

Douleurs suite à un accident vasculaire cérébral

Béatrice Leemann, A. Schnider

Service de Neurorééducation, Hôpitaux Universitaires de Genève

Il n'y a pas de conflit d'intérêt ni de soutien financier.

Summary

Pain is a well-known condition following stroke and includes central neuropathic pain, complex regional pain syndrome and hemiplegic shoulder pain. After a brief recall of physiology, the diagnostic criteria, the general management and the pharmacologic treatment that have demonstrated efficacy are reviewed.

Introduction

Après un accident vasculaire cérébral (AVC), on peut être confronté à une manifestation douloureuse qui risque d'empêcher la participation active aux thérapies et peut devenir le symptôme au premier plan. On peut distinguer trois sortes de douleurs: les douleurs neurogènes (dues à une atteinte du système nerveux lui-même), les douleurs mixtes avec le syndrome régional douloureux complexe type I et les douleurs nociceptives (secondaires à une lésion tissulaire) parmi lesquelles les douleurs d'épaule sont particulièrement fréquentes lors d'hémiplégie [1].

Rappel physiopathologique des circuits de la douleur

En périphérie, les nocicepteurs, terminaisons libres des fibres A δ (mécano-récepteur) et C, (récepteurs polymodaux) vont répondre à un stimulus mécanique, thermique ou chimique. Il existe un phénomène de sensibilisation (diminution du seuil, réponse spontanée, augmentation de la réponse) expliquant l'hyperalgésie primaire [2]. Les fibres nociceptives participent à la stimulation chimique, par le réflexe d'axone, propagation antidromique, en libérant le CGRP (peptide lié au gène de la calcitonine) et la substance P [2, 3]. Parmi les facteurs périphériques ainsi libérés figurent différentes substances: bradykinine, sérotonine, histamine, prostaglandine [2, 3]. Les terminaisons nerveuses des nocicepteurs possèdent des récepteurs aux opiacés [4].

Au niveau médullaire, les fibres afférentes A δ (rapides et permettant la localisation du stimulus) et C (lentes et traduisant la lésion tissulaire) vont faire une synapse avec

un neurone de 2^e ordre qui envoie son axone croiser la ligne médiane et former le tractus spinothalamique qui se dirige vers le thalamus. Ce neurone de 2^e ordre a la capacité de diminuer son seuil d'activation et d'augmenter son champ de réception, expliquant l'existence d'une sensibilisation centrale [4]. Il possède aussi des récepteurs aux opiacés [4]. Les neurotransmetteurs impliqués au niveau médullaire sont le glutamate et la substance P [4]. Un réseau d'interneurones permet une modulation du signal avec notamment une inhibition du signal des fibres A δ et C par le signal des fibres A β , appelé le contrôle du portillon ou «Gate control». Il existe aussi une inhibition par les voies descendantes noradrénergiques et sérotoninergiques venant du locus ceruleus au niveau du mésencéphale et par le système endorphinique [4].

Au niveau supra-médullaire plusieurs structures sont impliquées. La substance grise périaqueducule mésoencéphalique contient des récepteurs aux opiacés, aux cannabinoïdes et des neurones glutamatergiques et GABA (acide γ aminobutyrique) ergiques [4, 5] et se projette sur le locus ceruleus et le raphé du bulbe, participant ainsi aux voies inhibitrices descendantes [4]. La substance grise périaqueducule est aussi impliquée dans l'effet placebo, par le biais d'endorphines, sous l'influence du cortex préfrontal [6].

Les informations médullaires se projettent au niveau du thalamus. Il existe deux systèmes fonctionnels: latéral rapide et médian lent. Le thalamus, lieu des neurones du 3^e ordre, possède des récepteurs aux cannabinoïdes; les neurotransmetteurs impliqués sont le glutamate et le GABA [6, 7]. La projection des neurones de la partie latérale du thalamus se fait vers le cortex pariétal. D'elle dépend le côté descriptif de la sensation. La projection des neurones de la partie médiane du thalamus se fait vers un circuit comprenant l'amygdale, l'insula, le cortex cingulaire et le cortex préfrontal. Celui-ci est responsable de l'aspect émotionnel et cognitif de la sensation [8].

La douleur neurogène centrale

Bien que la douleur thalamique [9] soit considérée comme prototypique d'une douleur neurogène centrale, une lésion n'importe où sur les voies spino-thalamo-corticales ou au niveau du cortex insulaire ou operculaire [10] peut entraîner une douleur neurogène centrale [11]. Les douleurs neurogènes après AVC concernent environ 8% des patients [11]. Elles surviennent après un délai variable qui peut être de plusieurs mois. Elles sont souvent décrites comme une brûlure ou un serrement sourd. Elles peuvent être spontanées ou provoquées mais sont souvent constantes [12]. Elles sont

Correspondance:

Dr Béatrice Leemann
Service de Neurorééducation
Hôpitaux Universitaires de Genève
26 avenue de Beau-Séjour
1211 Genève 14
beatrice.leemann@hcuge.ch

accompagnées d'hypoesthésie et de dysesthésies (fourmillements, picotements, engourdissement, démangeaisons), d'une hyperalgésie et d'une allodynie, situation caractérisée par le fait qu'un stimulus indolore est ressenti comme douloureux [13]. A noter qu'il existe une association entre douleur et dépression, mais il est difficile de déterminer si l'une des deux pathologies est primaire [14].

Le **traitement** des douleurs neurogènes comprend des moyens physiques, médicamenteux et – en cas d'échec et de douleur invalidante – de moyens invasifs.

Les **traitements physiques** comprennent les techniques de «désensibilisation» par application de stimulus superficiels de textures variées ou par vibration [15] et la stimulation électrique nerveuse transcutanée (TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) [16]. Ces traitements ont comme but d'activer les fibres A β et donc d'activer le contrôle du portillon au niveau médullaire. Les électrodes du TENS conventionnel, c'est-à-dire à haute fréquence et faible intensité, doivent être mises à l'endroit douloureux. L'effet est immédiat mais de courte durée, donc il faut un système portable léger à garder sur soi [17].

Les **traitements médicamenteux** ont surtout été étudiés dans les douleurs neurogènes périphériques (douleurs post-herpétiques, polyneuropathie, névralgie du trijumeau) et moins dans les douleurs neurogènes centrales. De plus, dans les études qui concernent les douleurs centrales, des pathologies diverses comme la sclérose en plaque ou les lésions médullaires sont aussi prises en compte. Il y a peu d'études en double aveugle, médicament contre placebo ou qui compare deux médicaments entre eux. Différentes substances sont recommandées par l'EFNS (European Federation of Neurological Sciences) dans les douleurs neurogènes centrales [18].

Les antidépresseurs tricycliques dont le mécanisme d'action est l'inhibition de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine et qui sont aussi stabilisateurs de membranes, comme la nor- ou ami- triptyline (Tryptizol[®], Saroten[®]) sont à prescrire en première ligne [19–21]. En cas de contre-indication, notamment cardiaque, ou d'intolérance aux tricycliques, il existe d'autres antidépresseurs potentiels candidats par leur mécanisme d'action proche et qui ont fait leurs preuves dans les douleurs neurogènes périphériques, notamment les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (SNRI) comme la venlafaxine (Efexor[®]) [20, 21], certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (SSRI) comme la fluvoxamine (Floxyfral[®]) [22] ou encore les inhibiteurs de la recapture noradrénaline et de la dopamine comme le brupropion (Wellbutrin[®]) [21].

Les antiépileptiques agissant dans la névralgie du trijumeau, comme la carbamazépine, se sont révélés peu opérants lors de douleur centrale [19]. La lamotrigine (Lamictal[®]) qui a son action sur le canal Na et qui est antiglutaminergique, à une dose de 200 mg, est efficace par rapport au placebo dans une étude sur 30 patients [23]. La gabapentine (Neurontin[®]) et la prégabaline (Lyrica[®]) sont toutes deux apparentées au neurotransmetteur GABA et se lient à une sous-unité du canal calcique voltage-dépendant dans le système nerveux central. Ces substances permettraient de diminuer la libération notamment de glutamate

et substance P [24]. La gabapentine à une dose variable mais parfois élevée se révèle efficace par rapport au placebo (dans une étude portant sur 20 patients mais dont les douleurs centrales sont d'origine médullaire [25]), comme la prégabaline (Lyrica[®]) entre 150 et 600 mg dans une étude portant sur 40 patients dont 19 avec lésion cérébrale [26].

Les opioïdes sont peu prescrits car ils sont classiquement considérés comme inefficaces pour les douleurs neurogènes. Cette impression n'est pas entièrement justifiée [24, 27]. Une étude sur 81 patients compare 2 dosages différents de levorphanol qui permettent de réduire la douleur, de façon plus marquée pour le haut dosage. Il est à noter, cependant, qu'il n'y a que 10 patients après AVC dans cette étude et que ce sont ceux qui rapportent le moins de bénéfice [28]. Le tramadol est un agoniste μ -opioïde faible qui est théoriquement intéressant parce qu'il est aussi un inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la norépinephrine; il a donc sa place dans l'arsenal à disposition [24]. Les cannabinoïdes, dans deux études chez des patients souffrant de sclérose en plaques, sont actifs en spray oral [29] ou per os, dronabinol à 10 mg, avec un NNT (nombre de patients devant être traités pour obtenir un effet bénéfique chez un patient) à 3,5 [30] par rapport à un placebo. La ketamine, inhibiteur du récepteur NMDA qui est une des cibles du glutamate, est un analgésique efficace administré en IV [31], mais son utilisation per os reste pour le moment anecdotique [32]. La méthadone a aussi été essayée avec succès, mais pas dans un essai randomisé et contrôlé [33]. En se basant sur l'effet analgésique de la lidocaïne intraveineuse, un traitement par patch local peut être essayé, la mexilétine per os s'étant quant à elle révélée décevante [24].

En cas d'échec des traitements médicamenteux et face à des douleurs invalidantes, devenues une douleur-maladie, certaines mesures invasives sont parfois tentées. Plusieurs techniques de stimulation cérébrale profonde existent [34, 35]. La stimulation du cortex moteur par stimulation magnétique transcrânienne répétitive ou par électrode épidurale est efficace, même si le mécanisme d'action exact reste peu clair [36, 37].

Le syndrome régional douloureux complexe type I

Le syndrome régional douloureux complexe type I, anciennement appelé algoneurodystrophie, maladie de Sudeck, syndrome épaule-main ou encore dystrophie sympathique réflexe, après AVC est d'incidence très variable, suivant le centre entre 49% [38] et 1,6% [39], différence probablement en lien avec des éléments de la prise en charge tels que le positionnement ou la mobilisation. Il consiste en l'association de plusieurs symptômes et signes. Au premier plan, il existe des douleurs continues disproportionnées par rapport à un éventuel facteur déclenchant. Il faut au moins trois symptômes et deux signes des catégories suivantes: 1) hyperalgésie et/ou allodynie, 2) troubles vasomoteurs (rougeur et chaleur ou cyanose et froideur dans une phase plus tardive), 3) œdème et/ou troubles sudoromoteurs (hyper- ou hyposudation), 4) perte de mobilité ou tout autre dysfonction motrice, 5) troubles trophiques des ongles, poils et/ou de la peau avec en phase tardive une rétraction et aspect

sclérodermiforme des téguments et une raideur articulaire [40]. Le diagnostic est clinique mais la scintigraphie osseuse au technétium, à 3 phases, est souvent utilisée pour conforter le diagnostic avec une sensibilité entre 65 et 96% et une spécificité entre 75 et 100% [41, 42].

Le **traitement** du syndrome régional complexe comprend tout d'abord une mobilisation, qui doit rester en dessous du seuil de la douleur, même si peu d'études ont été faites pour prouver l'importance de cette prise en charge [43]. Du point de vue médicamenteux, les corticostéroïdes ont montré un effet antalgique, même à des doses modestes de 40 mg dans une étude prednisolone versus piroxicam, portant sur 60 patients [44]. Les biphosphonates intraveineux sont efficaces [45]. En revanche il existe peu d'études sur la calcitonine intra-nasale qui est facile d'emploi et souvent utilisée [46]. La sympathectomie est encore utilisée mais il manque d'évidence pour la conseiller [47, 48].

Les douleurs nociceptives

Les douleurs nociceptives après AVC sont d'étiologies nombreuses et variées, par exemple en lien avec une escarre, une thrombose veineuse, une arthrite microcristalline, une péri-ostéo-arthropathie ou un globe urinaire. Il faut bien sûr d'abord chercher une cause traitable! Les antalgiques utilisables sont en première ligne le paracétamol (acétaminophène) dont un des mécanismes d'action est probablement en lien avec l'activation de récepteurs aux cannabinoïdes [49]. La toxicité hépatique n'est pas rare et est à surveiller. Lors d'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), on doit être attentif à la toxicité gastroduodénale, au risque d'aggraver une insuffisance cardiaque [50], une hypertension ou une insuffisance rénale. Les Cox-2, qui comme les AINS agissent sur la cyclooxygénase, enzyme responsable de la formation de prostaglandine, ont l'avantage de n'agir que sur l'isoforme 2 et donc avoir moins de toxicité gastrique. Malheureusement, ils augmentent le risque d'événements cardiovasculaires. Lors d'utilisation des opioïdes (2^e et 3^e palier selon l'OMS), il faut penser à l'oxycodone (Oxycontin[®]), qui a une plus longue demi-vie et fait moins de nausées, au tramadol (Tramal[®]), qui aurait un intérêt supplémentaire par son effet adrénergique et lors d'insuffisance rénale à la buprénorphine (Temgesic[®]). Le traitement laxatif ne doit pas être oublié vu la fréquence de constipation [51].

Les douleurs d'épaule

Les douleurs d'épaule sont fréquentes et concernent 80% des patients après AVC lors de parésie sévère ou plégie du membre supérieur [52]. Elles ont différentes **causes** et, en dehors du syndrome régional douloureux complexe déjà mentionné, on peut citer la spasticité, la subluxation gléno-humérale, la neuropathie de traction plexus brachial, la tendinite bicipitale, la tendinopathie de la coiffe des rotateurs, le conflit acromio-claviculaire et la capsulite rétractile [53]. La mesure la plus importante est sans nul doute la prévention avec une installation correcte du patient au lit et sur sa chaise. Les soignants, les thérapeutes et la famille doivent

apprendre à pouvoir aider le patient lors d'un transfert en évitant la traction et l'abduction forcée du membre supérieur. La mobilisation, active quand elle est possible et sinon passive, dans toutes les amplitudes, mais en respectant la douleur, est fondamentale. Le traitement va varier en fonction de la pathologie décelée.

En cas de spasticité importante douloureuse, qui concerne souvent les muscles grand pectoral, sous scapulaire et biceps brachial, il faut oser, en plus du traitement antispastique per os, injecter de la toxine botulique A. A noter cependant que l'effet sur la douleur, s'il est bien rapporté lors d'injection du muscle sous scapulaire [48], n'a pas été retrouvé lorsque l'injection concernait les muscles grand pectoral et biceps brachial [49]. Une étude a comparé le traitement de l'épaule douloureuse chez l'hémiplégique, par injection de toxine botulique dans les muscles sous épineux, pectoral et sous scapulaire versus par une infiltration interarticulaire [54], avec une supériorité de l'effet antalgique dans le premier cas, et ceci même en cas de spasticité modérée.

La relation entre la subluxation gléno-humérale et les douleurs de l'épaule reste discutée mais est vraisemblable [53]. La stimulation électrique fonctionnelle FES du muscle sus-épineux et du muscle deltoïde est une technique utile [57, 58] mais encore sous-utilisée parce qu'elle prend du temps pour être (ré)installée chaque jour et qu'elle doit être supportée par les patients plusieurs heures quotidiennement [53]. Plus récemment, un traitement par stimulation électrique intramusculaire du muscle sus-épineux, des chefs postérieurs et médian du muscle deltoïde et du chef supérieur du trapèze a montré une efficacité sur l'épaule douloureuse après AVC avec une bonne tolérance [59].

La capsulite rétractile ou épaule gelée décrit une diminution douloureuse de la mobilité de l'épaule, surtout en rotation externe, due à une diminution de la capacité de la cavité articulaire dans le cadre d'une inflammation et d'adhésions. Le traitement repose sur l'injection intra-articulaire de corticostéroïdes [60], la physiothérapie avec l'enseignement d'une auto-mobilisation et le froid [61]. Une certaine prévention serait possible avec un positionnement en rotation externe 30 min 5 j/7 pendant 4 semaines [62].

Conclusion

Lors de douleur après AVC, il est important, comme lors d'une autre pathologie, de poser un diagnostic étiologique. La mesure régulière de la douleur par une échelle visuelle analogique permettra ensuite de suivre l'efficacité des mesures prises. Le patient doit être averti que le but est de réduire et contrôler sa douleur et pas forcément de la faire disparaître. En plus du traitement pharmacologique, les mesures préventives et les moyens physiques ne doivent pas être oubliés. Enfin, même s'il n'a pas été abordé dans cet article, l'aspect émotionnel, cognitif et comportemental est à prendre en compte lors de la prise en charge.

Références

- 1 Snels IAK, Dekker JHM, van der Lee JH, Beckerman H, Bouter LM. Treating patients with hemiplegic shoulder pain. *American Journal of Physical Medicine Rehabilitation*. 2002;81(2):150–60.
- 2 Guilbaud G, Besson JM. Physiopathologie du circuit de la douleur, chapitre 2. In : douleurs, bases fondamentales, pharmacologie, douleurs aiguës, douleurs chroniques, thérapeutiques. Brasseur L, Chauvin M, Guillaud G (eds). Paris: Maloine; 1997.
- 3 Julius D, Basbaum AI. Molecular mechanisms of nociception. *Nature*. 2001;413:203–10.
- 4 Vanderah TW. Pathophysiology of pain. *The Medical Clinics of North America*. 2007;91:1–12.
- 5 Rea K, Roche M, Finn DP. Supraspinal modulation of pain by cannabinoids: the role of GABA and Glutamate. *British Journal of Pharmacology*. 2007; 152:633–48.
- 6 Tracey I, Mantyh PW. The cerebral signature for pain perception and its modulation. *Neuron*. 2007; 55:377–91.
- 7 Fundytus ME. Glutamate receptors and nociception. *CNS Drugs*. 2001;15(1):29–58.
- 8 Price DD. Psychological and neural mechanisms of the affective dimension of pain. *Science*. 2000;288:1769–71.
- 9 Déjerine J, Roussy G. Le syndrome douloureux thalamique. *Revue Neurologique*. Paris. 1906:521–32.
- 10 Kumar B, Kalita J, Kumar G, Misra UK. Central poststroke pain. a review of pathophysiology and treatment. *Pain Medicine*. 2009; 108:1645–57.
- 11 Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M. Incidence of central post-stroke pain. *Pain*. 1995; 61:187–93.
- 12 Gonzales GR. Central pain: diagnosis and treatment strategies. *Neurology*. 1995;45(suppl 9):S11–S16.
- 13 Nicholson BD. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology*. 2004; 62(suppl 2):S30–S36.
- 14 Lundstöm E, Smits A, Terént A, Borg J. Risk factors for stroke-related pain 1 year after first-ever stroke. *European Journal of Neurology*. 2009;16:188–93.
- 15 Tardy-Gervet MF, Guieu R, Ribot-Ciscar E, Roll JP. Les vibrations mécaniques transcutanées: effet antalgiques et mécanisme antinociceptif. *Revue neurologique*. 1993;49(3):177–85.
- 16 Leandri M, Parodi C, Rigardo C. Comparison of TENS treatments in hemiplegic shoulder pain. *Scan Rehabil Med*. 1990;2:69–72.
- 17 Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2007;14:952–70.
- 18 Attal N, Cruccu G, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2006;13:1153–69.
- 19 Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain*. 1989;36:27–36.
- 20 Frese A, Husstedt IW, Ringlestein EB, Evers S. Pharmacologic treatment of central post-stroke pain. *Clin J Pain*. 2006;22(3):252–60.
- 21 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289–305.
- 22 Shimodozono M, Kawahira K, Kamishita T, Ogata A, Tohgo S, Tanaka N. Reduction of central poststroke pain with the selective serotonin reuptake inhibitor fluvoxamine. *Int J neurosci*. 2002;112(10):1173–81.
- 23 Vestergaard K, Andersen G, Gottrup H, Kristensen BT, Jensen TS. Lamotrigine for central post stroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2001;56:184–90.
- 24 Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al. Pharmacological management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain*. 2007;132(83):237–51.
- 25 Levendoğlu F, Ögün CÖ, Özerbil Ö, Ögün TC, Uğurlu H. Gabapentine is the first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine*. 2004;29:743–51.
- 26 Vranken JH, Dijkgraaf MGW, Kruis MR, van der Vegt MH, Hollmann MW, Heesen M. Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain*. 2008;136(1–2):150–7.
- 27 Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy of mu-opioid agonists in the treatment of evoked neuropathic pain: a systematic review of randomized controlled trials. *European Journal of Pain*. 2006;10:667–76.
- 28 Rowbotham MC, Twilling L, Davies PS, Reisner L, Taylor K, Mohr D. Oral opioid therapy for chronic peripheral and central neuropathic pain. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1223–32.
- 29 Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 2005;65:812–9.
- 30 Svendsen KB, Jensen TS, Bach FW. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomized double-blind placebo controlled cross over trial. *BMJ*. 2004;329(7460):257–8.
- 31 Canavero S, Bonicalzi V. The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies hypothesis and therapeutic implications. *Pain*. 1998;74:109–14.
- 32 Vick PG, Lamer TJ. Treatment of central post-stroke pain with oral ketamine. *Pain*. 2001;92:311–3.
- 33 Moulin DE, Palma D, Watling C, Schulz V. Methadone in the management of intractable neuropathic non cancer pain. *Can J Neurol Sci*. 2005;32(3):340–3.
- 34 Rasche D, Rinaldi PC, Young RF, Tronnier VM. Deep brain stimulation for the treatment of various chronic pain syndromes. *Neurosurg Focus*. 2006;21:1–8.
- 35 Sindou M, Mertens P, Maarrawi J, Kéravel Y. Neurochirurgie de la douleur. *Encyclopédie Médico Chirurgicale*. Elsevier Masson; 2007:17–700–B–10.
- 36 André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Maugière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clinical neurophysiology*. 2006;117:1536–544.
- 37 Osenbach RK. Motor cortex stimulation for intractable pain. *Neurosurgical Focus*. 2006;21(6):E7:1–12.
- 38 Kocabas H, Levendoğlu F, Ozerbil OM, Yuruten B. Complex regional pain syndrome in stroke patients. *Int J Rehabil Res*. 2007;30(1):33–8.
- 39 Petchkrua W, Weiss DJ, Patel RR. Reassessment of the incidence of complex regional pain syndrome type 1 following stroke. *Neurorehabil Neural Repair*. 2000;14(1):59–63.
- 40 Harden RN, Bruehl S, Stanton-Hicks M, Wilson PR: Proposed new diagnostic criteria for complex regional pain syndrome. *Pain Medicine*. 2007; 8(4):326–31.
- 41 Birklein F. Complex regional pain syndrome. *ENS teaching review*. *J Neurol*. 2005;252:131–8.
- 42 Seok Gun Park, Jung Keun Hyun, Seong Jae lee, Jae Yong Jeon. Quantitative evaluation of very acute stage of complex regional pain syndrome after stroke using three-phase bone scintigraphy. *Nuclear Medicine*. 2007;28:766–70.
- 43 Oerlemans HM, Oostendorp RAB, de Boo T, Goris RJA. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain*. 1999;83:77–83.
- 44 Kalita J, Vajpayee A, Misra UK. Comparison of prednisolone with piroxicam in complex regional pain syndrome following stroke: a randomized controlled trial. *QJ Med*. 2006;99:89–95.
- 45 Mackey S, Feinberg S. Pharmacological therapies for complex regional pain syndrome. *Current Pain Reports*. 2007;4:38–43.

- 46 Gobelet G, Waldburger M, Meier JL. The effect of adding calcitonin to physical treatment on reflex sympathetic dystrophy. *Pain*. 1992;48(2):171–5.
- 47 Bonicalzi V, Canavero S: Sympathetic pain again? *Lancet*. 2002;360:1426.
- 48 Rowbotham MC. Pharmacologic management of complex regional pain syndrome. *Clin J Pain*. 2006;22(5):425–9.
- 49 Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: new vistas of an old drug. *CNS Drug Rev*. 2006;2(3–4):250–75.
- 50 Garcia Rodriguez LA, Hernandez-Diaz S. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs as a trigger of clinical heart failure. *Epidemiology*. 2003;14(2);240–6.
- 51 Aeschlimann A, Buettner UW, Desmeules JA, de Stoutz ND, Eychmüller S, Limachern F, et al. Recommendations pour l'usage des opioïdes lors de douleurs chroniques. *Schweiz Med Forum*. 2005;1203–9.
- 52 Walsh K. Management of shoulder pain in patients with stroke. *Postgrad med*. 2001;77:645–9.
- 53 Yu. D. Shoulder pain in hemiplegia. *Physical Medecine Rehabilitation Clinics of North America*. 2004;15:683–97.
- 54 Lim JY, Koh JH, Paik NJ. Intramuscular botulinum toxin-A reduces hemilegic shoulder pain: a randomized, double-blind, comparative study versus intraarticular triamcinolone acetonide. *Stroke*. 2008;39:126–31.
- 55 Yelnik AP, Colle FM, Bonan IV, Vicaut E. Treatment of shoulder pain in spastic hemiplegia by reducing spasticity of the subscapular muscle: a randomised, double blind, placebo controlled study of botulinum toxin A. *Journal Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:845–8.
- 56 Kong KH, Neo JJ, Chua KSG. A randomized controlled study of botulinum toxin A in the treatment of hemiplegic shoulder pain associated with spasticity *Clinical Rehabilitation*. 2007;21:28–35.
- 57 Chantraine A, Baribeault A, Uebelhart D, Gremion G. Shoulder pain and dysfunction in hemiplegia: effects of functional electrical stimulation. *Arch Phys Med Rehabil*. 1999;80:328–31.
- 58 Paci M, Nannetti L, Rinaldi LA. Glenohumeral subluxation in hemiplegia: an overview. *Journal of Rehabilitation Research and Development*. 2005;42(4):557–68.
- 59 Chae JY, Walker ME, Kirsteins A, Elovic EP, Flanagan SR, Harvey RL, et al. Intramuscular electrical stimulation for hemiplegic shoulder pain. *American Journal of Physical Medicine and Rehabilitation*. 2005;84(11):832–42.
- 60 Dias R, Cutts S, Massoud S. Frozen Shoulder. *BMJ*. 2005;331:1453–6.
- 61 Harrast MA, Rao AG. The stiff shoulder. *Physical Medicine and Rehabilitation Clinics of North America*. 2004;8159:557–73.
- 62 Ada L, Goddard E, McCully J, Stavrinou T, Bampton J. Thirty minutes of positioning reduces the development of shoulder external rotation contracture after stroke: a randomized controlled trial. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:230–4.