

Cette étude a été exécutée sous l'égide de TREND (Trauma Related Neuronal Dysfunction), un consortium de connaissance qui intègre la recherche sur le Syndrome de Douleur Régional Complexe tapent 1 et qui est soutenu par une Subvention du Gouvernement Néerlandais (BSIK03016). GLM est soutenu par le Conseil de la Santé Nationale et de LA Recherche Médicale d'Australie. Les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas de conflit d'intérêts.

Accès libre

Cet article est distribué conformément à la Licence d'Attribution Commune Créative Sans but lucratif qui permet n'importe quelle utilisation sans but lucratif, la distribution et la reproduction par n'importe quel moyen, pourvu que l'auteur original et la source soient crédités.

References

- Acerra NE, Moseley GL (2005) Dysynchiria: watching the mirror image of the unaffected limb elicits pain on the affected side. *Neurology* 65:751–753 [PubMedCrossRef](#)
- Allen G, Galer BS, Schwartz L (1999) Epidemiology of complex regional pain syndrome: a retrospective chart review of 134 patients. *Pain* 80:539–544 [PubMedCrossRef](#)
- Bantick SJ, Wise RG, Ploghaus A, Clare S, Smith SM, Tracey I (2002) Imaging how attention modulates pain in humans using functional MRI. *Brain* 125:310–319 [PubMedCrossRef](#)
- Bhatia KP, Bhatt MH, Marsden CD (1993) The causalgia-dystonia syndrome. *Brain* 116(Pt 4):843–851 [PubMedCrossRef](#)
- Bisiach E, Luzzatti C, Perani D (1979) Unilateral neglect, representational schema and consciousness. *Brain* 102:609–618 [PubMedCrossRef](#)
- Brooks BR (1991) The role of axonal transport in neurodegenerative disease spread: a meta-analysis of experimental and clinical poliomyelitis compares with amyotrophic lateral sclerosis. *Can J Neurol Sci* 18:435–438 [PubMed](#)
- Coderre TJ, Melzack R (1992) The contribution of excitatory amino acids to central sensitization and persistent nociception after formalin-induced tissue injury. *J Neurosci* 12:3665–3670 [PubMed](#)
- Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennett GJ (2004) Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-1; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain* 112:94–105 [PubMedCrossRef](#)

Corriveau RA, Huh GS, Shatz CJ (1998) Regulation of class I MHC gene expression in the developing and mature CNS by neural activity. *Neuron* 21:505–520 [PubMedCrossRef](#)

de Rooij AM, de Mos M, Sturkenboom MC, Marinus J, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ (2009a) Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *Eur J Pain* 13:171–177 [PubMedCrossRef](#)

de Rooij AM, de Mos M, van Hilten JJ, Sturkenboom MC, Gosso MF, van den Maagdenberg AM, Marinus J (2009b) Increased risk of complex regional pain syndrome in siblings of patients? *J Pain* 10:1250–1255 [PubMedCrossRef](#)

de Rooij AM, Florencia GM, Haasnoot GW, Marinus J, Verduijn W, Claas FH, van den Maagdenberg AM, van Hilten JJ (2009c) HLA-B62 and HLA-DQ8 are associated with complex regional pain syndrome with fixed dystonia. *Pain* 145:82–85 [PubMedCrossRef](#)

Del Valle L, Schwartzman RJ, Alexander G (2009) Spinal cord histopathological alterations in a patient with longstanding complex regional pain syndrome. *Brain Behav Immun* 23:85–91 [PubMedCrossRef](#)

Forss N, Kirveskari E, Gockel M (2005) Mirror-like spread of chronic pain. *Neurology* 65:748–750 [PubMedCrossRef](#)

Goddard CA, Butts DA, Shatz CJ (2007) Regulation of CNS synapses by neuronal MHC class I. *Proc Natl Acad Sci USA* 104:6828–6833 [PubMedCrossRef](#)

Harrison PJ (1999) The neuropathological effects of antipsychotic drugs. *Schizophr Res* 40:87–99 [PubMedCrossRef](#)

Hatashita S, Sekiguchi M, Kobayashi H, Konno SI, Kikuchi SI (2008) Contralateral neuropathic pain and neuropathology in dorsal root ganglion and spinal cord following hemilateral nerve injury in rats. *Spine* 33:1344–1351 [PubMedCrossRef](#)

Kemler MA, van de Vusse AC, Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE (1999) HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 53:1350–1351 [PubMed](#)

Koltzenburg M, Wall PD, McMahon SB (1999) Does the right side know what the left is doing? *Trends in Neurosci* 22:122–127 [CrossRef](#)

Lin DY, Wei LJ (2009) Robust inference for the Cox proportional hazards model. *J Am Stat Assoc* 84:1074–1078 [CrossRef](#)

Linazasoro G (2005) New ideas on the origin of L-dopa-induced dyskinesias: age, genes and neural plasticity. *Trends Pharmacol Sci* 26:391–397 [PubMedCrossRef](#)

Maleki J, LeBel AA, Bennett GJ, Schwartzman RJ (2000) Patterns of spread in complex regional pain syndrome, type I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain* 88:259–266 [PubMedCrossRef](#)

McCabe CS, Haigh RC, Halligan PW, Blake DR (2003) Referred sensations in patients with complex

regional pain syndrome type 1. *Rheumatology* 42:1067–1073 [PubMedCrossRef](#)

Merskey H, Bogduk N (1994) Complex regional pain syndromes. In: Classification of chronic pain. Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. IASP Press, Seattle, pp 40–43

Miller MH, Topliss DJ (1988) Chronic upper limb pain syndrome (repetitive strain injury) in the Australian workforce: a systematic cross sectional rheumatological study of 229 patients. *J Rheumatol* 15:1705–1712 [PubMed](#)

Milligan ED, Twining C, Chacur M, Biedenkapp J, O'Connor K, Poole S, Tracey K, Martin D, Maier SF, Watkins LR (2003) Spinal glia and proinflammatory cytokines mediate mirror-image neuropathic pain in rats. *J Neurosci* 23:1026–1040 [PubMed](#)

Moseley GL, Gallace A, Spence C (2009) Space-based, but not arm-based, shift in tactile processing in complex regional pain syndrome and its relationship to cooling of the affected limb. *Brain* 132:3142–3151 [PubMedCrossRef](#)

Pohjolainen T (1991) A clinical-evaluation of stumps in lower-limb amputees. *Prosthet Orthot Int* 15:178–184 [PubMed](#)

Putter H, Fiocco M, Geskus RB (2007) Tutorial in biostatistics: competing risks and multi-state models. *Stat Med* 26:2389–2430 [PubMedCrossRef](#)

Rommel O, Gehling M, Dertwinkel R, Witscher K, Zenz M, Malin JP, Janig W (1999) Hemisensory impairment in patients with complex regional pain syndrome. *Pain* 80:95–101 [PubMedCrossRef](#)

Shenker NG, Haigh RC, Mapp PI, Harris N, Blake DR (2008) Contralateral hyperalgesia and allodynia following intradermal capsaicin injection in man. *Rheumatology* 47:1417–1421 [PubMedCrossRef](#)

Siegel SM, Lee JW, Oaklander AL (2007) Needlestick distal nerve injury in rats models symptoms of complex regional pain syndrome. *Anesth Analg* 105:1820–1929 [PubMedCrossRef](#)

Sutula TP (2004) Mechanisms of epilepsy progression: current theories and perspectives from neuroplasticity in adulthood and development. *Epilepsy Res* 60:161–171 [PubMedCrossRef](#)

Swart CM, Stins JF, Beek PJ (2009) Cortical changes in complex regional pain syndrome (CRPS). *Eur J Pain* 13:902–907 [PubMedCrossRef](#)

Urban MO, Gebhart GF (1999) Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:7687–7692 [PubMedCrossRef](#)

van Hilten JJ, van de Beek WJT, Roep BO (2000) Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome: a distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol* 48:113–116 [PubMedCrossRef](#)

van Hilten JJ, van de Beek WJ, Vein AA, van Dijk JG, Middelkoop HA (2001) Clinical aspects of multifocal or generalized tonic dystonia in reflex sympathetic dystrophy. *Neurology* 56:1762–1765 [PubMed](#)

Journal of Neural Transmission Basic Neurosciences, Genetics and Immunology, Movement disorders, Dementias, Biological Psychiatry, Biological Child and Adolescent Psychiatry
© The Author(s) 2011
10.1007/s00702-011-0601-1
Basic Neurosciences, Genetics and Immunology - Original Article
Monique A. van Rijn
Email: m.a.van_rijn@lumc.nl
Received: 22 December 2010 Accepted: 6 February 2011 Published online: 18 February 2011

van Rijn MA, Marinus J, Putter H, van Hilten JJ (2007) Onset and progression of dystonia in complex regional pain syndrome. *Pain* 130:287–293 [PubMedCrossRef](#)

Vaneker M, van de Laan L, Allebes WA, Goris JA (2002) Genetic factors associated with complex regional pain syndrome 1: HLA DRB and TNF alpha promotor gene polymorphism. *Disabil Med* 2:69–74

Veldman PH, Goris RJ (1996) Multiple reflex sympathetic dystrophy. Which patients are at risk for developing a recurrence of reflex sympathetic dystrophy in the same or another limb. *Pain* 64:463–466 [PubMedCrossRef](#)

Veldman PH, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJ (1993) Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *Lancet* 342:1012–1016 [PubMedCrossRef](#)

Watkins LR, Maier SF (2002) Beyond neurons: evidence that immune and glial cells contribute to pathological pain states. *Physiol Rev* 82:981–1011 [PubMed](#)

Woda A, Pionchon P (2000) A unified concept of idiopathic orofacial pain: pathophysiologic features. *J Orofacial Pain* 14:196–212 [PubMed](#)

Woolf CJ, Salter MW (2000) Neuronal plasticity: increasing the gain in pain. *Science* 288:1765–1769 [PubMedCrossRef](#)