

FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE ROUEN

THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'Etat

Par

Alice ROBERT

Née le 02 Août 1990

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

Evaluation des facteurs prédictifs de l'efficacité du
pamidronate dans le syndrome douloureux
régional complexe de type 1

Directeur de Thèse : Monsieur le Docteur Mathieu VERDET

Membres du Jury : Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

Monsieur le Professeur Christian MARCELLI

Madame le Docteur Sophie POUPLIN

ANNEE UNIVERSITAIRE 2018 - 2019

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

DOYEN : **Professeur Pierre FREGER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**
Professeur Benoit VEBER
Professeur Guillaume SAVOYE

I - MEDECINE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN Biochimie et biologie moléculaire

Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI communication	HCN	Informatique médicale et techniques de
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	HCH-CB	Cancérologie
Mr Fabien DOGUET	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean DOUCET gériatrie	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et
Mr Bernard DUBRAY	CB	Radiothérapie
Mr Frank DUJARDIN Traumatologique	HCN	Chirurgie orthopédique -
Mr Fabrice DUPARC traumatologique	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et
Mr Eric DURAND	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand DUREUIL chirurgicale	HCN	Anesthésiologie et réanimation

Mme Hélène ELTCHANINOFF	HCN	Cardiologie
Mr Manuel ETIENNE	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry FREBOURG	UFR	Génétique
Mr Pierre FREGER	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François GEHANNO	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel GERARDIN	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille GERARDIN	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume GOURCEROL	HCN	Physiologie
Mr Dominique GUERROT	HCN	Néphrologie
Mr Olivier GUILLIN	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Didier HANNEQUIN	HCN	Neurologie
Mr Claude HOUDAYER	HCN	Génétique
Mr Fabrice JARDIN	CB	Hématologie
Mr Luc-Marie JOLY	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal JOLY	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra LAMIA	Havre	Pneumologie
Mme Annie LAQUERRIERE	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent LAUDENBACH	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël LECHEVALLIER	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé LEFEBVRE	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry LEQUERRE	HB	Rhumatologie
Mme Anne-Marie LEROI	HCN	Physiologie
Mr Hervé LEVESQUE	HB	Médecine interne
Mme Agnès LIARD-ZMUDA	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves LITZLER	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand MACE	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique

M. David MALTETE	HCN	Neurologie
Mr Christophe MARGUET	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle MARIE	HB	Médecine interne
Mr Jean-Paul MARIE	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc MARPEAU	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane MARRET	HCN	Pédiatrie
Mme Véronique MERLE	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre MICHEL	HCN	Hépto-gastro-entérologie
M. Benoit MISSET (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation Médicale Mr Jean-François
MUIR (<i>surnombre</i>)	HB	Pneumologie
Mr Marc MURAINÉ	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe PEILLON	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian PFISTER	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe PLANTIER	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier PLISSONNIER	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan PREVOST	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe RICHARD (<i>détachement</i>)	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent RICHARD	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie RIVES	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace ROMAN (<i>disponibilité</i>)	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe SABOURIN	HCN	Anatomie - Pathologie
Mr Guillaume SAVOYE	HCN	Hépto-gastrologie
Mme Céline SAVOYE-COLLET	HCN	Imagerie médicale

Mme Pascale SCHNEIDER	HCN	Pédiatrie
Mr Michel SCOTTE	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne TAMION	HCN	Thérapeutique
Mr Luc THIBERVILLE	HCN	Pneumologie
Mr Christian THUILLEZ (<i>surnombre</i>)	HB	Pharmacologie
Mr Hervé TILLY	CB	Hématologie et transfusion
M. Gilles TOURNEL	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier TROST	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques TUECH	HCN	Chirurgie digestive
Mr Jean-Pierre VANNIER (<i>surnombre</i>)	HCN	Pédiatrie génétique
Mr Benoît VEBER chirurgicale	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mr Pierre VERA	CB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric VERIN	HB	Service Santé Réadaptation
Mr Eric VERSPYCK	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier VITTECOQ	HB	Rhumatologie
Mme Marie-Laure WELTER	HCN	Physiologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme Noëlle BARBIER-FREBOURG	HCN	Bactériologie – Virologie
Mme Carole BRASSE LAGNEL	HCN	Biochimie
Mme Valérie BRIDOUX HUYBRECHTS	HCN	Chirurgie Vasculaire

Mr Gérard BUCHONNET	HCN	Hématologie
Mme Mireille CASTANET	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie CHASTAN	HCN	Neurophysiologie
Mme Sophie CLAEYSSENS	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Moïse COEFFIER	HCN	Nutrition
Mr Serge JACQUOT	UFR	Immunologie
Mr Joël LADNER	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste LATOUCHE	UFR	Biologie cellulaire
Mr Thomas MOUREZ (<i>détachement</i>)	HCN	Virologie
Mr Gaël NICOLAS	HCN	Génétique
Mme Muriel QUILLARD	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia ROLLIN	HCN	Médecine du Travail
Mr Mathieu SALAUN	HCN	Pneumologie
Mme Pascale SAUGIER-VEBER	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire TOBENAS-DUJARDIN	HCN	Anatomie
Mr David WALLON	HCN	Neurologie
Mr Julien WILS	HCN	Pharmacologie

PROFESSEUR AGREGÉ OU CERTIFIÉ

Mr Thierry WABLE	UFR	Communication
Mme Mélanie AUVRAY-HAMEL	UFR	Anglais

II - PHARMACIE

PROFESSEURS

Mr Thierry BESSON	Chimie Thérapeutique
Mr Roland CAPRON (PU-PH)	Biophysique
Mr Jean COSTENTIN (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr François ESTOUR	Chimie Organique
Mr Loïc FAVENNEC (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre GOULLE (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mme Isabelle LEROUX - NICOLLET	Physiologie
Mme Christelle MONTEIL	Toxicologie
Mme Martine PESTEL-CARON (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi VARIN (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

MAITRES DE CONFERENCES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et Minérale
Mr Jérémy BELLIEN (MCU-PH)	Pharmacologie
Mr Frédéric BOUNOURE	Pharmacie Galénique

Mr Abdeslam CHAGRAOUI	Physiologie
Mme Camille CHARBONNIER (LE CLEZIO)	Statistiques
Mme Elizabeth CHOSSON	Botanique
Mme Marie Catherine CONCE-CHEMTOB et économie de la santé	Législation pharmaceutique
Mme Cécile CORBIERE	Biochimie
Mr Eric DITTMAR	Biophysique
Mme Nathalie DOURMAP	Pharmacologie
Mme Isabelle DUBUC	Pharmacologie
Mme Dominique DUTERTE- BOUCHER	Pharmacologie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Gilles GARGALA (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla EL GHARBI-HAMZA	Chimie analytique
Mme Marie-Laure GROULT	Botanique
Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Laetitia LE GOFF	Parasitologie – Immunologie
Mme Hong LU	Biologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
Mme Sabine MENAGER	Chimie organique
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

PROFESSEURS ASSOCIES

Mme Cécile **GUERARD-DETUNCQ**

Pharmacie officinale

Mr Jean-François **HOUIVET**

Pharmacie officinale

PROFESSEUR CERTIFIE

Mme Mathilde **GUERIN**

Anglais

ASSISTANT HOSPITALO-UNIVERSITAIRE

Mme Anaïs **SOARES**

Bactériologie

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE

Mme Sophie **MOHAMED**

Chimie Organique

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile BARBOT	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry BESSON	Chimie thérapeutique
Mr Roland CAPRON	Biophysique
Mme Marie-Catherine CONCE-CHEMTOB	Législation et économie de la santé
Mme Elisabeth CHOSSON	Botanique
Mme Isabelle DUBUS	Biochimie
Mr Abdelhakim ELOMRI	Pharmacognosie
Mr Loïc FAVENNEC	Parasitologie
Mr Michel GUERBET	Toxicologie
Mr François ESTOUR	Chimie organique
Mme Isabelle LEROUX-NICOLLET	Physiologie
Mme Martine PESTEL-CARON	Microbiologie
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mr Rémi VARIN	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie VAUGEOIS	Pharmacologie
Mr Philippe VERITE	Chimie analytique

III – MEDECINE GENERALE

PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Jean-Loup **HERMIL** (PU-MG)

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCE DES UNIVERSITES MEDECIN GENERALISTE

Mr Matthieu **SCHUERS** (MCU-MG)

UFR Médecine générale

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE

Mme Laëtitia **BOURDON**

UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel **LEFEBVRE**

UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth **MAUVIARD**

UFR Médecine générale

Mr Philippe **NGUYEN THANH**

UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse **THUEUX**

UFR Médecine générale

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES

Mr Pascal **BOULET**

UFR Médecine générale

Mr Emmanuel **HAZARD**

UFR Médecine Générale

Mme Marianne **LAINÉ**

UFR Médecine Générale

Mme Lucile **PELLERIN**

UFR Médecine générale

Mme Yveline **SEVRIN**

UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Serguei FETISSOV (med)	Physiologie (ADEN)
Mr Paul MULDER (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su RUAN (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil ADRIOUCH (med) (Unité Inserm 905)	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Gaëlle BOUGEARD-DENOYELLE (med) moléculaire (UMR 1079)	Biochimie et biologie
Mme Carine CLEREN (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain FRAINEAU (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline GAILDRAT (med) humaine (UMR 1079)	Génétique moléculaire
Mr Nicolas GUEROUT (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel LETELLIER (med)	Physiologie
Mme Christine RONDANINO (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Antoine OUVRARD-PASCAUD (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric PASQUET	Sciences du langage, orthophonie

Mr Youssan Var **TAN**

Immunologie

Mme Isabelle **TOURNIER** (med)

Biochimie (UMR 1079)

CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique **DELAFONTAINE**

HCN - Hôpital Charles Nicolle

HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME

*CB - Centre Henri Becquerel
Rouvray*

CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation SJ – Saint
Julien Rouen*

Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Pour des raisons d'urgence environnementale cette thèse est imprimée en recto verso sur du papier recyclé.

Office for Climate Education. Rapport Spécial du GIEC « Réchauffement à 1,5°C ». [Avril 2019]. Disponible sur http://www.oce.global/sites/default/files/2019-04/1.5degree_FR_final_LR.pdf

REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier
Mon directeur de thèse,

Monsieur le Docteur Mathieu VERDET

Praticien Hospitalier

Rhumatologue

CHU Rouen et CHI Elbeuf.

Pour m'avoir permis d'avoir la chance de travailler avec toi. Merci pour la confiance que tu m'as accordée. Merci la patience et le soutien que tu m'as apporté durant cette période de thèse mais aussi tout au long de mon internat.

Je tiens à remercier
Le membre du jury,

Monsieur le Professeur Christian MARCELLI

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Rhumatologue

CHU de Caen

Vous me faites l'honneur de juger ce travail.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

Je tiens à remercier,
Le membre du jury,

Monsieur le Professeur Thierry LEQUERRE

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier

Rhumatologue

CHU de Rouen

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.

Merci pour votre enseignement et votre encadrement tout au long de mon internat.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

Je tiens à remercier,
Le membre du jury,

Madame le Docteur Sophie POUPLIN

Praticien Hospitalier

Rhumatologue

CHU de Rouen

Merci de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse.
Merci pour ton enseignement bienveillant prodigué au cours de mon cursus.
Ce fut un réel bonheur de passer ces quatre années d'internat à tes côtés.

Je tiens à remercier,
Mon président du jury,

Monsieur le Professeur Olivier VITTECOQ

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier
Rhumatologue
CHU de Rouen

Merci pour votre bienveillance tout au long de mon internat, pour votre disponibilité et vos remarques avisées. Ce fut un réel bonheur d'apprendre ma spécialité à vos côtés.

Vous trouverez ici l'expression de mes sincères et respectueux remerciements.

Mes remerciements

Mathieu, je te remercie du fond du cœur de m'avoir accompagnée, aidée, épaulée, rassurée, encouragée tout au long de cette période de thèse. J'appréhendais beaucoup la réalisation de ce travail mais grâce à toi je m'en souviendrais avec plaisir. J'ai de la chance de t'avoir dans mon entourage : merci pour ton humour, ton intelligence, ta gentillesse, ta bienveillance et tes idées engagées.

Je veux remercier toutes les personnes qui se sont impliquées dans cette thèse (sans qui elle n'aurait pu être réalisée): les médecins et internes pour avoir pris le temps de remplir mes cahiers de thèses (je sais que cela en a demandé), merci aux secrétaires et infirmières et particulièrement Julie pour le temps passé à m'aider.

Merci à tous les rhumatologues ayant été présents durant ces quatre années, merci pour votre enseignement : Macha (c'est un plaisir de devenir ta future voisine), Karine (merci pour ta confiance), Maud (merci de ton enseignement et de ta gentillesse), Fernando, Thibaut, Léocadie, Gilles, Dr Bennet, Dr Benizeau, Dr Humez, Dr Patoz.

Merci à Anne-Joelle et Clarisse pour votre soutien ces derniers mois, c'est un réel plaisir de travailler à vos côtés, merci de votre accueil.

Merci à l'équipe de médecine interne d'Evreux pour ce semestre passé à vos côtés et pour tous ces bons moments passés avec vous. Je suis ravie de continuer de travailler à vos côtés.

Merci à l'équipe de médecine du sport (Mehdi, Jérémy, Dodo, Lolo, Maylle, Victor, Cécile) pour ce semestre, c'était un réel plaisir.

Merci à toutes les infirmières, aides-soignantes, ASH, secrétaires qui m'ont entourée pendant cet internat et particulièrement Alex, Aurore et toutes l'équipe d'Evreux mais aussi Fanny, Marine, Christine et tant d'autres.

Merci à mes co-internes et bien plus: merci Caro pour toutes ces soirées passées à nos côtés, merci d'être une si bonne copine (vivement les week ends à Paris), merci Alex pour ton écoute, pour avoir été une si bonne co interne à mes débuts suivie d'une super chef, mais aussi pour être bien plus, merci Nico pour ces années d'internat en tant qu'interne mais aussi pour être devenu un ami, merci Pascal pour ces verres et soirées top chefs qui vont bien me manquer. Merci à Arianne, Francois, Laetitia, Camille M, Sandra, Camille D avec qui j'ai travaillé avec plaisir. Merci à Margaux, j'ai adoré passer un semestre avec toi, tu es déjà une grande rhumatologue. Merci à Tib, Baptiste et Jeannette pour la bonne humeur que vous prodiguez. Merci à Alice, Tiffany, Pauline, Nans, Aline et Pierre. Merci à Alex P pour tous ces bons moments passés pendant ces deux semestres à tes côtés.

Merci à Marie, FX et Agathe pour m'avoir épaulée à mes débuts. C'est toujours un plaisir de vous voir.

Merci à Carlito et Camille, vous avez été de super cointernes, et bien plus. C'était un plaisir d'avoir vécu cet internat avec vous, et je suis ravie que cela se prolonge encore un peu.

Je voudrais remercier tout particulièrement mes 2 copines, amies, alliées, co-internes, confidentes d'être ce que vous êtes, vous avez embelli ces dix dernières années.

Merci Marinette, pour ta joie de vivre, pour ta gentillesse et bienveillance, ton humour, pour ton écoute, pour toutes ces petites phrases cultes qui me permettent d'accepter les miennes, merci pour ton organisation infallible (sur laquelle je me suis souvent reposée), merci de savoir m'apaiser lors de mes pics de stress pré présentation. Tu es une personne en or, j'ai de la chance de t'avoir comme amie.

Merci à ma Juju, pour toutes ces soirées à papoter et à aborder des sujets que je ne pourrais aborder avec personne d'autre, merci de comprendre toi aussi que le silence du réveil se respecte. Pour avoir été une super co interne et avoir participé à mes joies du début d'internat. Mais surtout, merci d'être une amie hors norme qui je le sais sera toujours présente.

Merci à Raph et Mona, pour les barbecues hebdomadaires du dimanche soir (qui ont réussi à me faire apprécier cette soirée), pour nos soirées passées ensemble au 106, pour votre écoute et votre gentillesse. Merci de votre amitié.

Merci à tous les copains parisiens (Asma, Lulu, Aurore, Romain, les Doudous, Caro, Titi, Nonal, Doud) de m'avoir si bien accueillie. Merci pour tous ces super weekends à Paris (qui m'ont « presque » fait évoquer l'idée d'aller vivre à Paris). Merci à tous pour votre gentillesse.

Merci à ma Pene, pour toutes ces années passées ensemble. Pour toutes ces anecdotes dont je ne me lasse jamais. Merci de vouloir continuer à jouer à la courte paille avec moi. Merci d'être là pendant les périodes difficiles. J'ai de la chance d'être ton amie, tu es une personne hors du commun. J'attends avec hâte votre retour sur Rouen.

Merci à Alicou et Anna, pour avoir rendu ces années d'externat inoubliables. Vous êtes des amies précieuses, j'ai de la chance de vous avoir.

Merci à Caro, Albane, Jo, Emilie, Margaux pour votre amitié. Merci à Julia et Come pour ces années d'externat dans notre maison du bonheur qui resteront marquées dans ma mémoire.

Merci à Claire, Xavier, Didier, Paul, Quentin, Alexis, Audrey et Mathieu de m'avoir si bien accueillie.

Un immense merci à ma famille : merci à mes frères que j'aime si fort, j'ai de la chance de vous avoir. Merci à mes parents, pour tout ce que vous m'apportez depuis des années, pour votre compréhension, pour vos encouragements, pour votre amour, c'est grâce à vous que je suis là. Merci à Caro et Ali d'être des belles sœurs extraordinaires. Merci à ma petite nièce Iris d'être arrivée dans notre famille.

Je voudrais finir mes remerciements par toi Julien, pour avoir permis que mon internat soit une aussi belle période, pour égayer ma vie au quotidien, pour vouloir sauver le monde et m'ouvrir les yeux, pour respecter ma bulle et me lire aussi bien, pour toutes les petites attentions que tu me prodigues, pour me féliciter d'être courageuse et me donner confiance en moi, pour me faire si bien rire. Merci de construire tous ces beaux projets avec moi. Merci tout simplement de me rendre heureuse.

SOMMAIRE

I.	<u>INTRODUCTION</u>	28
II.	<u>SDRC I : CONCEPTS ET ETUDE CLINIQUE</u>	28
	A. <u>SDRC I : définition</u>	28
	B. <u>Critères de classification</u>	29
	1. Critères de Doury.....	29
	2. Critères de Kozin <i>et al</i>	30
	3. Critères IASP.....	30
	4. Critères de Budapest.....	31
	C. <u>Epidémiologie</u>	32
	1. Incidence et prévalence.....	32
	2. Sexe ratio.....	33
	3. Caractéristiques cliniques.....	33
	4. Âge de début.....	33
	D. <u>Physiopathologie</u>	33
	1. Inflammation neurogène.....	34
	2. Dysfonctionnement autonome.....	35
	3. Anomalie de la microvascularisation profonde.....	36
	4. Sensibilisation centrale et réorganisation corticale.....	37
	5. Hypothèse d'une neuropathie des petites fibres.....	37
	6. Prédisposition génétique.....	37
	7. Facteurs psychologiques.....	38
	8. Remodelage osseux.....	38
	9. Rôle des cellules dendritiques.....	39
	E. <u>Etiologie</u>	40
	F. <u>Clinique</u>	41
	1. Symptômes et signes cliniques.....	41
	2. Stades.....	42
	3. Diagnostic différentiel.....	42
	G. <u>Imagerie</u>	43
	1. Radiographie standard.....	43
	2. Tomodensitométrie.....	44
	3. Imagerie par résonance magnétique.....	44
	4. Scintigraphie osseuse.....	46

III.	<u>PRISE EN CHARGE DU SDRC I</u>	48
	A. <u>Principes généraux</u>	48
	B. <u>Prise en charge thérapeutique : Recommandations</u>	49
	C. <u>Bisphosphonates</u>	50
	1. Mode d'action.....	51
	2. Preuve de concept dans le SDRC I.....	53
	3. Efficacité des bisphosphonates.....	53
	4. Effets indésirables des bisphosphonates.....	55
	D. <u>Autres traitements pharmacologiques</u>	56
	1. Traitements antalgiques, antiépileptiques et antidépresseurs.....	56
	2. Vitamine C.....	56
	3. Kétamine.....	57
	4. Capsaïcine.....	57
	5. Calcitonine.....	57
	6. Traitements invasifs.....	58
	E. <u>Prise en charge rééducative</u>	58
	F. <u>Prise en charge psychologique</u>	60
	G. <u>Recommandations de la société française de rhumatologie (congrès SFR 2017)</u>	61
IV.	<u>OBJECTIFS DE L'ETUDE</u>	65
V.	<u>PATIENTS ET METHODES</u>	65
	A. <u>Méthode de recueil</u>	65
	B. <u>Critères d'évaluations</u>	66
	C. <u>Population étudiée</u>	66
	1. Critères d'inclusion.....	66
	2. Critères de non-inclusion.....	66
	3. Modalités de recrutement.....	66
	D. <u>Déroulement de la recherche</u>	67
	1. Calendrier de la recherche.....	67
	2. Description du suivi.....	67
	3. Recueil des données.....	68
	E. <u>Statistiques</u>	69

VI.	<u>RESULTATS</u>	69
	A. <u>Patients sélectionnés</u>	69
	B. <u>Evolution des groupes entre M0 et M8</u>	75
	1. Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus.....	75
	2. Comparaison entre M0 et M1 des caractéristiques des 55 patients inclus.....	76
	3. Comparaison entre M0 et M2 des caractéristiques des 55 patients inclus.....	77
	4. Comparaison entre M0 et M5 des caractéristiques des 55 patients inclus.....	78
	C. <u>Comparaison des patients selon leur amélioration de l'EVA douleur</u>	
	1. Comparaison des patients à l'inclusion (M0) selon leur amélioration de l'EVA douleur.....	80
	2. Comparaison des patients à un mois (M1) selon leur amélioration de l'EVA douleur.....	85
	3. Comparaison des patients à deux mois (M2) selon leur amélioration de l'EVA douleur.....	87
	4. Comparaison des patients à cinq mois (M5) selon leur amélioration de l'EVA douleur.....	89
	5. Comparaison des patients à huit mois (M8) selon leur amélioration de l'EVA douleur.....	91
	D. <u>Comparaison des patients selon leur amélioration du CRPS severity score (CSS)</u>	93
	1. Comparaison des patients à l'inclusion (M0) selon leur amélioration du CSS.....	93
	2. Comparaison des patients à huit mois (M8) selon leur amélioration du CSS.....	98
	E. <u>Effets indésirables</u>	100
VII.	<u>DISCUSSION</u>	101
VIII.	<u>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</u>	113
	<u>TABLE DES ILLUSTRATIONS</u>	114
	<u>TABLE DES TABLEAUX</u>	115
	<u>ANNEXES</u>	117
	<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	125
	<u>LEXIQUE</u>	132
	<u>RESUME</u>	133

I. INTRODUCTION

Le syndrome douloureux régional complexe de type I (SDRC I) est une pathologie chronique touchant un segment de membre. Cette pathologie entraîne une douleur associée à une raideur articulaire avec des troubles vasomoteurs et trophiques. Son diagnostic est complexe et est associé à un grand nombre de présentation clinique sans critères diagnostiques spécifiques. La physiopathologie de cette atteinte n'est pas encore connue à l'heure actuelle mais de nombreuses hypothèses existent.

Aucun traitement curatif du SDRC I n'est actuellement défini ce qui complique la prise en charge de ces patients. L'objectif premier de celle-ci est de lutter contre la douleur, la raideur et les anomalies vasomotrices. Les bisphosphonates sont recommandés par l'IASP (International Association for the Study of Pain) dans le SDRC I mais sans autorisation de mise sur le marché (AMM). Peu d'études ont été réalisées sur l'emploi des bisphosphonates dans cette indication. Il est indispensable d'associer à la prise en charge pharmacologique, une prise en charge rééducative progressive du membre atteint (1,2).

II. SDRC I : CONCEPTS ET ETUDE CLINIQUE

A. Le SDRC I : définition

Le syndrome douloureux régional complexe de type I, anciennement dénommé algodystrophie, est un diagnostic complexe comportant une présentation clinique variée associant des symptômes moteurs, sensoriels et dysautonomiques touchant un segment de membre.

Le principal diagnostic différentiel est la causalgie de Weir-Mitchell également appelé syndrome douloureux régional complexe de type II présentant une symptomatologie proche du SDRC I mais dont la cause est une lésion identifiable d'un tronc nerveux.

B. Critères de classification

Différents critères de classification ont été proposés pour le diagnostic de SDRC I (3).

1. Critères de Doury

Doury en 1988 est un des premiers à avoir proposé des critères cliniques, paracliniques et thérapeutiques du SDRC I. Ces critères ne permettaient pas de différencier les patients ayant un SDRC I de ceux ayant une autre cause de symptomatologie douloureuse type fracture de fatigue non compliquée de SDRC I (4).

<u>Critères de Doury</u>
<u>Groupe A :</u> Douleur (horaire inflammatoire, mécanique ou mixte) Hyperesthésie cutanée Troubles vasomoteurs (hyperthermie ou hypothermie locale ou locorégionale) Changement de couleur de peau (rougeur, cyanose, pâleur) Sudation Œdème Contractures tendineuses ou aponévrotiques
<u>Groupe B :</u> Déméralisation osseuse Hyperfixation ou hypofixation à la scintigraphie osseuse
<u>Groupe C :</u> Absence de syndrome inflammatoire
<u>Groupe D :</u> Liquide articulaire mécanique Histologie synoviale pauvre en infiltrat cellulaire Histologie osseuse : normale / raréfaction trabéculaire/ hyperostéoclastose/ hyperostéoblastose
<u>Groupe E :</u> Efficacité de la calcitonine ou de la guanéthidine
<u>Diagnostic :</u> - <i>Certain</i> : ≥ 1 critère présent dans chacun des trois groupes A, B, C - <i>Probable</i> : ≥ 1 critères présent dans chacun des trois groupes B, C, D ou deux critères présents du groupe A et au moins un du groupe C et D ou deux critères présents du groupe A et un du groupe E - <i>Possible</i> : présence de l'un des critères des groupes A et B, ou A et C, ou A et E, ou B et C

Tableau 1 : Critères de Doury (4)

2. Critères de Kozin *et al.*

Les critères de Kozin *et al.* permettaient de classer en quatre groupes (défini, probable, possible et douteux) les patients selon l'existence ou non d'une douleur, d'une sensibilité, de troubles vasomoteurs et d'un gonflement localisé au niveau de l'extrémité distale du membre atteint. Cette définition excluait les atteintes proximales du SDRC I (5).

<u>Critères de Kozin <i>et al.</i></u>
<u>SDRC défini</u> Douleur et sensibilité de l'extrémité distale du membre atteint Troubles vasomoteurs: signes et/ou symptômes Gonflement au niveau de l'extrémité du membre (prédominance péri articulaire) Modification de l'état cutané fréquemment associée
<u>SDRC probable</u> Douleur et sensibilité ET troubles vasomoteurs OU gonflement Modification de l'état cutané fréquemment associée
<u>SDRC possible</u> Troubles vasomoteurs ET/OU gonflement Absence de douleur, mais +/- sensibilité légère à modérée Modification de l'état cutané pouvant être présent
<u>SDRC douteux</u> Douleur et sensibilité inexplicables au niveau d'un membre

Tableau 2 : Critères de Kozin (5)

3. Critères IASP

L'International Association for the Study of Pain (IASP) a publié les premiers critères diagnostiques reconnus concernant le SDRC I se basant sur un consensus d'expert en 1994. Ces critères ne sont basés que sur l'existence de signes ou de symptômes autodéclarés (tableau 3), ils sont très sensibles (Sensibilité= 98%) mais peu spécifiques (Spécificité = 36%) (6) et peuvent aboutir à une surestimation des diagnostics de SDRC I (état douloureux neuropathique non lié au SDRC I), pouvant conduire à la mise en place de traitements inappropriés ou non nécessaire. Cette faible spécificité est expliquée par le fait que les symptômes et les signes cliniques soient combinés en un seul critère (6,7).

<u>Critères diagnostiques de l'IASP</u>
Présence d'un événement nociceptif initial ou d'une cause d'immobilisation
Douleur continue, allodynie ou hyperalgésie avec une douleur disproportionnée par rapport à l'événement déclencheur
Présence, à un moment ou un autre, d'œdème, de variation du flot sanguin ou d'une activité sudomotrice anormale dans la région douloureuse
Diagnostic infirmé par l'existence de conditions qui pourraient expliquer autrement l'intensité de la douleur et l'importance de la perte fonctionnelle

Tableau 3 : critères diagnostiques IASP (8)

4. Critères de Budapest (8)

Une nouvelle définition des critères diagnostiques du SDRC I a été proposée par Bruhl *et al.* en 1999 (6) et revue ultérieurement par un groupe d'experts réunis à Budapest (9) (Tableau 4). Cette définition englobe des symptômes associés à des signes d'examen clinique appartenant à quatre catégories (troubles somatosensoriels, vasomoteurs, sudomoteurs et moteurs). Le diagnostic clinique est posé si les trois critères suivants sont positifs :

- douleur continue disproportionnée par rapport à l'événement initial ;
- au minimum un symptôme présent dans trois des quatre catégories énumérées dans le tableau 4 ;
- au minimum un signe d'examen clinique dans deux des quatre catégories énumérées dans le tableau 4.

Les critères diagnostiques de Budapest sont plus restrictifs que les critères de l'IASP, avec une sensibilité similaire (Sensibilité = 98%) mais une amélioration de la spécificité (Spécificité = 68%) (7) diminuant le nombre de faux positifs.

<i>Critères de Budapest (selon Bruehl et al. et Harden et al.)</i>
1) Douleur continue disproportionnée par rapport à l'événement initial
2) Au minimum un symptôme présent dans chacune des 4 catégories énumérées ci-dessous; ou un symptôme présent dans 3 des 4 catégories : <ul style="list-style-type: none"> - Somatosensorielle : hypersensibilité - Vasomotrice : température asymétrique, changement de couleur de peau ou couleur de peau asymétrique - Sudomotrice/œdème : sudation asymétrique, œdème - Motrice/trophique : raideur articulaire, dystonie, tremblement, manque de force, changement de la pilosité ou des ongles
3) Au minimum un signe d'examen clinique dans deux de ces catégories: <ul style="list-style-type: none"> - Somatosensorielle : allodynie, hyperalgésie - Vasomotrice : température asymétrique, changement de couleur de peau ou couleur de peau asymétrique - Sudomotrice/œdème : sudation asymétrique, œdème - Motrice/trophique : diminution de la mobilité articulaire, dystonie, <i>tremor</i>, faiblesse, changements trophiques de la pilosité ou des ongles
4) Aucun autre diagnostic ne rend mieux compte des signes et des symptômes

Tableau 4 : Critères de Budapest (8)

C. Epidémiologie

1. Incidence et prévalence

Les données épidémiologiques concernant le SDRC I sont rares avec peu d'études réalisées. La première étude épidémiologique a été entreprise par Sandroni *et al.* en 2003 retrouvant une incidence de 5.4 pour 100 000 personnes-année et une prévalence de 20.5 pour 100 000 personnes-année (10). Entre 1996 et 2005, l'équipe de M. de Mos mène une étude rétrospective concernant l'incidence du SDRC I au Pays-Bas sur 600 000 patients, retrouvant une incidence 4.2 fois supérieure à celle de l'étude de Sandroni *et al.* (26,2 pour 100 000 personnes-années) (11).

2. Le sex-ratio

Les femmes étaient plus fréquemment atteintes que les hommes avec un sex-ratio de 4/1 dans l'étude de Sandroni *et al.* (10) et de 3/1 dans l'étude de M de Mos *et al.* (11).

L'incidence par sexe variait entre 8.5 et 40.4 pour 100 000 personnes-année chez les femmes et entre 2.16 et 11.9 pour 100 000 personnes-année chez les hommes (10,11).

La prévalence était de 35,33 pour 100 000 personnes-année chez les femmes contre 5,06 pour 100 000 personnes-année chez les hommes (10).

3. Caractéristiques cliniques

L'atteinte du membre supérieur est plus fréquente que celle du membre inférieur, sans prédominance latérale (10–12). Dans la grande majorité des cas, un seul site est atteint (10,11). L'antécédent de fracture est le facteur déclenchant le plus souvent retrouvé (10,11). La durée moyenne d'évolution est très variable dans la littérature, allant de 29 jours dans l'étude de Varena *et al.* (13) à 22 mois dans l'étude de Robinson *et al.*(14). Mais la durée la plus fréquemment observée est d'environ 7 mois (10,15,16).

4. L'âge de début (10,11)

La survenue d'un SDRC est possible à tout âge mais l'âge moyen de survenu est de 50 +/- 3 ans chez l'homme et la femme.

D. Physiopathologie (17,18)

Les connaissances concernant la physiopathologie du SDRC I ont considérablement progressé sur la dernière décennie mais restent à préciser. Il est de plus en plus admis que de multiples mécanismes sont impliqués. Il semblerait que la sensibilisation périphérique et centrale, l'inflammation neurogène, l'altération de la fonction sympathique et catécholaminergique, la représentation somatosensorielle centrale, les facteurs génétiques et les interactions psychophysiologiques participeraient au développement du SDRC I. Ces différents mécanismes peuvent différer d'un patient à un autre ou chez un même patient selon la phase du SDRC I.

1. Inflammation neurogène (17,19)

Au cours du SDRC I, il existe des signes d'inflammations cliniques (douleur, gonflement, érythème, hyperthermie) sans signes d'inflammation biologique ni histologique, ce qui suggère une origine neurogène à cette inflammation.

Cette origine neurogène est expliquée par l'existence de différentes classes de fibres C permettant à la fois une fonction afférente dans la médiation de la douleur et de la démangeaison mais aussi une fonction efférente. Les fibres C (C-MiHi), ont des chémorécepteurs qui libèrent des neuropeptides par le biais du réflexe axonal. Ces récepteurs sont stimulés pas des médiateurs de l'inflammation et induisent une sensibilisation centrale avec développement d'une hyperalgésie secondaire (19).

L'activation des nocicepteurs périphériques va entraîner la conduction, via le réflexe axonal, des potentiels d'actions de la périphérie vers la corne postérieure de la moelle, libérant des neuropeptides, principalement la substance P et le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP).

La substance P provoque une extravasation de protéines plasmatiques créant l'œdème ainsi qu'une dégranulation des mastocytes avec libération de médiateurs (histamine). Un taux de CGRP élevé induit une vasodilatation entraînant une hyperthermie et un érythème et est responsable d'une hyperhidrose.

Les médiateurs libérés par la substance P vont sensibiliser les nocicepteurs périphériques et entretenir le phénomène douloureux.

Il semblerait que les patients atteints de SDRC I aient un nombre plus important de récepteurs de la substance P, ce qui favoriserait son activation et prédisposerait au développement du SDRC I (19).

La libération de cytokines inflammatoires induite par un traumatisme pourrait être, elle aussi, impliquée dans ce phénomène d'inflammation neurogène (17). Celles-ci (interleukines et facteurs de nécrose tumorale (TNF α)), jouent un rôle dans la hausse de production et de libération de neuropeptides via les fibres C entraînant une inflammation supplémentaire et majorant la sensibilisation nociceptive. Il a été mis en évidence une augmentation des concentrations sanguines de cytokines proinflammatoires IL-2 et une diminution des concentrations sanguines de cytokines anti-inflammatoires IL-4 et IL-10 chez les patients atteints de SDRC I.

2. Dysfonctionnement autonome (17,19,20)

L'existence d'un œdème, d'une hyperhidrose, d'une modification de température ou de couleur sont des signes cliniques témoignant de l'existence d'un dysfonctionnement autonome.

En phase précoce du SDRC I, le membre atteint est dans la majorité des cas, érythémateux, chaud et gonflé. Cette présentation clinique est expliquée par une inhibition fonctionnelle des neurones vasoconstricteurs sympathiques associé à un phénomène de vasodilatation secondaire (19). Des tests de provocation sympathique (hyperventilation, refroidissement corps entier, stress mental) ont été réalisés au cours d'une étude (21) sur des patients atteints de SDRC I en phase précoce, démontrant une altération des réflexes vasoconstricteurs sur le membre atteint, suggérant ainsi une diminution de la fonction sympathique au cours de cette phase.

Cette altération de la fonction sympathique conduit à une augmentation compensatrice des α -adrénorecepteur responsable d'une vasoconstriction secondaire correspondant à la phase « froide » du SDRC I.

En plus de cette vasoconstriction secondaire au dérèglement de la fonction sympathique, il s'ajouterait une dysfonction endothéliale contribuant à la diminution du flux sanguin. Cette dysfonction endothéliale serait secondaire à la formation de radicaux libres liée à l'agression tissulaire, inflammation neurogène et phénomène d'ischémie-reperfusion entraînant une perte de capacité à libérer de l'oxyde nitrique responsable d'une vasoconstriction secondaire.

Une diminution de la douleur est observée chez les patients atteints de SDRC I après réalisation d'un blocage sympathique (22). Ce phénomène est un argument fort en faveur d'un rôle du système nerveux sympathique dans le développement et le maintien de la douleur au cours de cette pathologie.

L'ischémie tissulaire du membre atteint, secondaire à la vasoconstriction de la phase « froide » pourrait participer à la douleur via l'acidose qu'elle entraîne au niveau du membre atteint.

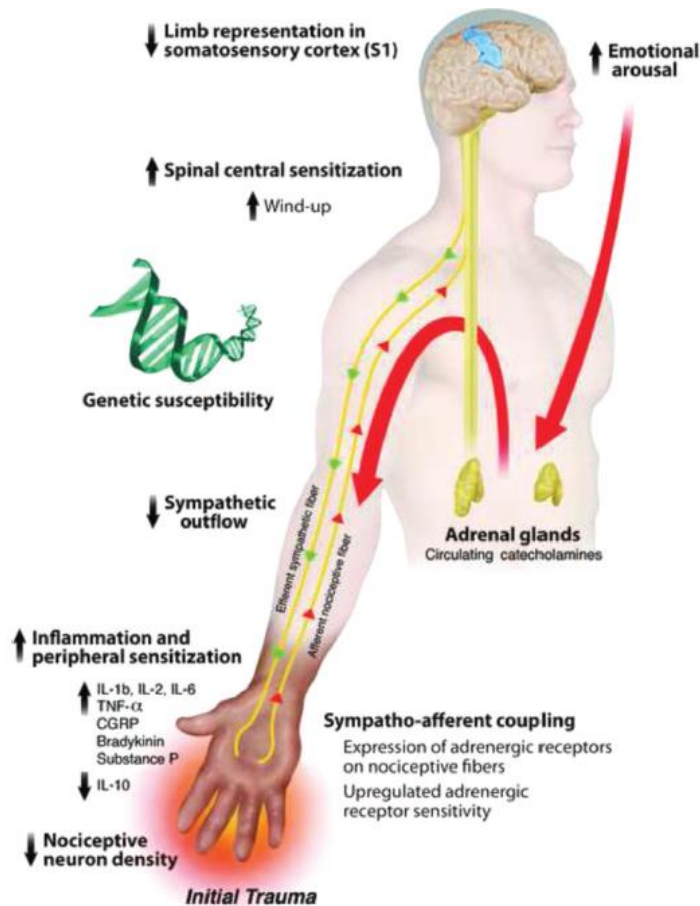


Figure 1 : Mécanismes interactifs entrant en jeu dans la physiopathologie du SDRC I d'après Bruehl *et al.* (18)

3. Anomalie de la microvascularisation profonde

Ces dernières années un modèle expérimental a été mis au point chez le rat avec des caractéristiques proches du SDRC I (23). Ce modèle consistait à appliquer un garrot durant 3 heures au niveau de la patte d'un rat, entraînant dans un premier temps une ischémie de la patte puis à l'ablation du garrot, une phase d'hyperhémie transitoire. Celle-ci était suivie dans les quatre semaines d'apparition de manifestations douloureuses (léchage de la patte par le rat, utilisation préférentielle des autres pattes) ainsi que des troubles trophiques chez 70 % des animaux.

Ce modèle d'ischémie-reperfusion propose une nouvelle hypothèse concernant le rôle de la microvascularisation dans le SRDC I (17). Le traumatisme initial (fracture, entorse ...) fréquemment retrouvé dans le SDRC I provoquerait une atteinte des tissus profond induisant une réaction inflammatoire avec œdème. Cet œdème pourrait provoquer un

syndrome de loge et être responsable de façon transitoire d'une ischémie des tissus profonds entraînant une acidose locale. Celle-ci provoquerait l'activation de deux types de nocicepteurs (TRPV1 et ASIC) responsable d'un des potentiels mécanismes de la douleur rencontré au cours du SDRC I (24).

4. Sensibilisation centrale et réorganisation corticale

Si la participation du système nerveux périphérique est certaine, la participation du système nerveux central (SNC) semble également indiscutable. Plusieurs études (17,18) suggèrent que le SNC faciliterait l'intégration des informations nociceptives et pourrait prédisposer au développement du SDRC I.

Il semblerait que la survenue d'une douleur dans ce contexte de sensibilisation centrale entraîne une réorganisation corticale inadaptée avec excitabilité des neurones de la corne postérieure contribuant à son tour au maintien ou à la chronicisation de la douleur. En cas de réorganisation corticale, représentation du corps peut être altérée avec des phénomènes de discordance sensitivo-motrice pouvant être responsable d'une exacerbation et d'un entretien de la douleur. Cette représentation altérée du corps peut favoriser la survenue d'un phénomène de négligence (« membre étranger ») afin d'éviter les stimulations.

5. Hypothèse d'une neuropathie des petites fibres

La réalisation de biopsies cutanées chez des patients atteints d'un SDRC I sévère (25,26) a révélé l'existence d'anomalie neuropathique tel que la présence d'axones anormaux ou une dégénérescence des axones de petit diamètre suggérant l'existence d'une neuropathie à petites fibres chez les patients atteints de SDRC I.

6. Prédisposition génétique

Aucune association significative entre facteur génétique et susceptibilité de développer un SDRC I n'a été démontrée mais des cas familiaux ont été rapporté (27). Le gène HLA-DQ1 est plus fréquemment retrouvé chez les patients atteints de SDRC I. (28). Des facteurs génétiques prédisposant à des réponses différentes face à des mécanismes inflammatoires ont été rapportés dans la littérature. Par exemple, la présence du groupe HLA DR 13 est significativement associée à la survenue de troubles trophiques ou encore la

présence de l'allèle TNF 2, entrant en jeu dans la production de TNF α , est plus fréquente chez les patients souffrant de SDRC I (29).

7. Facteurs psychologiques

Etant donné que la gravité et la durée des signes cliniques et des symptômes du SDRC I sont disproportionnées par rapport à l'événement déclenchant, ou qu'un tel événement est même absent, il a pu être proposé que le SDRC I soit d'origine hystérique ou psychogène ou que des facteurs psychologiques contribuent à son développement. Les résultats concernant le lien entre l'état psychologique du patient et la survenue d'un SDRC I sont divergents dans la littérature. Une revue de la littérature réalisée en 2009 (30) comprenant 31 études, ne montrent pas de lien significatif entre anxiété, syndrome dépressif et survenue d'un SDRC I contrairement à étude prospective plus récente réalisée sur 50 patients (31), qui observe un risque augmenté de développer un SDRC I dans les suites d'une fractures distale du radius chez les patients ayant une personnalité anxieuse.

Si la plupart des études réalisées ne démontrent pas de lien significatif entre syndrome dépressif, anxiété et SDRC I, il semblerait que ces facteurs puissent agir sur les différents mécanismes physiopathologiques du SDRC I. Un stress, par exemple, favorise la sécrétion de catécholamines pouvant majorer les symptômes du SDRC I, ou encore un état de stress permanent entraînerait une augmentation de sécrétion des cytokines pro inflammatoires. Ces différents phénomènes pourraient participer à l'apparition et au maintien du SDRC I (32).

8. Remodelage osseux

La microstructure osseuse est altérée au niveau du membre atteint chez les patients souffrant de SDRC I (33). Cette altération de la microstructure osseuse serait secondaire aux troubles circulatoires responsables d'une hypoxie tissulaire et d'une acidose locale provoquant une dissolution chimique des cristaux d'hydroxyapatite suivi par une phase de remodelage osseux intense avec hyperactivation des ostéoclastes et des ostéoblastes formant un tissu osseux irrégulier avec raréfaction et hypertrophie des trabécules osseux prédominant dans les régions sous chondrales et sous corticales (34,35).

9. Rôles des cellules dendritiques

Des hypothèses récentes ont été proposées sur le rôle des cellules dendritiques dans la physiopathologie du SDRC I (36).

Le facteur déclenchant du SDRC I (fracture, traumatisme sans fracture, chirurgie ...) va entraîner une lésion tissulaire se traduisant sur le plan moléculaire par un relargage de produits moléculaires appelé DAMP. Ce phénomène va activer les cellules dendritiques.

Cette activation serait à l'origine d'un dysfonctionnement autonome (périphérique et central), d'une réponse dysimmunitaire et participerait au processus de douleur.

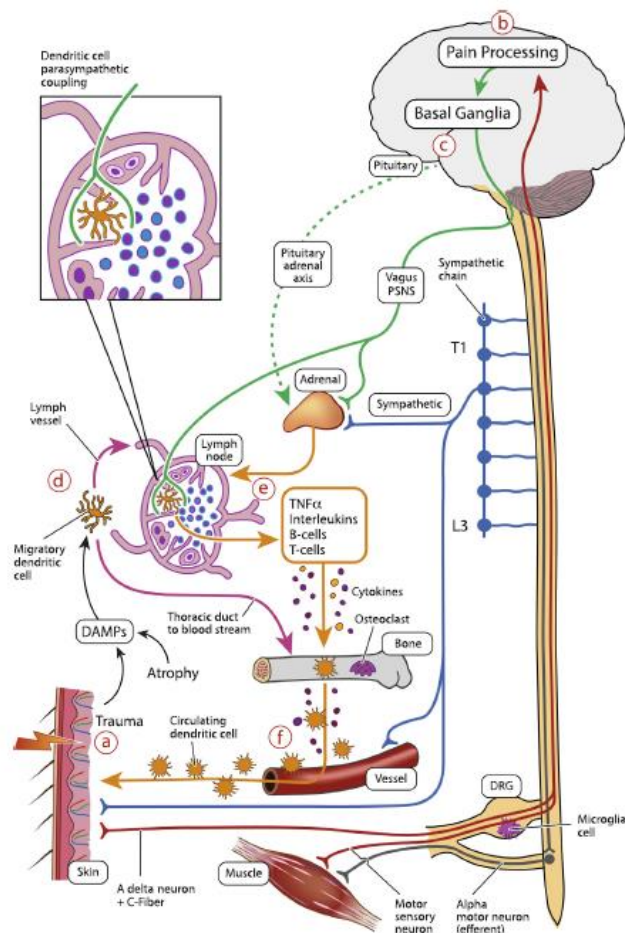


Figure 2 : Schéma explicatif hypothétique du rôle des cellules dendritiques au sein de la physiopathologie du SDRC I d'après Russo *et al.* (36)

E. Etiologie (37–39)

La cause traumatique est l'événement déclenchant le plus fréquent (11,39).

Dans la série historique de Veldman *et al.* comprenant 829 patients, une cause traumatique été objectivée dans 65 % des cas. Le délai entre le traumatisme et le SDRC I était variable pouvant aller de quelques jours à quelques semaines.

Le SDRC I peut être secondaire à un traumatisme violent (entraînant fracture, luxation, entorse, contusion), mais également à un traumatisme minime.

L'acte chirurgical est la deuxième cause rapportée de SDRC I (19% des cas de la série de Veldman *et al.*) (39).

Il semblerait que d'autres causes puissent être observées :

- Les accidents vasculaires cérébraux sont associés à un risque accru de survenue d'un SDRC I au niveau des épaules, principalement chez les patients hémiplegiques qui présente une subluxation gléno-humérale antéro-inférieure (40,41).
- La grossesse semblerait être un facteur de risque de survenu au deuxième ou troisième trimestre d'un SDRC I localisé principalement au niveau des hanches (42).
- Les cardiopathies (coronaropathie principalement), peuvent être à l'origine d'un SDRC I de l'épaule gauche mais sont rarement rencontré de nos jours du fait de la précocité et de l'efficacité de leur prise en charge (43).
- Certaines causes métaboliques favorisent l'apparition d'un SDRC I tel que l'existence d'un diabète (notamment concernant la localisation de l'épaule) (44).
- Il est rapporté dans la littérature, quelques cas de SDRC I chez des patients atteints de cancer faisant suspecter une origine paranéoplasique du SDRC I (45).
- Certains traitements favoriseraient la survenue d'un SDRC I tel que l'utilisation de certains antihypertenseurs dont les inhibiteurs de l'enzyme de conversion mais encore certains anti-épileptiques dont le gardenal (46,47).

Les facteurs favorisants ne sont pas toujours clairs (9.6 % des cas de la série de Veldman *et al.* (39) et dans plus de 10 % des cas dans l'étude de M. de Mos (11)), on parle alors de formes « essentielles ». Il existe souvent un terrain anxiodépressif et émotif, mais le rôle de ce terrain ne doit pas être surestimé.

F. Clinique

1. Symptômes et signes cliniques (48)

Comme précédemment détaillé dans les critères diagnostiques, la clinique du SDRC I est variée. Un ensemble de symptômes et de signes cliniques peuvent être présents. Le maître des symptômes est la douleur, celle-ci est continue, disproportionnée par rapport à l'événement initial, elle est ressentie comme profonde, à type de déchirement, de sensation de brûlure.

A cette douleur, se surajoute un ensemble de symptômes et de signes cliniques :

- Troubles sensitifs diffusés au-delà du site de lésion pouvant être spontanés, au tact, à la pression ou à la mobilisation : hypersensibilité, allodynie, hyperalgésie, hypoesthésie.
- Troubles vasomoteurs : modification de la coloration et de la température cutanée.
- Troubles sudoromoteurs avec l'existence d'une sudation asymétrique associée plus ou moins à un œdème.
- Troubles moteurs et trophiques : limitation des mouvements, faiblesse musculaire, dystonie, tremblements, changement d'aspect cutanés, de pilosité ou des ongles.



Figure 3 : Troubles trophiques d'un pied gauche atteint d'un SDRC I (49)

2. Stades (38)

Une classification en 3 stades d'évolution est proposée dans la littérature :

- *Stade I* : correspondant au stade initial décrit comme le stade « chaud » ou « vasoalgique ». Les symptômes et signes cliniques décrits comme prédominant dans ce stade sont les troubles sensitifs, vasomoteurs et sudomoteurs avec existence d'une peau chaude, rouge, luisante associée à un œdème. Cette phase est décrite comme durant environ 6 mois.
- *Stade II* : correspondant au stade suivant décrit comme le stade « froid » ou « dystrophique ». Dans cette phase, la douleur devient moins intense, la peau devient froide, bleutée, il existe une perte de poils, un début d'amyotrophie avec une ostéoporose localisée débutante. Cette phase est décrite comme durant environ de 3 à 6 mois.
- *Stade III* : correspondant au stade « atrophique » avec l'apparition d'une atrophie tissulaire associée à une rétraction capsulaire ou tendineuse. Cette phase est décrite comme durant de 6 à 24 mois.

Cette classification en 3 stades du SDRC I est de moins en moins utilisée en pratique courante. Ceci est due au fait que l'évolution du SDRC I est imprévisible avec des stades pouvant coexister ou ne pas être présents.

3. Diagnostic différentiel (50)

Le principal diagnostic différentiel du SDRC I est la causalgie de Weir-Mitchell encore appelé syndrome douloureux régional complexe de type II. Celle-ci présente une symptomatologie proche du SDRC I. Ce qui différencie les syndromes de type II de ceux de type I est le fait que le traumatisme responsable intéresse obligatoirement un nerf périphérique, une de ces branches ou un tronc nerveux. Cette lésion peut être objectivée par la réalisation d'un électromyogramme.

G. IMAGERIE

Le diagnostic du SDRC I est clinique, aucun examen complémentaire n'est indispensable.

1. Radiographie standard (51)

Les clichés de radiographie standard doivent être réalisés de façon comparative. Ils ont pour principal but d'éliminer un diagnostic différentiel (fracture, ostéite, arthrite ...). On peut y voir une hypertransparence trabéculaire avec aspect hétérogène et moucheté local puis régional chez les patients atteints d'un SDRC I, témoignant une déminéralisation hétérogène. Cette atteinte radiographique était objectivée chez 33 % des patients atteints d'un SDRC I dans l'étude de Schürmann *et al.* réalisée en 2007.

Le bilan radiographique peut tout à fait être normal sans éliminer le diagnostic de SDRC I car celui-ci reste clinique.

La spécificité de la radiographie standard varie de 57% à 94%, tandis que la sensibilité varie de 36% à 73% selon les différentes études de la littérature (52).



Figure 4 : (1)

- A. Main atteinte de SDRC I : hypertransparence trabéculaire avec aspect hétérogène et moucheté au niveau de l'os sous chondral
- B. Pied atteint de SDRC I : hypertransparence trabéculaire diffuse du tarse

2. Tomodensitométrie osseuse (49)

La tomodensitométrie osseuse permet une analyse de la trame osseuse ; les signes habituels sont un aspect moucheté, pommelé traduisant l'hétérogénéité de la trame osseuse liée à la déminéralisation. Il ne permet pas une bonne analyse des parties molles pour rechercher un œdème ou l'existence de synovite. Il est difficile de différencier les signes de SDRC I et la déminéralisation osseuse parfois décrite après une mise en décharge. Son intérêt principal est d'éliminer les diagnostics différentiels. Il est peu utilisé en pratique courante dans le diagnostic de SDRC I car peu spécifique et irradiant.

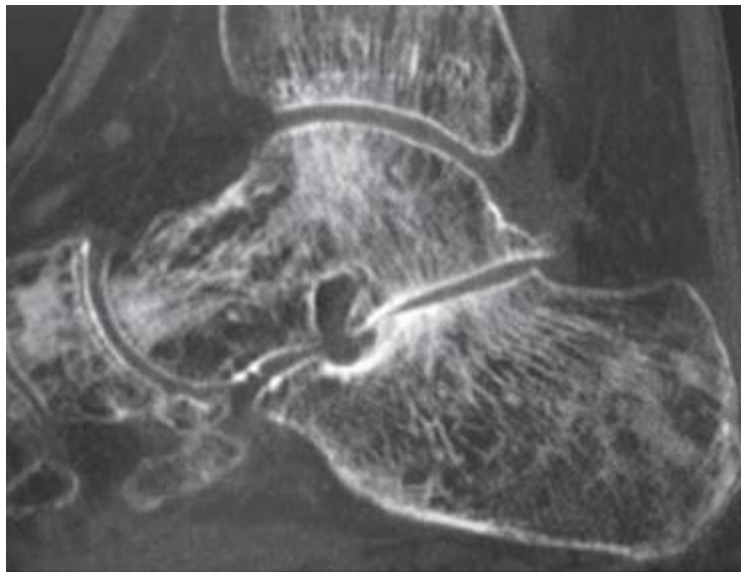


Figure 5 : Aspect moucheté de l'arrière pied (Tomodensitométrie) au cours d'un SDRC 1 (49)

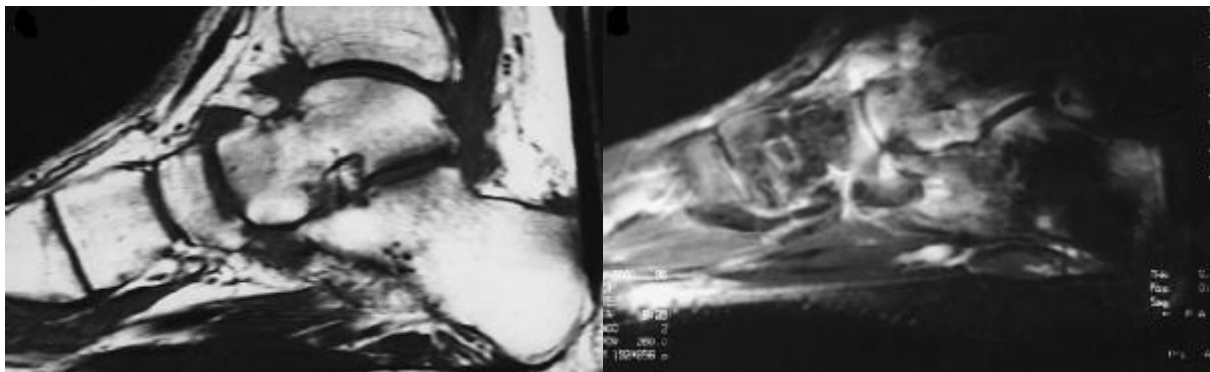
3. Imagerie par résonance magnétique (IRM) (51–53)

L'IRM permet de détecter certaines anomalies du SDRC I :

- Œdème osseux : visualisé en hypersignal sur les séquences STIR et T2, en hyposignal sur les séquences T1 et non rehaussé après injection de gadolinium. Il peut être diffus ou focal. Cette anomalie prédomine en phase chaude. Dans l'étude de Crozier réalisée en 2003, sur 15 patients en « phase chaude », un œdème osseux à l'IRM était visualisé chez la moitié des cas (53).

- Fissures sous-chondrales : anomalies en hyposignal sur les séquences T1 et T2 pouvant correspondre à une fracture de fatigue. Celles-ci peuvent être soit une cause soit une conséquence du SDRC I.
- Epanchement articulaire : image en hyposignal T1 et hypersignal T2 au niveau articulaire.
- Œdème des tissus mous : anomalie en hyposignal sur les séquences T1 et hypersignal sur les séquences T2, les séquences FAT SAT et les séquences T2 STIR, avec rehaussement après injection de gadolinium.

La spécificité et la sensibilité de l'IRM varie respectivement de 75% à 100% et de 6% à 87% selon les différentes études (52). Schürmann *et al.* ont comparé les différentes techniques d'imagerie dans le diagnostic du SDRC I; la spécificité de l'IRM s'améliore au cours du temps (78 % à 8 semaines d'évolution vs 98 % à 16 semaines) alors que la sensibilité diminue dans le temps (43 % à 8 semaines vs 14 % à 16 semaines) (51).



A.

B.

Figure 6 : IRM du pied : œdème diffus sous chondral de l'os scaphoïde, talus et calcanéum (53)

A. Séquence T1 : hyposignal T1 de l'os scaphoïde, calcanéum et talus

B. Séquence T1 après injection de gadolinium : rehaussement de l'os sous chondral associé à un rehaussement et épaissement de la membrane synoviale

4. Scintigraphie osseuse (54)

La scintigraphie osseuse aux radionucléides (RNBI) est une méthode établie pour évaluer le métabolisme osseux dans diverses situations cliniques. Les RNBI utilisent le plus souvent le méthylidiphosphonate marqué au radiotracer technétium 99m (99 mTc-MDP), qui se lie aux cristaux d'hydroxyapatite. La scintigraphie osseuse en trois phases (TPBS) est une procédure d'imagerie en plusieurs étapes qui exploite la pharmacologie du MDP pour obtenir des informations sur l'état de la perfusion, l'œdème et l'inflammation des tissus mous et le degré d'activité ostéoblastique ou de remodelage osseux dans l'articulation ou l'extrémité concernée.

Les trois phases sont :

- La phase précoce correspondant à un enregistrement dynamique suivant l'injection du traceur (≤ 1 minute) reflétant l'activité du flux sanguin (activité vasculaire).
- La deuxième phase correspondant à une phase statique, réalisée 5 à 10 minutes après injection. Elle reflète le volume interstitiel (activité tissulaire).
- La phase tardive, réalisée 3 heures après l'injection, correspond à l'image de la répartition osseuse du traceur (activité osseuse).

L'aspect typique du SDRC I sur le TPBS est celui d'une augmentation asymétrique sur les différentes phases.

Au temps vasculaire, la fixation varie selon le stade dans lequel se trouve le patient. Il existera une hypofixation osseuse en stade « froid » et une hyperfixation osseuse en stade « chaud ».

Au temps tissulaire, la fixation osseuse augmentera du côté pathologique en stade « chaud ».

Au temps osseux, il existe une majoration de la fixation osseuse sur la zone pathologique du patient en stade « chaud ». L'augmentation d'absorption diffuse du traceur lors de la phase tardive est plus spécifique et sensible que lors des deux premières phases, elle reflète une activité ostéoblastique importante.

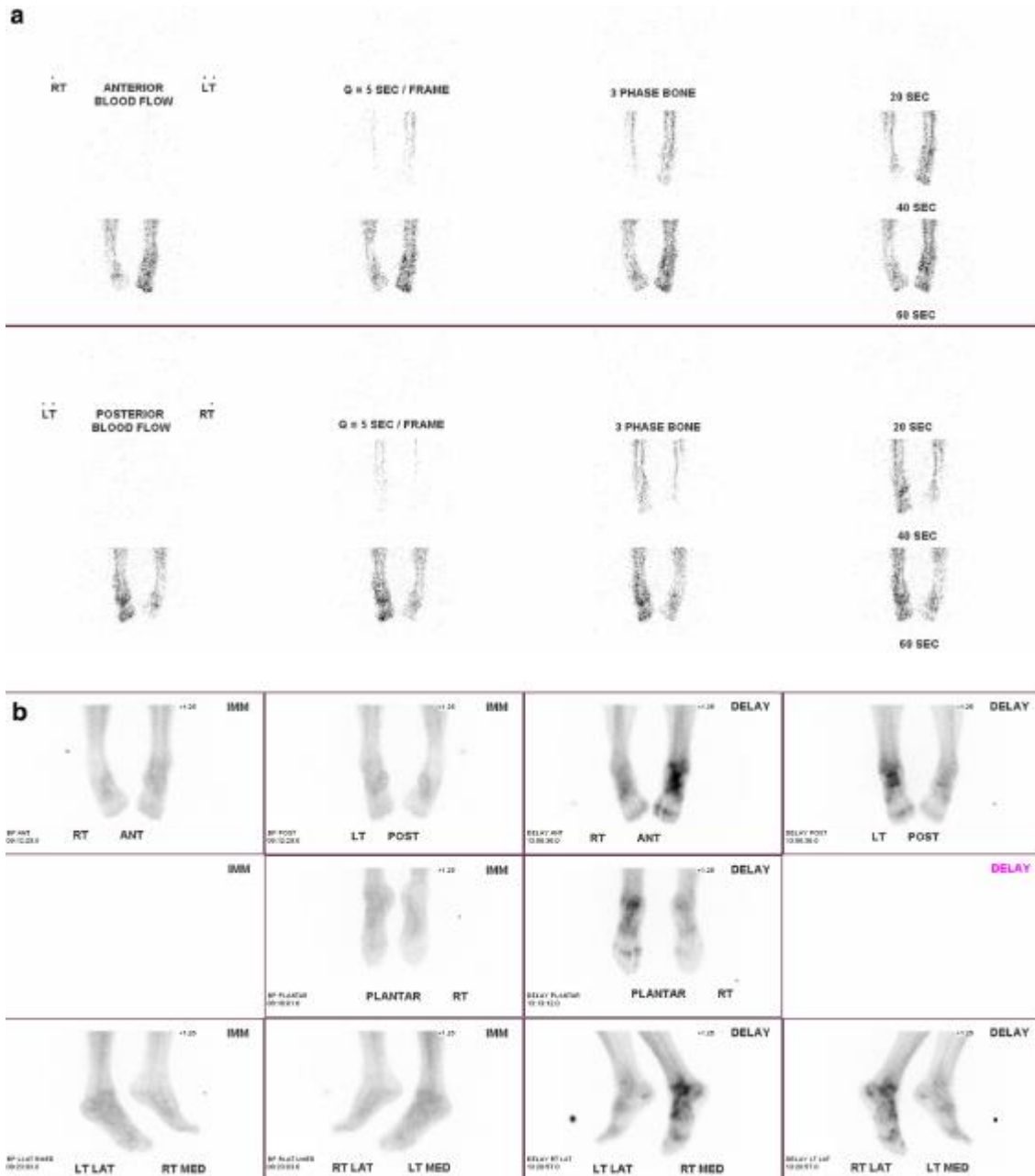


Figure 7 : Les images de flux montrent une augmentation importante de la perfusion asymétrique du pied gauche (a). Le pool sanguin ne présente qu'une hyperémie légère (b). Les images en phase retardée montrent une augmentation de l'asymétrie du traceur dans le pied gauche, avec une activité périarticulaire diffuse (c). Ces résultats sont typiques du SDRC. (54)

La fixation scintigraphique précède les signes radiographiques mais n'est pas systématique.

Selon la littérature, la spécificité varie de 60% à 100% et la sensibilité de 14% à 100%. Cet examen possède une sensibilité et valeur prédictive négative plus élevée que l'IRM et la radiographie standard. (52)

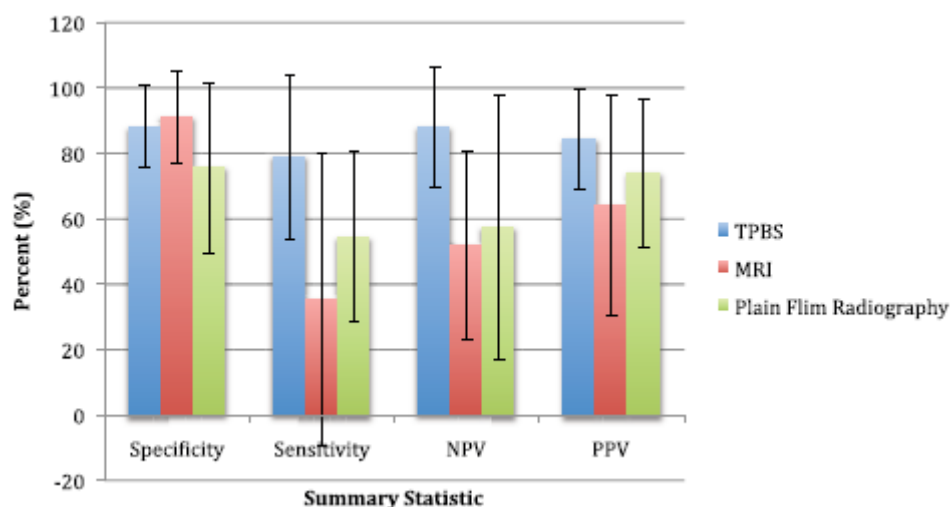


Figure 8 : Spécificité, Sensibilité, Valeurs prédictives négatives (NPV) et positives (PPV) de la scintigraphie osseuse, de la radiographie standard et de l'IRM dans le SDRC1 (52).

III. PRISE EN CHARGE DU SDRC

A. Principes généraux

Le SDRC I est une maladie multifactorielle chronique entraînant une gêne fonctionnelle avec altération de la qualité de vie. L'objectif du traitement chez les patients atteints d'un SDRC I est d'améliorer la fonction, de soulager la douleur et d'obtenir une rémission. Les directives actuelles recommandent une gestion interdisciplinaire (médecin traitant, rhumatologue, algologue, kinésithérapeute, psychologue...), mettant l'accent sur trois éléments de traitement fondamentaux : le traitement de la douleur, la rééducation et la thérapie psychologique. Le schéma thérapeutique idéal n'a pas encore été établi.

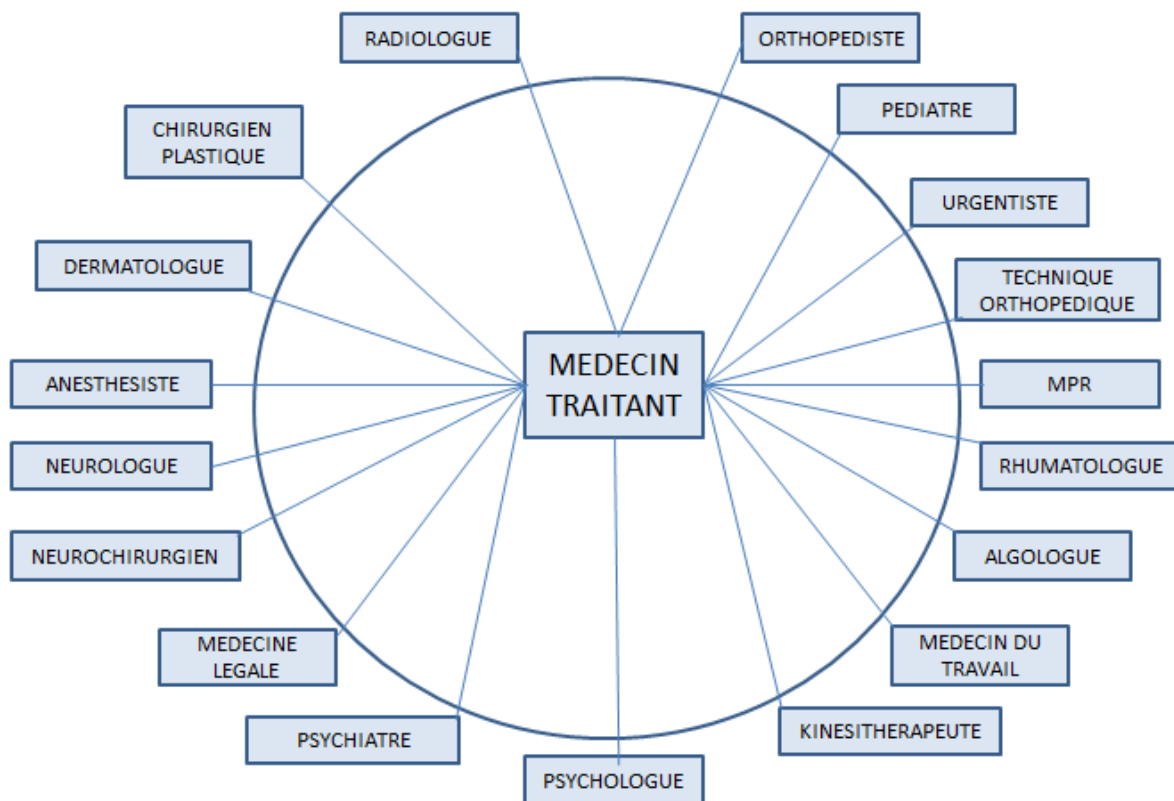


Figure 9 : Praticiens pouvant intervenir dans la prise en charge du SDRC I (55).

B. Prise en charge thérapeutique : Recommandations

Différentes conférences de consensus ont été proposées dans le passé. Les premières datent de 1998, et avaient pour principal objectif de faciliter la restauration fonctionnelle. Elles énumèrent un certain nombre d'interventions spécifiques à appliquer (physiques, médicales, psychologiques), mais sans fournir d'indication quant à la séquence ou à l'application optimale de ces différentes modalités. Ces recommandations ont été mises à jour en 2002, pour encourager une orientation interdisciplinaire et temporelle intégrant les options de traitement publiées plus récemment (56).

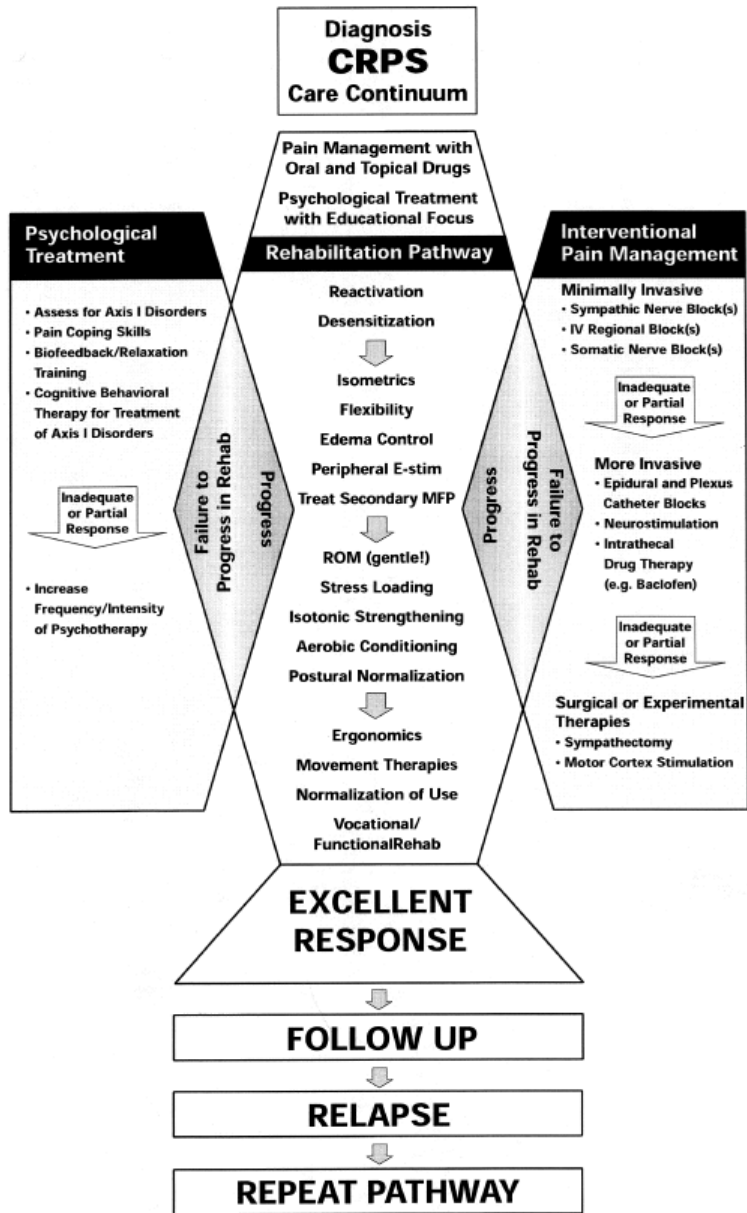


Figure 10 : Algorithme thérapeutique dans la prise en charge du SDRC adopté à partir des directives de traitement de 1998 (56).

En 2012, Goebel *et al.* proposent des recommandations anglaises basées sur un modèle de quatre « piliers» de soins (éducation, soulagement de la douleur, réadaptation physique et intervention psychologique (55).

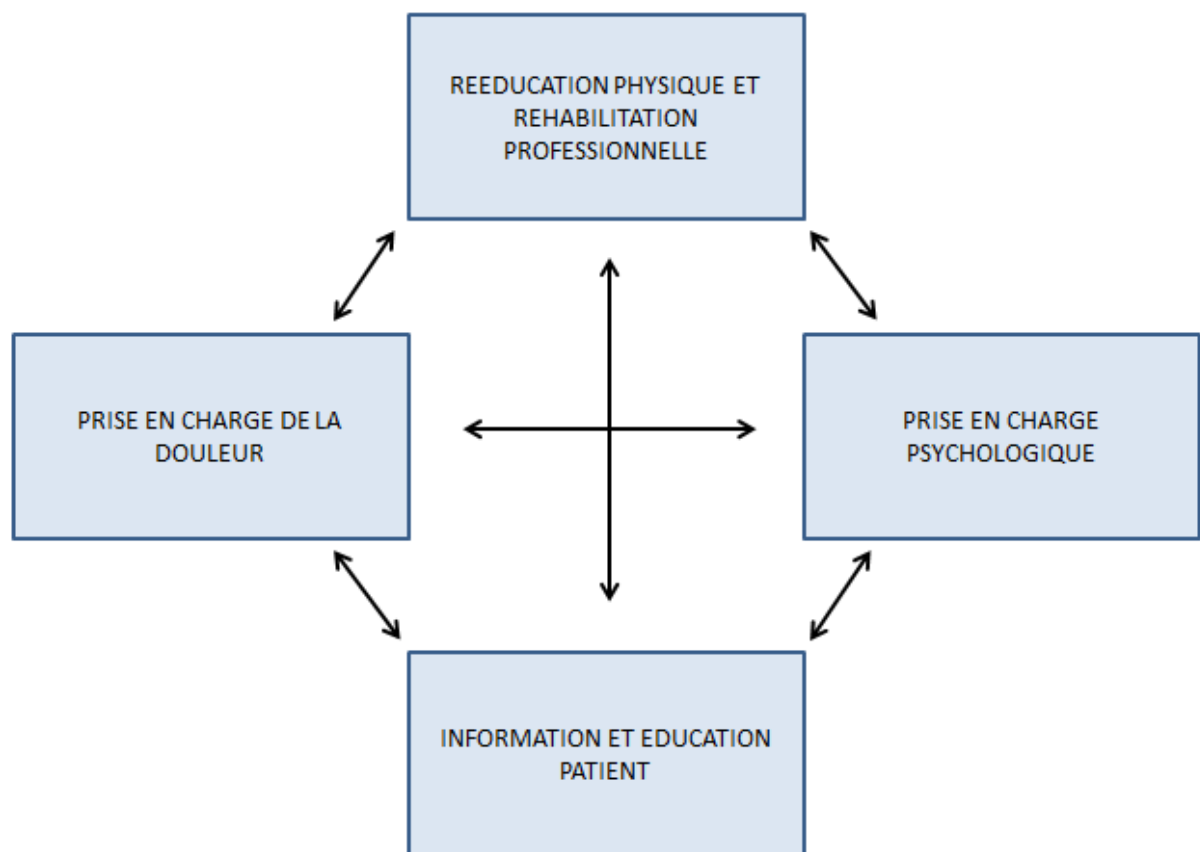


Figure 11 : Piliers de la prise en charge du SDRC I selon Goebel *et al.* (55).

Toutes les recommandations proposées à l’heure actuelle reprennent ces quatre principes de prise en charge.

Aucun traitement actuel ne bénéficie de l’autorisation de mise sur le marché concernant la prise en charge du SDRC I.

C. Bisphosphonates

1. Mode d'action (57)

Les bisphosphonates sont des analogues structuraux synthétiques du pyrophosphate (P-O-P) dont l'atome d'oxygène central a été remplacé par un atome de carbone. Leur structure de base est le phosphate-carbone-phosphate (P-C-P) sur laquelle sont substituées au niveau de l'atome de carbone deux chaînes latérales R1 et R2. La structure P-C-P et la chaîne R1 chélatent le calcium, conférant aux bisphosphonates leur forte affinité pour l'hydroxyapatite de la matrice osseuse. La chaîne latérale R2 est responsable de l'activité inhibitrice des bisphosphonates sur les ostéoclastes.

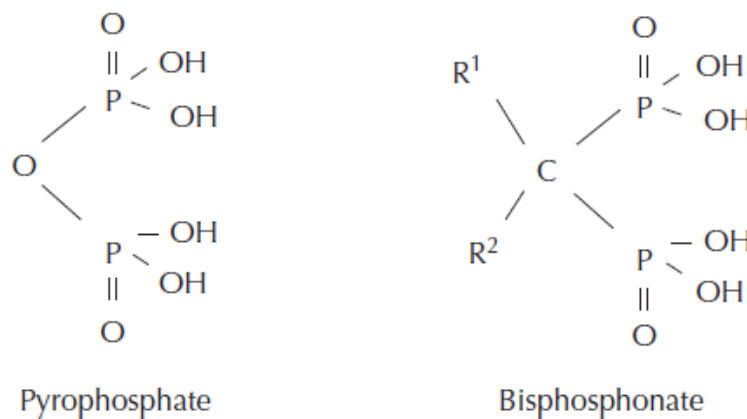


Figure 12 : Structure générale des bisphosphonates (58)

L'action inhibitrice des ostéoclastes peut se faire selon différentes voies métaboliques. On peut classer les bisphosphonates en deux groupes selon la voie métabolique utilisée :

- Les *amino-bisphosphonates* (pamidronate, risédronate, ibandronate, alendronate, zolédronate) : agissant au niveau de la voie du mévalonate en inhibant la prénylation de GTPases et donc en modulant la signalisation intracellulaire.
- Les *non amino-bisphosphonates* (étidronate, clodronate) : se substituant aux groupements phosphates de l'ATP pour former un analogue toxique pour les cellules.

L'effet des bisphosphonates sur les ostéoclastes consiste en une altération de leur cytosquelette, une perte de leur bordure en brosse et une altération de leur circulation vasculaire. En inhibant les ostéoclastes, les bisphosphonates inhibent la résorption osseuse.

L'étude de Bonabello *et al.* (59) réalisée sur des modèles animaux, a montré que les bisphosphonates auraient un effet anti-nociceptif propre, non lié à l'effet anti-ostéoclastique. Une revue Cochrane (60) a été réalisée sur leur utilisation au cours du cancer du sein et concluait à un impact positif sur les douleurs avec une diminution de la consommation d'antalgique.

2. Preuves de concept dans le SDRC I (61)

L'os est principalement perçu comme un tissu de soutien de l'appareil locomoteur, mais il s'agit d'un tissu richement innervé, à l'origine de douleurs parfois très intenses. Dans le SDRC I, la forte intensité du remodelage osseux secondaire aux troubles vasomoteurs, est à l'origine d'une intense déminéralisation osseuse locorégionale avec un probable phénomène associé d'acidification du microenvironnement osseux qui pourrait participer aux phénomènes douloureux rencontrés dans le SDRC I. Les traitements agissant sur l'os tels que les bisphosphonates sont donc des agents potentiellement actifs sur la douleur osseuse, et leurs utilisations structurales tendent à s'élargir à une utilisation antalgique.

Historiquement, l'utilisation des bisphosphonates dans le SDRC I a été proposée pour la première fois par Devogelaer en 1988. Ce choix thérapeutique dans le SDRC I est dû à leur utilisation avec efficacité dans d'autres pathologies osseuses caractérisées par une hyper-résorption osseuse tel que l'ostéoporose, la maladie de Paget ou l'ostéolyse maligne.

3. Efficacité des bisphosphonates

Une revue systématique de la littérature avec méta-analyse de tous les essais contrôlés randomisés pour évaluer le bénéfice des bisphosphonates sur la douleur et la fonction chez les patients atteints de SDRC I a été réalisée par Chevreau *et al.* en 2017 (62). Cinq études ont été incluses, avec utilisation de bisphosphonates différents selon les études (pamidronate, alendronate, clodronate et nédronate) contre placebo. L'EVA à court terme était significativement plus faible dans le groupe bisphosphonate que dans le groupe placebo (- 2,6, IC à 95 % [-1,8, -3,4] $p < 0,001$), ainsi que l'EVA douleur à moyen terme (-2,5, IC à 95 % [-1,4, -3,6] $p < 0,001$). (62)

Le pamidronate est le bisphosphonate le plus utilisé dans la littérature, au cours du SDRC I, avec la réalisation de nombreuses études ouvertes et quelques études contrôlées. Toutes les études ouvertes réalisées entre 1988 et 2001 mettent en évidence un effet

antalgique. Trois études contrôlées randomisées ont été réalisées, deux d'entre elles étaient contrôlées contre placebo. La première n'objectivait pas d'efficacité des bisphosphonates par rapport au placebo mais celle-ci était de qualité méthodologique insuffisante. La deuxième réalisée par l'équipe de Robinson *et al.* en 2004, de bonne qualité méthodologique, démontrait une diminution significative de l'EVA douleur ($p = 0.043$) dans le groupe bisphosphonate par rapport au groupe placebo (14). La dernière étude randomisée était contrôlée avec un groupe recevant un traitement par calcitonine. L'EVA douleur au sein des deux groupes diminuait de plus de 50 % à J180 sans différence significative, mais le nombre de paramètres cliniques évalués avaient diminué significativement entre J0 et J180 dans le groupe pamidronate par rapport au groupe calcitonine (63). Au cours de ces différentes études, le pamidronate était utilisé à des posologies variables allant de 60 mg à 360 mg, administrés en une ou plusieurs perfusions.

Auteurs	N	Dose totale	Nombre de perfusions	Durée Traitement	Critères Evaluation	Efficacité	Effets secondaires
Devogelaer et al 1988	22	150 mg	10	10 j	Douleur Ampl articul	+ (17) + (17)	32 % fièvre et/ou hypoCa
Laroche et al 1990	1	75 mg	5	.	Douleur	+	.
Dupuis et al 1991	17	180 mg	3	3 j	Douleur Fonction	+ (12) + (12)	.
Mazili et al 1992	1	135 mg	3	3 j	Douleur Ampl articul Marche	+ + +	0 %
Rehman et al 1992	11	180 à 360 mg	3 à 6	3 à 6 mois	Douleur Œdème Tr vasomot	+ (8) + (8) + (8)	.
Maillefert et al 1995	11	90 mg	3	3 j	Douleur EVA œdème Ampl articul	+ + +	fièvre 18 % hypoCa 27 %
Cortet et al 1997	23	1 mg /kg	1 à 3	1 à 3 j	Douleur EVA/EVS	+ (19)	fièvre 6 % hypoCa 13 % nausée 4 % leucopen 4 % HTA 4 %
Siminoski et al 1998	1	180 mg	6	6 mois	Douleur	+	.
Kubalek et al 2001	29	180 mg	3	3 j	Douleur EVA Gain articul >20°	+ (17 à j15 ; 25 à j45) + (9 à j15 ; 14 à j45)	fièvre 20 % frissons 17,2 % diarrhée 10,2 %

N : nombre de sujets inclus dans l'étude ; EVA : échelle visuelle analogique ; EVS : échelle visuelle verbale ; efficacité : + = positive ; le nombre entre parenthèse est le nombre de patients améliorés lorsque cela est précisé dans l'étude. Effets secondaires : effets secondaires en %.

Tableau 5 : Effets du pamidronate intraveineux dans le traitement des SDRC I rapportés dans les différentes études analysées par l'équipe de Chevineau (63)

Auteurs	N	BP IV	Méthodologie	Critères d'évaluation	Efficacité	Effets secondaires
Liens et al. 1995	200	Pamidronate 75 ou 150 mg contre PCB	insuffisante	douleur EVA hyperesthésie cutanée mobilité articulaire modifications radio	pas de différence entre les gr à j14, j28 et j84	30 % syndrome pseudo grippal
Adami et al. 1997	20	Alendronate 45 mg contre PCB	bonne	douleur EVA raideur articulaire œdème	amélioration de tous les paramètres ($p < 0,01$) à j15, j30 gr alendronate / gr PCB	5 % fièvre
Cohen et Uebelhart 1998	14	Pamidronate 60 mg contre Ct	moyenne	douleur EVA mobilité articulaire force préhension œdème hypersudation	amélioration tous paramètres dans les 2 gr sans diff significative	-
Varena et al. 2000	32	Clodronate 3000 mg contre PCB	bonne	douleur EVA raideur articulaire œdème	amélioration de tous les paramètres ($p < 0,001$) à j40 gr clodronate / gr PCB	9 % hypoCa ²⁺ asympt

N : nombre de sujets inclus dans l'étude ; BP IV : biphosphonate par voie intraveineuse. PCB : placebo. Ct : calcitonine. Effets secondaires : effets secondaires en %. EVA : échelle visuelle analogique.

Tableau 6 : Études contrôlées évaluant les biphosphonates dans le traitement du SDRC 1, modalités et effets secondaires du traitement rapporté dans les différentes études analysées dans la revue systématique de la littérature de Chevineau *et al.* (63)

4. Effets indésirables des bisphosphonates

Au cours de la revue systématique de la littérature réalisée par Chevreau *et al.* les patients présentaient plus d'événement indésirables dans le groupe bisphosphonate (35.5%) que dans le groupe placebo (16.4 %) avec un risque relatif de 2.1 (IC 95 % [1,3, 3,5], $p = 0,004$). Il s'agissait principalement de fièvres légères et transitoires, de réaction cutanée au point de perfusion résolutif en 48 heures, de polyarthralgies, d'hypocalcémie sans symptômes cliniques, ou d'intolérance gastro-intestinale. Aucun effet grave n'était rapporté notamment aucun cas d'ostéonécrose de la mâchoire n'était décrit (62).

	Groupe traitement			Groupe placebo		
	Effets secondaires sévères	Effets secondaires non sévères	n	Effets secondaires sévères	Effets secondaires non sévères	n
Manicourt (2004)	0	1	20	0	1	20
Robinson (2004)	0	7	14	0	2	13
Varena (2000)	0	3	15	0	0	17
Varena (2013)	0	21	41	0	12	41
Total	0	32	90	0	15	91

Tableau 7 : Résultats concernant l'incidence des effets secondaires au cours du traitement par bisphosphonates dans le SDRC 1 rapportée dans la revue systématique de la littérature de Chevreau *et al.* (62)

D. Autres traitements pharmacologiques

1. Traitements antalgiques, antiépileptiques et antidépresseurs

La seule étude randomisée contre placebo étudiant l'efficacité des opioïdes dans le SDRC I n'a pas mis en évidence de différences significatives (64). Cependant, une prise chronique de morphiniques pourrait faciliter la pérennisation de l'allodynie (2).

Response	Patients (n)		Weight (kg)		Pain regeneration time without SCS (h)			Maximum pain (NAS)		
	Morphine (20) ^a	Placebo (15) ^b	Morphine, mean (SD)	Placebo, mean (SD)	Morphine, mean (SD)	Placebo, mean (SD)	P Value	Morphine, mean (SD)	Placebo, mean (SD)	P
Responders	1	0	1	0	13 d			1		
Partial responders	13	11	73.8 (16.3)	71.1 (15.2)	52.9 (35.3)	43.1 (35.1)	0.32	6.7 (1.4)	6.1 (2.1)	0.41
Nonresponders	6	4	81.2 (12.5)	71.8 (10.9)	4.3 (1.7)	3.3 (2.9)	0.52	8.3 (2.0)	8.3 (1.5)	0.83

SCS = spinal cord stimulation; NAS = numeric analog scale.
^a Pain characterization %: = lancinating, 50; burning, 27; and allodynic, 23.
^b Pain characterization %: = lancinating, 44; burning, 35; and allodynic, 21.

Tableau 8 : Résultats de l'étude de Harke *et al.* concernant l'effet analgésique de la morphine versus placebo sur la douleur au cours du SDRC I (64).

Concernant le traitement par anti-épileptique, la gabapentine est utilisée dans les neuropathies diabétiques et les séquelles douloureuses du zona. Une étude randomisée contre placebo a été réalisée dans le SDRC I, celle-ci conclut à l'absence de supériorité de la gabapentine par rapport au placebo (65). *A contrario*, plusieurs études ouvertes ont été réalisées sur l'efficacité de la gabapentine dans le SDRC I suggérant toutes une efficacité modérée de la gabapentine (66).

Concernant l'utilisation des antidépresseurs dans le SDRC I, aucune étude randomisée contre placebo n'a été réalisée. Cependant leur effet sur l'amélioration des douleurs neuropathique a été validé dans d'autre pathologie. Les tricycliques sont à préférer aux autres antidépresseurs car ils inhibent à la fois la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (2).

2. Vitamine C

La vitamine C est un anti-oxydant qui permettrait de diminuer les radicaux libres secrétés lors des périodes d'ischémie au cours des SDRC I et ainsi pourrait réduire les douleurs neuropathiques. Une méta-analyse a été réalisée comparant le taux de survenue de SDRC I après fracture du poignet, montrant un risque significativement plus bas de

survenue de SDRC I après une prescription de 50 jours de vitamine C à la dose de 500 mg versus placebo, le risque relatif était de 0.54 (IC 95 % : 0.33 – 0.91, p = 0,02) (67).

Il semblerait qu'il soit intéressant de proposer une supplémentation en vitamine C à la dose de 500 mg pendant 50 jours chez les patients ayant eu une fracture ou une chirurgie de membre afin de prévenir la survenue de SDRC I chez les patients avec risque de survenue de SDRC I.

3. Kétamine

La kétamine est un anesthésique inhibant le récepteur du N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ce récepteur joue un rôle dans la transmission du message douloureux et dans le maintien de la sensibilisation centrale, représentant ainsi une cible primordiale dans le traitement des douleurs neuropathiques.

Deux études randomisées contre placebo ont été réalisées dans le SDRC I rapportant une diminution de la douleur à une semaine dans le groupe kétamine par rapport au groupe placebo mais avec perte de cette différence à la semaine 12 pour les deux études. Les patients des groupes kétamine ont présenté plus d'effets secondaires psychomimétiques légers à modérés au cours de la perfusion du médicament (68).

4. Capsaïcine

La capsaïcine est une molécule obtenue à partir du piment, elle est administrée localement sur les zones douloureuses et a pour but notamment de soulager la douleur neuropathique. Après application sur la peau, la capsaïcine provoque une acutisation initiale de la sensibilité aux stimuli douloureux suivis d'une période de sensibilisation réduite. Après applications répétées, la désensibilisation peut être persistante. L'application de capsaïcine peut être mal tolérée avec apparition de sensations de brûlure durant la pose.

Une revue de la littérature a été réalisée sur l'utilisation de la capsaïcine locale chez des patients douloureux chroniques présentant des pathologies autres que le SDRC I, montrant une efficacité de ce traitement avec nécessité de traiter 12 patients pour diminuer de 30 % leur douleur à 12 semaines (69). Aucune étude de qualité n'a été réalisée sur l'utilisation de la capsaïcine au cours du SDRC I.

5. Calcitonine

La calcitonine a été un traitement de référence dans la prise en charge du SDRC I du fait de ses propriétés analgésiques via la libération de β -endorphine ainsi que par son inhibition de la résorption osseuse mais devant un manque de preuve de son efficacité (70)

associée à une mauvaise tolérance clinique (nausées, vomissement, diarrhée, bouffée vasomotrice), son autorisation de mise sur le marché a été retirée en 2004.

6. Traitement invasifs (70)

D'autres traitements peuvent être proposés dans la prise en charge du SDRC 1 mais devant leur caractère invasif, ils n'interviennent pas en première intention :

- toxine botulique (71)
- bloc sélectif des ganglions nerveux sympathiques (2,72)
- neurostimulation médullaire (73)
- sympathectomie chirurgicale, chimique ou par radiofréquence (74)
- injection intra-thécale de baclofène (75)

E. Prise en charge rééducative (76,77)

La rééducation à une place centrale dans la prise en charge du SDRC I. Elle a pour but de soulager la douleur, de limiter les troubles trophiques et de permettre une lutte contre l'apparition d'une raideur articulaire.

Harden *et al.* proposent en 2006 un algorithme décisionnel concernant la prise en charge rééducative des patients atteints de SDRC I. Cet algorithme reprend les différentes techniques utilisées pour la restauration fonctionnelle avec utilisation d'outils physiques, de rééducation fonctionnelle, et de réadaptation professionnelle. Si malgré une prise en charge rééducative optimale, le patient ne progresse pas, alors Harden *et al.* proposent l'utilisation de médicaments, la réalisation d'une psychothérapie ou encore l'utilisation de techniques plus invasives (78).

Les différentes techniques proposées par Harden *et al.* sont :

Première étape :

- Evaluation de l'ergonomie permettant d'évaluer l'utilisation fonctionnelle actuelle du membre atteint et son retentissement sur les gestes au quotidien afin de proposer différents traitements (attelles ...) pour accroître l'autonomie dans tous les domaines (travail, loisirs, vie quotidienne).
- Diminution de l'œdème par la réalisation de drainages lymphatiques et utilisation de vêtements compressifs
- Mise en place de techniques de désensibilisation.
- Réalisation de mouvements actifs légers

- Programme de « charges de stress » consistant à appliquer un poids sur le membre atteint pour forcer le patient à utiliser celui-ci. Ce programme peut initialement augmenter les symptômes mais l'étude réalisée par Watson *et al.* (79) a observé que cette technique permettait une diminution de la symptomatologie douloureuse, un gain de mobilité et de force de préhension dans le SDRC I touchant la main. L'utilisation du membre atteint est fortement recommandée tout au long du processus de réadaptation.

Deuxième étape :

- Mise en place progressive d'un programme d'exercices pour améliorer la force motrice et la souplesse tout en respectant la douleur. Ce programme doit être actif ou assisté activement.
- Balnéothérapie
- Bains écossais : consiste à immerger pendant trois à quatre minutes le membre atteint, en alternance dans un bain froid puis chaud et/ou inversement. Cette technique permet d'améliorer la circulation en occasionnant une alternance entre vasodilatation et vasoconstriction.
- Thérapie récréative (jouer aux quilles avec les mains, pratique du vélo ...) : permet de lutter contre la kinésiophobie.
- Réadaptation professionnelle avec l'aide de l'ergothérapeute et le médecin du travail afin d'optimiser au maximum l'environnement professionnel pour la reprise du travail.

D'autres techniques sont utilisées en pratique courante mais ne sont pas proposées par l'équipe de Harden *et al.* :

- La thérapie miroir (80) : technique correspondant à l'observation par le patient de son membre sain dans un miroir générant l'illusion de posséder deux membres sains. Celle-ci permettrait de moduler la douleur par la vision, d'améliorer la congruence sensitivo-motrice, d'activer les neurones miroirs, de réduire la kinésiophobie, favoriserait l'effet attentionnel et permettrait de diminuer l'excitabilité corticale. Les études contrôlées réalisées sur l'utilisation de la thérapie miroir dans le SDRC I sont rares et plutôt mitigées concernant leur efficacité.



Figure 13 : Patiente en cours de thérapie miroir dans le cadre d'un SDRC I du membre supérieur droit (80)

- La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) (81) : technique médicale délivrant aux nerfs une stimulation électrique de faible tension par l'intermédiaire d'électrodes adhésives appliquées sur la peau. Son intensité et la fréquence des pulsations est variable. L'utilisation continue de fréquence haute provoque l'apparition de paresthésies non douloureuses au niveau du territoire concerné (effet *gate control*) disparaissant après arrêt de la stimulation. L'utilisation discontinue de basse fréquence provoque l'apparition de faibles secousses musculaires procurant une analgésie rapide augmentant durant la stimulation et persistant après l'arrêt de celle-ci. Peu d'étude ont été réalisées concernant son utilisation dans le SDRC I mais il semblerait que son utilisation apporte un bénéfice sur les douleurs musculosquelettiques et neuropathiques (82).

F. Prise en charge psychologique

Comme expliqué précédemment il ne semble pas exister de lien direct entre syndrome dépressif et apparition d'un SDRC I (30), cependant la perte de la fonction d'un membre et l'existence d'une douleur chronique peut être à l'origine d'un retentissement thymique, c'est pourquoi il est primordial de proposer une prise en charge psychologique. Différentes techniques peuvent être proposées comme l'utilisation de la thérapie cognitivo-comportementale (83) ou la pratique de thérapies psycho-corporelles (hypnose, sophrologie, relaxation) pouvant favoriser une meilleure gestion de la douleur et du stress et faciliter une reprise progressive d'activités.

G. Recommandations de la société française de rhumatologie (congrès SFR 2017) (84)

Lors du congrès 2017 de la Société Française de Rhumatologie, ont été proposées des recommandations françaises de prise en charge du SDRC I :

- **Recommandation 1 (Grade B)**

Il est recommandé d'utiliser les critères de Budapest pour le diagnostic des SDRC dans la pratique clinique quotidienne ainsi que dans les travaux scientifiques.

- **Recommandation 2 (Experts)**

L'existence de symptômes sévères ou typiques (hématomes inexplicables, dystonie, signes de garrot, etc.) nécessite une évaluation pluriprofessionnelle en centre d'évaluation et de traitement de la douleur.

- **Recommandation 3 (Grade B)**

3a-Le diagnostic de SDRC est essentiellement clinique.

3b-Le principal intérêt des examens morphologiques est d'éliminer les diagnostics différentiels des SDRC.

3c-Les examens complémentaires n'ont pas d'intérêt pour documenter l'évolution de l'affection.

- **Recommandation 4 (Grade B)**

Compte tenu des faibles coûts et des très faibles risques d'effets indésirables, il est raisonnable de recommander une supplémentation en vitamine C aux patients présentant une fracture du poignet, à une posologie de 500 mg par jour, pendant une durée de 50 jours.

- **Recommandation 5 (Grade B)**

Il n'est probablement pas recommandé de pratiquer particulièrement une anesthésie loco régionale ou une anesthésie générale pour prévenir la survenue d'un SDRC.

- **Recommandation 6 (Experts)**

Dans la prise en charge d'un traumatisme ou d'une douleur, l'immobilisation du membre doit être limitée autant que possible.

- **Recommandation 7 (Experts)**

Une approche éducative doit être proposée pour rassurer le patient, promouvoir l'auto-gestion des symptômes et favoriser une immobilisation précoce.

- **Recommandation 8 (Grade B) Partie 1**

La réadaptation fonctionnelle

8a-Doit être proposée **systématiquement et précocement** chez tout patient souffrant de SDRC présentant des limitations de mobilité articulaire et/ou une diminution d'utilisation du membre.

8b-A pour objectif de maintenir ou restaurer **l'utilisation la plus normale possible du membre** dans tous les domaines de la vie quotidienne.

- **Recommandation 8 (Grade B) Partie 2**

La réadaptation fonctionnelle propose essentiellement :

8c1-Des **exercices analytiques et fonctionnels variés**, dont l'intensité est ajustée afin **d'éviter d'aggraver durablement les symptômes** (une augmentation temporaire est acceptable)

8c2- L'apprentissage de **stratégies de gestion de la douleur et des activités** (relaxation, fractionnement des activités...)

8c3-Un **reconditionnement physique global** chez les patients déconditionnés (Experts)

- **Recommandation 9 (Experts)**

La réadaptation fonctionnelle

9a-Peut être réalisée par un **kinésithérapeute de ville** dans les situations où l'atteinte est légère à modérée.

9b-Doit être réalisée par une **équipe multidisciplinaire** (centre de réadaptation ou centre de la douleur) dans les situations les plus sévères (douleur, limitations fonctionnelles, détresse élevée, dystonie) ou lorsque les symptômes s'aggravent avec le temps.

9c-Un **traitement antalgique adapté** peut être nécessaire pour permettre la mobilisation.

- **Recommandation 10 (Grade C)**

Les **drainages lymphatiques manuels** ne sont pas recommandés.

- **Recommandation 11 (Grade C)**

L'immobilisation prolongée du membre est à proscrire.

- **Recommandation 12 (Grade C)**

Les thérapies suivantes peuvent être proposées aux patients souffrant de SDRC, en association avec le traitement réadaptatif :

12a-Un essai de thérapie par feed-back visuel avec miroirs

12b- Un essai de thérapie par entraînement de la discrimination sensorielle

12-c Une thérapie d'exposition graduée aux activités perçues par le patient comme dangereuses ; lorsqu'ils présentent un niveau élevé de peur-évitement

- **Recommandation 13 (Experts)**

Drapeau orange : recours conseillé à une prise en charge psychologique

13a-Demande de soins exprimés semblant inadéquate.

13b-Existence d'un litige/procédure, d'une recherche de compensation.

13c-Phobie du contact

13d-Tout état thymique défavorable : trouble de l'humeur (dont syndrome dépressif), anxiété, détresse...

- **Recommandation 14 (Experts)**

Drapeau rouge : recours nécessaire à une prise en charge psychologique

14a-Etat de stress post traumatique et/ou vécu corporel traumatique.

14b-Retentissement majeur sur la qualité de vie : désocialisation, désorganisation de la vie affective ...

14c-Présence de propos ou de comportements suicidaires

14d-Suspicion de troubles factices

14e-Suspicion de pathologies psychiatriques

14g-Suspicion de somatisation d'un trouble psychique

- **Recommandation 15 (Experts)**

Il n'est pas recommandé d'utiliser les AINS dans le SDRC, quel que soit la durée d'évolution.

- **Recommandation 16 (Experts)**

Il n'est pas recommandé d'utiliser les corticoïdes dans les SDRC.

- **Recommandation 17 (Grade C)**

Il est recommandé de ne pas utiliser les opioïdes forts dans les SDRC.

- **Recommandation 18 (Experts)**

Le paracétamol et les opioïdes faibles peuvent être proposés dans les SDRC afin de faciliter la prise en charge rééducative.

Il est nécessaire de réévaluer régulièrement l'efficacité, la tolérance et l'éventuel mésusage de ces traitements.

- **Recommandation 19 (Experts)**

Il est recommandé, s'il existe des troubles sensitifs dans le SDRC (allodynie, hyperalgésie, signes neurologiques négatifs ou positifs), d'envisager la prescription d'un médicament recommandé dans le traitement des douleurs neuropathiques (gabapentinoïde,

antidépresseur tricyclique ou SNRI), associé à une prise en charge réadaptative, en informant le patient des effets secondaires et des bénéfices attendus.

- **Recommandation 20 (Grade B)**

Il n'est pas recommandé d'utiliser la calcitonine dans les SDRC.

- **Recommandation 21 (Grade B)**

Il est recommandé d'envisager une cure unique de bisphosphonate (pamidronate) dans les SDRC, en respectant les conditions suivantes :

- 21a-SDRC évoluant depuis moins d'un an.
- 21b-Positivité de la scintigraphie osseuse au technétium prouvant l'hyperactivité osseuse.
- 21c-Après avoir effectué un bilan buccodentaire préalable suivi des soins nécessaires.
- 21d-Le traitement est réalisé au sein d'une prise en charge pluridisciplinaire et associé à une prise en charge physique.

- **Recommandation 22 (Experts)**

Il est recommandé d'appliquer un patch de lidocaïne au cours de SDRC présentant une allodynie au frottement important, sur l'aire délimitée par l'allodynie.

- **Recommandation 23 (Grade C)**

En l'absence de données suffisantes d'efficacité, de tolérance et de posologie ad hoc, aucune recommandation ne peut être proposée pour l'utilisation de la kétamine/la toxine botulique/la lidocaïne iv dans le traitement des SDRC.

- **Recommandation 24 (Grade C)**

L'utilisation du baclofène intrathécal n'est pas recommandée dans le traitement des SDRC.

- **Recommandation 25 (Experts)**

La neurostimulation transcutanée apparaît comme une méthode thérapeutique simple, inoffensive, peu coûteuse, mais nécessite une application persévérante, un apprentissage rigoureux, une bonne adhésion du patient et enfin doit être intégrée, si nécessaire, dans le cadre d'une prise en charge rééducative et psychologique.

- **Recommandation 26 (Grade B)**

La stimulation médullaire peut être proposée en cas de SDRC chronique, rebelle, aux traitements conventionnels, au terme d'une évaluation multidimensionnelle réalisée au sein d'une structure spécialisée douleur chronique, idéalement dans le cadre d'une prise en

charge rééducative globale et psychologique, en cas de prédominance de la composante douloureuse neuropathique, après un délai d'évolution de 1 an, chez un patient ayant compris les objectifs thérapeutiques, pris connaissance et accepté les risques opératoires ainsi que les conditions du suivi.

IV. OBJECTIF DE L'ETUDE

L'absence de recommandation validée concernant la prise en charge du SDRC I et l'importance des symptômes douloureux associés à un fort retentissement chez ces patients nous ont incité à réaliser une étude concernant la prise en charge du SDRC I et plus précisément concernant l'utilisation de bisphosphonate dans le SDRC I.

L'objectif principal de notre étude était d'identifier d'éventuels facteurs prédictifs de bonne réponse à un traitement par pamidronate, par voie intra-veineuse, chez les patients atteints d'un SDRC I.

Les objectifs secondaires étaient de rechercher des améliorations, apportée par les perfusions de Pamidronate concernant :

- L'activité du SDRC I
- La raideur articulaire
- Le retentissement psychologique
- La qualité de vie

V. MATERIELS ET METHODES

A. Méthode de recueil

Notre étude était ouverte, prospective, interventionnelle, multicentrique portant sur le suivi de patients atteints d'un SDRC I répondant aux critères de Budapest et bénéficiant d'une prise en charge par perfusion de Pamidronate.

B. Critères d'évaluation

Le critère d'évaluation principal était une amélioration de l'EVA douleur de plus de 50 % à 8 mois.

Les critères d'évaluation secondaires étaient une amélioration du score de sévérité (CSS) de 4,9 points, de l'EVA activité, l'existence d'une amélioration des amplitudes articulaires de l'articulation atteinte mesuré par goniomètre et les questionnaires SF-36, DN4, HAQ et NPSI.

C. Population étudiée

1) Critères d'inclusion

- Patients majeurs
- Patients atteints d'un SDRC I répondant aux critères diagnostic de Budapest 2010
- Patients avec une EVA douleur initiale > 4/10

2) Critères de non inclusion

- Age < 18 ans,
- Contre-indication au traitement par perfusion de Pamidronate,
- Patient privé de liberté sur décision judiciaire ou administrative,
- Patient sous tutelle ou curatelle.

3) Modalités de recrutement

Les patients ont été recrutés parmi la file active de malades atteints d'un SDRC I, ayant une indication de mise sous traitement par Pamidronate après consultation avec le rhumatologue ou médecin de la douleur référent, suivi au sein du CHU de Rouen, du CH d'Elbeuf-Louviers-Val de Reuil, du CH de Dieppe, du CH d'Evreux et du CH du Havre et correspondant aux critères d'inclusion.

Les patients vus en consultation ou en hôpital de jour, ayant une indication à recevoir un traitement par bisphosphonate, ont reçu une proposition orale de participation à l'étude.

D. Déroulement de la Recherche

1. Calendrier de la recherche

- Début des inclusions : 1^{er} janvier 2017
- Fin des inclusions : 1^{er} octobre 2018
- Durée de la période d'inclusion : 21 mois
- Durée de participation de chaque patient : 8 mois

2. Description du suivi

Les patients inclus dans notre étude bénéficiaient d'un diagnostic de SDRC I établi par un rhumatologue sur la base de la présence des critères de Budapest. Ils recevaient une perfusion de Pamidronate à la dose de 60 mg par voie intraveineuse, à trois reprises. Chaque perfusion était espacée d'un mois d'intervalle. L'inclusion débutait le jour de la première perfusion de Pamidronate. Au décours de la réalisation des perfusions de Pamidronate, une consultation de suivi était programmée à 3 et à 6 mois de la dernière perfusion. Durant les 3 perfusions mensuelles et les 2 consultations de suivi, les patients bénéficiaient d'un interrogatoire et d'un examen clinique réalisé par un rhumatologue ou un médecin de la douleur. Un cahier leur était distribué à chaque entretien afin de recueillir leurs différents symptômes, leur ressenti concernant l'efficacité du traitement, l'existence d'effets indésirables, leurs réponses aux différents items (17 items cliniques et physiques) permettant de calculer le CSS (CRPS severity score : clinical diagnosis of complex regional pain syndrome) (Annexe 1), leurs réponses aux différents auto-questionnaires validés : le questionnaire HAQ (Health Assessment Questionnaire) évaluant les capacités fonctionnelles du patient (Annexe 2), le questionnaire DN4 (Douleur Neuropathique 4) évaluant l'existence de douleurs neuropathiques (Annexe 3), le score SF-36 (Short Form Health Survey) évaluant la qualité de vie du patient (Annexe 4), le questionnaire NPSI (Neuropathic Pain Symptom Inventory) évaluant l'existence de douleur neuropathique (Annexe 5).

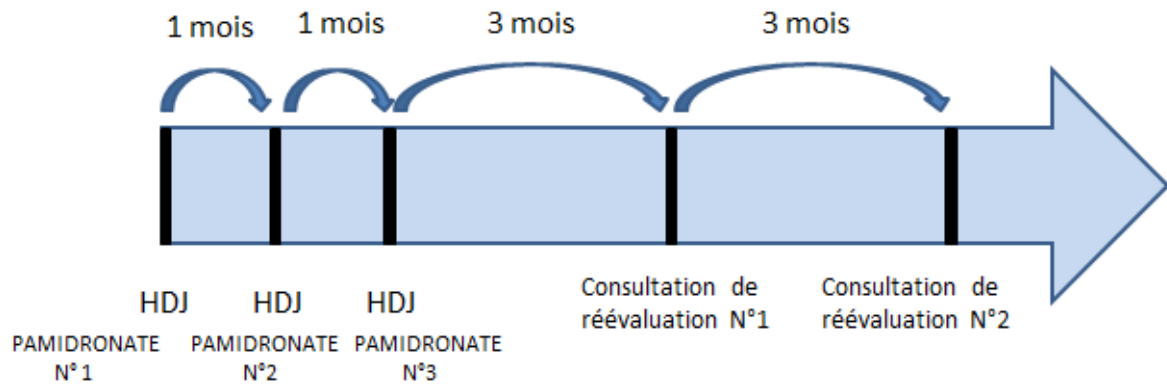


Figure 14 : Suivi des patients

3. Tableau n° 9 Recueil des données

	M0	M1	M2	M5	M8
Perfusion de Pamidronate	✓	✓	✓		
Note d'information	✓				
Caractéristiques patients	✓				
Résultats imageries	✓				
Traitement en cours	✓	✓	✓	✓	✓
Examen clinique standard	✓	✓	✓	✓	✓
EVA douleur/EVA activité	✓	✓	✓	✓	✓
EVA efficacité traitement		✓	✓	✓	✓
Effets indésirables traitement		✓	✓	✓	
Questionnaires : DN4, NPSI, HAQ, SF-36	✓	✓	✓	✓	✓
Amplitudes articulaires	✓	✓	✓	✓	✓
Modalité des séances de kinésithérapie	✓	✓	✓	✓	✓

E. Statistiques :

Nous avons comparé l'EVA douleur moyenne initiale avec son évolution à chaque temps de suivi pour la totalité de la cohorte, et dans différents groupes constitués *a posteriori*, par un test de Wilcoxon. Cette analyse a également été réalisée pour la moyenne de chaque critère d'évaluation secondaire. Lorsqu'il s'agissait d'analyser des proportions, le test exact de Fisher était réalisé. Enfin, des comparaisons non appariées de moyenne entre les différents groupes constitués *a posteriori* ont été réalisées à l'aide de test de Mann-Whitney. L'ensemble des statistiques ont été réalisées à l'aide du Logiciel d'analyse statistique GraphPad Prism.

Le test était considéré comme significatif si le p était < 0.05.

VI. RESULTATS

A. Patients sélectionnés

Quatre-vingt-six patients ont été sélectionnés dans notre étude.

Parmi eux on notait 65 femmes (75,6%) et 21 hommes (24,4%). L'âge moyen des patients inclus était de $49,35 \pm 18,08$ ans. L'IMC moyen était de $26,9 \text{ kg/m}^2 \pm 5,7 \text{ kg/m}^2$. Le SDRC I évoluait depuis 447 jours en moyenne. Vingt-trois patients avaient un antécédent de syndrome dépressif (26,7 %), 5 patients avaient un antécédent d'AVC (5,8 %), 4 patients étaient diabétiques (4,65%), 21 patients étaient atteints d'hypertension artérielle (24,4%), 4 patients avaient un antécédent d'hypothyroïdie (4,65 %). Vingt patients étaient fumeur à l'inclusion (24,10 %).

Concernant l'activité professionnelle de nos patients à l'inclusion : 60 patients avaient une activité salariée (71,43 %), 4 patients avaient une activité libérale (4,76 %), 11 patients étaient retraités (13,1 %), 3 patients étaient au chômage (3,57 %), 6 patients avaient une activité autre que les activités citées précédemment (7,14%). Vingt et un patients avaient déclenché un SDRC I dans les suites d'un accident de travail (24,42 %) et pour 6 patients (6,98 %) le SDRC 1 est reconnu comme maladie professionnelle.

Les articulations atteintes de SDRC I chez nos patients étaient : 1 hanche gauche, 9 genoux droits, 12 genoux gauches, 11 chevilles droites, 9 chevilles gauches, 4 coudes droits, 12 épaules droites (dont 2 syndromes épaule-main), 8 épaules gauches (dont 4 syndromes

épaule-main), 8 pieds droits, 3 pieds gauches, 11 main/poignet droit et 9 mains/poignets gauches.

Concernant l'étiologie, le SDRC I était survenu dans les suites

- d'une chirurgie sans traumatisme antérieur chez 30 patients (34,9%)
- d'un traumatisme non opéré chez 34 patients (39,5%),
- d'un traumatisme opéré chez 11 patients (12,8%),
- 8 SDRC I étaient de cause idiopathique (9,3%),
- 3 SDRC I étaient survenus après une autre cause (3,5%) que celles cités précédemment (infiltrations, polyarthrite rhumatoïde débutante).

Nous avons obtenu les résultats radiographiques de 50 patients (parmi eux 48% avaient des signes radiographiques de SDRC I), les résultats scintigraphiques de 58 patients (parmi eux 89,7% avaient des signes scintigraphiques de SDRC I), les résultats d'imagerie par résonance magnétique de 25 patients (parmi eux 24% avaient des signes magnétiques de SDRC I).

Concernant le traitement des patients à leur inclusion : 8 patients consommaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens (9,4%), 44 patients étaient sous palier I (51,76%), 32 patients étaient sous palier II (37,7%), 6 patients étaient sous palier III (7,1%), 21 patients consommaient des antidépresseurs (24,7%), 20 patients consommaient des anti-épileptiques (prégabaline) (23,53%), 7 patients consommaient des anxiolytiques (8,2%), 5 patients consommaient du nefopam (5,9%). Cinquante-six patients bénéficiaient de kinésithérapie à l'inclusion (65,9%) dont 12 bénéficiaient de balnéothérapie (14%), 37 d'électrostimulation (43,5%), 5 de thérapie miroir (5,9%), 51 de mobilisations (60 %) et 34 de bains écossais (40 %).

A l'interrogatoire, à l'inclusion, les patients rapportaient en moyenne une EVA douleur à $5,82 \pm 2,44$, une EVA activité à $6,39 \pm 1,99$. 78,5 % des patients se plaignaient d'une raideur à l'inclusion. Concernant les scores des patients à l'inclusion : la moyenne du score DN4 était de $5,6 \pm 2,01$, la moyenne du score NPSI était de $43,7 \pm 20,4$, la moyenne du score HAQ était de $1,19 \pm 0,51$, la moyenne du score SF36 était de $44,86 \pm 9,1$.

A l'inclusion le score CSS des patients était en moyenne de $10,1 \pm 2,95$.

Entre l'inclusion et la fin du protocole, 31 patients ont été exclus. Parmi ces 31 patients n'ayant pas terminés l'étude : 6 ont été exclus pour effets indésirables (décrits page 100), 19 patients n'avaient pas de données complètes concernant M0 ou M8 ne permettant pas l'analyse statistique et 6 patients ont été perdus de vue avant M8.

Chez les 55 patients ayant terminés l'étude, on notait 42 femmes (76,4 %) et 13 hommes (23,6%). Les patients étaient âgés de $50,98 \pm 12,18$ ans en moyenne. Leur poids moyen était de $75,28 \pm 17,78$ kg, leur taille moyenne était de $167,1 \pm 7,42$ cm. L'IMC moyen était de $26,9 \pm 5,8$ kg/m². Le SDRC I évoluait depuis 426,2 jours en moyenne. Quinze patients avaient un antécédent de syndrome dépressif (27,27 %), 4 patients avaient un antécédent d'AVC (7,27 %), 2 patients étaient diabétiques (3,64%), 15 patients étaient atteints

d'hypertension artérielle (27,27%), 1 patient avait un antécédent d'hypothyroïdie (1,82%). 8 patients étaient fumeur à l'inclusion (14,6%).

Concernant l'activité professionnelle des patients à l'inclusion : 40 patients avaient une activité salariée (72,73%), 2 patients avaient une activité libérale (3,64%), 5 patients étaient retraités (9,1%), 1 patient était au chômage (1,8%), 7 patients avaient une activité autre que les activités citées précédemment (12,7%). Onze patients avaient déclenché un SDRC I dans les suites d'un accident de travail (20%) dont 7,3% ont été défini comme maladie professionnelle.

Les articulations atteintes étaient : 1 hanche gauche, 7 genoux droits, 9 genoux gauches, 4 chevilles droites, 6 chevilles gauches, 2 coudes droits, 7 épaules droites (dont 3 syndromes épaule-main), 6 épaules gauches (dont 1 syndrome épaule main), 2 pieds droits, 1 pied gauche, 9 mains/poignets droits et 9 mains/poignets gauches.

Concernant l'étiologie, le SDRC I était survenu dans les suites

- d'une chirurgie sans traumatisme antérieur chez 23 patients (41,8%),
- d'un traumatisme non opéré chez 16 patients (29,1%),
- d'un traumatisme opéré chez 7 patients (12,7%),
- 6 SDRC I étaient de cause idiopathique (10,9%),
- et 3 SDRC I étaient survenus après une autre cause (5,45%) que celles cités précédemment (2 infiltrations et une polyarthrite rhumatoïde débutante).

Nous avons obtenu les résultats radiographiques de 31 patients (parmi eux 48,4% avaient des signes radiographiques de SDRC I), les résultats scintigraphiques de 37 patients (parmi eux 83,8% avaient des signes scintigraphiques de SDRC I), les résultats d'imagerie par résonance magnétique de 15 patients (parmi eux 66,7% avaient des signes magnétiques de SDRC I).

Concernant le traitement des patients à leur inclusion : 4 patients consommaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens (7,3%), 27 patients étaient sous palier I (49,1%), 22 patients étaient sous palier II (40%), 3 patients étaient sous palier III (5,5%), 13 patients consommaient des antidépresseurs (23,6%), 12 patients consommaient des anti-épileptiques (prégabaline) (21,8%), 5 patients consommaient des anxiolytiques (9,1%), 4 patients consommaient du nefopam (7,3%). Trente-cinq patients bénéficiaient de kinésithérapie à l'inclusion (63,6%) dont 5 bénéficiaient de balnéothérapie (9,1%), 22 d'électrostimulation (40%), 3 de thérapie miroir (5,5%), 34 de mobilisation (61,8%) et 20 de bains écossais (36,4%).

A l'interrogatoire, à l'inclusion, les patients rapportaient en moyenne une EVA douleur à $6,06 \pm 2,38$, une EVA activité à $6,4 \pm 1,87$. Quarante-trois patients présentaient une raideur objectivée à l'examen clinique à l'inclusion (42,7%). Concernant les scores des patients à l'inclusion : la moyenne du score DN4 était de $5,7 \pm 1,74$, la moyenne du score NPSI était de $43,8 \pm 22,39$, la moyenne du score HAQ était de $1,22 \pm 0,49$, la moyenne du score SF36 était de $44,3 \pm 8,7$.

A l'inclusion le score CSS des patients était en moyenne de $9,94 \pm 3,14$.

Ces valeurs sont résumées dans les tableaux 10 et 11 et sur la figure 16.

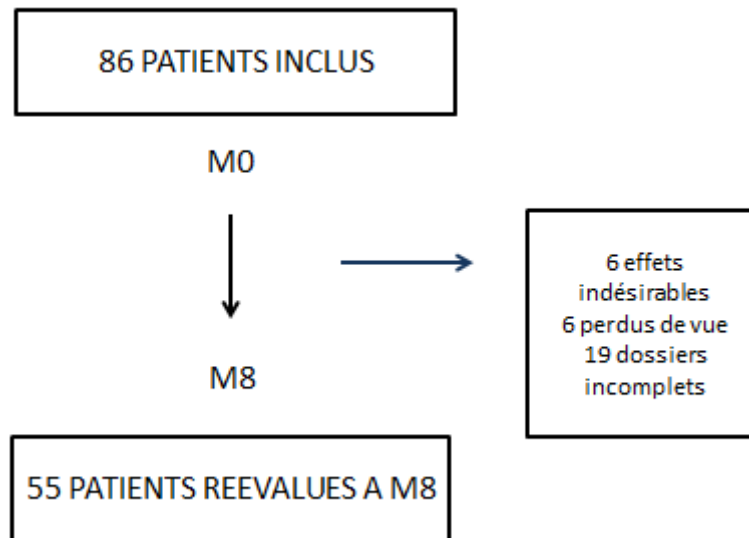


Figure 15 : *Flow chart* (Diagramme de Flux) de l'étude

	MO (n=55)	%
Sexe (Femme %)	42	76,36
Raideur articulaire	43	82,69
ATCD		
- Syndrome dépressif	15	27,27
- Infarctus du myocarde	0	0
- Accident vasculaire cérébral	4	7,27
- Diabète	2	3,64
- HTA	15	27,27
- Hypothyroïdie	1	1,8
STATUT PROFESSIONNEL		
- Libéral	2	3,64
- Salarié	40	72,73
- Chômeur	1	1,82
- Retraité	5	9,09
- Autre	7	12,73
ETIOLOGIE		
- Traumatique non opérée	16	29,09
- Traumatique opérée	7	12,73
- Chirurgie non traumatique	23	41,82
- Idiopathique	6	10,91
- Autre	3	5,45
IMAGERIE		
- Radiographie positive	15	48,39
- Scintigraphie positive	31	83,78
- IRM positive	10	66,67
	MO (n=55)	%
TRAITEMENT		
- AINS	4	7,27
- Palier I	27	49,09
- Palier II	22	40,00
- Palier III	3	5,45
- Antidépresseur	13	23,64
- Anti épileptique	12	21,82
- Anxiolytique	5	9,09
- Nefopam	4	7,27
KINESITHERAPIE	35	63,64
- Balnéothérapie	5	9,09
- TENS	22	40,00
- Thérapie miroir	3	5,45
- Mobilisation	34	61,82
- Bains écossais	20	36,36
TABAGISME ACTIF	8	15,55

Tableau 10 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion. Les valeurs numériques de la colonne « MO » correspondent au nombre de sujets, les valeurs de la colonne « % », au pourcentage du nombre de sujet total.

	M0 (n=55)	Ecart-type	Médiane
Age à l'inclusion (années)	50,98	12,18	52
Durée d'évolution (jours)	426,2	534,2	230,5
IMC (kg/m ²)	26,93	5,81	25,78
EVA douleur	6,06	2,38	7
EVA activité	6,4	1,87	7
CSS	9,94	3,14	9
DN4	5,7	1,74	6
NPSI	43,8	22,39	44
HAQ	1,22	0,49	1,125
SF36	44,25	8,65	42,5

Tableau 11 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion. Les valeurs de la colonne « M0 » correspondent à la moyenne, les valeurs de la colonne « Ecart type » à l'écart type correspondant, les valeurs de la colonne « Médiane » correspondent à la médiane.

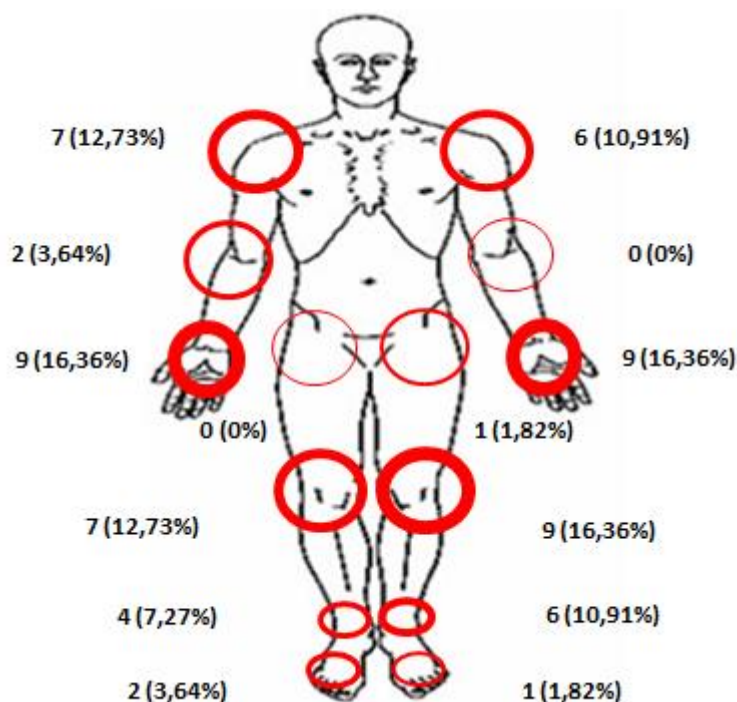


Figure 16 : Localisation des articulations atteintes des sujets à l'inclusion.

B. Evolution de la cohorte entre M0 et M8

1. Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus

Les caractéristiques des 55 patients inclus ont été comparées entre l'évaluation à l'inclusion et la réévaluation à huit mois.

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 12 et 13.

L'EVA douleur ($6,06 \pm 2,38$ vs $4,455 \pm 2,924$, $p=0,0009$) et l'EVA activité ($6,40 \pm 1,87$ vs $4,462 \pm 2,668$, $p<0,0001$) diminuaient significativement entre M0 et M8 ainsi que le CRPS severity score ($9,94 \pm 3,14$ vs $6,611 \pm 4,289$, $p<0,0001$).

Le score DN4 diminuait significativement entre M0 et M8 ($5,83 \pm 1,69$ vs $3,915 \pm 2,701$, $p<0,0001$) ainsi que le score NPSI ($46,53 \pm 21,4$ vs $32,27 \pm 23,57$, $p= 0,0007$).

Les scores HAQ ($p=0,12$), SF 36 ($p=0,66$) n'étaient pas significativement modifiés après 8 mois ($1,23 \pm 0,5$ vs $1,181 \pm 0,99$, et $44,05 \pm 8,7$ vs $45,23 \pm 12,62$ respectivement).

Concernant les traitements médicamenteux, il n'existait pas de différence significative entre M0 et M8 concernant l'utilisation des AINS (7,27% vs 9,43%, $p=1$), des paliers I (49,09% vs 37,74%, $p=0,24$), des paliers II (40,0% vs 32,08%, $p=0,42$), des paliers III (5,45% vs 0,0%, $p=0,24$), des anti-dépresseurs (23,64% vs 22,64%, $p=1$), des anti-épileptiques (20% vs 16,98%, $p=0,8$), des anxiolytiques (9,1% vs 7,55%, $p=1$).

Concernant la rééducation seule la pratique des bains écossais était modifiée de façon significative entre M0 et M8 avec une diminution à M8 (34,55% vs 16,98%, $p= 0,046$).

Le nombre de patient bénéficiant de kinésithérapie ne différait pas de façon significative entre M0 et M8 (60% vs 47,17%, $p=0,172$). Il n'y avait pas de différence significative entre M0 et M8 concernant le nombre de patient pratiquant la balnéothérapie (7,27% vs 7,55%, $p=1$), utilisant le TENS (36,36% vs 22,64%, $p=0,14$), pratiquant la thérapie miroir (5,45% vs 3,77%, $p=1$), ni concernant le nombre de patient bénéficiant de mobilisation articulaire au cours de leur rééducation (58,18% vs 47,17%, $p=0,242$).

La proportion de patient présentant une raideur articulaire n'était pas significativement différente entre M0 et M8 (80% vs 65%, $p=0,21$).

	Patients inclus à M0	Patients inclus à M8	p
EVA douleur (n=55)	6,06 ± 2,38 (7)	4,46 ± 2,92 (5)	0,0009
EVA activité (n=52)	6,40 ± 1,87 (7)	4,46 ± 2,67 (5)	<0,0001
CSS (n=48)	9,94 ± 3,14 (9)	6,61 ± 4,3 (7)	<0,0001
DN4 (n=47)	5,83 ± 1,69 (6)	3,92 ± 2,7 (4)	<0,0001
NPSI (n=30)	46,53 ± 21,4 (47,5)	32,27 ± 23,57 (26,5)	0,0007
HAQ (n=49)	1,23 ± 0,50 (1,13)	1,18 ± 0,99 (1,13)	0,12
SF36 (n=43)	44,05 ± 8,7 (42)	45,23 ± 12,62 (42)	0,66

Tableau 12 : Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane.

(n=53)	Patients inclus à M0	Patients inclus à M8	p
TRAITEMENT			
- AINS	4(7,27)	5(9,43)	1
- Palier I	27(49,1)	20(37,7)	0,24
- Palier II	20(40)	17(32,1)	0,42
- Palier III	3(5,45)	0(0,0)	0,24
- Antidépresseur	13(23,6)	12(22,6)	1
- Anti épileptique	11(20)	9(16,98)	0,80
- Anxiolytique	5(9,09)	4(7,55)	1
KINESITHERAPIE			
- Balnéothérapie	33(60)	25(47,17)	0,17
- TENS	4(7,27)	4(7,55)	1
- TENS	20(36,4)	12(22,6)	0,14
- Thérapie miroir	3(5,45)	12(3,77)	1
- Mobilisation	32(58,18)	25(47,17)	0,24
- Bains écossais	19(34,55)	9(16,98)	0,046
RAIDEUR ARTICULAIRE			
	32(80,0)	26(65,0)	0,21

Tableau 13 : Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

2. Comparaison entre M0 et M1 des caractéristiques des 55 patients inclus

Les caractéristiques des 55 patients inclus ont été comparées entre l'évaluation à l'inclusion et la réévaluation à un mois.

La synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 14.

L'EVA douleur ($6,19 \pm 2,30$ vs $5,43 \pm 2,07$, $p=0,0034$) et l'EVA activité ($6,48 \pm 1,7$ vs $5,69 \pm 2,0$, $p=0,0049$) diminuaient significativement entre M0 et M1 ainsi que le CRPS severity score ($9,71 \pm 3,12$ vs $8,33 \pm 3,1$, $p<0,0001$).

Le score DN4 diminuait significativement entre M0 et M1 ($5,48 \pm 1,63$ vs $4,48 \pm 2,16$, $p=0,0006$). Le score SF36 augmentait significativement entre M0 et M1 ($44,83 \pm 9,0$ vs $46,96 \pm 9,7$, $p=0,047$).

Les scores HAQ ($p=0,24$) et NPSI ($p= 0,19$) n'étaient pas significativement modifiés après 1 mois (respectivement $1,19 \pm 0,53$ vs $1,12 \pm 0,58$, et $43,71 \pm 23,14$ vs $40,77 \pm 23,33$).

	Patients inclus à M0	Patients inclus à M1	P
EVA douleur (n=50)	$6,19 \pm 2,30$ (7)	$5,43 \pm 2,07$ (6)	0,0034
EVA activité (n=46)	$6,48 \pm 1,7$ (7)	$5,69 \pm 2,0$ (6)	0,0049
CSS (n=49)	$9,71 \pm 3,12$ (9)	$8,33 \pm 3,1$ (8)	<0,0001
DN4 (n=42)	$5,48 \pm 1,63$ (5)	$4,48 \pm 2,16$ (4)	0,0006
NPSI (n=35)	$43,71 \pm 23,14$ (44)	$40,77 \pm 23,33$ (41)	0,19
HAQ (n=21)	$1,19 \pm 0,53$ (1,13)	$1,12 \pm 0,58$ (1,25)	0,24
SF36 (n=41)	$44,83 \pm 9,0$ (44)	$46,93 \pm 9,7$ (45)	0,047

Tableau 14 : Comparaison entre M0 et M1 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane.

3. Comparaison entre M0 et M2 des caractéristiques des 55 patients inclus

Les caractéristiques des 55 patients inclus ont été comparées entre l'évaluation à l'inclusion et la réévaluation à deux mois.

La synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 15.

L'EVA douleur ($6,1 \pm 2,35$ vs $4,89 \pm 2,48$, $p=0,0013$) et l'EVA activité ($6,46 \pm 1,7$ vs $4,98 \pm 2,31$, $p<0,0001$) diminuaient significativement entre M0 et M2 ainsi que le CRPS severity score ($9,64 \pm 3,06$ vs $7,96 \pm 3,97$, $p=0,0001$).

Le score DN4 ($5,69 \pm 1,88$ vs $4,44 \pm 2,75$, $p=0,0025$), NPSI ($43,46 \pm 23,74$ vs $32,84 \pm 24,16$, $p=0,0006$) et HAQ ($1,16 \pm 0,5$ vs $0,97 \pm 0,5$, $p=0,0009$) diminuaient significativement entre

M0 et M2. Seul le score SF36 ne se modifiait pas de façon significative entre M0 et M2 ($44,08 \pm 8,83$ vs $45,51 \pm 10$, $p=0,38$).

	Patients inclus à M0	Patients inclus à M2	p
EVA douleur (n=46)	$6,1 \pm 2,35$ (7)	$4,89 \pm 2,48$ (5)	0,0013
EVA activité (n=41)	$6,46 \pm 1,7$ (6)	$4,98 \pm 2,31$ (5)	<0,0001
CSS (n=47)	$9,64 \pm 3,06$ (9)	$7,96 \pm 3,97$ (8)	0,0001
DN4 (n=39)	$5,69 \pm 1,88$ (5)	$4,44 \pm 2,75$ (5)	0,0025
NPSI (n=37)	$43,46 \pm 23,74$ (44)	$32,84 \pm 24,16$ (29)	0,0006
HAQ (n=21)	$1,16 \pm 0,5$ (1,13)	$0,97 \pm 0,5$ (1)	0,0009
SF36 (n=37)	$44,08 \pm 8,83$ (42)	$45,41 \pm 9,98$ (42)	0,37

Tableau 15 : Comparaison entre M0 et M2 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane

4. Comparaison entre M0 et M5 des caractéristiques des 55 patients inclus

Les caractéristiques des 55 patients inclus ont été comparées entre l'évaluation à l'inclusion et la réévaluation à cinq mois.

La synthèse des résultats est présentée dans le Tableau 16.

L'EVA douleur ($6,16 \pm 2,26$ vs $4,9 \pm 2,71$, $p=0,003$) et l'EVA activité ($6,27 \pm 1,59$ vs $4,64 \pm 2,55$, $p<0,0001$) diminuaient significativement entre M0 et M5 ainsi que le CRPS severity score ($9,73 \pm 3,08$ vs $7,75 \pm 4,04$, $p=0,0008$).

Le score DN4 ($5,5 \pm 1,57$ vs $4,36 \pm 2,70$, $p=0,0065$) et HAQ ($1,14 \pm 0,46$ vs $0,87 \pm 0,53$, $p<0,0001$) diminuaient significativement entre M0 et M2. Le score SF36 augmentait de façon significative entre M0 et M5 ($44,03 \pm 7,99$ vs $48,82 \pm 10,87$, $p=0,0021$). Seul le score NPSI ne diminuait pas de façon significative entre M0 et M5 ($42,26 \pm 22,67$ vs $36 \pm 25,71$, $p=0,065$).

	Patients inclus à M0	Patients inclus à M5	p
EVA douleur (n=48)	6,16 ± 2,26 (7)	4,9 ± 2,71 (5)	0,003
EVA activité (n=44)	6,27 ± 1,59 (6)	4,64 ± 2,55 (6)	<0,0001
CSS (n=48)	9,73 ± 3,08 (9)	7,75 ± 4,04 (9)	0,0008
DN4 (n=42)	5,5 ± 1,57 (5,5)	4,36 ± 2,7 (4)	0,0065
NPSI (n=39)	42,26 ± 22,67 (36)	36 ± 25,71 (32)	0,0654
HAQ (n=43)	1,142 ± 0,46 (1,13)	0,87 ± 0,53 (0,88)	<0,0001
SF36 (n=39)	44,03 ± 7,99 (43)	48,82 ± 10,87 (44)	0,0021

Tableau 16 : Comparaison entre M0 et M5 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane

C. Comparaison des patients selon leur amélioration de l'EVA douleur

Notre objectif était d'identifier les facteurs prédictifs de bonne réponse du traitement par pamidronate chez des patients atteints de SDRC I. Pour répondre à cet objectif, nous avons formé *a posteriori* deux groupes selon leur amélioration de l'EVA douleur (amélioration de plus ou moins 50 %) et deux groupes selon leur amélioration du CRPS severity score (amélioration de plus ou moins 4,9 points) entre les valeurs à M0 et les valeurs à M8.

La valeur choisie de 4.9 points d'amélioration du CRPS severity score est basée sur l'étude de Harden *et al.* (85)

Nous avons comparé ces groupes entre eux aux différents temps de l'évaluation M0, M1, M2, M5 et M8 et nous avons également analysé l'évolution intra-groupe entre M0 et M1, M0 et M2, M0 et M5 et M0 et M8 sur le critère d'évaluation principal et les critères d'évaluation secondaire.

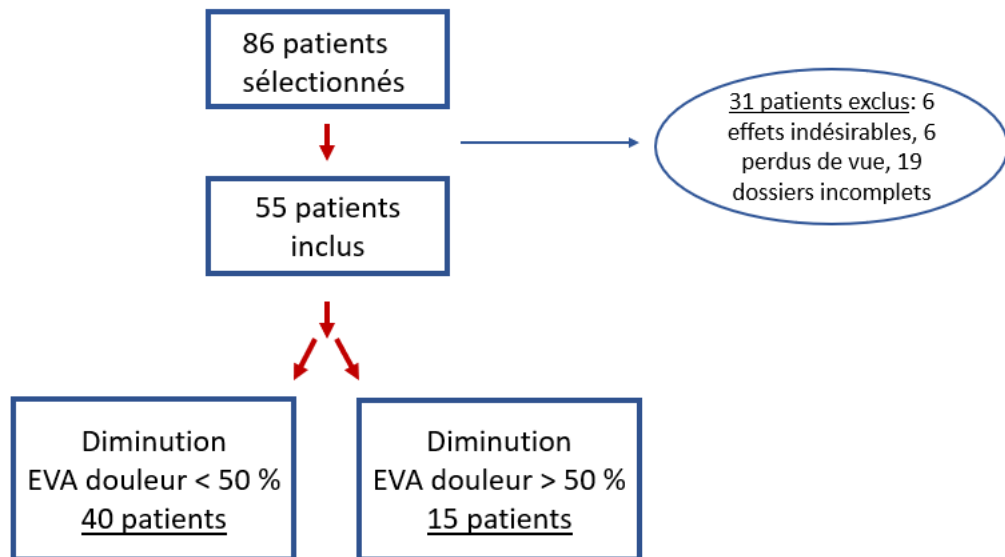


Figure 17 : Flow-chart (Diagramme de Flux) des patients selon amélioration de l'EVA douleur.

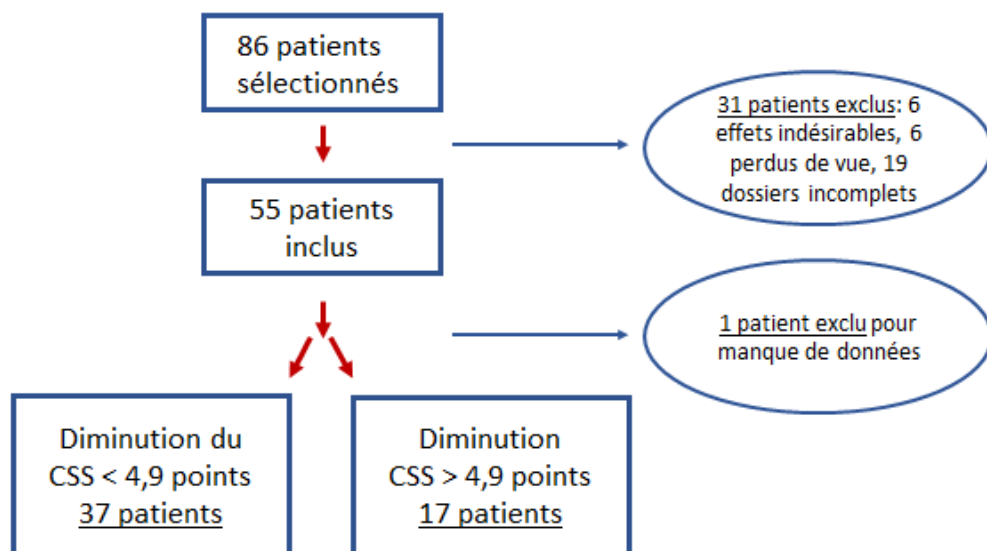


Figure 18 : Flow-chart (Diagramme de Flux) des patients selon l'amélioration du score de sévérité CSS.

1. Comparaison des patients à l'inclusion (M0) selon leur amélioration de l'EVA douleur

La synthèse des résultats est présentée dans les tableaux 17 et 18.

Quinze patients (27,3%) présentaient une amélioration de l'EVA douleur de plus de 50 % lors de la réévaluation à M8 (« diminution EVA douleur > 50% »). Dans ce groupe « diminution EVA douleur > 50% » on notait 11 femmes et 4 hommes soit 73,3% de femmes. Le groupe « diminution EVA douleur < 50% » était composé de 40 patients dont 77,5% de femmes (p=0,73).

L'âge à l'inclusion ($48,8 \pm 10,25$ vs $51,8 \pm 12,85$) et l'IMC ($29,56 \pm 7,1$ vs $25,93 \pm 4,99$) étaient comparables dans les deux groupes ($p=0,37$ et $p=0,09$).

On notait dans le groupe « diminution EVA douleur > 50% » et le groupe « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 33,3% et 25 % d'antécédents de syndrome dépressif ($p=0,73$), aucun antécédent d'infarctus du myocarde dans les deux groupes ($p=1$), 13,3% et 5% d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux ($p=0,29$), 0% et 5% d'antécédents de diabète ($p=0,29$), 20% et 30% d'antécédents d'hypertension artérielle ($p=1$), 0% et 2,5% d'antécédents d'hypothyroïdie ($p=1$).

La proportion de patients fumeurs était significativement plus importante dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (33,3% vs 7,9%, $p=0,03$).

La durée d'évolution était significativement plus courte dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (231 ± 288 jours vs 501 ± 588 jours, $p=0,02$).

Les statuts professionnels étaient comparables entre les deux groupes, avec respectivement 0% et 5% de patients ayant une profession libérale ($p=1$), 73,3% et 80% de patients salariés ($p=0,71$), 13,3% et 10% de patients retraités ($p=0,66$).

Il n'y avait pas de différence significative de localisation du SDRC I entre les deux groupes avec respectivement 5,9% et 0% de hanches atteintes ($p=0,28$), 29,4% et 25,6% de genoux atteints ($p=1$), 0% et 4,7% de coudes atteints ($p=1$), 11,8% et 25,6% d'épaules atteintes ($p=0,31$), 11,8% et 2,3% de pieds atteints ($p=0,19$), 23,5% et 25,6% de mains/poignets atteints ($p=1$).

Concernant, l'étiologie du SDRC I, il existait de façon significative plus de patients ayant eu un SDRC I après chirurgie non traumatique dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (66,7% contre 32,5% $p=0,03$) et plus de patients ayant eu un SDRC I après traumatisme non opéré dans le groupe « diminution EVA douleur <50% », (6,7% contre 37,5% $p=0,04$). La proportion de patient ayant eu un SDRC I post traumatisme opéré et d'origine idiopathique, était comparable dans les deux groupes avec respectivement 13,3 % vs 12,5% ($p=1$) et 13,3% vs 10% ($p=0,65$).

Concernant les examens complémentaires, nous avons observé de façon significative plus de patients ayant des signes scintigraphiques dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (77,8% vs 14,3%, $p=0,009$). Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les résultats radiographiques (62,5% vs 43,5%, $p=0,43$). Concernant les résultats de l'imagerie par résonance magnétique, il n'existait pas de différence significative concernant la proportion de patients ayant des signes de SDRC 1 (75% vs 18,2% $p=0,07$).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA douleur <50% » concernant les traitements pris à l'inclusion avec respectivement 13,3% vs 5% de prise d'AINS ($p=0,29$), 53,3% vs 50,0% de prise de palier I ($p=1$), 40,0% vs 40,0% de prise de palier II ($p=1$), 0% vs 7,5% de prise de

palier III ($p=0,55$), 33,3% vs 20,0% de prise d'antidépresseur ($p=0,3$), 26,4% vs 20,0% de prise d'anti-épileptique ($p=0,71$), 6,7% vs 10,0% de prise d'anxiolytique ($p=1$).

On notait dans les groupes « diminution EVA douleur > 50% » et « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 46,7% et 70,0% de patients réalisant des séances de kinésithérapie ($p=0,12$), 13,3% et 7,5% de patients réalisant de la balnéothérapie ($p=0,61$), 33,3% et 42,5% bénéficiant d'un TENS ($p=0,75$), 0% et 7,5% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir ($p=0,55$), la mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiquée chez 53,3 % et 65,0% des patients de chaque groupe ($p=0,53$) et 45% et 13,3% des patients bénéficiant de bains écossais ($p=0,056$).

Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant l'existence d'une raideur articulaire (73,3% vs 86,5% $p=0,41$).

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant l'EVA douleur ($p=0,18$) et l'EVA activité ($p=0,24$) avec $6,73 \pm 2,09$ vs $5,81 \pm 2,46$ et $6,07 \pm 1,44$ vs $6,54 \pm 2,03$.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les questionnaires DN4 ($5,73 \pm 2,01$ vs $5,69 \pm 1,65$ $p=0,93$), NPSI ($41 \pm 23,53$ vs $45,06 \pm 22,14$ $p=0,53$), HAQ ($1,14 \pm 0,58$ vs $1,24 \pm 0,46$ $p=0,46$), SF36 ($44,5 \pm 9,35$ vs $44,15 \pm 8,49$ $p=0,64$) et concernant le score CSS ($8,87 \pm 2,99$ vs $10,36 \pm 3,1$ $p=0,12$).

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
Sexe n (Femme %)	n=15 11 (73,3)	n=40 31(77,5)	0,73
Raideur articulaire	n=15 11(73,3)	n=37 32(86,5)	0,41
ATCD	n=15	n=40	
- Syndrome dépressif	5(33,3)	10(25,0)	0,73
- Infarctus du myocarde	0(0,0)	0(0,0)	1
- Accident vasculaire cérébral	2(13,3)	2(5,0)	0,29
- Diabète	0(0,0)	2(5,0)	1
- HTA	3(20,0)	12(30,0)	0,52
- Hypothyroïdie	0(0,0)	1(2,5)	1
STATUT PROFESSIONNEL	n=15	n=40	
- Libéral	0(0,0)	2(5,0)	1
- Salarié	11(73,3)	32(80,0)	0,71
- Chômeur	1(6,7)	2(5,0)	1
- Retraité	2(13,3)	4(10,0)	0,66
- Autre	0(0,0)	0(0,0)	1
ETIOLOGIE	n=15	n=40	
- Traumatique non opérée	1(6,7)	15(37,5)	0,04
- Traumatique opérée	2(13,3)	5(12,5)	1
- Chirurgie non traumatique	10(66,7)	13(32,5)	0,03
- Idiopathique	2(13,3)	4(10,0)	0,65
- Autre	0(0,0)	3(7,5)	0,55
IMAGERIE			
- Radiographie positive	n=8 5(62,5)	n=23 10(43,5)	0,43
- Scintigraphie positive	n=9 7(77,8)	n=28 4(14,3)	0,009
- IRM positive	n=4 3(75,0)	n=11 2(18,2)	0,07

Tableau 17 : 1 ère partie

Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
TRAITEMENT	n=15	n=40	
- AINS	2(13,3)	2(5,0)	0,29
- Palier I	8(53,3)	20(50,0)	1
- Palier II	6(40,0)	16(40,0)	1
- Palier III	0(0,0)	3(7,5)	0,55
- Antidépresseur	5(33,3)	8(20,0)	0,3
- Anti épileptique	4(26,7)	8(20,0)	0,71
- Anxiolytique	1(6,7)	4(10,0)	1
KINESITHERAPIE	n=15	n=40	
- Balnéothérapie	7(46,7)	28(70,0)	0,12
- TENS	2(13,3)	3(7,5)	0,61
- Thérapie miroir	5(33,3)	17(42,5)	0,75
- Mobilisation	0(0,0)	3(7,5)	0,55
- Bains écossais	8(53,3)	26(65,0)	0,53
	2(13,3)	18(45,0)	0,056
TABAGISME ACTIF	n=15 5(33,3)	n=38 3(7,9)	0,03
LOCALISATION	n=17	n=43	
- Hanche	1(5,9)	0(0,0)	0,28
- Genou	5(29,4)	11(25,6)	1
- Cheville	3(17,6)	7(16,3)	1
- Coude	0(0,0)	2(4,7)	1
- Epaule	2(11,8)	11(25,6)	0,31
- Dont syndrome épaule-main	1(5,9)	3(7,0)	1
- Pied	2(11,8)	1(2,3)	0,19
- Main/poignet	4(23,5)	11(25,6)	1

Tableau 17 : 2 ème partie

Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
Age à l'inclusion (années)	48,8 ± 10,25 (51)	51,8 ± 12,85 (52,5)	0,37
Durée d'évolution (jours)	231 ± 288 (175)	501 ± 588 (269)	0,02
IMC (kg/m ²)	29,56 ± 7,1 (29,35)	25,93 ± 4,99 (25,4)	0,09
EVA douleur	6,73 ± 2,09 (7)	5,81 ± 2,46 (6,5)	0,18
EVA activité	6,07 ± 1,44 (6)	6,54 ± 2,03 (6)	0,24
CSS	8,87 ± 2,99 (8)	10,36 ± 3,1 (9)	0,12
DN4	5,73 ± 2,01 (5)	5,69 ± 1,65 (6)	0,93
NPSI	41 ± 23,53 (35)	45,06 ± 22,14 (46,5)	0,53
HAQ	1,14 ± 0,58 (1,06)	1,24 ± 0,46 (1,13)	0,46
SF36	44,5 ± 9,35 (44)	44,15 ± 8,49 (42)	0,64

Tableau 18 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.

2. Comparaison des patients à un mois (M1) selon leur amélioration de l'EVA douleur

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 19 et 20.

A un mois, il n'y avait pas de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA <50% » concernant l'EVA douleur ($p=0,4$) avec respectivement $5,2 \pm 2,18$ vs $7,33 \pm 1,11$, l'EVA activité ($p=0,32$) avec respectivement $4,07 \pm 2,76$ vs $3,24 \pm 2,9$ et l'EVA efficacité estimée par le patient concernant la première perfusion de pamidronate sur le SDRC I ($p=0,19$) avec respectivement $5,27 \pm 1,98$ vs $5,96 \pm 2,0$.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les questionnaires DN4 ($4,46 \pm 2,25$ vs $4,18 \pm 2,29$ $p=0,61$), NPSI ($34,45 \pm 21,27$ vs $41,52 \pm 23,6$ $p=0,41$), HAQ ($0,97 \pm 0,67$ vs $1,25 \pm 0,56$, $p=0,32$), SF36 ($46,92 \pm 10,01$ vs $46,58 \pm 9,31$ $p=0,88$) et concernant le score CSS ($7,15 \pm 3,08$ vs $8,67 \pm 3,03$ $p=0,12$).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA douleur <50% » à M1 concernant les traitements avec respectivement 0% vs 2,7% de prise d'AINS ($p=1$), 57,1% vs 51,4% de prise de palier I ($p=0,76$), 28,6% vs 35,1% de prise de palier II ($p=0,75$), 0% vs 2,7% de prise de palier III ($p=1$), 21,4% vs 18,9% de prise d'antidépresseur ($p=1$), 28,6% vs 16,2% de prise d'anti-épileptique ($p=0,43$), 14,3% vs 2,7% de prise d'anxiolytique ($p=0,18$).

La proportion de patients réalisant des séances de kinésithérapie était significativement moins importante dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (28,6% vs 67,6% p=0.02).

La proportion de patients bénéficiant de bains écossais était significativement moins importante dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (7,1% vs 43,2% p=0.01).

On notait dans les groupes « diminution EVA douleur > 50% » et « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 7,1% et 13,5% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=1), 35,7% et 45,9% bénéficiant d'un TENS (p=0,54), 7,1% et 5,4% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir (p=1), la mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiquée chez 28,6% et 56,8% des patients de chaque groupe (p=0,11).

Concernant l'existence d'une raideur articulaire, il n'existait pas de différence significative mais le nombre de patient présentant une raideur articulaire était numériquement plus important dans le groupe « diminution EVA douleur <50% », (87,9% vs 61,5% p=0,09).

Les patients rapportaient de façon significative moins de syndrome pseudo-grippal après réalisation de la première perfusion de pamidronate dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (71,4% vs 80,6% p=0,02).

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
TRAITEMENT	n=14	n=37	
- AINS	0(0,0)	1(2,7)	1
- Palier I	8(57,1)	19(51,4)	0,76
- Palier II	4(28,6)	10(71,4)	0,75
- Palier III	0(0,0)	1(2,7)	1
- Antidépresseur	3(21,4)	7(18,9)	1
- Anti épileptique	4(28,6)	6(16,2)	0,43
- Anxiolytique	2(14,3)	1(2,7)	0,18
KINESITHERAPIE	n=14	n=37	
- Balnéothérapie	4(28,6)	25(67,6)	0,02
- TENS	1(7,1)	5(13,5)	1
- TENS	5(35,7)	17(45,9)	0,54
- Thérapie miroir	1(7,1)	2(5,4)	1
- Mobilisation	4(28,6)	21(56,8)	0,11
- Bains écossais	1(7,1)	16(43,2)	0,01
RAIDEUR ARTICULAIRE	n=13 8(61,5)	n=33 29(87,9)	0,09
SYNDROME PSEUDO-GRIPPAL	n=14 10(71,4)	n=36 29(80,6)	0,02

Tableau 19 : Comparaison des sujets à M1 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
EVA douleur	n=15	5,2 ± 2,18 (5)	n=35 7,33 ± 1,11 (6)	0,4
EVA activité	n=15	5,27 ± 1,98 (5)	n=34 5,96 ± 2,0 (7)	0,19
EVA efficacité	n=14	4,07 ± 2,76 (3,5)	n=33 3,24 ± 2,9 (3)	0,32
CSS	n=13	7,15 ± 3,08 (6)	n=37 8,67 ± 3,03 (9)	0,18
DN4	n=13	4,46 ± 2,25 (4)	n=33 4,18 ± 2,29 (4)	0,61
NPSI	n=11	34,45 ± 21,27 (32)	n=27 41,52 ± 23,6 (45)	0,41
HAQ	n=8	0,97 ± 0,67 (0,93)	n=17 1,25 ± 0,56 (1,37)	0,32
SF36	n=13	46,92 ± 10,01 (46)	n=33 46,58 ± 9,31 (44)	0,88

Tableau 20 : Comparaison des sujets à M1 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.

3. Comparaison des patients à deux mois (M2) selon leur amélioration de l'EVA douleur

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 21 et 22.

A deux mois, concernant l'amélioration de l'EVA douleur, il n'existait pas de différence statistique mais les patients du groupe « diminution EVA douleur >50% » avaient numériquement une EVA douleur moindre, (3,79 ± 2,19 vs 5,37 ± 2,47 p = 0,053).

L'EVA activité était significativement plus basse dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » avec respectivement 4 ± 2,08 vs 5,57 ± 2,27, (p=0,04). L'EVA efficacité était significativement plus élevée dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », 6,07 ± 2,7 vs 4,16 ± 2,66, p=0,03.

Le CSS était significativement inférieur dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », avec respectivement 5,86 ± 3,1 vs 8,9 ± 3,96, p=0,02.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les questionnaires DN4 (3,72 ± 2,76 vs 4,53 ± 2,72, p=0,4), NPSI (23,08 ± 18,04 vs 37,54 ± 24,43, p=0,08), HAQ (0,92 ± 0,58 vs 1,04 ± 0,5, p=0,48), SF36 (46,3 ± 9,56 vs 44,25 ± 10,05, p=0,49).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA douleur <50% » à M2 concernant les traitements avec respectivement 0% vs 9,3% de prise d'AINS (p=0,57), 50,0% vs 39,5% de prise de palier I (p=0,53), 25,0% vs 34,9% de prise de palier II (p=0,73), aucune prise de palier III (p=1), 8,3%

vs 11,6% de prise d'antidépresseur (p=1), 25,0% vs 11,6% de prise d'anti-épileptique (p=0,35), 8,3% vs 2,3% de prise d'anxiolytique (p=0,39).

La proportion de patients bénéficiant de bains écossais était significativement moins importante dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », (0% vs 34,1%, p=0,01).

On notait dans les groupes « diminution EVA douleur > 50% » et « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 7,7% et 7,3% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=1), 23,1% et 29,3% bénéficiant d'un TENS (p=0,48), 15,4% et 84,6% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir (p=0,14), la mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiquée chez 38,5% et 59,0% des patients de chaque groupe (p=1).

Concernant l'existence d'une raideur articulaire, il n'existait pas de différence significative (50,0% vs 53,7% p=0,74).

Les patients à M2 ne rapportaient pas de différence significative concernant l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal après réalisation de la deuxième perfusion de pamidronate (35,7% vs 53,7% p=0,35).

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
TRAITEMENT	n=12	n=43	
- AINS	0(0,0)	4(2,7)	0,57
- Palier I	6(50,0)	17(39,5)	0,53
- Palier II	3(25,0)	15(34,9)	0,73
- Palier III	0(0,0)	0(0,0)	1
- Antidépresseur	1(8,3)	5(11,6)	1
- Anti épileptique	3(25,0)	5(11,6)	0,35
- Anxiolytique	1(8,3)	1(2,3)	0,39
KINESITHERAPIE	n=13	n=41	
- Balnéothérapie	3(23,1)	21(51,2)	0,11
- TENS	1(7,7)	3(7,3)	1
- TENS	3(23,1)	12(29,3)	0,48
- Thérapie miroir	2(15,4)	1(2,4)	0,14
- Mobilisation	5(38,5)	16(39,0)	1
- Bains écossais	0(0,0)	14(34,1)	0,01
RAIDEUR ARTICULAIRE	n=12 6(50,0)	n=42 25(59,5)	0,74
SYNDROME PSEUDO-GRIPPAL	n=14 5(35,7)	n=41 22(53,7)	0,35

Tableau 21 : Comparaison des sujets à M2 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
EVA douleur	n=14	3,79 ± 2,19 (4)	n=32 5,37 ± 2,47 (6)	0,053
EVA activité	n=14	4,0 ± 2,08 (4,5)	n=30 5,57 ± 2,27 (6)	0,04
EVA efficacité	n=14	6,07 ± 2,7 (3,5)	n=31 4,16 ± 2,66 (4)	0,03
CSS	n=14	5,86 ± 3,1 (5)	n=34 8,9 ± 3,96 (10)	0,02
DN4	n=11	3,72 ± 2,76 (4)	n=32 4,53 ± 2,72 (5)	0,4
NPSI	n=13	23,08 ± 18,04 (16)	n=28 37,54 ± 24,43 (38)	0,08
HAQ	n=14	0,92 ± 0,58 (1)	n=32 1,04 ± 0,5 (1,06)	0,48
SF36	n=14	46,3 ± 9,56 (44)	n=28 44,25 ± 10,05 (40,5)	0,49

Tableau 22 : Comparaison des sujets à M2 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.

4. Comparaison des patients à 5 mois (M5) selon leur amélioration de l'EVA douleur

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 23 et 24.

A cinq mois, l'EVA douleur et l'EVA activité étaient significativement plus basses dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » avec respectivement 2,79 ± 1,97 vs 5,77 ± 2,5 (p=0,0004), 2,43 ± 2,06 vs 5,7 ± 2,023 (p<0,0001). L'EVA efficacité était significativement plus élevée dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » avec respectivement 7,07 ± 2,64 vs 4,39 ± 2,62 (p=0,0031).

Le CSS était significativement inférieur dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », avec respectivement 5,4 ± 4,5 vs 8,82 ± 3,3 p=0,0067.

Dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », les patients avaient un score DN4 significativement moins élevé (2,39 ± 2,53 vs 4,89 ± 2,47 p=0,0041), un score NPSI significativement moins élevé (17,42 ± 19,6 vs 42,5 ± 23,43 p=0,0012, un score HAQ moins élevé (0,62 ± 0,55 vs 1,02 ± 0,51 p=0,02).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le questionnaire SF36 (51,54 ± 12,1 vs 45,56 ± 10,1 p=0,21).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA douleur <50% » à M5 concernant les traitements avec respectivement 14,3% vs 2,9% de prise d'AINS (p=0,19), 21,4% vs 47,1% de prise de palier I (p=0,12), 14,3% vs 44,1% de prise de palier II (p=0,09), 0% vs 0% de prise de palier III (p=1),

28,6% vs 17,6% de prise d'antidépresseur (p=0,44), 14,3% vs 14,7% de prise d'anti-épileptique (p=1), 14,3% vs 5,9% de prise d'anxiolytique (p=0,57).

On notait dans les groupes « diminution EVA douleur > 50% » et « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 21,4 % et 50,0% de patients réalisant de la kinésithérapie (p=0,11), 7,1% et 11,8% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=1), 21,4% et 29,4% bénéficiant d'un TENS (p=0,73), 0,0% et 2,9% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir (p=1), la mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiqué chez 42,9% et 52,9% des patients de chaque groupe (p=0,75, 14,3% et 38,2% des patients bénéficiaient de bains écossais (p=0,17).

Concernant l'existence d'une raideur articulaire, on observait significativement moins de patients présentant une raideur articulaire dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » par rapport au groupe « diminution EVA douleur <50% », (28,6% vs 78,1% p=0,002).

Les patients à M5 ne présentaient aucune différence significative concernant l'apparition d'un syndrome pseudo-grippal après réalisation de la troisième perfusion de pamidronate dans les deux groupes (50,0% vs 69,7% p=0,32).

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
TRAITEMENT	n=14	n=34	
- AINS	2(14,3)	1(2,9)	0,19
- Palier I	3(21,4)	16(47,1)	0,12
- Palier II	2(14,3)	15(44,1)	0,09
- Palier III	0(0,0)	0(0,0)	1
- Antidépresseur	4(28,6)	6(17,6)	0,44
- Anti épileptique	2(14,3)	5(14,7)	1
- Anxiolytique	2(14,3)	2(5,9)	0,57
KINESITHERAPIE	n=14	n=34	
- Balnéothérapie	3(21,4)	17(50,0)	0,11
- TENS	1(7,1)	4(11,8)	1
- Thérapie miroir	3(21,4)	10(29,4)	0,73
- Mobilisation	0(0,0)	1(2,9)	1
- Mobilisation	6(42,9)	18(52,9)	0,75
- Bains écossais	2(14,3)	13(38,2)	0,17
RAIDEUR ARTICULAIRE	n=14 4(28,6)	n=32 25(78,1)	0,002
SYNDROME PSEUDO-GRIPPAL	n=14 7(50,0)	n=33 23(69,7)	0,32

Tableau 23 : Comparaison des sujets à M5 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
EVA douleur	n=14	2,79 ± 1,97 (3)	n=34 5,77 ± 2,5 (6,5)	0,0004
EVA activité	n=14	2,43 ± 2,06 (2,5)	n=33 5,7 ± 2,023 (6)	<0,0001
EVA efficacité	n=14	7,07 ± 2,64 (7,5)	n=33 4,39 ± 2,62 (5)	0,0031
CSS	n=15	5,4 ± 4,5 (5)	n=34 8,82 ± 3,3 (9)	0,0067
DN4	n=13	2,39 ± 2,53 (2)	n=33 4,89 ± 2,47 (5)	0,0041
NPSI	n=12	17,42 ± 19,6 (19)	n=32 42,5 ± 23,43 (41,5)	0,0012
HAQ	n=13	0,62 ± 0,55 (0,5)	n=34 1,02 ± 0,51 (1,12)	0,02
SF36	n=13	51,54 ± 12,1 (49)	n=32 45,56 ± 10,1 (42)	0,21

Tableau 24 : Comparaison des sujets à M5 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.

5. Comparaison des patients à 8 mois (M8) selon leur amélioration de l'EVA douleur

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 25 et 26.

A huit mois, l'EVA douleur et l'EVA activité étaient significativement plus faible dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » avec respectivement 1 ± 1,07 vs 5,75 ± 2,26 (p<0,0001), 1,2 ± 1,014 vs 5,8 ± 1,88 (p<0,0001). L'EVA efficacité était significativement plus haute dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » avec respectivement 9 ± 1,1 vs 4,58 ± 2,33 (p<0,0001).

Le CSS était significativement inférieur dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », avec respectivement 3 ± 3,3 vs 8,05 ± 3,78 (p<0,0001).

Dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », les patients avaient un score DN4 significativement moins élevé (1,21 ± 1,53 vs 4,76 ± 2,34 p<0,0001), un score NPSI significativement inférieur (8,33 ± 8,078 vs 40,2 ± 21,98 p=0,001), un score HAQ moins élevé (0,708 ± 0,83 vs 1,36 ± 0,98 p=0,007) et un score SF36 significativement supérieur (52,7 ± 10,9 vs 42,97 ± 12,19 p=0,01).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution EVA douleur >50% » et le groupe « diminution EVA douleur <50% » à M8 concernant les traitements avec respectivement 14,3% vs 7,7% de prise d'AINS (p=0,59), 21,4% vs 46,2% de prise de palier I (p=0,12), 14,3% vs 38,5% de prise de palier II (p=0,18), 0% vs 0% de prise de palier III (p=1), 21,4% vs 23,1% de prise d'antidépresseur (p=1), 21,4% vs 15,4% de prise d'anti-épileptique (p=0,68), 7,1% vs 7,7% de prise d'anxiolytique (p=1).

Dans le groupe « diminution EVA douleur >50% », les patients avaient significativement moins recours au kinésithérapeute (14,3% vs 52,6% p=0,02), utilisaient significativement moins de TENS (0% vs 31,6% p=0,02), et bénéficiaient significativement moins de mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires (21,4% vs 57,9% p=0,03).

On notait dans les groupes « diminution EVA douleur > 50% » et « diminution EVA douleur < 50% » respectivement 7,1% et 7,9% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=1), 0% et 21,1% des patients bénéficiaient de bains écossais (p=0,09).

Concernant l'existence d'une raideur articulaire, il existait significativement moins de patients présentant une raideur articulaire dans le groupe « diminution EVA douleur >50% » par rapport au groupe « diminution EVA douleur <50% », (38,5% vs 75,7% p=0,02).

	Diminution EVA douleur > 50%	Diminution EVA douleur < 50%	p
TRAITEMENT	n=14	n=39	
- AINS	2(14,3)	3(7,7)	0,59
- Palier I	3(21,4)	18(46,2)	0,12
- Palier II	2(14,3)	15(44,1)	0,09
- Palier III	0(0,0)	0(0,0)	1
- Antidépresseur	3(21,4)	9(23,1)	1
- Anti épileptique	3(21,4)	6(15,4)	0,68
- Anxiolytique	1(7,1)	3(7,7)	1
	n=14	n=38	
KINESITHERAPIE	2(14,3)	20(52,6)	0,02
- Balnéothérapie	1(7,1)	3(7,9)	1
- TENS	0(0,0)	12(31,6)	0,02
- Thérapie miroir	1(7,1)	1(2,6)	0,47
- Mobilisation	3(21,4)	22(57,9)	0,03
- Bains écossais	0(0,0)	8(21,1)	0,09
RAIDEUR ARTICULAIRE	n=13 5(38,5)	n=37 28(75,7)	0,02

Tableau 25 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution EVA douleur > 50%		Diminution EVA douleur < 50%	p
EVA douleur	n=15	1 ± 1,07 (1)	n=40	5,75 ± 2,26 (6)	<0,0001
EVA activité	n=15	1,2 ± 1,014 (1)	n=40	5,8 ± 1,88 (6)	<0,0001
EVA efficacité	n=14	9,0 ± 1,1 (9)	n=40	4,58 ± 2,33 (5)	<0,0001
CSS	n=15	3,0 ± 3,3 (3)	n=40	8,05 ± 3,78 (8)	<0,0001
DN4	n=14	1,21 ± 1,53 (0,5)	n=37	4,76 ± 2,34 (5)	<0,0001
NPSI	n=9	8,33 ± 8,078 (6)	n=25	40,2 ± 21,98 (45)	0,001
HAQ	n=15	0,708 ± 0,83 (0,5)	n=38	1,36 ± 0,98 (1,25)	0,007
SF36	n=15	52,7 ± 10,9 (52)	n=34	42,97 ± 12,19 (42)	0,01

Tableau 26 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.

D. Comparaison des patients selon leur amélioration du CRPS severity score (CSS)

1. Comparaison des patients à l'inclusion (M0) selon leur amélioration du CSS

La synthèse des résultats est présentée dans les tableaux 27 et 28.

Dix-sept patients (31,48%) présentaient une amélioration du CSS de plus de 4,9 points lors de la réévaluation à M8 (« diminution CSS > 4,9 points »). Dans ce groupe « diminution CSS > 4,9 points » on notait 11 femmes et 6 hommes soit 64,7% de femmes. Le groupe « diminution CSS < 4,9 points » était composé de 37 patients dont 81,1% de femmes (p=0,3). L'âge à l'inclusion (51,65 ± 13,91 vs 50,81 ± 11,64) et l'IMC (26,42 ± 4,12 vs 27,11 ± 6,47) étaient comparables dans les deux groupes (p=0,92 et p=0,9).

On notait dans le groupe « diminution CSS > 4,9 points » et le groupe « diminution CSS < 4,9 points » respectivement 17,6% et 32,4% d'antécédent de syndrome dépressif (p=0,33), 0% d'antécédent d'infarctus du myocarde dans les deux groupes (p=1), 0% et 5,4% d'antécédent de diabète (p=1), 35,3% et 21,6% d'antécédent d'hypertension artérielle (p=0,32), 0% et 2,7% d'antécédent d'hypothyroïdie (p=1).

Il existait significativement plus de patients ayant un antécédent d'accident vasculaire cérébral dans le groupe « diminution CSS > 4,9 points » avec respectivement 17,6% et 0% d'antécédents d'accidents vasculaires cérébraux (p=0,027).

Il existait une moindre proportion, sans différence significative, de patients fumeurs dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » avec respectivement 29,4% vs 8,6% (p=0,09).

La durée d'évolution était significativement plus courte dans le groupe « diminution CSS > 4,9 points », (211 ± 228 jours vs 521 ± 607 jours, p=0.01).

Les statuts professionnels étaient comparables entre les deux groupes, avec respectivement 0% et 5,6% de patients ayant une profession libérale (p=1), 70,6% et 77,8% de patients salariés (p=0,73), 11,8% et 11,1% de patients retraités (p=1).

Il n'existait pas de différence significative de localisation du SDRC I entre les deux groupes avec respectivement 0% et 2,3% de hanches atteintes (p=1), 16,7% et 27,3% de genoux atteints (p=0,51), 5,6% et 2,3% de coudes atteints (p=0,49), 11,1% et 25,0% d'épaules atteintes (p=0,31), 11,1% et 2,3% de pieds atteints (p=0,19), 27,8% et 20,5% de mains/poignets atteints (p=0,52).

Concernant l'étiologie du SDRC I, on ne montrait pas de différence significative entre les groupes « diminution CSS > 4,9 points » et le groupe « diminution CSS < 4,9 points » avec respectivement 52,9% vs 37,8% des patients dont l'étiologie était une chirurgie non traumatique (p=0,37), 29,4% vs 29,7% des patients dont l'étiologie était un traumatisme non opéré (p=1), 5,9% vs 13,5% des patients dont l'étiologie était un traumatisme opéré (p=0,65), 5,9% vs 13,5% dont l'étiologie était idiopathique (p=0,65) et 5,4% dans les deux groupes dont l'origine était autre.

Concernant les examens complémentaires, nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant les résultats scintigraphiques (77,8% vs 85,7%, p=0,62), radiographiques (71,4% vs 41,7%, p=0,22) et les résultats de l'imagerie par résonance magnétique (50% vs 30,8%, p=1).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution CSS >4,9 points » et le groupe « diminution CSS <4,9 points » concernant les traitements avec respectivement 17,6% vs 2,7% de prise d'AINS (p=0,08), 29,4% vs 59,5% de prise de palier I (p=0,07), 35,3% vs 40,5% de prise de palier II (p=0,77), 0% vs 8,1% de prise de palier III (p=0,54), 17,6% vs 24,3% de prise d'antidépresseur (p=0,72), 0% vs 10,8% de prise d'anxiolytique (p=0,29).

On notait une consommation significativement plus importante d'antiépileptique dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » (41,2% vs 10,8% (p=0,02)).

On notait dans les groupes « diminution CSS > 4,9 points » et « diminution CSS < 4,9 points » respectivement 64,7% et 62,2% de patients réalisant des séances de kinésithérapie (p=1), 11,8% et 8,1% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=0,64), 35,3% et 43,2% bénéficiant d'un TENS (p=0,76), 5,9% et 5,4% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir (p=1), 41,2% et 35,1% des patients bénéficiaient de bains écossais (p=0,76). La mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiquée chez 64,7% et 62,2% des patients de chaque groupe (p=1).

Aucune différence significative n'était mise en évidence concernant l'existence d'une raideur articulaire (70,6% vs 88,6% p=0,13).

Nous n'avons pas observé de différence significative entre les deux groupes concernant l'EVA activité ($6,31 \pm 2,09$ vs $6,44$, p=0,6).

Concernant l'EVA douleur, il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes malgré une valeur numérique moindre dans le groupe « diminution CSS > 4,9 points » ($5,17 \pm 2,68$ vs $6,47 \pm 2,19$, p=0,055).

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant les questionnaires DN4 ($5,44 \pm 1,71$ vs $5,83 \pm 1,17$, p=0,55), HAQ ($1,094 \pm 0,482$ vs $1,275 \pm 0,498$ p=0,26), SF36 ($43,19 \pm 8,735$ vs $44,78 \pm 8,7$ p=0,76) et concernant le score CSS ($10,47 \pm 2,45$ vs $9,7 \pm 3,4$ p=0,34).

On notait un score NPSI significativement inférieur dans le groupe « diminution CSS > 4,9 points » avec respectivement $34,71 \pm 21,4$ vs $47,8 \pm 21,95$ (p=0,046).

	Diminution CSS > 4,9 points		Diminution CSS < 4,9 points		p
Sexe n (Femme %)	n=17	11 (64,7)	n=37	30(81,1)	0,3
Raideur articulaire	n=17	12(70,6)	n=35	31(88,6)	0,13
ATCD	n=17		n=37		
- Syndrome dépressif		3(17,6)		12(32,4)	0,33
- Infarctus du myocarde		0(0,0)		0(0,0)	1
- Accident vasculaire cérébral		3(17,6)		0(0,0)	0,027
- Diabète		0(0,0)		2(5,4)	1
- HTA		6(35,3)		8(21,6)	0,32
- Hypothyroïdie		0(0,0)		1(2,7)	1
STATUT PROFESSIONNEL	n=17		n=36		
- Libéral		0(0,0)		2(5,6)	1
- Salarié		12(70,6)		28(77,8)	0,73
- Chômeur		1(5,9)		2(5,6)	1
- Retraité		2(11,8)		4(11,1)	1
- Autre		1(5,9)		0(0,0)	0,3
ETIOLOGIE	n=17		n=37		
- Traumatique non opérée		5(29,4)		11(29,7)	1
- Traumatique opérée		1(5,9)		5(13,5)	0,65
- Chirurgie non traumatique		9(52,9)		14(37,8)	0,37
- Idiopathique		1(5,9)		2(5,4)	0,65
- Autre		1(5,9)		2(5,4)	1
IMAGERIE					
- Radiographie positive	n=7	5(71,4)	n=24	10(41,7)	0,22
- Scintigraphie positive	n=9	7(77,8)	n=28	24(85,7)	0,62
- IRM positive	n=2	1(50,0)	n=13	4(30,8)	1

Tableau 27 : 1 ère partie

Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

	Diminution CSS > 4,9 points	Diminution CSS < 4,9 points	p
TRAITEMENT	n=17	n=37	
- AINS	3(17,6)	1(2,7)	0,08
- Palier I	5(29,4)	22(59,5)	0,07
- Palier II	6(35,3)	15(40,5)	0,77
- Palier III	0(0,0)	3(8,1)	0,54
- Antidépresseur	3(17,6)	9(24,3)	0,72
- Anti épileptique	7(41,2)	4(10,8)	0,02
- Anxiolytique	0(0,0)	4(10,8)	0,29
	n=17	n=37	
KINESITHERAPIE	11(64,7)	23(62,2)	1
- Balnéothérapie	2(11,8)	3(8,1)	0,64
- TENS	6(35,3)	16(43,2)	0,76
- Thérapie miroir	1(5,9)	2(5,4)	1
- Mobilisation	11(64,7)	23(62,2)	1
- Bains écossais	7(41,2)	13(35,1)	0,76
TABAGISME ACTIF	n=17 5(29,4)	n=35 3(8,6)	0,09
	n=18	n=44	
LOCALISATION	0(0,0)	1(2,7)	1
- Hanche	3(16,7)	12(27,3)	0,51
- Genou	5(27,8)	5(11,4)	0,13
- Cheville	1(5,6)	1(2,3)	0,49
- Epaule	2(11,1)	11(25,0)	0,31
- Dont syndrome épaule-main	0(0,0)	4(9,1)	0,31
- Pied	2(11,1)	1(2,3)	0,19
- Main/poignet	5(27,8)	9(20,5)	0,52

Tableau 27 : 2 ème partie

Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution CSS > 4,9 points		Diminution CSS < 4,9 points	p
Age à l'inclusion (années)	n=17	51,65 ± 13,91 (53)	n=37	50,81 ± 11,64 (51)	0,92
Durée d'évolution (jours)	n=16	211 ± 228 (161)	n=37	521 ± 607 (267)	0,01
IMC (kg/m ²)	n=14	26,42 ± 4,12 (25,77)	n=36	27,11 ± 6,47 (25,59)	0,9
EVA douleur	n=17	5,17 ± 2,68 (6)	n=37	6,47 ± 2,19 (7)	0,055
EVA activité	n=16	6,31 ± 1,4 (6)	n=36	6,44 ± 2,07 (7)	0,6
CSS	n=17	10,47 ± 2,45 (11)	n=37	18,11 ± 7,41 (17)	0,34
DN4	n=16	5,44 ± 1,71 (5)	n=35	5,83 ± 1,17 (6)	0,55
NPSI	n=14	34,71 ± 21,4 (26)	n=32	47,8 ± 21,95 (49,5)	0,046
HAQ	n=16	1,094 ± 0,482 (1,125)	n=35	1,275 ± 0,498 (1,25)	0,26
SF36	n=16	43,19 ± 8,735 (41)	n=32	44,78 ± 8,7 (43,5)	0,76

Tableau 28 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Withney.

2. Comparaison des patients à 8 mois (M8) selon leur amélioration du CSS

La synthèse des résultats est présentée dans les Tableaux 29 et 30.

A huit mois, l'EVA douleur et l'EVA activité étaient significativement inférieure dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » en comparaison au groupe « diminution CSS <4,9 points » avec respectivement $2,7 \pm 2,2$ vs $5,21 \pm 2,93$ ($p= 0,0027$), $2,94 \pm 2,19$ vs $5,27 \pm 2,6$ ($p=0,0015$). L'EVA efficacité était significativement plus élevée dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » avec respectivement $7,59 \pm 2,26$ vs $4,89 \pm 2,73$ ($p=0,001$).

Le CSS était significativement plus bas dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » que dans le groupe « diminution CSS <4,9 points », avec respectivement $2,47 \pm 2,37$ vs $8,5 \pm 3,57$ ($p<0,0001$).

Dans le groupe « diminution CSS >4,9 points », les patients avaient un score DN4 significativement moins élevé ($2,31 \pm 2,46$ vs $4,29 \pm 2,6$ $p<0,018$), un score NPSI significativement moins élevé ($13,11 \pm 15,49$ vs $38,48 \pm 22,97$ $p=0,0027$), un score HAQ significativement moins élevé ($0,67 \pm 0,82$ vs $1,37 \pm 0,98$ $p=0,0035$) et un score SF36 significativement plus élevé ($53,33 \pm 10,71$ vs $42,3 \pm 11,99$ $p=0,0069$).

Concernant les traitements médicamenteux, on notait une consommation significativement moins importante de paliers I et II dans le groupe « diminution CSS >4,9 points » avec respectivement 13,33% vs 48,65% (p=0,02) et 6,67% vs 40,54% (p=0,02).

Il n'était pas objectivé de différence significative entre le groupe « diminution CSS >4,9 points » et le groupe « diminution CSS <4,9 points » concernant les traitements autres que paliers I et II avec respectivement 0% vs 13,51% de prise d'AINS (p=0,3), 0% vs 0% de prise de palier III (p=1), 13,33% vs 24,32% de prise d'antidépresseur (p=0,47), 20% vs 16,22% de prise d'antiépileptique (p=0,7), 13,33% vs 5,41% de prise d'anxiolytique (p=0,57).

On notait dans les groupes « diminution CSS > 4,9 points» et « diminution CSS < 4,9 points » respectivement 33,3% et 44,4% de patients réalisant des séances de kinésithérapie (p=0,54), 0% et 8,33% de patients réalisant de la balnéothérapie (p=0,54), 6,67% et 2,78% de patients bénéficiant d'une thérapie miroir (p=0,5), 26,67% et 55,56% des patients bénéficiaient de bains écossais (p=0,4), la mobilisation pour récupération des amplitudes articulaires était pratiquée chez 26,67% et 73,33% des patients de chaque groupe (p=0,07).

Les patients du groupe « diminution CSS > 4,9 points » utilisaient significativement moins le TENS avec respectivement 0% et 33,33% des patients bénéficiant d'un TENS (p=0,01) et étaient significativement moins raide (p=0,005) au niveau de l'articulation atteinte avec respectivement 30,77% vs 77,78%.

	Diminution CSS > 4,9 points	Diminution CSS < 4,9 points	p
TRAITEMENT	n=15	n=37	
- AINS	0(0,00)	5(13,51)	0,3
- Palier I	2(13,33)	18(48,65)	0,02
- Palier II	1(6,67)	15(40,54)	0,02
- Palier III	0(0,0)	0(0,0)	1
- Antidépresseur	2(13,33)	9(24,32)	0,47
- Anti épileptique	3(20,00)	6(16,22)	0,7
- Anxiolytique	2(13,33)	2(5,41)	0,57
	n=15	n=36	
KINESITHERAPIE	5(33,33)	16(44,44)	0,54
- Balnéothérapie	0(0,0)	3(8,33)	0,54
- TENS	0(0,0)	12(33,33)	0,01
- Thérapie miroir	1(6,67)	1(2,78)	0,5
- Mobilisation	4(26,67)	20(55,56)	0,07
- Bains écossais	1(6,67)	7(19,44)	0,4
Raideur articulaire	n=13 4(30,77)	n=36 28(77,78)	0,005

Tableau 29 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration du score CSS.

Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

		Diminution CSS > 4,9 points	Diminution CSS < 4,9 points	p
EVA douleur	n=17	2,7 ± 2,2 (3)	n=37 5,21 ± 2,93 (5)	0,0027
EVA activité	n=17	2,94 ± 2,19 (3)	n=37 5,27 ± 2,6 (6)	0,0015
EVA efficacité	n=17	7,59 ± 2,26 (8)	n=36 4,89 ± 2,73 (5)	0,001
CSS	n=17	2,47 ± 2,37 (2)	n=37 8,5 ± 3,57 (9)	<0,0001
DN4	n=13	2,31 ± 2,46 (2)	n=37 4,29 ± 2,6 (6)	0,018
NPSI	n=9	13,11 ± 15,49 (5)	n=25 38,48 ± 22,97 (37)	0,0027
HAQ	n=15	0,67 ± 0,82 (0,37)	n=37 1,37 ± 0,98 (1,25)	0,0035
SF36	n=15	53,33 ± 10,71 (56)	n=33 42,3 ± 11,99 (42)	0,0069

Tableau 30 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent à la moyenne ± l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Withney.

E. Effets indésirables

Six patients ont quitté l'étude devant l'apparition d'effets indésirables. Parmi les six patients, un patient a présenté une réaction allergique (œdème lingual, dysphonie, démangeaison) après la réalisation de la deuxième perfusion de pamidronate ; un patient a présenté une douleur dans la poitrine (sans modification de l'électrocardiogramme et sans augmentation des troponines) après la réalisation de la troisième perfusion ; un patient a présenté une « veinite » après la réalisation de la première perfusion ; deux patients ont présenté de nombreux signes généraux (bouffées de chaleur, sueurs, courbatures, céphalées, vomissements, douleur dans la mâchoire, douleur thoracique) après la première perfusion de pamidronate et un patient a présenté des céphalées après la première perfusion.

Parmi les 55 patients de notre cohorte, 39 patients (70,9%) ont présenté un syndrome pseudo-grippal après la première perfusion, 27 patients (49,1%) après la deuxième perfusion et 30 patients (55%) après la troisième perfusion.

VII. DISCUSSION

Concernant la méthodologie de notre étude :

Notre étude était une étude prospective non contrôlée, non randomisée, multicentrique, visant à identifier les facteurs prédictifs de bonne réponse à un traitement par pamidronate, par voie intra-veineuse, chez les patients atteints d'un SDRC I.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer l'efficacité des bisphosphonates dans le SDRC I mais peu d'études sont de bonnes qualités. Chevreau *et al.* ont réalisé une revue systématique et une méta-analyse de tous les essais contrôlés randomisés pour évaluer le bénéfice des bisphosphonates sur la douleur et la fonction chez les patients atteints de SDRC I. Cinq essais de moyenne à bonne qualité méthodologique répondaient aux critères d'inclusion (62).

Aucune étude n'a été réalisée auparavant afin de rechercher les facteurs de bonne réponse au traitement par bisphosphonates dans le SDRC I.

Concernant le type de bisphosphonate étudié, l'étude de Manicourt *et al.* en 2004 (15) et Adami *et al.* (16) en 1997 ont évalué l'efficacité de l'alendronate versus un groupe contrôle chez des patients atteints de SDRC I, l'étude de Robinson *et al.* (14) en 2004 a quant à elle utilisé le pamidronate versus un groupe contrôle, Varenna *et al.* en 2000 ont étudié le clodronate versus un groupe placebo puis le neridronate versus placebo en 2013 (13).

Aucun traitement dans le SDRC I n'a actuellement l'autorisation de mise sur le marché (AMM). De nouvelles recommandations concernant la prise en charge diagnostique et thérapeutique du SDRC I ont été communiquées au 30ème congrès français de rhumatologie (84). Ces recommandations préconisent l'utilisation, comme dans notre étude, du pamidronate en cas d'introduction d'un bisphosphonate.

Notre critère de jugement principal était l'obtention d'une diminution de 50% de l'EVA douleur chez des patients atteints de SDRC I diagnostiqué selon les critères de Budapest. Dans la littérature, la plupart des études évaluant l'efficacité des bisphosphonates dans le SDRC I ont utilisé l'EVA douleur comme critère de jugement principal (13,15).

Le diagnostic de SDRC I était posé à partir des critères de Budapest, critères validés et utilisés au cours des études les plus récentes (13). Pour être inclus dans notre étude, les patients devaient présenter une EVA douleur supérieure à 4/10. Ce choix est en cohérence avec la littérature, puisque l'étude de Varenna en 2013 et Manicourt en 2004 (13,15) incluaient des patients présentant respectivement une EVA initiale supérieure à 5/10 et 4/10.

Nous avons analysé comme critères de jugements secondaires, l'obtention d'une amélioration des scores DN4, NPSI, HAQ, SF 36 ainsi que le score CSS. Peu d'études ont réalisé des analyses statistiques concernant des scores. Concernant l'évaluation de la douleur, Varena *et al.* en 2013 avaient choisi comme score de douleur la score de Mac Gill Pain Questionnaire, qui est un questionnaire difficilement applicable en pratique courante car il comprend 78 qualificatifs répartis en 20 sous-classes. Nous avons choisi d'analyser deux scores de douleur. Le score DN4 (Douleur Neuropathique 4) évaluant l'existence ou non de douleurs neuropathiques associé au score NPSI (Neuropathic Pain Symptome Inventory) évaluant aussi l'existence d'une douleur neuropathique mais apportant en plus la notion de durée de présence de cette douleur. Tout comme Varena *et al.* en 2013 et Robinson *et al.* en 2004, nous avons analysé le retentissement du SDRC I sur la qualité de vie en observant l'évolution du score SF-36. Nous avons complété ce score par l'analyse du score HAQ (Health Assessment Questionnaire) évaluant les capacités fonctionnelles du patient.

Pour finir, nous avons étudié l'évolution du score CSS (CRPS severity score). Ce score comprend 17 items (8 items cliniques reposant sur l'interrogatoire du patient et 9 items physiques reposant sur l'examen physique par le rhumatologue). Ce score est récent, validé par l'équipe de Harden *et al.* en 2017 (85). Il est intéressant grâce à sa reproductibilité car il est réalisable avant et après la prescription d'un traitement. A notre connaissance, aucune étude antérieure analysant l'utilisation des bisphosphonates dans le SDRC I n'avait encore employé ce score validé, notamment pour le suivi de cette pathologie.

Concernant le suivi, les patients recevaient une perfusion de Pamidronate à la dose de 60 mg par voie intraveineuse, à trois reprises. Chaque perfusion était espacée d'un mois d'intervalle. Au décours de la réalisation des perfusions de Pamidronate, une consultation de suivi était programmée à 3 et à 6 mois de la dernière perfusion. Il n'existe pas de consensus concernant la posologie de bisphosphonate ni le rythme d'administration. Dans l'étude de Rehman *et al.* en 1992 (86), les patients recevaient 60 mg de pamidronate en IV toutes les 4 semaines pendant 3 à 6 mois. Les recommandations communiquées au 30ème congrès français de rhumatologie préconise de ne réaliser qu'une cure de pamidronate comme dans l'étude de Robinson *et al.* en 2004 (14). Aucune étude antérieure n'a évalué la supériorité d'un bisphosphonate par rapport à un autre ni n'a comparé différent rythme d'administration. Il paraît donc légitime de privilégier l'administration en une seule perfusion afin de limiter l'apparition d'effets indésirables. Une étude comparant une administration unique à une administration multiples comme dans notre étude serait utile afin d'affiner le nombre de perfusions à réaliser.

Concernant la réévaluation des patients, le protocole choisi pour notre étude permettait de réévaluer les patients à 3 mois et 6 mois après troisième perfusion de pamidronate. La réévaluation des patients dans la littérature était variable. L'étude de Manicourt *et al.* réévaluait les patients à 4, 8, 16, 20 et 24 semaines, l'étude de Robinson *et al.* réévaluait les patients à 1 et 3 mois, l'étude de Varena *et al.* en 2000 réévaluait les patients à 50 jours et l'étude d'Ademi *et al.* quant à elle réévaluait les patient à 2 semaines et 4 semaines. Notre schéma paraît cohérent avec les données de la littérature.

Concernant les données à l'inclusion :

Concernant les données à l'inclusion dans notre étude, nous observions une majorité de femmes (76,36% soit un sex ratio de 3/1), tout comme les études épidémiologiques de Sandroni *et al.* avec un sex ratio de 4/1 et de M. de Mos *et al.* avec un rapport de 3/1. Cette proportion plus importante de femmes était aussi observée au sein des études thérapeutiques de Robinson *et al.* avec un sex ratio de 2/1 et dans l'étude de Varenna *et al.* en 2013 avec un sex ratio un peu moins important de 1,8/1.

Les sujets étaient âgés de $50,98 \pm 12,18$ ans moyenne. Ces résultats étaient cohérents puisque la revue de la littérature réalisée par Chevreau *et al.* en 2017 retrouvait un âge moyen variant de 44,6 à 55,2 ans (62).

La durée moyenne d'évolution du SDRC I était d'environ $426,2 \pm 534,2$ jours (médiane de 230,5 jours). La durée d'évolution du SDRC I était plus importante que dans la plupart des études antérieurement réalisées avec une durée moyenne d'évolution de 210 ± 60 jours pour Manicourt *et al.*, de 28,7 jours pour Varenna *et al.* en 2000, de 120 jours pour Adami *et al.* Les patients de l'étude de Robinson *et al.* (14) présentaient également une durée d'évolution moyenne du SDRC I longue (648 jours en moyenne). Cette latence avant introduction d'un traitement par bisphosphonate dans notre étude est probablement expliquée par les délais de consultation de rhumatologie en Normandie mais également par les difficultés diagnostiques parfois rencontrées en médecine de premier recours devant un tableau de SDRC I.

Comme analysé précédemment, les résultats concernant le lien entre l'état psychologique du patient et la survenue d'un SDRC I sont divergents dans la littérature. Dans notre étude, 27,3% des patients présentaient un antécédent de syndrome dépressif. Ce résultat semble cohérent avec les résultats de l'INSERM nous indiquant qu'une personne sur cinq a souffert ou souffrira d'un syndrome dépressif (87). Dans l'étude de Eulry *et al.* (88), la proportion de patients présentant un antécédent de troubles psychiatrique était de 33,6 %.

Les sujets de notre étude étaient pour 14,5% tabagiques. Selon l'ARS, en 2017, la prévalence des sujets tabagiques actifs dans la tranche d'âge 18-75 ans, étaient de 26,9%. Le pourcentage plus faible de patient tabagique actif est expliqué par la proportion plus importante de femme dans notre étude. La prévalence des femmes fumeuses, en 2017, en France était estimée à 18% (89).

En ce qui concerne la localisation du SDRC I, dans notre étude, les membres supérieurs étaient relativement plus souvent atteints (52,4%). L'atteinte la plus fréquemment retrouvée était distale (main-poignet) (28,6%) puis en deuxième position le genou (25,4%). Ces résultats sont cohérents avec les études épidémiologiques réalisées par Sandroni (10) et M. de Mos (11) qui observaient une atteinte des membres supérieurs plus fréquente. La revue de la littérature de Chevreau *et al.* quant à elle objectivait une atteinte nettement plus importante pour les membres inférieurs (79,5%).

Tout comme la revue de la littérature de Chevreau *et al.*, les étiologies les plus fréquemment observées étaient les causes chirurgicales (41,82 % chirurgie non traumatique) et traumatiques (29,1% traumatisme non opéré). Il paraît intéressant au vu de ces résultats de proposer un suivi rapproché des patients ayant bénéficié d'une chirurgie ostéo-articulaire afin de dépister précocement les cas de SDRC 1. Une collaboration fine entre chirurgien orthopédiste et rhumatologue/algologue semble donc pertinente afin de proposer rapidement une prise en charge adaptée au patient en cas d'apparition de signe de SDRC1.

A l'inclusion, 49,09% des patients bénéficiaient d'un traitement par pallier I et 40 % des patients bénéficiaient d'un traitement par palier II, 23,64% des patients consommaient des anti-dépresseurs et 21,82% consommaient des anti-épileptiques. Ce pourcentage de patients bénéficiant d'antalgique de pallier I et II, d'anti-dépresseurs et d'anti-épileptiques est expliqué par le fait que le SDRC I est caractérisé par l'existence quasi constante d'une douleur de composante neuropathique. Cette utilisation thérapeutique est en accord avec les dernières recommandations proposés au 30ème congrès de la société française de rhumatologie (84).

Soixante-trois pourcents des patients à l'inclusion bénéficiaient de séances de kinésithérapie. La prescription importante de rééducation est expliquée par la fréquence élevée de raideur articulaire dans le SDRC I (82,69% des patients à l'inclusion).

L'EVA douleur et l'EVA activité à l'inclusion étaient respectivement de $5,82 \pm 2,44$ et $6,39 \pm 1,99$. L'EVA activité a aussi été étudiée dans l'étude de Robinson *et al.*(14). Celle-ci était un peu supérieure à l'inclusion que dans notre étude (7,6 [5,4 – 9,3]). Concernant l'EVA douleur, les résultats sont cohérents avec ceux de l'étude de Manicourt *et al.* (15) observant une EVA douleur à l'inclusion de $5 \pm 0,8$. En revanche, l'EVA douleur au sein de notre étude était moins élevée qu'au cours de l'étude de Varenna *et al.*(13) en 2013 (EVA douleur initiale = $7,2 \pm 1,2$).

Le score DN4 réalisé par le patient à l'inclusion était en moyenne de $5,6 \pm 2,01$. Il est établi que le score est positif s'il est supérieur ou égal à 4. Nos patients présentaient donc une douleur initiale à composante neuropathique.

Concernant le score NPSI, il est peu utilisé pour diagnostiquer une douleur neuropathique mais plutôt pour détailler une douleur neuropathique et suivre son évolution dans le temps (90). Il n'existe pas de seuil de positivité concernant ce score. A l'inclusion, il était en moyenne à $43,6 \pm 20,4$. A notre connaissance, aucune étude de la littérature n'a évalué ce score dans le SDRC 1.

Il existe un retentissement fonctionnel de la maladie si le HAQ est supérieur à 0,5 (91). Dans notre étude, il était de $1,19 \pm 0,51$ à l'inclusion.

Concernant les effets indésirables, 6 patients ont été exclus devant l'apparition d'effets indésirables au cours des perfusions. Aucun effet indésirable n'a été évalué comme grave. Les patients de notre étude ont présenté plus de syndrome pseudo-grippal après la réalisation de la première perfusion (70,9% contre 49,1% à la deuxième et 55% à la troisième), il existe probablement un phénomène d'accoutumance. L'apparition d'un syndrome pseudo-grippal après perfusion de bisphosphonates est décrit dans la littérature,

l'ANSM le rapporte comme effets indésirables fréquents lors de la réalisation de perfusion d'acide zolédronique (92). Varena *et al.* en 2013 (13), n'analysaient pas spécifiquement la présence d'un syndrome pseudo-grippal, ne permettant pas d'effectuer une comparaison avec notre étude. Ils rapportaient 29,3% de polyarthralgies et 21,9% de patients ayant présenté un syndrome fébrile après réalisation de perfusion de neridronate pouvant s'intégrer dans un syndrome pseudo-grippal. Au total, dans la cohorte de Varena *et al.*, 51,2% des patients avaient présenté un effet indésirable non grave. Robinson *et al.* (14) avaient observé une survenue moindre d'effets pseudo-grippal après la réalisation de la perfusion de pamidronate unique (18,5%), en revanche ils notaient une survenue plus importante de veinite post perfusion (7,4% vs 1,8% dans notre étude) et d'effets indésirables non grave (comprenant le syndrome pseudo-grippal) chez 50% de leurs patients. Cette divergence de résultats entre l'étude de Robinson *et al.* et notre étude est possiblement due au fait que nous regroupions plus de symptômes dans la notion de « syndrome pseudo-grippal » qu'au cours de leur étude.

Concernant l'évolution des différents scores de notre cohorte au cours de notre étude :

Bien que l'EVA douleur et l'EVA activité diminuaient de façon significative entre M0 et M8, l'absence de groupe contrôle ne nous permet pas de recommander l'utilisation systématique du pamidronate compte tenu de l'évolution classiquement favorable du SDRC I. On ne peut éliminer que ce résultat soit dû à une évolution classique du SDRC I. L'équipe de Robinson (14), observait des résultats similaires concernant la variation des EVA entre la réalisation de la perfusion de pamidronate unique (M0) et la réévaluation à 3 mois avec une EVA douleur à M0 à 8,2 [7,2 – 8,6] et à M3 à 5,2 [4,2 – 8,1] et une EVA activité à M0 à 7,6 [5,4 – 9,3] et à M3 à 5,3 [4,5 – 8,0]. De même pour l'équipe de Varena en 2013 (13), avec une EVA douleur à M0 (réalisation de la perfusion de neridronate) de 7,0 [6,6 – 7,5] et une EVA douleur à 40 jours de 2,7 [1,8 – 3,4]. L'évolution des EVA de notre étude semble donc cohérente avec les autres études de la littérature. Ces deux études étaient réalisées contre groupe contrôle et on observait une diminution significativement plus importante des EVA dans les groupes bisphosphonates à M3 pour l'étude de Robinson *et al.* et à J40 pour l'étude de Varena *et al.*

Une diminution significative des EVA douleur et activité est observée dès M1, ce qui pourrait suggérer une évolution plus rapide de la symptomatologie bien qu'il n'y ait pas de groupe contrôle. Cette diminution dès M1 interroge sur l'intérêt de réaliser trois perfusions. Il serait intéressant de réaliser une étude afin de comparer un groupe recevant un traitement par une perfusion unique de pamidronate puis deux perfusions de placebo contrôlé par un groupe de patients recevant trois perfusions de pamidronate. Il est de plus possible qu'en administrant moins fréquemment le pamidronate cela limite l'apparition d'effets secondaires.

Le CSS s'améliore de façon significative entre M0 et M8 ($9,94 \pm 3,14$ vs $6,61 \pm 4,3$), et cela dès le premier mois. Nous n'avons pas à notre connaissance d'autres études de la littérature analysant l'évolution du CSS au cours de la prise d'un traitement, il n'est donc pas possible de comparer notre étude à la littérature.

Concernant la composante neuropathique, les scores de douleur neuropathique (DN4 et NPSI) réalisés au cours de notre étude, étaient significativement améliorés à M8 comparativement à M0 avec respectivement un DN4 à $5,83 \pm 1,69$ vs $3,92 \pm 2,7$ et un NPSI à $46,53 \pm 21,4$ vs $32,27 \pm 23,57$. Le score DN4 est amélioré de façon significative dès M1 alors que le score NPSI quant à lui ne s'améliore qu'à partir de M2. Nous n'avons pas connaissance d'études antérieures analysant l'évolution des scores DN4 et NPSI dans la prise en charge par bisphosphonate dans le SDRC I. Or il semble intéressant d'évaluer la composante neuropathique de la douleur compte tenu de la pathologie. Il serait souhaitable d'utiliser ces scores dans des études futures. En effet, le pamidronate semble avoir un effet propre sur la composante neuropathique de la douleur comme le suggèrent **Yao et al. en 2016, qui observaient que les bisphosphonates soulagent la douleur neuropathique via un mécanisme d'inhibition de l'activation microgliale au niveau rachidien (93). L'étude de Caraglia et al. quant à elle, évoque un autre mécanisme, avec une inhibition directe par les bisphosphonates de l'activation des astrocytes et de la voie ERK (94).**

Concernant l'évolution des scores fonctionnels et de qualité de vie : contrairement aux scores de douleur dans notre étude, la raideur articulaire, les scores de qualité de vie (SF36) et de retentissement fonctionnel (HAQ) ne s'améliorent pas de façon significative entre M0 et M8. L'absence d'amélioration de la raideur articulaire entre M0 et M8 peut expliquer l'absence d'évolution favorable des scores fonctionnels et de qualité de vie. En effet, une limitation des amplitudes articulaires est corrélée à un retentissement fonctionnel négatif comme il a été montré notamment dans la gonarthrose (95). De plus une étude récente montre que la raideur articulaire se classe au troisième rang des symptômes les plus invalidants pour les patients souffrant de SDRC I (96). Cette évolution non significative des scores fonctionnels et de qualité de vie pourrait s'expliquer par une action dissociée des bisphosphonates, permettant une amélioration des douleurs, notamment neuropathiques, sans amélioration des amplitudes articulaires dans le SDRC I. Cependant, les rares études étudiant les scores fonctionnels comme le SF-36 montraient quant à elle une amélioration à la fois de la composante douloureuse et du retentissement fonctionnel (13,14). En revanche, l'évolution des amplitudes articulaires n'était pas rapportée, ne permettant pas de préciser la part de l'amélioration articulaire dans l'amélioration des scores fonctionnels. De plus nos patients bénéficiaient majoritairement de rééducation en parallèle des perfusions de bisphosphonates, ce qui ne permet pas de juger d'un effet propre de ce traitement sur la raideur articulaire. Par ailleurs, il n'existe aucune étude de l'évolution du HAQ dans le SDRC I traité par bisphosphonates à notre connaissance. Enfin Manicourt et al. montrait une amélioration significative des amplitudes articulaires, mais sans collection de score fonctionnel ou de qualité de vie, ne permettant pas non plus d'établir de lien.

Il n'était pas observé de diminution significative de consommation de traitement médicamenteux et de réalisation de kinésithérapie entre M0 et M8 dans notre cohorte. Ces résultats peuvent être expliqués par l'absence d'amélioration de la qualité de vie et du retentissement fonctionnel des patients. Il est également probable que les prescriptions de ces patients soient poursuivies au long cours sans modification, puisqu'il est admis par nombre de praticiens prenant en charge cette pathologie, que celle-ci à une durée de plusieurs mois.

Concernant la comparaison des patients selon leur amélioration de l'EVA douleur à M8 :

Tout comme dans l'étude de Varena (13), nous avons choisi comme critère de jugement principal une diminution de plus de 50% de l'EVA douleur. Nous avons ensuite comparé les groupes en fonction de leur amélioration de plus ou moins 50% de l'EVA douleur afin de rechercher les facteurs associés à la bonne réponse au pamidronate dans le SDRC I.

Au cours des 8 mois de suivi, les patients du groupe « amélioration EVA douleur >50% » diminuaient leur recours à la kinésithérapie. Ceci peut être expliqué par une amélioration de la douleur et de la raideur dans ce groupe.

A M8, on observait une amélioration significative de l'EVA douleur et activité, des différents scores (douleur, retentissement fonctionnel, qualité de vie) du groupe « Amélioration EVA douleur >50% » par rapport au groupe « Amélioration EVA douleur <50% ».

Concernant les données épidémiologiques des patients des groupes « amélioration EVA douleur > 50% » et « amélioration EVA douleur <50% » : il n'était pas observé de différence significative entre les antécédents des patients de chaque groupe. Les deux groupes présentaient une proportion de patients ayant un antécédent de syndrome dépressif similaire (33,3% vs 25,0%, $p=0,73$). **L'antécédent de syndrome dépressif ne semble donc pas influencer la réponse du SDRC I au traitement.** Dans la littérature, l'étude de Bean *et al.* (97), a évalué l'impact de l'existence d'un état dépressif sur les arrêts de travail des patients atteint de SDRC I. Dans cette étude, les patients ayant des scores de dépression élevés étaient plus souvent en arrêt de travail que ceux sans syndrome dépressif. Cependant, ces résultats ne sont pas tout à fait comparables à notre étude car il s'agit pour notre part de l'existence d'un antécédent de syndrome dépressif et non pas de l'évaluation d'un état dépressif actuel. De plus, il existe un biais au sein de l'étude de Bean *et al.* car les patients ayant une altération fonctionnelle importante présentaient plus d'arrêt de travail, or cet handicap peut être la cause d'un syndrome dépressif.

Il n'existait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le statut professionnel. Les patients ayant un emploi libéral ne s'amélioraient pas plus que les patients salariés dans notre étude. Ces résultats peuvent être biaisés par le faible nombre de patients ayant un emploi libéral au cours de notre étude (2 soit 3,6% contre 43 salariés soit 78,2%). Nous pouvons également formuler l'hypothèse que les patients en situation d'emploi libéral subissent moins de SDRC I que les patients salariés, mais notre étude ne permet pas de répondre à cette question. Il faudrait pour ce faire suivre une cohorte prospective de patients subissant un traumatisme ou une chirurgie et analyser la survenue de SDRC I en fonction du statut professionnel.

On observait une proportion plus importante de patients dont l'étiologie du SDRC I était un traumatisme non opéré dans le groupe « amélioration EVA douleur <50% » et inversement on observait une proportion plus importante de patients dont l'étiologie du SDRC I était une chirurgie (en dehors d'une prise en charge traumatique) dans le groupe « amélioration EVA douleur > 50% ». Ces résultats sont-ils dus à une durée d'immobilisation

différente entre ces prises en charges expliquant que l'une s'améliore mieux que l'autre ? Les traumatismes non opérés nécessitent une durée d'immobilisation plus longue, celle-ci étant un facteur de risque de survenue de SDRC I. Les SDRC I faisant suite à une immobilisation plus longue sont-elles plus sévères ? Il est possible également que le traumatisme osseux soit pourvoyeur d'un plus grand relargage de médiateurs inflammatoires entretenant la douleur et induise donc un SDRC I plus complexe dans sa prise en charge. Il n'est pas non plus exclu que le retentissement psychologique dans les suites d'un traumatisme opéré ou non soit plus important qu'au cours d'une chirurgie fonctionnelle programmée, et que la première situation soit donc facilitante d'un SDRC I. Nous avons vu que les facteurs psychiatriques pré existants ne semblaient pas associés à la survenue d'un SDRC I, en revanche nous avons également vu que la présence d'un syndrome anxieux au cours d'une fracture du poignet était prédictif d'un SDRC I (31). Nous pouvons facilement imaginer sans pouvoir le démontrer ici qu'un traumatisme immobilisé ou une chirurgie post traumatique est une situation plus anxiogène qu'une chirurgie fonctionnelle programmée. Pour le démontrer il faudrait appliquer des scores d'anxiété et de stress post traumatique à l'ensemble des patients de ces trois situations et les corrélés à l'apparition d'un SDRC I, ce qui n'a pas été réalisé dans notre travail.

Concernant les données radiologiques, on observe de façon significative une proportion nettement plus importante de scintigraphie positive dans le groupe « amélioration EVA douleur >50% » (77,8% vs 14,3%, $p=0,009$). Ces résultats sont cohérents avec les recommandations de la société française de rhumatologie proposées au cours du congrès 2017(85), recommandant une positivité de la scintigraphie osseuse au technétium prouvant l'hyperactivité osseuse avant d'envisager un traitement par pamidronate. Dans l'étude de Varenna et al.(13) de 2013, la positivité de la scintigraphie osseuse était un critère d'inclusion dans l'étude. **Au vu de ces résultats et de la littérature il semble pertinent de réaliser avant un traitement par bisphosphonate une scintigraphie osseuse et de ne choisir de traiter que les patients avec aspect scintigraphique en faveur d'un SDRC I.**

Concernant les traitements associés au pamidronate, il n'existe pas de différence significative selon les groupes. Les séances de kinésithérapies ne semblent pas influencer la bonne réponse du SDRC I au pamidronate. Si la définition de la bonne amélioration avait pris en compte l'évolution de la raideur articulaire et les scores de retentissements fonctionnels, à l'aide d'un score composite avec une part plus importante des amplitudes articulaires que dans le CSS, une différence significative aurait pu être observé dans les modalités de rééducation. Par ailleurs, si nous avons recueilli plusieurs types de rééducation, nous n'avons pas pu collecter de données d'observance, de durée ou du nombre de séances de rééducation, qui aurait peut-être pu nous permettre de mettre en évidence une différence concernant la réalisation de la kinésithérapie. Dans une future étude, il serait intéressant de préciser ces différentes données concernant la rééducation, voire de proposer un protocole de rééducation commun dans une étude contrôlée randomisée avec un groupe associant bisphosphonates et rééducation contre un groupe rééducation seule ou avec placebo des bisphosphonates.

On observe une proportion plus importante de patients fumeurs dans le groupe « amélioration EVA douleur >50% ». Nous n'avons pas observé dans la littérature de données concernant l'impact du tabac sur l'évolution du SDRC I, sur l'efficacité d'un

traitement par bisphosphonate dans le SDRC I, ou même sur la survenue de cette pathologie. Nous n'avons pas d'explication rationnelle concernant ces résultats. Cet élément mérite en tout cas d'être confirmé dans les futures études concernant le SDRC I et sa prise en charge.

La durée d'évolution du SDRC I avant les perfusions de pamidronate était significativement plus courte dans le groupe « amélioration de l'EVA douleur >50% » avec respectivement une évolution moyenne de 231 ± 288 jours et 501 ± 588 jours. Nos résultats sont cohérents avec les recommandations de la société française de rhumatologie proposées au cours du congrès 2017, recommandant d'envisager un traitement par pamidronate chez les patients atteints d'un SDRC I évoluant depuis moins d'un an. L'équipe de Varenna en 2013 (13) avait instauré comme critère d'inclusion une durée d'évolution du SDRC I inférieure à quatre mois, ce qui est encore plus court par rapport à nos données. Ces résultats nous poussent à nous interroger quant au diagnostic de SDRC I chez les patients présentant une durée d'évolution de plus d'un an expliquant l'absence d'efficacité des bisphosphonates. Il est probable que les symptômes persistant au-delà d'un an entrent dans le cadre de douleurs séquellaires expliquant l'absence d'efficacité du pamidronate. **Aux vues de ces résultats et de la littérature, il semble pertinent de ne traiter par pamidronate uniquement les patients dont le SDRC I évolue depuis moins d'un an. Une exception pourrait se poser en cas de positivité de la scintigraphie malgré une évolution longue.**

Il n'existait pas de différence significative à l'inclusion entre les deux groupes concernant l'âge et l'IMC des patients ni concernant leurs EVA douleur et activité initiale. Les différents scores dont le CSS ne différaient pas non plus selon les groupes à l'inclusion. **Ces résultats sont intéressants car nous indiquent que l'intensité, le type et le retentissement des douleurs n'influenceront pas la bonne réponse au traitement donc ne doivent pas faire partie des critères de choix thérapeutiques.**

Concernant la comparaison des patients selon leur amélioration du CSS à M8 :

Nous avons ensuite cherché des facteurs prédictifs de bonne réponse au pamidronate dans le SDRC I, avec comme critère de jugement secondaire, le CRPS severity score (CSS) permettant de comparer les groupes « amélioration du CSS >4,9 » et « amélioration du CSS <4,9 ». Le CSS est un score continu, validé, basé à la fois sur le ressenti du patient mais aussi sur l'examen objectif du médecin. Il est utilisé comme outil de suivi du SDRC I puisqu'il est facilement réalisable et reproductible. Le seuil de variation de « 4,9 points » a été défini dans l'étude de Harden *et al.* comme la plus petite différence observée ayant une pertinence clinique sur l'évolution de la symptomatologie des patients souffrant de SDRC I (85).

Les patients du groupe « amélioration du CSS >4,9 » présentaient une nette amélioration de l'EVA douleur ($2,7 \pm 2,2$ vs $5,21 \pm 2,93$, $p=0,0027$), EVA activité ($2,94 \pm 2,19$ vs $5,27 \pm 2,6$, $p=0,0015$) et EVA efficacité ($7,59 \pm 2,26$ vs $4,89 \pm 2,73$, $p=0,001$) mais aussi de tous les scores réalisés ; DN4 ($2,31 \pm 2,46$ vs $4,29 \pm 2,6$, $p=0,018$), NPSI ($13,11 \pm 15,49$ vs $38,48 \pm 22,97$, $p=0,0027$), HAQ ($0,67 \pm 0,82$ vs $1,37 \pm 0,98$, $p=0,0035$), SF36 ($53,33 \pm 10,71$ vs

42,3 ± 11,99, p=0,0069). L'amélioration du CSS au cours du traitement par pamidronate chez les patients atteints de SDRC I est associée de façon significative à une amélioration de la douleur et du retentissement fonctionnel et de la qualité de vie. **Au vu de ces résultats et de la littérature, il semble pertinent d'utiliser en pratique quotidienne, ce score dans le suivi des SDRC I.**

Concernant les données épidémiologiques des patients des groupes « amélioration du CSS >4,9 » et « amélioration du CSS <4,9 » :

Tout comme lorsque l'on compare les patients selon l'évolution de l'EVA douleur, on observe une différence significative, entre le groupe « amélioration du CSS >4,9 » et « amélioration du CSS <4,9 », concernant la durée d'évolution du SDRC I avant la réalisation des perfusions avec respectivement une durée de 211 ± 228 jours contre 521 ± 607 jours. Ceci conforte le fait de traiter précocement les patients atteints de SDRC I pour obtenir une bonne réponse thérapeutique.

Concernant les scores et les traitements à l'inclusion, seul le score NPSI et la consommation d'antiépileptique, différaient entre les deux groupes. Les patients du groupe « amélioration CSS >4,9 », présentaient à l'inclusion un score NPSI plus bas (34,71 ± 21,4 vs 47,8 ± 21,95, p=0,046) et une consommation plus importante d'antiépileptique (41,2% vs 10,8%, p=0,02). Concernant ces résultats, nous formulons l'hypothèse que les patients ayant un traitement par antiépileptique ont une diminution de leur douleur neuropathique expliquant un score NPSI plus bas que dans le groupe dont l'amélioration est moins importante. L'association d'un anti-épileptique au pamidronate semble plus efficace dans le SDRC I que l'utilisation du pamidronate seul. Ces résultats sont cohérents avec les recommandations de la société française de rhumatologie proposées au cours du congrès 2017, recommandant d'envisager la prescription d'un médicament ciblé sur les douleurs neuropathiques s'il existe des troubles sensitifs au cours du SDRC I type gabapentinoïde ou encore antidépresseurs or nous n'observons pas de différence concernant la consommation d'antidépresseurs entre ces deux groupes. Cependant, les recommandations proposées par la société française de rhumatologie précise l'utilisation d'anti-dépresseurs type tricyclique ou SNRI, or au cours de notre étude nous n'avons pas recueilli la classe d'anti-dépresseur utilisé. De plus, nous n'avons pas collecté auprès de nos patients si la prescription d'anti-dépresseurs était à visé antidépressive ou à visé antalgique ce qui peut possiblement expliquer ces résultats. **Au vu de ces résultats et de la littérature, il semble pertinent de prescrire un traitement pour la prise en charge des douleurs neuropathiques, et préférentiellement de catégorie anti-épileptique.**

Concernant les antécédents, seule l'existence d'un antécédent « accident vasculaire cérébral » diffère entre les deux groupes (17,6% vs 0%, p=0,027). Une explication pourrait être la prescription plus importante de co-antalgique type lyrica pour les douleurs post AVC comme dans le SDRC I. Cependant, nous n'avons pas différencié au sein de notre étude les antécédents d'AVC étant à l'origine du SDRC I de ceux sans lien direct avec le SDRC I. Il faudra être attentif à ce point dans de futurs travaux.

Tout comme lors de la comparaison des patients selon l'amélioration de l'EVA douleur, il n'existait pas de différence significative à l'inclusion entre les deux groupes concernant l'EVA douleur et l'EVA activité.

Au vu des résultats concernant la comparaison des groupes selon l'amélioration du CSS, de leur cohérence avec les résultats de l'EVA douleur, de leur facilité de réalisation, nous pensons **qu'il est utile de réaliser ce score dans le suivi thérapeutique des patients atteint d'un SDRC I.**

Concernant les limites de notre étude :

Nous pouvons noter que notre protocole n'a pu être réalisé avec un groupe contrôle. De ce fait, nous n'avons pas pu analyser si l'amélioration observée dans notre cohorte était ou non liée à l'existence d'un effet placebo.

Une autre limite de notre étude est le nombre important de patient non inclus du fait d'un manque de données à M8 ayant diminué de façon importante notre cohorte finale. Pour beaucoup d'entre eux, les consultations de suivi de M5 et M8 n'ont pu être réalisées. Ce nombre élevé de perdus de vue devra être anticipé pour la réalisation d'études futures.

Nous pouvons également constater que nous avons fait le choix d'une analyse qualitative concernant la raideur articulaire expliquée par une difficulté de reproductibilité entre les différents examinateurs. Nous n'avons donc pu évaluer l'évolution en terme de degré de l'articulation atteinte.

Au cours de notre étude, nous avons observé beaucoup de données manquantes à chaque réévaluation des patients. Ce défaut pourrait justifier d'une amélioration de la logistique du protocole au cours d'études futures.

Enfin, le choix de réaliser trois perfusions de pamidronate dans notre protocole est critiquable. En effet, l'étude de Robinson *et al.* réalisée en 2004 a démontré une efficacité du pamidronate en perfusion unique dans le SDRC I. De plus, les recommandations de la société française de rhumatologie proposent une prise en charge par pamidronate en perfusion unique. L'utilisation d'une perfusion unique permettrait de limiter le risque de survenue d'effets indésirables.

Concernant les points forts de notre étude :

Nous pouvons noter que celle-ci était multi-centrique, qu'aucune étude, à notre connaissance, recherchant les facteurs associés à la bonne réponse au traitement par pamidronate n'a été réalisée auparavant, que notre étude nous permet de proposer un nouveau paramètre de suivi intéressant par sa composition de critères basé sur l'interrogatoire du patient mais aussi l'examen clinique du médecin permettant une meilleure objectivité (CSS).

Référence de l'article	Nombre de patients; critères classification	Durée d'évolution du SDRC I	Protocole d'exercice	Items évalués	Résultats significatifs
Varena et al.	82 SDRC I Critères de Budapest	5 mois	41 neridronate 100mg IV en 4 perfusions sur 10j 41 placebo Evaluation à J40	EVA douleur MGPQ SF36	Efficacité Neridronate>placebo à J40
Robinson et al.	27 SDRC I Critères IASP	21,6 mois	14 pamidronate 60mg IV 1 perfusion 13 placebo	EVA douleur SF36	Efficacité pamidronate>placebo à 3 mois
Manicourt et al.	40 SDRC I Critères IASP	7 mois	20 alendronate 40 mg/j 8semaines 20 placebo	EVA douleur Mobilité Œdème Tolérance pression	Efficacité à 12 semaines concernant tous les paramètres étudiés
Adami et al.	20 SDRC I Symptômes cliniques et radiologiques typiques	4 mois	10 alendronate 7,5mg IV/j pendant 3 jours 10 placebo	EVA douleur Gonflement Hyperesthésie Mobilité DMO	Efficacité à 4 semaine concernant tous les paramètres étudiés
Kubalek et al.	29 SDRC Critères de Doury	10,5 mois	29 pamidronate 60mg IV/j pendant 3 jours	Douleur Fonction	Diminution douleur et amélioration fonctionnelle à J45

Tableau 31 : Description des études antérieures analysant un traitement par bisphosphonate dans le SDRC I

VIII. CONCLUSION

Le SDRC I est une pathologie complexe ayant une présentation clinique variée pouvant occasionner une impotence fonctionnelle importante et un fort retentissement sur la qualité de vie. La prise en charge des patients atteints de SDRC I doit être précoce, adaptée et multidisciplinaire, associant un traitement médicamenteux et non pharmacologique autour d'une prise en charge rééducative et psychologique. Actuellement aucun traitement médicamenteux n'a d'autorisation de mise sur le marché.

Plusieurs études antérieures ont constaté qu'une prise en charge médicamenteuse par bisphosphonates dans la SDRC I permettait une amélioration significative de la douleur et des mobilités diminuant le retentissement fonctionnel et améliorant la qualité de vie. Des recommandations concernant la prise en charge du SDRC I ont été proposées au congrès de la société française de rhumatologie en 2017 suggérant la réalisation d'une cure unique de pamidronate dans le SDRC I d'évolution récente avec signes scintigraphiques au sein d'une prise en charge pluridisciplinaire associé à une prise en charge physique.

Notre étude visait à rechercher des facteurs associés à la bonne réponse à un traitement par pamidronate dans le SDRC I, décrit comme une amélioration de plus de 50% de l'EVA douleur, afin de proposer une stratégie thérapeutique selon la présentation clinico-radiologique de ces patients dont le choix du traitement reste complexe.

Notre étude a permis d'observer que les patients atteints de SDRC I ayant une durée d'évolution courte et une scintigraphie positive répondaient mieux au traitement par pamidronate, et que l'existence d'un antécédent de syndrome dépressif n'influence pas la réponse au traitement, de même que l'intensité de la douleur rapportée avant la perfusion.

Il convient de signaler l'utilisation au cours de notre étude de trois perfusions de pamidronate alors qu'une perfusion unique est proposée dans les dernières recommandations de la société française de rhumatologie. Il serait donc intéressant dans le futur de réaliser un essai contrôlé et randomisé visant à comparer ces deux propositions posologiques et également de rechercher un seuil concernant la durée d'évolution au-delà duquel la réponse au traitement serait moindre.

TABLE DES ILLUSTRATIONS

- Figure 1 : Mécanismes interactifs entrain en jeu dans la physiopathologie du SDRC I d'après Bruehl *et al.* (18)
- Figure 2 : Schéma explicatif hypothétique du rôle des cellules dendritique au sein de la physiopathologie du SDRC I d'après Russo *et al.* (36)
- Figure 3 : Troubles trophiques d'un pied gauche atteint d'un SDRC I (49)
- Figure 4 : (1) Main atteinte de SDRC I : hypertransparence trabéculaire avec aspect hétérogène et moucheté au niveau de l'os sous chondral. Pied atteint de SDRC I : hypertransparence trabéculaire diffuse du tarse
- Figure 5 : Aspect moucheté de l'arrière pied (Tomodensitométrie) au cours d'un SDRC I (49)
- Figure 6 : IRM du pied : oedeme diffus sous chondral de l'os scaphoïde, talus et calcanéum (53) Séquence T1 : hyposignal T1 de l'os scaphoïde, calcanéum et talus. Séquence T1 après injection de gadolinium : rehaussement de l'os sous chondrale associée à un rehaussement et épaissement de la membrane synoviale
- Figure 7 : Les images de flux montrent une augmentation importante de la perfusion asymétrique du pied gauche (a). Le pool sanguin ne présente qu'une hyperémie légère (b). Les images en phase retardée montrent une augmentation de l'asymétrie du traceur dans le pied gauche, avec une activité périarticulaire diffuse (c). Ces résultats sont typiques du SDRC I (54)
- Figure 8 : Figure 8 : Spécificité, Sensibilité, Valeurs prédictives négatives (NPV) et positives (PPV) de la scintigraphie osseuse, de la radiographie standard et de l'IRM dans le SDRC I (52).
- Figure 9 : Praticiens pouvant intervenir dans la prise en charge du SDRC I (55)
- Figure 10 : Algorithme thérapeutique dans la prise en charge du SDRC I adopté à partir des directives de traitement de 1998 (56)
- Figure 11 : Piliers de la prise en charge du SDRC I selon Goebel *et al.* (55)
- Figure 12 : Structure générale des bisphosphonates (58)
- Figure 13 : Patiente en cours de thérapie miroir dans le cadre d'un SDRC I du membre supérieur droit (80)
- Figure 14 : Suivi des patients
- Figure 15 : *Flow chart* de l'étude
- Figure 16 : Localisation des articulations atteintes des sujets à l'inclusion.
- Figure 17 : Flow-chart des patients selon amélioration de l'EVA douleur.
- Figure 18 : Flow-chart des patients selon l'amélioration du score de sévérité CSS.

TABLE DES TABLEAUX

- Tableau 1 : Tableau 1 : Critères de Doury (4)
- Tableau 2 : Critères de Kozin (5)
- Tableau 3 : critères diagnostiques IASP (8)
- Tableau 4 : Critères de Budapest (8)
- Tableau 5 : Effets du pamidronate intraveineux dans le traitement des SDRC 1 rapportés dans les différentes études analysées de la lecture critique d'article réalisée par l'équipe de Chevineau (63)
- Tableau 6 : Études contrôlées évaluant les biphosphonates dans le traitement du SDRC 1, modalités et effets secondaires du traitement rapporté dans les différentes études analysées dans la revue systématique de la littérature de Chevineau *et al.* (63)
- Tableau 7 : Résultats concernant l'incidence des effets secondaires au cours du traitement par bisphosphonates dans le SDRC 1 rapportée dans la revue systématique de la littérature de Chevreau *et al.* (62)
- Tableau 8 : Résultats de l'étude de Harke *et al.* concernant l'effet analgésique de la morphine versus un placebo sur la douleur au cours du SDRC I (64)
- Tableau 9 : Recueil des données
- Tableau 10 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion. Les valeurs numériques de la colonne « M0 » correspondent au nombre de sujets, les valeurs de la colonne « % », au pourcentage du nombre de sujet total.
- Tableau 11 : Caractéristiques des sujets à l'inclusion. Les valeurs de la colonne « M0 » correspondent à la moyenne, les valeurs de la colonne « Ecart type » à l'écart type correspondant, les valeurs de la colonne « Médiane » correspondent à la médiane.
- Tableau 12 : Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane.
- Tableau 13 : Comparaison entre M0 et M8 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 14 : Comparaison entre M0 et M1 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane.
- Tableau 15 : Comparaison entre M0 et M2 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane
- Tableau 16 : Comparaison entre M0 et M5 des caractéristiques des 55 patients inclus. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney. Les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane
- Tableau 17 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.

- Tableau 18 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.
- Tableau 19 : Comparaison des sujets à M1 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 20 : Comparaison des sujets à M1 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.
- Tableau 21 : Comparaison des sujets à M2 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 22 : Comparaison des sujets à M2 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.
- Tableau 23 : Comparaison des sujets à M5 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 24 : Comparaison des sujets à M5 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.
- Tableau 25 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 26 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration de l'EVA douleur. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Whitney.
- Tableau 27 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exacte de Fisher.
- Tableau 28 : Comparaison des sujets à l'inclusion selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Withney.
- Tableau 29 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration du score CSS.
- Les valeurs correspondent au nombre de patients (pourcentage correspondant). Le p a été calculé par le Test exact de Fisher.
- Tableau 30 : Comparaison des sujets à M8 selon leur amélioration du score CSS. Les valeurs correspondent à la moyenne \pm l'écart-type, les valeurs entre parenthèse correspondent à la médiane, le p a été calculé par le test de Mann-Withney.
- Tableau 31 : Description des études antérieures analysant un traitement par bisphosphonate dans le SDRC I.

ANNEXES

Annexe 1 : CRPS severity score

SYMPTOMES	Oui	Non
Allodynie/Hyperesthésie		
Asymétrie de température		
Asymétrie de couleur de peau		
Asymétrie de sudation		
Asymétrie d'œdème		
Aspect cutané asymétrique		
Différence de force musculaire		
Différence d'amplitude active		

SIGNES CLINIQUES	Oui	Non
Allodynie		
Hyperesthésie		
Asymétrie de température		
Asymétrie de couleur de peau		
Asymétrie de sudation		
Asymétrie d'œdème		
Aspect cutané asymétrique		
Différence de force musculaire		
Différence d'amplitude active		

Annexe 2 : Score HAQ

HAQ

Adaptation Française du HAQ Dixahiltry Index, CHRU Nancy,1990.

INSTRUCTIONS : Notre intérêt est d'apprendre dans quelle mesure votre maladie affecte votre capacité à votre quotidien. S'il vous plaît, cocher par un (x) la réponse qui décrit le mieux vos capacités habituelles au cours de la semaine écoulée.

Nous vous remercions de bien vouloir répondre à toutes les questions.

	Sans aucune difficulté	Avec quelque difficulté	Avec beaucoup de difficulté	Incapable de le faire
S'HABILLER ET SE PREPARER : êtes-vous capable de : - vous habiller, y compris nouer vos lacets et boutonner vos vêtements ? - vous laver les cheveux ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
SE LEVER : êtes-vous capable de : - vous lever d'une chaise ? - vous mettre au lit et vous lever du lit ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
MANGER : êtes-vous capable de : - couper votre viande ? - porter à la bouche une tasse ou un verre bien plein ? - ouvrir une « brique » de lait ou de jus de fruit ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
MARCHER : êtes-vous capable de : - marcher en terrain plat à l'extérieur ? - monter cinq marches ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
HYGIENE : êtes-vous capable de : - vous laver et vous sécher entièrement ? - prendre un bain dans la baignoire ? - vous asseoir et vous relever d'un siège de toilettes ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
ATTEINDRE ET ATTRAPER UN OBJET : êtes-vous capable de : - atteindre et prendre un objet pesant 2.5kg situé au-dessus de votre tête ? - vous baisser pour ramasser un vêtement par terre ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
PREHENSION : êtes-vous capable de : - ouvrir une portière de voiture ? - dévisser le couvercle d'un pot déjà ouvert une fois ? - ouvrir et fermer un robinet ?	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

AUTRES ACTIVITES : êtes-vous capable de :				
- faire vos courses ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- monter et descendre de voiture ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
- faire des travaux ménagers tels que passer l'aspirateur ou faire du petit jardinage ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veillez indiquer d'une croix si vous utilisez habituellement un de ces accessoires ou appareils pour effectuer les activités suivantes :				
<i>S'habiller et se préparer, se lever, manger et marcher.</i>		<i>Hygiène, attraper et prendre :</i>		
<input type="checkbox"/> canne (s) <input type="checkbox"/> accessoires pour s'habiller (<i>crochet à bouton, crochet à fermeture-éclair, chausse-pied à long manche, etc....</i>) <input type="checkbox"/> déambulateur <input type="checkbox"/> ustensiles spécialement adaptés <input type="checkbox"/> béquilles <input type="checkbox"/> chaise spécialement adaptée <input type="checkbox"/> chaise roulante <input type="checkbox"/> autres (préciser) :		<input type="checkbox"/> siège de WC surélevé <input type="checkbox"/> instrument à long manche ou pince ramasse objet <input type="checkbox"/> siège de baignoire <input type="checkbox"/> appareils à long manche pour salle de bains <input type="checkbox"/> pince à bords pour bords déjà ouverts <input type="checkbox"/> une poignée ou une barre de baignoire <input type="checkbox"/> autres (préciser) :		
Veillez indiquer d'une croix les activités pour lesquelles vous avez besoin de l'aide de quelqu'un :				
<input type="checkbox"/> s'habiller et se préparer <input type="checkbox"/> hygiène corporelle <input type="checkbox"/> manger <input type="checkbox"/> atteindre et attraper un objet		<input type="checkbox"/> se lever <input type="checkbox"/> saisir et ouvrir des objets <input type="checkbox"/> marcher <input type="checkbox"/> courses et tâches ménagères		

Indice de qualité de vie HAQ (auto questionnaire).

Méthode de calcul. A chaque question est allouée la note suivante : 0 = sans aucune difficulté, 1 = avec quelque difficulté, 2 = avec beaucoup de difficulté, 3 = incapable de le faire.

La cotation pour chacun des 8 domaines est celle correspondant à la plus forte note des questions de ce domaine. S'il existe une donnée manquante à une ou plusieurs questions d'un domaine particulier, la cotation est celle correspondant à la plus forte note des questions comportant une réponse (on ne tient pas compte des données manquantes).

La notion de la nécessité de l'aide d'une tierce personne et/ou du recours à des appareils peut modifier ce système de cotation. Dans ce cas, le score pour le domaine concerné doit être égal au moins à 2 (on attribue le score de 3 si la plus forte note est égale à 3 ; dans tous les autres cas, on attribue le score de 2).

L'indice fonctionnel est la somme des cotations des divers domaines divisée par le nombre de domaines évalués (normalement 8, mais moins en cas de données totalement manquantes pour un domaine particulier).

Le score ainsi obtenu est compris entre 0 et 3.

Annexe 3 : Questionnaire DN4

QUESTIONNAIRE DN4 : un outil simple pour rechercher les douleurs neuropathiques

Pour estimer la probabilité d'une douleur neuropathique, le patient doit répondre à chaque item des 4 questions ci dessous par « oui » ou « non ».

QUESTION 1 : la douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ?

	Oui	Non
1. Brûlure	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Sensation de froid douloureux	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Décharges électriques	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 2 : la douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ?

	Oui	Non
4. Fourmillements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Picotements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Engourdissements	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Démangeaisons	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 3 : la douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence :

	Oui	Non
8. Hypoesthésie au tact	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Hypoesthésie à la piqûre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

QUESTION 4 : la douleur est-elle provoquée ou augmentée par :

	Oui	Non
10. Le frottement	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

OUI = 1 point

NON = 0 point

Score du Patient : /10

MODE D'EMPLOI

Lorsque le praticien suspecte une douleur neuropathique, le questionnaire DN4 est utile comme outil de diagnostic.

Ce questionnaire se répartit en 4 questions représentant 10 items à cocher :

- ✓ Le praticien interroge lui-même le patient et remplit le questionnaire
- ✓ A chaque item, il doit apporter une réponse « oui » ou « non »
- ✓ A la fin du questionnaire, le praticien comptabilise les réponses, 1 pour chaque « oui » et 0 pour chaque « non ».
- ✓ La somme obtenue donne le Score du Patient, noté sur 10.

Si le score du patient est égal ou supérieur à 4/10, le test est positif (sensibilité à 82,9 % ; spécificité à 89,9 %)

Annexe 4 : Questionnaire SF36

SF-36

Comment répondre:

Les questions qui suivent portent sur votre santé, telle que vous la ressentez. Ces informations nous permettront de mieux savoir comment vous vous sentez dans votre vie de tous les jours.

Veillez répondre à toutes les questions en entourant le chiffre correspondant à la réponse choisie, comme il est indiqué. Si vous ne savez pas très bien comment répondre, choisissez la réponse la plus proche de votre situation

1. Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est:	
Excellente	1
Très bonne	2
Bonne	3
Médiocre	4
Mauvaise	5
2. Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé en ce moment?	
Bien meilleur que l'an dernier	1
Plutôt meilleur	2
A peu près pareil	3
Plutôt moins bon	4
Beaucoup moins bon	5

3. Voici une liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité(e) en raison de votre état de santé actuel

Liste d'activités	OUI beaucoup limité(e)	OUI un peu limité(e)	NON pas du tout limité(e)
a. Efforts physiques importants tels que courir, soulever un objet lourd, faire du sport	1	2	3
b. Efforts physiques modérés tels que déplacer une table, passer l'aspirateur, jouer aux boules	1	2	3
c. Soulever et porter les courses	1	2	3
d. Monter plusieurs étages par les escaliers	1	2	3
e. Monter un étage par l'escalier	1	2	3
f. Se pencher en avant, se mettre à genoux, s'accroupir	1	2	3
g. Marcher plus d'un km à pied	1	2	3
h. Marcher plusieurs centaines de mètres	1	2	3
i. Marcher une centaine de mètres	1	2	3
j. Prendre un bain, une douche ou s'habiller	1	2	3

4. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état physique,

	OUI	NON
a. avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité?	1	2
c. avez-vous dû arrêter de faire certaines choses?	1	2
d. avez-vous eu des difficultés à faire votre travail ou toute autre activité (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire)?	1	2

5. Au cours de ces 4 dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux(se) ou déprimé(e)),

	OUI	NON
a. avez-vous réduit le temps passé à votre travail ou à vos activités habituelles?	1	2
b. avez-vous accompli moins de choses que vous auriez souhaité?	1	2
c. avez-vous eu des difficultés à faire ce que vous aviez à faire avec autant de soin et d'attention que d'habitude?	1	2

6. Au cours de ces 4 dernières semaines , dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel, vous a-t-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément	1 2 3 4 5
7. Au cours de ces 4 dernières semaines , quelle a été l'intensité de vos douleurs physiques Nulle Très faible Faible Moyenne Grande Très grande	1 2 3 4 5 6
8. Au cours de ces 4 dernières semaines , dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limité(e) dans votre travail ou vos activités domestiques? Pas du tout Un petit peu Moyennement Beaucoup Enormément	1 2 3 4 5

9. Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) **au cours de ces 4 dernières semaines**. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. **Au cours de ces 4 dernières semaines**, y a-t-il eu des moments où:

	En permanence	Très souvent	Souvent	Quelquefois	Rarement	Jamais
a. vous vous êtes senti(e) dynamique ?	1	2	3	4	5	6
b. vous vous êtes senti(e) très nerveux(se) ?	1	2	3	4	5	6
c. vous vous êtes senti(e) si découragé(e) que rien ne pouvait remonter le moral ?	1	2	3	4	5	6
d. vous vous êtes senti(e) calme et détendu(e) ?	1	2	3	4	5	6
e. vous vous êtes senti(e) débordant(e) d'énergie ?	1	2	3	4	5	6
f. vous vous êtes senti(e) triste et abattu(e) ?	1	2	3	4	5	6
g. vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ?	1	2	3	4	5	6
h. vous vous êtes senti(e) heureux(se)?	1	2	3	4	5	6
i. vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ?	1	2	3	4	5	6

10. Au cours de ces 4 dernières semaines , y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel , vous a gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis, vos connaissances? En permanence Une bonne partie du temps De temps en temps Rarement Jamais	1 2 3 4 5
--	-----------------------

11. Indiquez, pour **chacune** des phrases suivantes, dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas:

	Totalement vraie	Plutôt vraie	Je ne sais pas	Plutôt fausse	Totalement fausse
a. Je tombe malade plus facilement que les autres	1	2	3	4	5
b. Je me porte aussi bien que n'importe qui	1	2	3	4	5
c. Je m'attends à ce que ma santé se dégrade	1	2	3	4	5
d. Je suis en excellente santé	1	2	3	4	5

Annexe 5 : Questionnaire NPSI

Pouvez-vous nous indiquer à quoi ressemble votre douleur en répondant aux questions suivantes ?

Pouvez-vous lorsque cela est demandé, coter entre 0 et 10 l'intensité de chaque type de douleur ?

1. Votre douleur est-elle comme une brûlure ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
2. Votre douleur est-elle comme un étai ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
3. Votre douleur est-elle comme une compression ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
4. Au cours des dernières 24 heures, vos douleurs spontanées ont été présentes :
En permanence/jour Entre 8 et 12 heures/jour
Entre 4 et 7 heures/jour Entre 1 et 3 heures/jour
Moins de 1 heure/jour
5. Avez-vous des crises douloureuses comme des décharges électriques ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
6. Avez-vous des crises douloureuses comme des coups de couteau ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
7. Au cours des dernières 24 heures, combien de crises douloureuses avez-vous présenté ?
Plus de 20 Entre 11 et 20
Entre 6 et 10 Entre 1 et 5
Pas de crise douloureuse
8. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le frottement sur la zone douloureuse ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
9. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par la pression sur la zone douloureuse ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
10. Avez-vous des douleurs provoquées ou augmentées par le contact avec un objet froid sur la zone douloureuse ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
11. Avez-vous des picotements ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable
12. Avez-vous des fourmillements ?
0 = absence de douleur 10 = Pire douleur imaginable

BIBLIOGRAPHIE

1. Masson C. Algodystrophie : syndrome douloureux régional complexe de type I. EMC - Appareil locomoteur. janv 2011;6(2):1-16.
2. Berthelot J-M. Actualités dans le traitement des algodystrophies (syndrome douloureux régional complexe de type I). Revue du Rhumatisme. oct 2006;73(9):881-6.
3. Blum B, Estebe J-P. Anesthésie locorégionale et anesthésie locorégionale intraveineuse dans la prise en charge du syndrome douloureux régional complexe (algoneurodystrophie) chez l'adulte. Douleur et Analgésie [Internet]. 23 août 2012 [cité 11 avr 2019]; Disponible sur: <http://link.springer.com/10.1007/s11724-012-0305-9>
4. Doury P. Algodystrophy. Reflex sympathetic dystrophy syndrome. Clinical Rheumatology. juin 1988;7(2):173-80.
5. Kozin F, Ryan LM, Carerra GF, Sojin JS, Wortmann RL. The reflex sympathetic dystrophy syndrome (RSDS). The American Journal of Medicine. janv 1981;70(1):23-30.
6. Bruehl S, Harden NR, 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: Pain. mai 1999;81(1):147-54.
7. Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Validation of proposed diagnostic criteria (the "Budapest Criteria") for Complex Regional Pain Syndrome: Pain. août 2010;150(2):268-74.
8. Spicher C, Estebe J-P, Létourneau E, Packham TL, Rossier P, Annoni J-M. Critères diagnostiques du syndrome douloureux régional complexe (SDRC). Douleur et Analgésie. mars 2014;27(1):62-4.
9. Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR. Proposed New Diagnostic Criteria for Complex Regional Pain Syndrome. Pain Medicine. mai 2007;8(4):326-31.
10. 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. mai 2003;103(1):199-207.
11. de Mos M, de Bruijn AGJ, Huygen FJPM, Dieleman JP, Stricker ChBH, Sturkenboom MCJM. The incidence of complex regional pain syndrome: A population-based study: Pain. mai 2007;129(1):12-20.
12. Kuttikat A, Shaikh M, Oomatia A, Parker R, Shenker N. Novel Signs and Their Clinical Utility in Diagnosing Complex Regional Pain Syndrome (CRPS): A Prospective Observational Cohort Study. The Clinical Journal of Pain. juin 2017;33(6):496-502.
13. Varenna M, Adami S, Rossini M, Gatti D, Idolassi L, Zucchi F *et al.* Treatment of complex regional pain syndrome type I with neridronate : a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Rheumatology (Oxford). mars 2013;52(3):534-42.
14. Robinson JN, Sandom J, Chapman PT. Efficacy of pamidronate in complex regional pain syndrome type I. Pain Med. sept 2004; 5(3):276-80.

15. Manicourt DH, Brasseur JP, Boutsen Y, Depreux G, Devogelaer JP. Role of alendronate in therapy for posttraumatic complex regional pain syndrome type I of the lower extremity. *Arthritis Rheum.* nov 2004;50(11):3690-7.
16. Adami S, Fossaluzza V, Gatti D, Fracassi E, Braga V. Bisphosphonate therapy of reflex sympathetic dystrophy syndrome. *Ann Rheum Dis.* mars 1997;56(3):201-4.
17. Borchers AT, Gershwin ME. Complex regional pain syndrome: A comprehensive and critical review. *Autoimmunity Reviews.* mars 2014;13(3):242-65.
18. Bruehl S. An Update on the Pathophysiology of Complex Regional Pain Syndrome: *Anesthesiology.* août 2010;1.
19. Maihöfner C, Seifert F, Markovic K. Complex regional pain syndromes: new pathophysiological concepts and therapies: CRPS - new aspects. *European Journal of Neurology.* mai 2010;17(5):649-60.
20. Wasner G. Vasomotor Disturbances in Complex Regional Pain Syndrome—A Review. *Pain Medicine.* août 2010;11(8):1267-73.
21. Baron R, Schattschneider J, Binder A, Siebrecht D, Wasner G. Relation between sympathetic vasoconstrictor activity and pain and hyperalgesia in complex regional pain syndromes: a case-control study. *The Lancet.* mai 2002;359(9318):1655-60.
22. Bandyk DF, Johnson BL, Kirkpatrick AF, Novotney ML, Back MR, Schmacht DC. Surgical sympathectomy for reflex sympathetic dystrophy syndromes. *Journal of Vascular Surgery.* févr 2002;35(2):269-77.
23. Coderre TJ, Xanthos DN, Francis L, Bennett GJ. Chronic post-ischemia pain (CPIP): a novel animal model of complex regional pain syndrome-Type I (CRPS-I; reflex sympathetic dystrophy) produced by prolonged hindpaw ischemia and reperfusion in the rat: *Pain.* nov 2004;112(1):94-105.
24. Birklein F, Weber M, Neundorfer B. Increased skin lactate in complex regional pain syndrome: Evidence for tissue hypoxia? *Neurology.* 24 oct 2000;55(8):1213-5.
25. Albrecht PJ, Hines S, Eisenberg E, Pud D, Finlay DR, Connolly KM, et al. Pathologic alterations of cutaneous innervation and vasculature in affected limbs from patients with complex regional pain syndrome: *Pain.* févr 2006;120(3):244-66.
26. Van der Laan L, ter Laak HJ, Gabreëls-Festen A, Gabreël F, Goris RJ. Complex regional pain syndrome type I (RSD): pathology of skeletal muscle and peripheral nerve. *Neurology.* Jul 1998;51(1):20-5.
27. Rooij AM, Mos M, Sturkenboom MCJM, Marinus J, Maagdenberg AMJM, Hilten JJ. Familial occurrence of complex regional pain syndrome. *European Journal of Pain.* févr 2009;13(2):171-7.
28. Kemler MA, van de Vusse AC, van den Berg-Loonen EM, Barendse GA, van Kleef M, Weber WE. HLA-DQ1 associated with reflex sympathetic dystrophy. *Neurology.* oct 1999;53(6):1350-1
29. van Hilten JJ, van de Beek WJ, Roep BO. Multifocal or generalized tonic dystonia of complex regional pain syndrome. A distinct clinical entity associated with HLA-DR13. *Ann Neurol.* jul 2000;48(1):113-6.
30. Beerthuisen A, van 't Spijker A, Huygen FJPM, Klein J, de Wit R. Is there an association between psychological factors and the Complex Regional Pain Syndrome type 1 (CRPS1) in adults? A systematic review: *Pain.* sept 2009;145(1):52-9.

31. Dilek B, Yemez B, Kizil R, Kartal E, Gulbahar S, Sari O, et al. Anxious personality is a risk factor for developing complex regional pain syndrome type I. *Rheumatology International*. avr 2012;32(4):915-20.
32. Harden RN, Oaklander AL, Burton AW, Perez RSGM, Richardson K, Swan M, et al. Complex Regional Pain Syndrome: Practical Diagnostic and Treatment Guidelines, 4th Edition. *Pain Medicine*. févr 2013;14(2):180-229.
33. Mussawy H. Evaluation of bone microstructure in CRPS-affected upper limbs by HR-pQCT. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism*. 2017;14(1):54.
34. Basle MF, Rebel A, Renier JC. Bone tissue in reflex sympathetic dystrophy syndrome—Sudeck's atrophy: Structural and ultrastructural studies. *Metabolic Bone Disease and Related Research*. janv 1983;4(5):305-11.
35. Giusti A, Bianchi G. Treatment of complex regional pain syndrome type I with bisphosphonates. *RMD Open*. 2014;7.
36. Russo M, Georgius P, Santarelli DM. A new hypothesis for the pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Medical Hypotheses*. oct 2018;119:41-53.
37. Lauwers A, Koenig M, Navez M, Cathébras P. Algodystrophie ou syndrome douloureux régional complexe de type I : mise au point. 2019;12:9.
38. Vincent B, Wood C. Les syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC) de type I et II. *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement*. févr 2008;9(1):11-20.
39. Veldman PHJM, Reynen HM, Arntz IE, Goris RJA. Signs and symptoms of reflex sympathetic dystrophy: prospective study of 829 patients. *The Lancet*. oct 1993;342(8878):1012-6.
40. Kocabas H, Levendoglu F, Ozerbil OM, Yuruten B. Complex regional pain syndrome in stroke patients: *International Journal of Rehabilitation Research*. mars 2007;30(1):33-8.
41. Falcou L, Bayen E, Potet A, Peskine A, Diehl PP. Prévalence et facteurs associés au syndrome douloureux régional complexe de type 1 du membre supérieur chez le patient hémiplégique. :1.
42. Sellami M, Frikha F, Fourati H, Ezzedine M, Hdiji N, Elleuch M-H, et al. Algodystrophie des membres inférieurs au cours de la grossesse. *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. mai 2006;49(4):178-86.
43. Ahmed SU. Complex Regional Pain Syndrome Type I After myocardial infarction treated with spinal cord stimulation. *Reg Anesth Pain Med*. mai 2003;28(3):245-7.
44. Crispin JC, Alcocer-Varela J. Rheumatologic manifestations of diabetes mellitus. *The American Journal of Medicine*. juin 2003;114(9):753-7.
45. Prowse M, Higgs CM, Forrester-Wood C, McHugh N. Reflex sympathetic dystrophy associated with squamous cell carcinoma of the lung. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 1 avr 1989;48(4):339-41.
46. de Mos M, Huygen FJPM, Stricker ChBH, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM. The association between ACE inhibitors and the complex regional pain syndrome: Suggestions for a neuro-inflammatory pathogenesis of CRPS: *Pain*. avr 2009;142(3):218-24.

47. Ndao AK, Diagne NS, Ndiaye M, Seck LB, Diop-Sene MS, Diop AG, et al. Algodystrophie gardénalique : présentation de huit nouveaux cas africains et revue de la littérature. *Journal de Réadaptation Médicale : Pratique et Formation en Médecine Physique et de Réadaptation*. juin 2012;32(2):66-9.
48. Boerl RDH, Marinusl J, Hiltenl JJ, Huygenl FJ, Eijsl F, Kleefl M, et al. Distribution of signs and symptoms of Complex Regional Pain Syndrome type I in patients meeting the diagnostic criteria of the International Association for the Study of Pain. *European Journal of Pain*. sept 2011;15(8):830.e1-830.e8.
49. Damiano. Algodystrophie (syndrome douloureux régional complexe de type I) du pied et de la cheville. *EMC - podologie*. janv 2019;15(1):1-13.
50. Stanton-Hicks M, Jänig W, Hassenbusch S, Haddock JD, Boas R, Wilson P. Reflex sympathetic dystrophy: changing concepts and taxonomy: *Pain*. oct 1995;63(1):127-33.
51. Schürmann M, Zaspel J, Löhr P, Wizgall I, Tutic M, Manthey N *et al.* Imaging in Early Posttraumatic Complex Regional pain syndrome: a comparison of diagnostic methods. *Clin J Pain*. jun 2007;23(5):449-57.
52. Cappello ZJ, Kasdan ML, Louis DS. Meta-analysis of Imaging Techniques for the Diagnosis of Complex Regional Pain Syndrome Type I. *The Journal of Hand Surgery*. févr 2012;37(2):288-96.
53. Crozier F, Champsaur P, Pham T, Bartoli J-M, Kasbarian M, Chagnaud C, et al. Magnetic resonance imaging in reflex sympathetic dystrophy syndrome of the foot. *Joint Bone Spine*. déc 2003;70(6):503-8.
54. Howard BA, Roy L, Kaye AD, Pyati S. Utility of Radionuclide Bone Scintigraphy in Complex Regional Pain Syndrome. *Current Pain and Headache Reports*. janv 2018;22(1):7.
55. Goebel A, Barker CH, Turner-Stokes L, British Psychological Society, British Orthopaedic Association, College of Occupational Therapists, et al., éditeurs. *Complex regional pain syndrome: UK guidelines for diagnosis, referral and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians; 2012.
56. Stanton-Hicks MD, Burton AW, Bruehl SP, Carr DB, Harden RN, Hassenbusch SJ, et al. An Updated Interdisciplinary Clinical Pathway for CRPS: Report of an Expert Panel. *Pain Practice*. mars 2002;2(1):1-16.
57. Debiais F. Bone targeting agents: bisphosphonates. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1199-206.
58. Debiais F. Biomarkers of bone remodelling. *Bulletin du Cancer*. nov 2013;100(11):1093-100.
59. Bonabello A, Galmozzi MR, Bruzzese T, Zara GP. Analgesic effect of bisphosphonates in mice: *Pain*. avr 2001;91(3):269-75.
60. Wong RK, Wiffen PJ. Bisphosphonates for the relief of pain secondary to bone metastases. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 22 avr 2002 [cité 11 avr 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002068>
61. Javier RM, Perrot S. Les bisphosphonates sont-ils des antalgiques ? Perspectives futures, de la métastase osseuse à l'arthrose – Are bisphosphonates analgics? Perspectives for the future, from metastasis to osteoarthritis. :4.

62. Chevreau M, Romand X, Gaudin P, Juvin R, Baillet A. Bisphosphonates pour le traitement du syndrome douloureux régional complexe de type 1 : revue systématique de la littérature et méta-analyse des essais randomisés versus placebo. *Revue du Rhumatisme*. déc 2017;84(6):492-7.
63. Chauvineau V, Codine P, Hérisson C, Pellas F, Pélissier J. Quelle est la place des biphosphonates dans le traitement de l'algodystrophie sympathique réflexe ? *Annales de Réadaptation et de Médecine Physique*. avr 2005;48(3):150-7.
64. Harke H, Gretenkort P, Ladleif HU, Rahman S, Harke O. The Response of Neuropathic Pain and Pain in Complex Regional Pain Syndrome I to Carbamazepine and Sustained-Release Morphine in Patients Pretreated with Spinal Cord Stimulation: A Double-Blinded Randomized Study. *ANESTH ANALG*. :8.
65. 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*. déc 2004;4(1):13.
66. Gilron I, Holden RR, Houlden RL. Morphine, Gabapentin, or Their Combination for Neuropathic Pain. *The New England Journal of Medicine*. 2005;11.
67. Aïm F, Klouche S, Frison A, Bauer T, Hardy P. Efficacité de la vitamine C en prévention du syndrome douloureux régional complexe de type 1 après fracture du poignet : revue systématique et méta-analyse. *Revue de Chirurgie Orthopédique et Traumatologique*. mai 2017;103(3):324-9.
68. Sigtermans MJ, van Hilten JJ, Bauer MCR, Arbous SM, Marinus J, Sarton EY, et al. Ketamine produces effective and long-term pain relief in patients with Complex Regional Pain Syndrome Type 1: *Pain*. oct 2009;145(3):304-11.
69. Derry S, Lloyd R, Moore RA, McQuay HJ. Topical capsaicin for chronic neuropathic pain in adults. 2009;36.
70. Tran DQH, Duong S, Bertini P, Finlayson RJ. Treatment of complex regional pain syndrome: a review of the evidence. *Can J Anesth/J Can Anesth*. févr 2010;57(2):149-66.
71. Kharkar S, Ambady P, Venkatesh Y, Schwartzman RJ. Intramuscular Botulinum Toxin in Complex Regional Pain Syndrome: Case Series and Literature Review. *Pain Physician*. :6.
72. Straube S, Derry S, Moore RA, Cole P. Cervico-thoracic or lumbar sympathectomy for neuropathic pain and complex regional pain syndrome. *Cochrane Pain, Palliative and Supportive Care Group*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2 sept 2013 [cité 5 mai 2019]; Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002918.pub3>
73. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC, et al. ERevsaiadrcheanrticlee based guidelines for complex regional pain syndrome type. 2010;14.
74. Mailis-Gagnon A, Furlan AD. Sympathectomy for neuropathic pain. In: *The Cochrane Collaboration*, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2002 [cité 5 mai 2019]. p. CD002918. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD002918>
75. van der Plas AA, Marinus J, Eldabe S, Buchser E, van Hilten JJ. The Lack of Efficacy of Different Infusion Rates of Intrathecal Baclofen in Complex Regional Pain Syndrome: A Randomized, Double-Blind, Crossover Study. *Pain Med*. mars 2011;12(3):459-65.

76. Palazzo C, Poiraudeau S. Actualités dans le diagnostic et les traitements du SDRC. Developments in the diagnosis and treatment of CRPS. *Lett Méd Phys Réadapt.*2012;(28):64-69.
77. Perez RS, Zollinger PE, Dijkstra PU, Thomassen-Hilgersom IL, Zuurmond WW, Rosenbrand KC *et al.* Evidence based guidelines for complex regional pain syndrome type 1. *BMC Neurol.* Mars 2010; 10:20
78. Harden RN, Swan M, King A, Costa B, Barthel J. Treatment of Complex Regional Pain Syndrome. *Clin J Pain.* 2006;22(5):5.
79. Watson HK, Carlson L. Treatment of reflex sympathetic dystrophy of the hand with an active "stress loading" program. *J Hand Surg Am.* sept 1987; 12(5 Pt 1):779-85.
80. Berquin A, Leroy B, Mouraux D, Voodecker P. Mirrors for treating pain, Why? *jan 2015;16(3):124-130.*
81. Haute Autorité de santé - Evaluation des appareils de neurostimulation électrique transcutanée. [cité 7 octobre 2009]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/jcms/c_857722/fr/evaluation-des-appareils-de-neurostimulation-electrique-transcutanee-tens
82. Robainai FJ, Rodriguez JL, de Vera JA, Martin MA. Transcutaneous electrical nerve stimulation and spinal cord stimulation for pain relief in reflex sympathetic dystrophy. *Stereotact Funct Neurosurg.* 1989;52(1):53-62.
83. Vaserman N, Vesvard D, Edan J, Estèbe J-P, Roy D, Goupil M-T, et al. Thérapie cognitivo-comportementale de huit cas de syndrome douloureux régional complexe rebelle (SDRC). *Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement.* juin 2007;8(3):160-72.
84. Bera Louville A, Barfety-Servignat V, Berquin A. Recommandations diagnostiques et prise en charge thérapeutique du syndrome douloureux régional complexe. Conférence. 30e congrès Français de rhumatologie. 2017. Disponible sur <https://mediatheque.larhumatologie.fr/mediatheque/media.aspx?mediald=40634&channel=5730>
85. Harden NR, Bruehl S, Perez RSGM, Birklein F, Marinus J, Maihofner C, et al. Development of a severity score for CRPS: Pain. *dec 2010;151(3):870-6.*
86. Rehman MTA, Clayson AD, Marsh D, Adams J, Cantrill J, Anderson DC. Treatment of reflex sympathetic dystrophy with intravenous pamidronate. *Bone Diseases Research.* Avril 1991; 36.
87. Inserm - Dépression. [cité 1 août 2004] Disponible sur <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/depression> Dépression.
88. Eulry F, Lechevalier D, Pats B, Alliaume C, Crozes P, Vasseur P *et al.* Regional intravenous guanethidine blocks in algodystrophy. *Clin Rheumatol.* dec 1991;10(4):377-83.
89. Ministère des solidarités et de la Santé. [cité 28 mai 2018] . Disponible sur https://solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/180702-pnlt_def.pdf
90. Bouhassira D, Attal N, Fermanian J, Alchaar H, Gautron M, Masquelier E *et al.* Development and validation of the Neuropathic pain symptom inventory. *Pain.* avril 2004.108(3):248-57.
91. Haute Autorité de santé - Polyarthrite rhumatoïde. Diagnostic et prise en charge initiale. [cité 27 mai 2009]. Disponible sur https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/prdiagnostic_prise_en_charge_initiale_-_recommandations_2007_11_30__15_10_8_320.pdf

92. ANSM. Acide Zolédronique. [cité 29 octobre 2009]. Disponible sur https://www.anism.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/4d2a63de1be8e61b5be9a5b5bb7b0deff.pdf
93. Yao Y, Tan Y-H, Light AR, Mao J, Yu ACH, Fu K-Y. Alendronate Attenuates Spinal Microglial Activation and Neuropathic Pain. *The Journal of Pain*. août 2016;17(8):889-903.
94. Caraglia M, Luongo L, Salzano G, Zappavigna S, Marra M, Guida F, et al. Stealth Liposomes Encapsulating Zoledronic Acid: A New Opportunity To Treat Neuropathic Pain. *Mol Pharmaceutics*. 4 mars 2013;10(3):1111-8.
95. Yildiz N, Topuz O, Gungen GO, Deniz S, Alkan H, Ardic F. Health-related quality of life (Nottingham Health Profile) in knee osteoarthritis: correlation with clinical variables and self-reported disability. *Rheumatol Int*. nov 2010;30(12):1595-600.
96. Llewellyn A, McCabe CS, Hibberd Y, White P, Davies L, Marinus J, et al. Are you better? A multi-centre study of patient-defined recovery from Complex Regional Pain Syndrome. *Eur J Pain*. mars 2018;22(3):551-64.
97. Bean DJ, Johnson MH, Heiss-Dunlop W, Kydd RR. Factors associated with disability and sick leave in early complex regional pain syndrome type 1. *Clin J Pain*. fev 2016;32(2):130-8.

LEXIQUE

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
ARS : Agence régionale de santé
ASIC : Acid Sensing Ion Channels
ATCD : Antécédent
AVC : Accident vasculaire cérébrale
CGRP : Peptide relié au gène de la calcitonine
CSS : CRPS severity score
DAMP : Damage associated molecular pattern
DMO: Densité minérale osseuse
DN4 : Douleur Neuropathique 4
EVA : Echelle visuelle analogique
FAT SAT : saturation spectrale
HAQ : Health Assessment Questionnaire
IASP: International Association for the Study of Pain
IL : Interleukine
IMC : Indicer de Masse Corporelle
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IRM : Imagerie par résonance magnétique
IV : Intra-veineuse
MGQP : Mc Gill Pain Questionnaire
mTc-MDP : Méthyldiphosphonate marqué au radiotraceur technétium
NPSI : Neuropathic Pain Symptom Inventory
NPV : Valeur prédictive négative
NMDA : N-méthyl-D-aspartate
PPV : Valeur prédictive positive
RNBI : Radionuclide Bone Imaging
SDRC I : Syndrome douloureux régional complexe de type I
SF-36 : Short Form Health Survey
SNC : Système nerveux central
STIR : Short TI inversion recovery
TENS : Neurostimulation électrique transcutanée
TNF : Tumor necrosis factor
TPBS : Triple- Phase Bone Scanning
TRPV1 : transient receptor potential vanilloïde 1

RESUME

Introduction : Le syndrome douloureux chronique de type I (SDRC I) est une affection complexe à la présentation clinique variée dont aucune stratégie thérapeutique n'est actuellement définie ce qui rend sa prise en charge complexe. Plusieurs études ont mis en évidence une efficacité du traitement par bisphosphonate chez ces patients.

Objectif : Evaluer les facteurs associés à la bonne réponse (amélioration de plus de 50% de l'EVA douleur) au traitement par perfusions de pamidronate, chez les patients atteints d'un SDRC I.

Méthode : Cinquante-cinq patients (42 femmes et 13 hommes) remplissant les critères de Budapest du SDRC I, présentant une indication à recevoir un traitement par bisphosphonate, ont été inclus. Les patients inclus bénéficiaient de trois perfusions de pamidronate espacées d'un mois. Les critères suivants étaient évalués à l'inclusion, puis pour certains à un mois, à deux mois, à cinq mois et à huit mois du début du traitement : l'âge, le sexe, l'IMC, le tabagisme, la durée d'évolution du SDRC I, les EVA douleur et activité, le CRPS severity score (CSS), les antécédents médicaux (IDM, syndrome dépressifs, AVC, hypothyroïdie, diabète, HTA), l'existence d'une raideur articulaire, le statut professionnel, l'étiologie, les résultats d'imagerie, la consommation de traitement pharmacologique, la pratique de kinésithérapie, le score DN4, le score NPSI, le score HAQ, la score SF-36.

Le critère de jugement principal était l'amélioration de plus de 50% de l'EVA douleur à 8 mois après avoir débuté le traitement par pamidronate.

Résultats : A huit mois, nous constatons que 27,3% soit 15 patients présentaient une diminution de l'EVA douleur de plus de 50%. Cette diminution était observée dès un mois de suivi. A huit mois, nous constatons une amélioration significative des scores de douleur neuropathique (DN4, NPSI) ainsi que du CRPS score severity (CSS), score basé à la fois sur des données cliniques provenant du patient et des données cliniques provenant du médecin, et étant facile à réaliser et reproductible.

Les patients avec amélioration de l'EVA douleur à huit mois avaient une durée d'évolution de leur SDRC I significativement plus courte, des résultats de scintigraphie plus souvent positifs et le SDRC I était plus souvent secondaire à une cause chirurgicale non liée à un traumatisme et significativement moins souvent liée à une cause traumatique non opérée comparativement aux patients dont l'EVA douleur diminuait de moins de 50%. A huit mois nous constatons que 31,5% soit 17 patients présentaient une amélioration du CSS de plus de 4,9 points. Ces patients avaient une durée d'évolution du SDRC I significativement plus courte, ils présentaient significativement plus d'antécédent d'AVC, avaient une consommation significativement plus importante d'anti-épileptique et un score NPSI significativement plus bas que les patients présentant une amélioration du CSS de moins de 4,9 points.

Conclusion : Il semble indiqué de proposer un traitement par pamidronate préférentiellement chez les patients atteints de SDRC I dont l'évolution est récente et ayant des signes scintigraphiques d'atteinte de SDRC I, de leur proposer un traitement visant la douleur neuropathique, notamment la classe des antiépileptiques, en association au reste de la prise en charge. De plus, il nous semble aussi intéressant d'utiliser le CRPS severity score dans le suivi de ces patients. La réalisation dans le futur d'une étude complémentaire visant à comparer l'utilisation d'une perfusion contre trois perfusions de pamidronate et de rechercher le seuil concernant la durée d'évolution au-delà de laquelle l'efficacité du pamidronate diminue semble pertinent.

Mots-clés : Syndrome douloureux chronique de type I, critères de Budapest, Pamidronate, EVA douleur, CRPS score severity.