

Physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe de type 1 : Quoi de neuf en 2011 ?

Dalila Mrabet*, Chékib Khémiri**, Inès Ben Mrad*, Héla Mrabet***, Hamza Essaddem**, Amel Mrabet***, Héla Sahli*, Slaheddine Sellami*

*Service de Rhumatologie. EPS La Rabta. Tunis - **Service d'Orthopédie. EPS La Rabta. Tunis

***Service de Neurologie. EPS Charles Nicolle. Faculté de Médecine de Tunis. Université Tunis El Manar

D. Mrabet, C. Khémiri, I. Ben Mrad, H. Mrabet, H. Essaddem, A. Mrabet, H. Sahli, S. Sellami

D. Mrabet, C. Khémiri, I. Ben Mrad, H. Mrabet, H. Essaddem, A. Mrabet, H. Sahli, S. Sellami

Physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe de type 1 : Quoi de neuf en 2011 ?

Pathophysiology of complex regional pain syndrome (CRPS) type 1

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 278-281

LA TUNISIE MEDICALE - 2012 ; Vol 90 (n°04) : 278-281

R É S U M É

Prérequis : Si la physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type 1 reste discutée, la plupart des auteurs s'accordent sur un mélange, en proportions variables, d'une sensibilisation des nerfs périphériques et d'une intégration anormale des influx sensitifs par le cortex cérébral

But : Décrire l'état des avancées dans le domaine de la physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe de type 1.

Méthodes : Recherche bibliographique et revue de la littérature effectuées en se référant aux bases de données (Medline, Science direct).

Résultats : La physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type 1 reste encore mal connue et controversée. Plusieurs arguments plaident en faveur de mécanismes à la fois périphériques (inflammation, troubles sympathiques...) et centraux (neurologiques et cognitifs).

Conclusion : Une meilleure connaissance de la physiopathologie du syndrome douloureux complexe de type 1 est nécessaire afin d'adapter un traitement efficace curatif ou mieux préventif de ce syndrome.

S U M M A R Y

Background: If the pathophysiology of complex regional pain syndrome (CRPS) type 1 remains controversial, most authors agree on a combination in varying proportions, a sensitization of peripheral nerves.

Aim: To describe the state of advances in the physiopathology of complex regional pain syndrome type 1.

Methods: Bibliographic research and literature review performed by referring to databases (Medline, Science Direct)

Results: The physiopathology of complex regional pain syndrome-type 1 remains still poorly understood and controversial. Several arguments demonstrated both peripheral (inflammation, abnormal sympathetic ...) and central (neurological and cognitive) mechanisms.

Conclusion: A better knowledge of the physiopathology of complex pain syndrome type 1 is necessary in order to adapt efficient curative therapy or to a better prevention of this syndrome.

Mots-clés

Physiopathologie ; Syndrome douloureux régional de type 1 ; Traitement

Key- words

Pathophysiology; Complex regional pain syndrome; Treatment

La physiopathologie du syndrome douloureux régional complexe (SDRC) de type 1 reste encore mal connue et controversée. Plusieurs arguments plaident en faveur de mécanismes à la fois périphériques (inflammation, troubles sympathiques...) et centraux (neurologiques et cognitifs).

L'hypothèse la plus ancienne (évoquée par Leriche en 1916) est celle d'un dysfonctionnement sympathique (1). L'association entre le système sympathique et le SDRC de type 1 a été pendant de nombreuses années la pensée unique (1). L'évolution des connaissances actuelles tend à démontrer qu'il existe une inflammation neurogénique périphérique excessive par rapport au traumatisme subi, et qu'il existe également des évidences d'un syndrome neurologique douloureux impliquant le système nerveux central (SNC) (1).

Par ailleurs, une étiologie auto-immune et la présence d'un stress oxydatif complètent cette pathophysiologie (1).

Rôle du système nerveux

La douleur et les anomalies sensorielles, motrices et sympathiques, constatées dans le SDRC, démontrent l'implication du système nerveux dans ce syndrome (1).

1. Influx nociceptifs et tonus sympathique excessifs :

Un excès d'influx nociceptifs véhiculés par les neurones C provenant de la périphérie, quelle qu'en soit l'origine, atteint à un moment donné les neurones sensitifs non différenciés de la corne postérieure de la moelle (2).

Ces neurones restent sensibilisés au-delà du traumatisme initial et répondent anormalement à des stimuli non nociceptifs (pression, toucher, chaleur) véhiculés par les mécanorécepteurs de seuil bas (excès de récepteurs $\cdot 1$ et $\cdot 2$ adrénergiques) et les fibres A (2).

Cet excès de nociception, autoentretenu, excite les centres végétatifs, orthosympathiques et parasymphathiques, de la colonne intermédiolatérale de la moelle épinière (2,3).

Il se crée au niveau du tractus intermédiolatéral de la corne latérale végétative de la moelle, des « circuits » d'auto-excitation expliquant ainsi l'excitation anormale de chaînes de neurones d'association qui provoquerait, par les voies sympathiques efférentes, la réponse sympathique pathologique (2). Son expression est essentiellement microcirculatoire avec des spasmes de la méta-artériole et/ou des sphincters précapillaires, un passage sanguin par les canaux de Suquet ou glomus neuroépithéliaux de Masson, un remplissage à contre-courant des veinules et des capillaires dilatés passivement (2) (Figures 1 et 2). Essaddam a avancé l'hypothèse d'une ouverture des shunts artério-veineux en cas de gêne au fonctionnement des capillaires sanguins, comme primum movens du SDRC1 (figure 3).

Il en résulte une stase circulatoire, une hyperpression et une perméabilité, avec exhémie plasmatique (2). À cette réponse circulatoire s'associe une réaction inflammatoire avec libération in situ de neuromédiateurs et sécrétion de prostaglandines (4). Ces modifications intéressent d'abord les tissus mous puis secondairement les tissus osseux; dans le tissu osseux la spasmotase et l'acidose locale seraient responsables de multiples foyers de nécrose médullaire et trabéculaire dont l'expression radiologique est l'hyper transparence osseuse (2).

Figure 1 : Unité artériolo-capillaire au cours du SDRC I
Unité artériolo-capillaire normale (a) et lors d'une algodystrophie (b)
(D'après Renier JC et al, 1982)

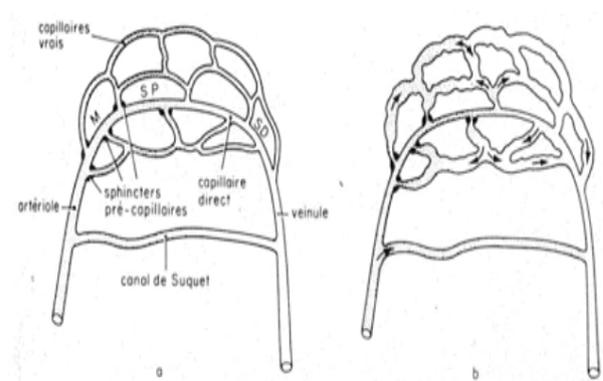


Figure 2 : Implication du système nerveux dans le SDRC I (22)

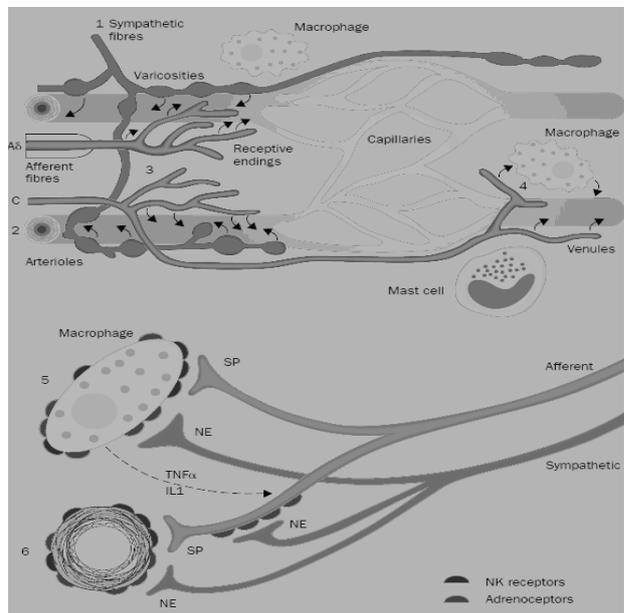
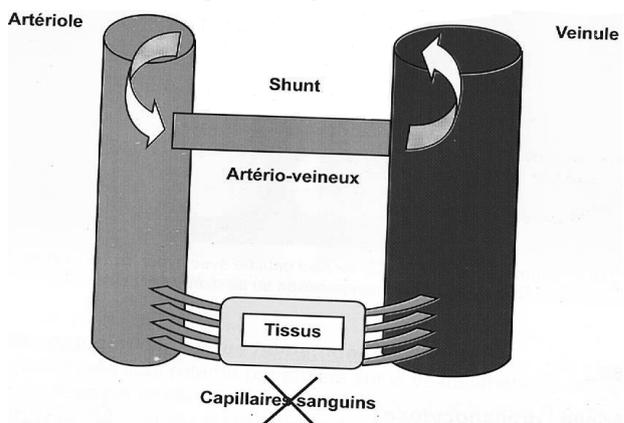


Figure 3 : Ouverture des shunts artério-veineux en cas de gêne au fonctionnement des capillaires sanguins (23)



2. Cercle vicieux de l'algodystrophie :

Les influx nociceptifs sont secondairement engendrés par les modifications microcirculatoires et trophiques, véhiculés à leur tour vers les centres végétatifs médullaires; ils entretiennent ainsi le processus expliquant le cercle vicieux algodystrophique (2).

Inflammation neurogénique

De nombreux signes cliniques du SDRC plaident pour une inflammation : douleur, œdème, augmentation de la température cutanée et du débit sanguin. Par contre, au niveau systémique, les signes biologiques classiques (augmentation de la vitesse de sédimentation et de la protéine C réactive) d'une telle inflammation ne sont pas retrouvés (1).

Néanmoins, une augmentation des taux de la tryptase, du TNF-alpha, de l'interleukine-6 (IL-6) a été constatée dans le liquide recueilli artificiellement par des blisters au niveau des extrémités de patients atteints de SDRC (5).

L'inflammation neurogénique est induite par les neuropeptides sécrétés par les fibres nociceptives C, en réponse à différents stimuli nociceptifs. Ces neuropeptides possèdent des propriétés vasoactives et immunologiques (6). Par ailleurs, la dépolarisation des afférences primaires induit une libération de neuropeptides au niveau de la corne dorsale de la moelle et peut induire une sensibilisation centrale. Les médiateurs principaux, dans cette inflammation neurogénique, sont la substance P et la calcitonin gene-related protein (CGRP) (1).

Leur augmentation systémique est d'ailleurs constatée dans le sérum de patients souffrant de SDRC (7).

La facilitation de l'inflammation serait due à une altération de l'inactivation des neuropeptides libérés lors du traumatisme initial (7,8). La contribution de l'inflammation dans la genèse du SDRC est corrélée cliniquement par le succès des traitements par corticoïdes per os et les traitements comprenant les agents immunomodulateurs comme l'infliximab (9) et la thalidomide (10).

Rôle du système immunitaire

L'implication du système immunitaire a été évoquée sur la base d'études de l'association entre le SDRC et le système HLA. Le SDRC est associé avec les allèles DQ1 et D15 ; l'allèle DR13 étant surreprésenté dans le SDRC avec dystonie (1).

Cette étiologie auto-immune a pris de l'importance suite à la découverte d'anticorps contre le système nerveux autonome périphérique (11), ainsi qu'à la constatation de l'augmentation de l'incidence des Ig G dirigées contre le *Campylobacter jejuni*

(12) et de l'augmentation de la prévalence de Parvovirus B19 IgG dans le sérum de patients atteints de SDRC (13). Ces agents infectieux sont connus pour induire des maladies autoimmunes. Cette étiologie auto-immune a d'ailleurs été confortée par l'effet thérapeutique des stéroïdes (14), des injections intraveineuses d'immunoglobulines (Ig IV) (15) et des anticorps anti-TNF (16), ainsi que par des blocs régionaux intraveineux avec les anticorps anti-TNF (9).

Enfin, une sensibilisation centrale peut être induite par une interaction entre le système nerveux et le système immunitaire, suite à l'activation des cellules gliales (17).

L'activation de la microglie est importante à la phase initiale de la douleur neuropathique, l'activation des astrocytes interviendrait dans le maintien de la douleur. L'activation des cellules gliales serait due, entre autres, à des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF-alpha). Une fois activés, les cellules microgliales et les astrocytes sécrètent un certain nombre de substances (l'oxyde nitrique (NO), cytokines pro-inflammatoires, acides aminés excitateurs, prostaglandines et ATP) qui vont exciter les neurones de la corne dorsale de la moelle et influencer la perception et le maintien de la douleur.

Hypoxie, présence de radicaux libres et stress oxydatif

L'étude sur un nouveau modèle animal de SDRC rend compte de la présence d'une hypoxie (18). Celle-ci conduit à la formation de radicaux libres qui vont stimuler les afférences nociceptives primaires. Elle peut rendre compte également de la vasoconstriction rencontrée non seulement dans le SDRC au stade froid en entraînant une dysfonction endothéliale par diminution du NO (19), mais également au stade aigu où, dans le modèle animal, l'ischémie peut provoquer un état inflammatoire persistant (18). Les lésions tissulaires, l'inflammation neurogénique et les lésions d'ischémie-reperfusion peuvent engendrer une production excessive de radicaux libres. Ceux-ci, en retour, accroissent la perméabilité vasculaire et la libération de substance P causant inflammation et aggravation des lésions tissulaires.

Le stress oxydatif est mis en évidence par la présence de malondialdéhyde, de LDH et d'antioxydants cellulaires à la fois au niveau de la salive et du sérum de patient atteint d'un SDRC de type 1 (20).

Les travaux cliniques thérapeutiques montrant l'efficacité des antioxydants tels que la vitamine C, le diméthylsulfoxyde et la n-acétylcystéine (21) dans le traitement du SDRC confortent cette hypothèse physiopathologique.

Références

1. Fontaine R, Teuwis S, Faymonville ME. Quoi de neuf dans le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) encore appelé algoneurodystrophie? Douleur analg 2010; 23:42-50.
2. Pélissier J, Viel E, Chauvineau V, Ricard C, Romain Met Hérisson C. Algodystrophie ou syndrome douloureux régional complexe de type I. EMC Kinésithérapie-Médecine physique-Réadaptation, 26-293-A-10, 2003.
3. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome is a disease of the central nervous system. Clin Auton Res 2002; 12:150-64.
4. Pham T, Lafforgue P. Reflex sympathetic dystrophy syndrome and neuromediators. Joint Bone Spine 2003; 70:12-7.
5. Huygen FJ, De Bruijn AG, De Bruin MT et al. Evidence for local inflammation in complex regional pain syndrome type 1. Mediators Inflamm 2002 ; 11:47-51.
6. Birklein F. Complex regional pain syndrome. J Neurol 2005; 252:131-8.
7. Birklein F, Schmelz M, Schifter S, Weber M. The important role of neuropeptides in complex regional pain syndrome. Neurology

- 2001; 57:2179-84.
8. Weber M, Birklein F, Neundörfer B, Schmelz M. Facilitated neurogenic inflammation in complex regional pain syndrome. *Pain* 2001; 91:251-7.
 9. Bernateck M, Rolke R, Birklein F et al. Successful intravenous regional block with low-dose tumor necrosis factor-alpha antibody infliximab for treatment of complex regional pain syndrome I. *Anesth Analg* 2007; 105:1148-51.
 10. Schwartzman RJ, Chevlen E, Bengtson K. Thalidomide has activity in treating complex regional pain syndrome. *Arch Intern Med* 2003; 163:1487-8.
 11. Blaes F, Schmitz K, Tschernatsch et al. Autoimmune etiology of complex regional pain syndrome (M. Sudeck). *Neurology* 2004 ; 63:1734-6.
 12. Goebel A, Vogel H, Caneris O et al. Immune response to campylobacter and serum antibodies in patients with complex regional pain syndrome. *J Neuroimmunol* 2005; 162:184-9.
 13. Gross O, Tschernatsch M, Braü ME et al. Increased seroprevalence of parvovirus B19 IgG in complex regional pain syndrome is not associated with antiendothelial autoimmunity. *Eur J Pain* 2007; 11:237-40.
 14. Christensen K, Jensen EM, Noer I. The reflex sympathetic dystrophy syndrome response to treatment with systemic corticosteroids. *Acta Chir Scand* 1982; 148:653-5.
 15. Goebel A, Stock M, Deacon R et al. Intravenous immunoglobulin response and evidence for pathogenic auto antibodies in a case of complex regional pain syndrome I. *Ann Neurol* 2005; 57:463-4.
 16. Huygen FJ, Niehof S, Zijlstra FJ. Successful treatment of CRPS I with anti-TNF. *J Pain Symptom Manag* 2004; 27:101-3.
 17. Watkins LR, Maier SF. Immune regulation of central nervous functions: from sickness responses to pathological pain. *J Intern Med* 2005; 257:139-55.
 18. Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennet GJ. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-type 1 (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat. *Pain* 2004; 112:94-105.
 19. Groeneweg JG, Huygen FJ, Heijmans-Antonissen C et al. Increased endothelin-1 and diminished nitric oxide levels in blister fluids of patients with intermediate cold type complex regional pain syndrome type I. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7:91.
 20. Eisenberg E, Shtahl S, Geller R et al. Serum and salivary oxidative analysis in complex regional pain syndrome. *Pain* 2008; 138:226-32.
 21. Perez RS, Zuurmond WW, Bezemer PD et al. The treatment of complex regional pain syndrome type I with free radical scavengers: a randomized controlled study. *Pain* 2003; 102:297-307.
 22. Janig W, Baron R. Complex regional pain syndrome: mystery explained? *The Lancet Neurology* 2003; 2:687-97.
 23. Essaddam H. Nouvelle approche dans l'étude de l'appareil locomoteur et conséquences thérapeutiques. *Tunis : CPU, 2007:323.*