

Les céphalées chroniques quotidiennes

Dr Michel Lantéri-Minet

Consultation de céphalées et algies faciales
Département d'Évaluation et Traitement de la Douleur/
Service de Neurologie. Centre Hospitalo-Universitaire de Nice
Hôpital Pasteur - 30 avenue de la Voie Romaine - 06002 Nice cedex

Dossier

Le terme de "céphalées chroniques quotidiennes (CCQ)" est la traduction de l'appellation anglo-saxonne "chronic daily headaches". Cliniquement, les CCQ peuvent se présenter de façon paroxystique comme la forme chronique de l'algie vasculaire de la face et l'hémicrânie paroxystique chronique ou être persistantes et continues. Cette revue se limitera aux CCQ de présentation persistantes et continues. Elle abordera successivement : l'épidémiologie des CCQ ; leur place nosologique dans la classification de l'International Headache Society (IHS) ; le concept de migraine transformée compte tenu du terrain migraineux fréquemment sous-jacent aux CCQ ; le rôle pathogénique de l'abus médicamenteux, en antalgiques ou en anti-migraineux de crise, ainsi que celui de la co-morbidité neuro-psychiatrique, très souvent associés aux CCQ et leur difficile prise en charge thérapeutique.

Épidémiologie des CCQ : une approximation posant le problème

En milieu spécialisé, les patients souffrant d'une CCQ représentent 35 à 40 % des patients venant consulter pour une plainte céphalalgique (Mathew et al., 1987). À partir de ces données, une extrapolation suggère une prévalence de 2.5 à 5 % dans la population générale (Salomon et al., 1992). Ce type d'extrapolation est toujours sujet à caution car les données provenant de milieu spécialisé sont forcément biaisées du fait d'un recrutement particulier. Néanmoins, une telle extrapolation a le mérite de poser le problème, d'autant, qu'à l'instar de ce que l'on observe dans la migraine, il est probable que beaucoup de patients qui souffrent d'une CCQ ne consultent pas. Par ailleurs, cette extrapolation

appelle une meilleure approche épidémiologique qui ne sera en fait possible que lorsque les CCQ seront mieux individualisées sur le plan nosologique.

Nosologie des CCQ : vers une révision de la classification de l'IHS ?

La classification de l'IHS a permis de bien cerner la migraine (Headache classification committee of the International Headache Society, 1988) et d'aboutir à la mise au point d'algorithmes diagnostiques qui ont supporté des études épidémiologiques de grande envergure (Henry et al., 1993). Son utilisation face aux patients souffrant d'une CCQ est bien moins satisfaisante car elle ne permet aucun diagnostic précis chez environ 40% de ces patients (Messinger et al., 1991 ; Silberstein et al., 1996).

Le 9^{ème} congrès de l'International Association for the Study of Pain, qui s'est déroulé en août dernier à Vienne, a été un événement majeur à plus d'un titre. D'abord, il faut noter avec satisfaction la présence de 5800 participants venus du monde entier. Plus important est le fait que la moitié de ces participants n'étaient pas membres du IASP, ce qui montre l'expansion de l'intérêt suscité par le domaine de la douleur, dans toutes les disciplines concernées. Enfin, l'essentiel des présentations a été d'une très bonne qualité, ce dont peut s'honorer le IASP.

Dans cet esprit, j'ai également été frappé par la qualité du récent congrès organisé à Lille par la Société Française de la Douleur et agréablement surpris par la découverte de nouveaux visages. L'assiduité de l'ensemble des congressistes, leur attention lors des présentations et l'implication qu'ils ont montrée dans les différentes discussions, démontrent une réelle volonté de mieux comprendre les avancées scientifiques de notre domaine.

Dès lors, il faut souhaiter que la Douleur continue à susciter l'intérêt de la communauté scientifique et du monde politique en l'an 2000, afin que sa prise en charge puisse se faire au sein de structures adaptées et en nombre suffisant. Nous devons rester attachés à cet objectif, demeurer vigilants à sa réalisation, et continuer à nous mobiliser dans ce sens. C'est dans cet esprit que l'Institut UPSA de la Douleur continuera à œuvrer.

■ Jean-Marie Besson
Président du Conseil Scientifique



En effet, la classification actuelle de l'IHS repose sur une analyse sémiologique ponctuelle de la céphalée, sans considération de son évolution naturelle c'est-à-dire de son évolution temporelle ; de plus, elle ignore la possible relation entre migraine et céphalée de tension ainsi que les syndromes céphalalgiques mixtes (Mathew, 1997).

Ces difficultés ont conduit Silberstein et ses collaborateurs (1994) à proposer une révision de la classification de l'IHS en introduisant le concept de CCQ, en ne le limitant pas à la seule céphalée de tension chronique. Quatre sous-groupes nosologiques ont ainsi été distingués : la migraine transformée, la céphalée de tension chronique, la céphalée quotidienne persistante de novo et l'hémicrânie continue. L'hémicrânie continue, qui se traduit par une céphalée unilatérale persistante, habituellement sensible à l'indométacine, mérite probablement plus d'être discutée dans le cadre des céphalées trigémino-autonomiques (Goadsby et Lipton, 1997) que dans celui des CCQ. La céphalée quotidienne persistante de novo, qui se traduit par une CCQ survenant brutalement chez un sujet, le plus souvent jeune, sans antécédent céphalalgique, n'a peut-être pas sa place dans ce cadre de céphalées primitives, certains auteurs ayant évoqué la responsabilité de l'Epstein-Barr virus (Vanast et al., 1987).

En fait, d'un point de vue pratique, le concept de CCQ doit être envisagé sous l'angle des deux premiers sous-groupes définis par Silberstein et ses collaborateurs (1994), à savoir la céphalée de tension chronique et, surtout, la migraine transformée.

En effet, les patients souffrant d'une CCQ décrivent trop souvent une sémiologie migraineuse pour être considérés comme souffrant de céphalée de tension chronique telle qu'elle est définie dans la classification de l'IHS (tableau 1), alors qu'à contrario, ce sont souvent des migraineux qui allèguent trop de céphalées intercalaires entre les crises pour leur appliquer le seul diagnostic de migraine telle qu'elle est définie dans la classification de l'IHS (tableau 2).

De la migraine à la CCQ : la migraine transformée

Initialement décrite par Mathew et ses collaborateurs (1982), la migraine transformée est une entité clinique qui se caractérise essentiellement par son

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA CÉPHALÉE DE TENSION CHRONIQUE (D'APRÈS HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 1988)

A. Céphalée présentant en moyenne plus de 15 jours par mois (180 jours par an) depuis au moins 6 mois et répondant aux critères B-C.

B. Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- non pulsatile
- intensité mineure à modérée (n'empêchant pas les activités quotidiennes)
- topographie bilatérale
- sans aggravation par la montée et la descente des escaliers ou une activité physique équivalente.

C. Céphalée ayant les deux caractères suivants :

- ne s'associant pas à des vomissements
- ne s'associant au plus qu'à un des trois signes suivants, nausées, photophobie, phonophobie.

D. Céphalée présentant au moins un des éléments suivants :

- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5-11 (céphalées symptomatiques)
- ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires
- ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections.

Tableau 1

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE SANS AURA (D'APRÈS HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 1988)

A. Au moins cinq crises répondant aux critères B-D.

B. Crise de céphalée durant de 4 à 72 heures (sans traitement).

C. Céphalée ayant au moins deux des caractéristiques suivantes :

- unilatérale.
- pulsatile.
- intensité modérée à sévère
- aggravation par les activités physiques de routine, telle que la montée ou la descente des escaliers.

D. Durant la céphalée, au moins l'un des caractères suivants :

- nausées et/ou vomissements
- photophobie et phonophobie.

E. Au moins un des éléments suivants :

- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5-11 (céphalées symptomatiques)
- ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires
- ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections.

Tableau 2

histoire naturelle (tableau 3) et qui découle de la constatation que la plupart des patients souffrant d'une CCQ ont un passé migraineux.

En effet, plus des trois quarts des CCQ surviennent chez des patients présentant initialement une maladie migraineuse tout à fait caractéristique : 77 % dans la série de Mathews et de ses collaborateurs (1982), 90 % dans celle de Saper (1986), 86 % dans celle de Sanin et de ses collaborateurs (1994) et 72 % dans la série de Manzoni et de ses collaborateurs (1995). Manzoni et ses collaborateurs (1987, 1991) ont particulièrement étudié l'histoire naturelle des patients souffrants d'une CCQ traduisant une migraine transformée et ils ont défini deux principaux profils évolutifs.

Le premier correspond à des patients qui présentent toujours de typiques accès migraineux mais qui développent, entre ces accès, des céphalées intercalaires répondant aux critères diagnostiques de céphalée de tension.

Le second correspond à des patients qui n'allèguent plus d'accès migraineux mais qui décrivent une céphalée continue qui se caractérise par la persistance de caractères sémiologiques typiquement migraineux, comme la pulsativité ou l'association à une hyperesthésie sensorielle.

Ces constatations ont conduit les mêmes auteurs à proposer de subdiviser la migraine transformée en deux tableaux : la "migraine avec céphalées intercalaires" et la "migraine chronique (Manzoni et al., 1995). Sans développer un démembrement aussi poussé, Silberstein et ses collaborateurs (1996) ont proposé des critères diagnostiques de la migraine transformée (tableau 4) dans la perspective d'une révision de la classification de l'IHS. Il reste cependant à comprendre pourquoi certains migraineux voient leur maladie se transformer avec le temps et aboutir à une CCQ.

Malheureusement, nous manquons d'études longitudinales de longue durée qui seules permettraient de répondre à cette question. Néanmoins, les études rétrospectives permettent d'identifier certains facteurs semblant favoriser cette transformation. Les deux facteurs principaux sont l'utilisation abusive d'antalgiques et/ou d'anti-migraineux de crise ainsi que l'existence d'une co-morbidité neuro-psychiatrique.

COMPARAISON DE LA MIGRAINE TRANSFORMÉE ET DE LA CÉPHALÉE DE TENSION CHRONIQUE (MODIFIÉ D'APRÈS MATHEW, 1997)

	Migraine transformée	Céphalée de tension chronique
Présence des céphalées	15 jours/mois ou 180 jours /an	15 jours/mois ou 180 jours /an
Antécédents migraineux	oui	non
Antécédents céphalalgiques familiaux	fréquents	rare
Caractères sémiologiques persistants	oui	non
Symptomatologie digestive	fréquente et significative	rare ou minime
Aggravation menstruelle	oui	aléatoire
Abus en antalgiques	fréquent	fréquent
Effet des anti-migraineux	bon	faible
Co-morbidité psychiatrique	fréquente	fréquente

Tableau 3

PROPOSITION DE CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA MIGRAINE TRANSFORMÉE (D'APRÈS SILBERSTEIN ET AL., 1996)

A. Céphalée chronique ou quasi-chronique (plus de 15 jours/mois) depuis plus d'un mois.

B. Durée quotidienne moyenne de céphalée d'au moins 4 heures (sans traitement).

C. Au moins un des caractères suivants :

- antécédents de migraine répondant aux critères diagnostiques selon l'IHS
- histoire clinique attestant d'une augmentation de fréquence de la céphalée s'associant à une diminution de l'intensité des caractéristiques sémiologiques migraineuses depuis au moins 3 mois
- céphalée actuelle répondant aux critères diagnostiques de la migraine selon l'IHS, hormis la durée.

D. Au moins un des éléments suivants :

- l'histoire, l'examen physique et neurologique ne suggèrent pas une affection codée dans les groupes 5-11 (céphalées symptomatiques)
- ou bien celles-ci ont été écartées par les investigations complémentaires
- ou bien celles-ci existent mais les crises migraineuses ne sont pas survenues pour la première fois en relation temporelle étroite avec ces affections.

Tableau 4

L'abus médicamenteux : une implication majeure de mécanisme obscur

L'abus en antalgiques et/ou en anti-migraineux de crise, déjà individualisé par la classification actuelle de l'IHS (tableau 5), est très souvent retrouvé chez les patients souffrant d'une CCQ, notamment dans le cadre d'une migraine transformée. Il a été précisé par Diener et Tfelt-Hansen (1993) à partir d'une méta analyse des diverses séries rétrospectives publiées dans la littérature (effectif total de plus de 2500 patients). Le sujet est le plus souvent de sexe féminin avec un sexe ratio de 3.5 :1.

L'âge moyen au moment du diagnostic est de 40 à 50 ans, avec cependant de grands extrêmes. Le sujet présente toujours des antécédents de céphalée primitive, le plus souvent migraineuse, généralement ancienne (évoluant en moyenne depuis 20 ans). Le diagnostic de l'abus médicamenteux est le plus souvent assez tardif puisqu'en moyenne, il est présent depuis 10 ans alors que le caractère quotidien de la céphalée est patent depuis 6 ans. Un autre élément caractéristique de cet abus médicamenteux est son caractère fréquemment multiple (en moyenne 3 à 4 principes actifs), soit du fait du nombre de spécialités utilisées soit du fait de l'utilisation d'une spécialité associant plusieurs principes actifs.

Une telle multiplicité rend difficile l'analyse précise de cette pharmacodépendance. Tous les principes actifs utilisés au cours du traitement abortif des céphalées (anti-migraineux spécifiques ou antalgiques non spécifiques) peuvent être en cause. Si l'on considère la seule série française disponible dans la littérature (Boulan-Predseil et al., 1994), la caféine est le principe actif le plus souvent utilisé (environ 90 % des sujets), viennent ensuite le paracétamol et le tartrate d'ergotamine (près de 45 % des sujets), alors que l'aspirine, le dextropropoxyphène, la noramidopyrine et les barbituriques n'arrivent qu'en troisième position (environ 30 % des sujets). Dans cette série, la codéine et les opioïdes forts apparaissent moins impliqués (aux alentours respectivement de 17 et 5 % des sujets), de même que la dihydroergotamine (environ 4 % des sujets) alors que la glafénine (avant son retrait du marché) et les anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés ne sont que très rarement en cause (environ 1 % des sujets).

CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA CÉPHALÉE

ENTRETENUE PAR UN ABUS MÉDICAMENTEUX (D'APRÈS HEADACHE CLASSIFICATION COMMITTEE OF THE INTERNATIONAL HEADACHE SOCIETY, 1988)

- A. Survenue après un usage quotidien d'au moins 3 mois de la substance incriminée
- B. L'existence d'une dose minimale variable selon la substance incriminée (cf. infra)
- C. Une céphalée chronique, c'est-à-dire présente au moins 15 jours par mois
- D. Une disparition de la céphalée dans le mois qui suit le sevrage de la substance incriminée.
 - Le dernier critère ne peut être confirmé qu'a posteriori et nécessite une prise en charge thérapeutique efficace, ce qui n'est pas toujours le cas.
 - La classification de l'IHS distingue la céphalée par abus d'ergotamine et celle par abus d'antalgiques. Le diagnostic de la première répond aux critères ci-dessus et nécessite une prise d'ergotamine à une posologie quotidienne supérieure ou égale à 2 mg par voie orale et à 1 mg par voie rectale. Le diagnostic de la seconde répond également aux critères ci-dessus et nécessite la prise de 50 g (ou plus) d'aspirine par mois (ou une quantité équivalente pour un autre antalgique périphérique) ou la prise de 100 comprimés (ou plus) par mois d'un antalgique associé à des barbituriques (ou d'autres composés non narcotiques) ou enfin l'utilisation d'un (ou plusieurs) antalgiques opioïde(s).
 - La classification de l'IHS n'individualise pas la céphalée par abus de triptans car elle a été établie avant l'arrivée de cette classe thérapeutique sur le marché.

Tableau 5

Cette série appelle quelques commentaires et doit être comparée aux autres séries disponibles dans la littérature (Baumgartner et al., 1989 ; Diener et al., 1989 ; Mathew et al., 1990). La comparaison confirme la fréquente implication de la caféine, retrouvée dans toutes les autres séries et possiblement en rapport avec l'action psychostimulante de cette substance mais aussi avec la fréquence de sa présence dans diverses spécialités antalgiques ou antimigraineuses. Elle confirme également l'implication du tartrate d'ergotamine, très probablement en rapport avec sa fréquente utilisation dans le traitement abortif de l'accès migraineux. Surtout, elle montre que l'implication d'un principe actif donné est également en rapport avec la fréquence de sa prescription et de son utilisation, elles-mêmes directement dépendantes de facteurs socioculturels.

Ainsi, les autres séries de la littérature laissent apparaître une implication plus importante des barbituriques (probablement liée au nombre des spécialités antalgiques en contenant dans certains pays) ou de la noramidopyrine (probablement en relation avec des différences de conseil en pharmacovigilance selon les pays). Par ailleurs, la série française (comme les autres) est le reflet d'un recrutement au cours des dix dernières années et il est probable que, si l'on ne considérait que les cinq dernières années, les données seraient différentes avec une implication plus importante de la codéine

et du dextropropoxyphène qui devrait se confirmer dans l'avenir compte tenu du grand volume actuel de prescription des spécialités en contenant. De même il est important de signaler l'existence d'un abus potentiel en triptans, longtemps ignoré compte tenu de l'absence initiale de prise en charge financière de cette classe pharmacologique.

Ainsi, une enquête pharmaco-épidémiologique, effectuée au Danemark, a montré que 4 % des utilisateurs de sumatriptan supportaient 38 % de la consommation globale du sumatriptan (Gaist, 1999) et les premiers cas d'abus en "nouveaux" triptans (zolmitriptan, naratriptan) ont été décrits (Lantéri-Minet et al., 1999 ; Limmorth et al., 1999). En revanche, les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont unanimement reconnus comme étant rarement retrouvés à l'origine d'abus médicamenteux. Ce fait peut être interprété comme reflétant leur faible potentiel d'addiction. Cependant, il se pourrait, qu'à cause de leur toxicité digestive, les anti-inflammatoires non stéroïdiens ne soient pas utilisés suffisamment longtemps pour qu'une pharmacodépendance se développe. Ce dernier point soulève la question du risque iatrogène de l'abus médicamenteux.

En effet, l'abus médicamenteux peut être responsable d'un certain nombre de complications systémiques. Certaines sont spécifiques du principe actif en

cause, comme la toxicité digestive des anti-inflammatoires non stéroïdiens, les effets délétères des vasoconstricteurs sur le lit artériel périphérique ou la toxicité hématologique de la noramidopyrine. D'autres ne sont pas spécifiques et, bien que sa prévalence dans cette situation ne soit pas connue, il faut toujours avoir présent à l'esprit le risque de nécrose papillaire, source d'insuffisance rénale non exceptionnelle puisque dans certaines séries d'hémodialysés la proportion de sujets ayant abusé d'antalgiques peut atteindre 10 à 20 % (De Broe et Elseviers, 1998). Mais la complication la plus fréquente de l'abus médicamenteux est l'entretien de la CCQ. Les CCQ entretenues par un abus médicamenteux ne s'améliorent pas spontanément. Au contraire, en l'absence de prise en charge thérapeutique, le tableau clinique s'aggrave inéluctablement en s'accompagnant d'une aggravation de la plainte céphalalgique ainsi que de la pharmacodépendance dont les mécanismes physiopathologiques ne sont pas élucidés. Autant la présentation clinique des CCQ entretenues par un abus en antalgiques est univoque, autant il est impossible de proposer une explication physiopathologique univoque, ne serait-ce que du fait de la diversité des principes actifs en cause, de l'absence de modèles expérimentaux et de la quasi-impossibilité d'effectuer des études prospectives sur ce sujet.

Néanmoins, il est possible d'envisager plusieurs hypothèses physiopathologiques découlant de constatations cliniques. Il est intéressant à considérer la similitude entre les CCQ entretenues par un abus médicamenteux et d'autres situations cliniques entretenues par un abus en traitement symptomatique comme l'aggravation de la congestion nasale par l'utilisation excessive de vasoconstricteurs nasaux, l'aggravation d'une insomnie par l'excès d'hypnotiques, l'aggravation d'une constipation par l'excès de laxatifs ou, encore, l'apparition d'œdèmes cycliques par excès de diurétiques (Mathew, 1997). L'autre élément intéressant est de constater que seuls les sujets préalablement céphalalgiques chroniques développent une CCQ entretenue par un abus en antalgiques. Ainsi, en étudiant leur prévalence chez des patients recrutés dans un service de rhumatologie et ayant une consommation supérieure à 14 unités d'antalgiques par semaine, Lance et ses collaborateurs (1988) n'ont observé des CCQ que chez les céphalalgiques de longue date. Par ailleurs, Michulka et ses collaborateurs

(1989) n'ont pas mis en évidence de personnalité addictive chez les patients souffrant d'une CCQ entretenue par un abus médicamenteux.

À partir de ces constatations, plusieurs hypothèses ont été émises afin d'expliquer la transformation par un abus médicamenteux de céphalées primitives, et particulièrement d'une migraine, en CCQ. La multiplicité des principes actifs en cause et leur fréquente association au sein des diverses spécialités incriminées, ont fait envisager des mécanismes cognitivo-comportementaux simples et non spécifiques. L'obtention rapide d'un soulagement après la prise d'un antalgique (quel qu'il soit) agirait comme un conditionnement opérant avec un renforcement négatif aboutissant à la répétition de sa prise, même en l'absence de symptomatologie ou dans la crainte de l'apparition de cette dernière. Ces mêmes mécanismes cognitivo-comportementaux pourraient reposer sur les effets psychoactifs de plusieurs des principes actifs incriminés (caféine, barbituriques, substances opioïdes) qui, du fait de leur action sur l'humeur, agiraient alors comme un renforcement positif. Du fait de son action psycho-stimulante, cette hypothèse a particulièrement été avancée pour la caféine qui est la substance la plus souvent incriminée (cf. supra). Il a également été envisagé une hypersensibilité à la douleur qui serait induite par la prise répétée d'antalgiques et qui aboutirait à la récurrence des céphalées avec installation du cercle vicieux de l'abus médicamenteux. Cette hypothèse fait intervenir les opioïdes endogènes qui seraient diminués sous l'effet des antalgiques avec à l'arrêt de l'effet de ces derniers un déficit relatif et, par voie de conséquence, un abaissement du seuil douloureux (Sicuteri, 1982). Une hypothèse assez similaire implique une déplétion en sérotonine qui s'accompagnerait d'une "up regulation" en récepteurs sérotoninergiques post-synaptiques et, par voie de conséquence, d'une moindre efficacité des systèmes antinociceptifs intrinsèques à médiation sérotoninergique. Cette dernière hypothèse est supportée par la constatation expérimentale, chez les sujets souffrant d'une CCQ avec abus médicamenteux, d'une diminution de la concentration plaquettaire en sérotonine, d'une diminution de la recapture en sérotonine et d'une augmentation de densité des récepteurs 5 HT₂ au niveau de la membrane plaquettaire (Srikiatkachorn et al., 1994 ; 1995). D'autres explications physiopathologiques se sont voulues plus

spécifiques en fonction du principe actif en cause. C'est notamment le cas pour l'ergotamine pour laquelle il a été envisagé la responsabilité d'une action centrale (Saper, 1988), argumentée par certaines constatations chez les sujets qui en abusent (non-freinage au test par la dexaméthosone, augmentation de la réponse pupillaire à la tyramine). L'abus en caféine pourrait impliquer le système adénoenergique (Boulenger et al., 1984), alors que, pour l'aspirine (et les autres antalgiques périphériques), diverses hypothèses ont essayé d'impliquer l'inhibition de la synthèse de prostaglandines (Horowski et Ziegler, 1988). Celle-ci pourrait à long terme entraîner des modifications micro vasculaires avec libération de substances inflammatoires algogènes ou bien, en bloquant la cascade de l'inflammation neurogène, être responsable d'une quasi-déafferentation au niveau du système trigémino-vasculaire, elle-même responsable d'une sensibilisation centrale.

En fait, il est très probable que les CCQ entretenues par un abus médicamenteux reposent sur une physiopathologie qui résulte de l'intrication de facteurs neurobiologiques et de facteurs psychosociaux. Ainsi il est possible d'envisager une psychopathologie des CCQ entretenues par un abus médicamenteux. Une telle approche a particulièrement été défendue par Daubech et ses collaborateurs (1994) qui ont décrit plusieurs modalités de prise médicamenteuse conduisant à l'abus. Certains patients se mettent à prendre l'antalgique de manière préventive, à la moindre circonstance susceptible d'entraîner des céphalées, comme si la maladie était devenue "la voie finale commune" de tous les événements psychiques et émotionnels de leur vie.

D'autres patients vont encore plus loin, consommant l'antalgique systématiquement dans une pratique quasi-rituelle, voire "magique", de façon un peu identique aux patients ne pouvant pas imaginer s'endormir en l'absence de la prise d'un hypnotique (il est par ailleurs intéressant de constater que 20 % des sujets souffrant de CCQ avec abus médicamenteux présentent également un abus en hypnotiques).

Un troisième comportement obéit à d'autres motivations et semble traduire la recherche de l'effet psychostimulant de l'antalgique (notamment s'il contient de la caféine) chez des patients plutôt de sexe masculin ayant une profession à responsabilités conjurant ainsi leur peur de défaillir. Dans un même état d'esprit,

il est intéressant de considérer l'étude de Ferrari et Sternieri (1996) qui ont demandé aux patients souffrant d'une CCQ entretenue par un abus médicamenteux, quelles étaient les raisons de la prise quotidienne d'antalgiques et/ou d'antimigraineux de crise. Les patients, qui pouvaient citer plusieurs raisons, ont indiqué : l'impossibilité de supporter la douleur (67 % des patients), la nécessité de rendre la douleur plus supportable afin d'en limiter le retentissement fonctionnel (62 % des patients), la croyance qu'il s'agit du seul traitement possible (61 % des patients), le respect de la consigne médicale d'utiliser le médicament le plus précocement possible (57 % des patients), la nécessité de réduire la tension et l'anxiété (41 % des patients), la récurrence de la douleur dès que le médicament ne fait plus d'effet (30 % des patients), l'aide au sommeil (18 % des patients).

Ces dernières données posent la question de l'existence d'un éventuel terrain psychologique sous-jacent qui favoriserait l'abus médicamenteux et plus globalement l'apparition d'un CCQ. La réponse à cette question repose sur l'analyse de la co-morbidité neuropsychiatrique retrouvée chez les sujets souffrant d'une CCQ.

Co-morbidité neuropsychiatrique des CCQ : cause ou conséquence ?

Certaines études ont retrouvé une co-morbidité entre migraine et hypertension tension intracrânienne idiopathique sans œdème papillaire (Mathew et al., 1996) ainsi qu'entre migraine et apnée du sommeil (Guilleminault et Dement, 1978) qui, dans les deux cas, pourrait aboutir à un tableau de CCQ par migraine transformée.

Bien que peut-être anecdotiques, ces études posent la question de l'intérêt d'une mesure de pression d'ouverture du liquide céphalo-rachidien et d'une polygraphie du sommeil chez tout patient souffrant de CCQ. Beaucoup moins contestée est la co-morbidité psychiatrique de la migraine qui a été observée dans les études cliniques (Breslau et Davis, 1993 ; Breslau et al., 1991 ; 1994) et confirmée par les études épidémiologiques Merikangas et Angst, 1993 ; Merikangas et al., 1990). Il a été en effet rapporté des troubles de l'humeur et de l'anxiété ainsi qu'un profil de personnalité de type "neurotonique". Il est donc tentant d'envisager que cette co-

morbidité puisse faire le lit de la transformation d'une migraine en CCQ. Effectivement, si l'on considère les scores de dépression, obtenus avec des échelles classiques telles l'échelle de Zung ou celle de Beck, les sujets souffrant d'une CCQ, qu'elle soit de type céphalée de tension chronique ou de type migraine transformée, apparaissent plus déprimés que ceux souffrant de migraine épisodique (Mathew et al., 1987). De même, par l'utilisation de l'inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota (MMPI), un profil de personnalité anormale est significativement plus souvent retrouvé chez les sujets souffrant d'une CCQ (61 %) que chez ceux souffrants de migraine épisodique (12.2 %) (Mathew et al., 1987).

Ce profil de personnalité anormale porte sur des traits hypochondriaques, dépressifs et hystériques, sans différence significative selon le type de CCQ dont souffre le sujet.

Ces données sont cependant difficiles à interpréter car elles sont également retrouvées dans le profil de tout patient douloureux chronique.

Surtout, il est impossible de dire si cette co-morbidité psychiatrique est la cause ou la conséquence de la CCQ, car aucune étude n'a évalué l'évolution de ces scores de dépression ou de ces inventaires de personnalité une fois la CCQ traitée. Néanmoins cette co-morbidité psychiatrique semble, en partie, conditionner le pronostic des CCQ (cf. infra).

Prise en charge thérapeutique des CCQ : un défi difficile et non codifié

Le pronostic d'une CCQ dépend de l'existence d'un abus médicamenteux et d'une co-morbidité psychiatrique. Son traitement dépend donc de la prise en charge de ces deux facteurs, le premier étant le plus important à contrôler. Par définition même, le traitement des CCQ entretenues par un abus en antalgiques et/ou en anti-migraineux de crise repose sur l'interruption de l'abus médicamenteux en cause.

En dépit de l'absence d'étude randomisée ayant comparé des prises en charge thérapeutique avec et sans arrêt complet et brutal de l'abus, la majorité des équipes ont opté pour cette démarche. Un tel arrêt de l'intoxication s'accompagne d'un syndrome de sevrage qui dure entre 2 et 10 jours et qui s'exprime par une

augmentation de la symptomatologie céphalalgique ("céphalée de rebond"), des nausées voire des vomissements, associés fréquemment à une hypotension artérielle, une tachycardie, une irritabilité, une anxiété et des troubles du sommeil.

Beaucoup plus exceptionnellement, le syndrome de sevrage est d'expression clinique plus dramatique avec une instabilité neurovégétative majeure, des crises d'épilepsie ou des hallucinations. Les modalités de ce sevrage médicamenteux ne sont pas du tout codifiées, chaque équipe ayant son "protocole". Il est souvent réalisé dans le cadre d'une hospitalisation, même si Pini et ses collaborateurs (1996) n'ont pas mis en évidence de différence de résultats entre une approche thérapeutique en ambulatoire et une approche en milieu hospitalier. Néanmoins, l'hospitalisation semble préférable, notamment si le sujet présente une importante co-morbidité psychiatrique.

Cette hospitalisation permet de : (i) s'assurer de la réalité du sevrage ; (ii) traiter symptomatiquement un syndrome de sevrage trop important ; (iii) effectuer une rupture avec le milieu de vie habituel ; (iv) assurer une prise en charge psychologique permettant au mieux de cerner les comportements psychopathologiques entretenant l'abus ; et, enfin, (v) administrer des thérapeutiques par voie parentérale. Les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline ou clomipramine) par voie parentérale sont souvent utilisés, en l'absence de contre-indications (glaucome à angle fermé, antécédent coronarien et/ou rythmique grave, pathologie vésico-urétrale rétentive). La posologie varie de 75 à 175 mg/j et est atteinte par paliers de 25 mg/j tous les jours à tous les deux jours.

L'adaptation posologique est principalement fonction de la tolérance clinique afin de limiter, autant que faire ce peut, les effets indésirables (hypotension orthostatique, palpitations, constipation, sécheresse de bouche, somnolence, tremblements) dont certains sont communs au syndrome de sevrage, ce qui peut gêner la surveillance thérapeutique. Cette adaptation est également fonction de la surveillance électrocardiographique systématique (ECG avant le début de la perfusion et aux posologies de 75 et 150 mg/j). L'intérêt de l'utilisation des antidépresseurs tricycliques est de favoriser le sevrage tout en constituant le traitement de relais à la sortie d'hospitalisation puisque les antidépresseurs tricycliques peuvent être utilisés à titre prophylactique autant dans la migraine

que dans la céphalée de tension. Néanmoins, aucune étude n'a réellement validé l'utilisation des antidépresseurs tricycliques dans cette indication, si ce n'est le travail de Bonuccelli et de ses collaborateurs (1996) dans un schéma associant amitriptyline par voie orale et dexaméthasone par voie intramusculaire. Il est à noter que certains préfèrent utiliser le valproate de sodium et que de très nombreuses autres options pharmacologiques ont été proposées, comme l'utilisation de chlorpromazine ou des injections intraveineuses répétées de dihydroergotamine (revue dans Mathew, 1997). Le syndrome de sevrage, quand il est intense, impose parfois des mesures symptomatiques.

C'est la recrudescence céphalalgique de ce syndrome qui pose le plus de difficultés thérapeutiques puisque le programme thérapeutique est centré sur le sevrage en antalgiques. Il est possible d'utiliser le naproxène sodique en administration unitaire de 550 à 1100 mg par voie orale ou rectale ou le kétoprofène en administration unitaire de 100 mg par voie intraveineuse. Ce choix repose sur le faible potentiel addictif supposé des anti-inflammatoires non stéroïdiens (cf. supra) mais n'a jamais été validé. L'utilisation de buprénorphine sous-cutanée, en administration unitaire de 0,1 à 0,2 mg, est une alternative beaucoup plus discutable (notamment si l'abus concerne le dextropropoxyphène ou la codéine) et pose le problème de ses effets secondaires digestifs qui peuvent aggraver un état nauséux et certaines manifestations centrales liées au sevrage.

Récemment le sumatriptan par voie sous-cutanée, en administration unitaire de 6 mg, a été proposé, notamment lors de CCQ entretenue par un abus en ergotamine (Diener et al., 1991). Il faut, enfin, signaler que certains conseillent toujours l'abstention médicamenteuse totale afin de mieux favoriser le renversement du conditionnement à la base des CCQ entretenues par un abus médicamenteux (Daubech et al., 1994). Les autres symptômes du sevrage peuvent également nécessiter un traitement pharmacologique. L'état nauséux justifie souvent l'administration d'un antiémétique qui est souvent le métoclopramide par voie intraveineuse. Une importante symptomatologie neurovégétative (larmolement, hypersudation, tachycardie...) peut justifier l'administration de clonidine. Beaucoup plus rarement, une symptomatologie neuropsychiatrique peut justifier l'utilisation ponctuelle d'anti-

épileptiques ou de neuroleptiques. De même, les formes les plus dramatiques peuvent nécessiter une rééquilibration hydroélectrolytique. Bien que difficiles à analyser, compte tenu de l'absence de consensus sur les modalités de sevrage, plusieurs études (Baumgartner et al., 1989 ; Diener et al., 1989 ; Silberstein et Silberstein, 1992) ont fait état d'un taux de succès variant entre 47 et 91 %.

Malheureusement ces études, déjà anciennes, ont porté, pour la plupart, sur une période de suivi le plus souvent limitée à deux années. La récente étude de Schnider et de ses collaborateurs (1996) est, par contre, beaucoup plus intéressante car elle a permis le suivi sur 5 ans d'une série de patients venant de subir un sevrage médicamenteux du fait d'une CCQ entretenue par un abus médicamenteux. Ce sevrage avait été réalisé, en milieu hospitalier, sous couvert d'un traitement associant : métoclopramide (à visée anti-émétique), métamizol ou tramadol (à visée antalgique), diazepam (afin de contrôler les effets psychovégétatifs du sevrage), prothipendyl (neuroleptique léger) et piracetam (nootrope), puis suivi d'un traitement prophylactique (le plus souvent par bêtabloquants en cas de migraine et antidépresseurs tricycliques en cas de céphalée de tension). À l'évaluation, 5 ans après, 60 % des sujets étaient toujours sans abus médicamenteux. Aucun facteur pronostique n'a pu être identifié par ces auteurs, si ce n'est que les sujets dont l'abus médicamenteux entretenait une migraine transformée ont eu tendance à moins rechuter que ceux dont l'abus entretenait une céphalée de tension chronique. Schnider et ses collaborateurs (1996) n'ont pas évalué la co-morbidité psychiatrique comme éventuel facteur pronostique. Une telle approche a été privilégiée par Mathew et ses collaborateurs (1989) qui ont pu, ainsi, démontrer que les patients souffrant d'un CCQ entretenu par un abus médicamenteux qui étaient réfractaires au sevrage ou, tout moins, qui retombaient rapidement dans l'abus après un sevrage initialement réussi, étaient des patients qui avaient tous un profil de personnalité anormale à l'inventaire multiphasique de personnalité du Minnesota. De même, leurs scores à l'échelle de Zung et à celle de Beck étaient significativement plus élevés que ceux des patients ayant pu être sevrés avec succès à long terme. Ces dernières données illustrent l'importance de la prise en charge de la co-morbidité psychiatrique associée aux CCQ. Ainsi, l'appel au psychiatrique ne doit pas être considéré comme de dernier recours

chez un patient réfractaire à la prise en charge thérapeutique. Au contraire, sans être systématique, il doit être très précoce et intégré dans la prise en charge coordonnée par le neurologue. Cela est vrai pour l'ensemble de cette prise en charge qui doit être envisagée sur un versant multidisciplinaire, faisant également appel à des techniques non pharmacologiques comme le biofeedback, la physiothérapie ou l'injection d'anesthésiques locaux au niveau de points gâchettes. Cette prise en charge doit également engagé le patient, notamment en cas d'abus médicamenteux. En effet, le sevrage médicamenteux souvent indispensable nécessite un véritable contrat avec le patient. Par ailleurs, cette prise en charge comporte un versant éducatif afin de lui permettre d'identifier et de comprendre ses comportements psychopathologiques pour, bien évidemment, les contrôler (Mathew, 1997).

Conclusion

Les CCQ apparaissent actuellement comme un problème important de la prise en charge des sujets céphalalgiques. Beaucoup d'inconnues persistent quant aux mécanismes physiopathologiques et à la prise en charge thérapeutique optimale des patients qui en souffrent. Néanmoins, l'usage inapproprié d'antalgiques et/ou d'anti-migraineux de crise ainsi qu'une co-morbidité psychiatrique sont deux facteurs essentiels de l'entretien des CCQ. Ces facteurs sont identifiables précocement, ce qui devrait permettre une véritable prévention. Cette prévention passe par quelques règles simples et l'on ne saurait conclure sans les rappeler : (i) éviter l'utilisation impropre des antalgiques et des anti-migraineux de crise, c'est-à-dire réserver les antalgiques pour les céphalées de tension et les anti-migraineux spécifiques pour les accès migraineux ; (ii) ne pas dépasser plus de 2 prises par semaine ; (iii) éviter les antalgiques contenant des barbituriques, de la caféine ou de la codéine, de même que les associations d'antalgiques ; (iii) débiter un traitement prophylactique anti-migraineux dès que les accès migraineux surviennent au moins 2 fois par mois, depuis au moins 3 mois ; (iv) débiter un traitement prophylactique d'une migraine ou d'une céphalée de tension dès que la prise d'anti-migraineux de crise ou d'antalgiques est supérieure à deux par semaine ; (v) savoir déceler les facteurs psychopathologiques qui favorisent l'installation ainsi que l'entretien des CCQ et les prendre en charge.

BIBLIOGRAPHIE

- Baumgartner C, Wessely P, Bingöl et al. Long-term prognosis of analgesic withdrawal in patients with drug-induced headaches. *Headache* 1989, 29: 510-514.
- Bonuccelli U, Nutti A, Lucetti C et al. Amitriptyline and dexamethasone combined treatment in drug-induced headache. *Cephalalgia*, 1996, 6 : 197-200.
- Boulan-Predseil P., Corand V., Henry P. Céphalées médicamenteuses : aspects cliniques et épidémiologiques. Edition du GRECS (colloque de Dijon), 1994 : 81-90.
- Boulenger JP, Marangos PJ, Patel J et al. Central adenosine receptors : possible involvement in the chronic effects of caffeine. *Psychopharmacol Bull* 1984, 20 : 431-435.
- Breslau N, Davis GC. Migraine, physical health and psychiatric disorder : a prospective study in young adults. *J Psychiatr Res*, 1993, 27: 211-221.
- Breslau N, Davis GC, Endreski P. Migraine, psychiatric disorders and suicide attempts: an epidemiological study of young adults. *J psychiatr Res*, 1991, 37: 11-23.
- Breslau N, Davis GC, Schulz LR. Migraine and major depression: a longitudinal study. *Headache*, 1994, 34: 387-393.
- Daubech JF, Henry P, Boulan-Predseil P. Psychopathologie des céphalées iatrogènes chroniques. La migraine est-elle une toxicomanie. Edition du GRECS (colloque de Dijon), 1994 : 99-106.
- De Broe M, Elseviers M. Analgesic nephropathy. *New England Journal of Medicine*, 1998, 338 : 446-452.
- Diener HC, Dichgans J, Scholz E et al. Analgesic-induced chronic headache : long-term results of withdrawal therapy. *J Neurol* 1989, 236 : 9-14.
- Diener HC, Dichgans J, Scholz E, et al. Analgesic-induced chronic headache : long-term results with withdrawal therapy. *J Neurol*, 1989, 236 : 9-14.
- Diener HC, Haab J, Peters C et al. Subcutaneous sumatriptan in the treatment of headache during withdrawal from drug-induced headache. *Headache*, 1991, 31 : 205-209.
- Diener HC and Tfelt-Hansen P. Headache associated with chronic use of substances. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KWA (eds). *Headaches*. New-York : Raven Press Ltd, 1993 : 721-727.
- Ferrari A, Sternieri E. Chronic headache and analgesic abuse : in ten years of headache research in Italy. In DeMarinis M, Granelle F (eds). 30 years of headache research in Italy. CIC Edizioni Internazionali. Rome, 1996 : 44-54.
- Gaist. Use and overuse of sumatriptan : pharmaco-epidemiological studies based on prescription register and interview data. *Cephalalgia*, 1999, 19: 735-761.
- Goadsby PJ, Lipton RB. A review of paroxysmal hemicranias, SUNCT syndrome and other short-lasting headaches with autonomic feature, including new cases. *Brain*, 1997, 120 : 193-209.
- Guilleminault C, Dement WC. Sleep apnea syndrome. New York, Liss, 1978.
- Headache classification committee of the International Headache Society. Classification and diagnostic for headaches disorders, cranial neuralgias and facial pain. *Cephalalgia*, 1998, 8 (suppl. 7): 1-96.
- Henry P., Duru G, Chazot G., Dartigues JF et le GRIM. La migraine en France : étude épidémiologique, impact socio-économique et qualité de vie. John Libbey Eurotext, Paris, 1993.
- Horowski R, Ziegler A. Possible pharmacological mechanisms of chronic abuse of analgesics and other antimigraine drugs. In Diener HC, Wilkinson M (eds). *Drug-induced headaches*. Berlin, Springer Verlag, 1988 : 95-104.
- Lance E., Parks C, Wilkinson M. Does analgesic abuse cause headaches de novo ? *Headache*, 1992, 28 : 61-62.
- Lantéri-Minet M, Alchaar H, Coulet P, Chatel M. Caractéristiques de l'abus en agonistes 5 HT1 B/D chez le migraineux. Communication à la Société Française de Neurologie. 2 décembre 1999.
- Limmorth V. et al. Headache after use of serotonin agonists zolmitriptan and naratriptan. *Lancet*, 1999, 353 : 378.
- Manzoni GC, Granella F, Sandrini G et al. Classification of chronic daily headaches by International Headache Society : limits and new proposals. *Cephalalgia*, 1995, 15: 37-43.
- Manzoni GC, Miceli G, Granella F et al. Daily chronic headaches : classification, clinical features, observation of 250 patients. *Cephalalgia*, 1987, 7 (suppl. 6): 169-170.
- Manzoni GC, Sandrini G., Zanferrari C et al. Clinical features of chronic daily headaches and its different subtypes. *Cephalalgia*, 1991, 11 (suppl. 11): 292-293.
- Mathew NT, Transformed migraine, analgesic rebound and other chronic daily headaches. *Advances in Headache. Neurologic Clinics*, 1997, 15: 167-186.
- Mathew NT, Kurman R, Perez F. Drug-induced refractory headache : clinical features and management. *Headache*, 1990, 30 : 634-639.
- Mathew NT, Ravishanker K, Sanin LC. Coexistence of migraine and idiopathic intracranial hypertension without papilledema. *Neurology*, 1996, 46: 1126-1230.
- Mathew NT, Reuveni U, Perez F. Transformed migraine or evolutive migraine. *Headache*, 1987, 27: 102-106.
- Mathew NT, Stubits E, Nigam MR. Transformation of episodic migraine into daily headache : analysis of factors. *Headache* 1982, 22: 66-68.
- Merikangas KR, Angst J. Headache syndromes and psychiatric disorders: association and familial transmission. *J Psychiatric Res*, 1993, 27: 197-210.
- Merikangas KR, Angst J, Isler H. Migraine and psychopathology: results of the Zurich cohort study of young adults. *Arch Gen Psychiatry*, 1990, 47: 849-853.
- Messinger HB, Spierings ELH, Vincent AJP. Overlap of migraine and tension-type headache in the International Headache Society classification. *Cephalalgia*, 1991, 11: 233-237.
- Michultka DM, Blanchard EB, Appelbaum KA et al. The refractory headache patient II high medication consumption (analgesic rebound) headache. *Behav Res Ther*, 1987, 27: 411-420.
- Pini L, Bigarelli M, Vitale G et al. Headaches associated with chronic use of analgesics : a therapeutic approach. *Headache*, 1996, 36 : 433-439.
- Sanin LC, Mathew NT, Bellmer LR et al. The International Headache Society headache classification as applied to a headache clinic population. *Cephalalgia*, 1994, 14: 443-446.
- Saper JR. Changing perspectives on chronic headache. *Clin J Pain*, 1986, 12: 19-28.
- Saper JR. Ergotamine tartrate dependency : possible mechanisms. In Diener HC, Wilkinson M (eds). *Drug-induced headaches*. Berlin, Springer Verlag, 1988 : 117-123.
- Schneider P, Aull S, Baumgartner A, et al. Long-term outcome of patients with headache and drug abuse after inpatient withdrawal. *Cephalalgia*, 1996, 16 : 481-485.
- Sicuteri F. Natural opioids in migraine. In Critchley M (ed) : *Advances in Neurology*. New-York, Raven Press, 1982 : 523-533.
- Silberstein SD, Lipton RB, Sliwinski M. Classification of daily and near-daily headaches : field trial of revised IHS criteria. *Neurology*, 1996, 47: 871-875.
- Silberstein SD, Lipton RB, Solomon S, Mathew NT. Classification of daily and near-daily headaches : proposed revisions to the IHS criteria. *Headache*, 1994, 34: 1-7.
- Silberstein SD, Silberstein JR. Chronic daily headache : long-term prognosis following inpatient treatment with repetitive iv DHE. *Headache*, 1992, 32 : 439-445.
- Solomon S, Lipton RB, Newman LC. Clinical features of chronic daily headache. *Headache*, 1992, 32: 325-329.
- Srikiakhachorn A, Anthony M. Platelet 5-HT and 5-HT 2 receptors in patients with analgesic induced headache. *Cephalalgia*, 1995, 15 (suppl 14): 83.
- Srikiakhachorn A, Govitrapong P, Limthavon C. Up-regulation of 5-HT 2 serotonin receptor, a possible mechanism of transformed migraine. *Headache*, 1994, 34 : 8-11.
- Vanast WJ, Diaz-Mitoma F., Tyrell DLJ. Hypothesis : chronic benign daily headache is an immune disorder with a viral trigger. *Headache*, 1987, 27 : 138-142.

➔ L'effet placebo dans la douleur : des mécanismes distincts selon les traitements analgésiques

Est-il possible de disséquer les mécanismes complexes de l'effet placebo dans la douleur ? C'est l'entreprise à laquelle se livrent avec succès les auteurs de cette intéressante étude, qui révèle notamment que les facteurs de conditionnement et d'attente des sujets, déterminants dans l'effet placebo, ne mettent pas en jeu les mêmes mécanismes selon que les substances analgésiques utilisées soient ou non des substances opioïdes.

De nombreuses études pharmacologiques chez l'homme réalisées depuis ces dix dernières années, ont indiqué que l'effet placebo faisait intervenir la mise en jeu de systèmes opioïdes endogènes, dans la mesure où il était inhibé par la naloxone, antagoniste opioïde. Cependant, des mécanismes non opioïdes jouent également un rôle, puisque dans certains cas, l'effet de la naloxone est incomplet. En outre, l'activation des systèmes opioïdes ou non opioïdes ne représente que l'aboutissement de mécanismes complexes, où interviennent probablement des facteurs cognitifs, tels que l'espoir d'un soulagement, des facteurs de conditionnement opérants, et probablement également des facteurs affectifs (réduction de l'anxiété).

Pour "disséquer" les mécanismes de l'effet placebo, les auteurs de cette étude ont réalisé une série d'expériences élégantes chez 229 volontaires sains. L'étude a consisté à évaluer selon une méthodologie en double aveugle, la réponse placebo induite par l'administration intraveineuse de morphine, de l'anti-inflammatoire kétorolac ou de sérum physiologique (NaCl), sur la douleur ischémique induite expérimentalement par un brassard. Les sujets, étudiés pendant 5 jours consécutifs, ont été répartis en 12 groupes. Un groupe n'a pas reçu de traitement ; un groupe a reçu (sans le savoir) de la naloxone ; deux groupes ont reçu du NaCl ou de la naloxone, en étant informé qu'il s'agissait d'analgésiques puissants (groupes "attentes") ; 4 groupes ont reçu de la morphine pendant plusieurs jours suivie de l'administration de NaCl ou de naloxone en étant informés qu'ils allaient recevoir de la morphine (groupes "attentes et conditionnement"), ou au contraire, qu'il s'agissait d'un produit neutre (antibiotique) (groupes "conditionnement seul"). La même procédure était réalisée avec le kétorolac dans les quatre derniers groupes.

Quels sont les principaux résultats de cette étude ? En premier lieu, les sujets du "groupe attente" (s'attendant à recevoir un traitement analgésique) ont présenté un effet placebo avec le sérum physiologique, qui a été antagonisé par la naloxone. Si la morphine était administrée au préalable, la réponse au placebo (NaCl) était de type "morphine-like", à la fois dans le groupe "attente et conditionnement" (les sujets s'attendaient à recevoir de la morphine) et dans le groupe "conditionnement seul" (les sujets ne s'attendaient pas à recevoir de la morphine), ce qui indique que le conditionnement induit par la prise de morphine était suffisant pour produire un effet placebo. Cet effet placebo était dans les deux cas antagonisé par la naloxone. Chez les sujets traités par kétorolac, les auteurs ont observé une réponse au placebo de type "kétorolac-like", dans les groupes "attente et conditionnement" et "conditionnement seul", bien que plus importante chez les sujets s'attendant à recevoir le kétorolac. Cependant, contrairement à ce qui était observé avec la morphine, la naloxone n'a que partiellement bloqué l'effet placebo du kétorolac dans le groupe "attente et conditionnement" et n'a eu aucun effet dans le groupe "conditionnement seul".

➤ Dans cette étude, les auteurs ont pu mettre en évidence plusieurs types d'effet placebo, faisant intervenir des mécanismes distincts, opioïdes et non opioïdes, selon le traitement conditionnant utilisé. Dans certains cas

en effet, l'effet placebo peut être lié aux attentes des sujets. Cet effet placebo est antagonisé par la naloxone quel que soit le traitement actif utilisé, ce qui suggère la mise en jeu de mécanismes opioïdes endogènes. Dans d'autres cas, l'effet placebo est lié à un conditionnement des sujets, puisqu'il peut être observé après administration à plusieurs reprises du traitement actif, chez des sujets ne présentant pas d'attente particulière vis à vis du traitement. Dans ces cas, l'effet placebo n'est antagonisé par la naloxone que dans le groupe morphine, mais pas dans le groupe kétorolac, suggérant que ce type d'effet placebo fait intervenir des mécanismes opioïdes ou non opioïdes, selon le traitement analgésique conditionnant. Ainsi cette étude démontre clairement le rôle de l'attente et du conditionnement dans l'effet placebo, facteurs qui mettent en jeu l'activation de systèmes opioïdes endogènes ou d'autres systèmes spécifiques. Plus généralement, elle souligne l'importance d'aboutir à une meilleure compréhension des mécanismes reliant l'activité mentale à la douleur, pour aboutir à de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Amanzio M. et Benedetti F.J. - *Neuropharmacological dissection of placebo analgesia : expectation-activated opioid systems versus conditioning activated specific subsystems. Neuroscience, 1999, 19: 484-494.*



Visualiser la douleur... et son anticipation

L'expérience de la douleur peut-elle être dissociée de son anticipation ? Oui, répondent unanimement les auteurs de cet article, récemment publié dans la revue Science. Ainsi, grâce aux nouvelles techniques d'IRM fonctionnelle, ces auteurs ont pu visualiser les aires activées par une stimulation douloureuse, mais aussi par son anticipation et montré que ces aires cérébrales étaient très proches, mais distinctes anatomiquement. Ainsi l'anticipation de la douleur peut induire par elle-même des modifications comportementales, susceptibles d'amplifier l'expérience douloureuse.

Après une stimulation douloureuse, il est classique de dissocier l'expérience douloureuse elle-même de son anticipation, qui permet secondairement de l'éviter ou d'en limiter les conséquences. Or, cette anticipation semble également déterminante dans le maintien d'une douleur chronique.

Les auteurs de cette étude ont utilisé l'IRM fonctionnelle, qui constitue un outil très performant pour l'exploration des aires cérébrales activées par la douleur, pour analyser spécifiquement chez 20 sujets sains les aires cérébrales activées par la stimulation douloureuse, et celles activées par son anticipation. Deux types de stimulations thermiques, douloureuse et non douloureuse, étaient utilisées, et les sujets étaient prévenus de la nature de la stimulation par la présentation initiale de couleurs de couleur différente. Pour étudier la douleur, les aires cérébrales activées pendant une stimulation douloureuse et non douloureuse ont été comparées. Pour l'étude de l'anticipation, les aires cérébrales activées pendant la présentation des couleurs précédant d'une part, la stimulation douloureuse et d'autre part, la stimulation non douloureuse, ont été comparées.

Trois régions cérébrales distinctes ont été identifiées (le cortex frontal médian, le cortex insulaire et le cervelet) où les réponses à la stimulation douloureuse ont pu être totalement dissociées de celles liées à l'anticipation. Au sein de ces aires cérébrales, la douleur activait des régions situées à proximité de celles activées par l'anticipation. En outre, l'activation des régions liées à la douleur était stable d'une stimulation à

l'autre, alors que celle des régions liées à l'anticipation s'accroissait à chaque test, témoignant d'un processus d'apprentissage.

La douleur et son anticipation semblent donc impliquer des mécanismes cérébraux distincts, et de fait, une étude ancienne (Elington et al, JNNP, 1955, 18: 34) avait déjà constaté que les patients présentant des lésions préfrontales, avaient une réponse psychogalvanique réduite lors de l'anticipation de la douleur, sans modification de leur tolérance à la douleur. Selon ces auteurs, plusieurs études antérieures utilisant l'IRM ou l'imagerie par émission de positons ont pu avoir des résultats faussés par l'absence de prise en compte de ces phénomènes anticipatoires. Si la douleur et son anticipation peuvent être dissociées, on peut à l'avenir imaginer évaluer directement l'efficacité de thérapies comportementales ou pharmacologiques visant à réduire l'importance de l'anticipation douloureuse.

Ploghaus A, Tracy I, Gati JS, Clare S, Menon RS, Matthews PM, Rawlins JNP. Dissociating pain from its anticipation in the human brain. *Science* 1999; 284: 1979-1981.



La douleur chronique : une prévalence élevée en population générale selon une enquête récente

Après une enquête sur la prévalence de la douleur chronique en médecine générale (voir numéro 9 de la Lettre de l'UID), voici une nouvelle enquête épidémiologique parue dans le journal *Lancet* qui porte cette fois sur un échantillon représentatif de la population générale d'une région d'Ecosse. Cette enquête obtient des taux de prévalence de la douleur chronique très élevés, proches de 50 %.

Une enquête récente de l'OMS a mis en évidence que 22 % des consultants de médecine générale souffraient de douleur chronique. Quelle est l'importance du problème en population générale ? D'après des études antérieures, les estimations de la prévalence de la douleur chronique se situent entre 2 et 45 %, cette variabilité témoignant de la diversité des mesures utilisées, et d'une absence d'homogénéité de la définition même de la douleur.

Les auteurs de cette enquête, réalisée en Ecosse, ont défini la douleur comme "une douleur ou une sensation désagréable (discomfort) persistant de façon continue ou intermittente pendant plus de 3 mois", s'inspirant des critères de définition du IASP, mais en les élargissant. L'étude a porté sur un échantillon aléatoire de 5036 sujets âgés de 25 ans et plus, qui appartenaient tous au même système de santé écossais et étaient inscrits sur un registre de consultations de médecine générale. Un questionnaire postal leur était adressé, incluant plusieurs questions sur l'existence d'une douleur depuis au moins 3 mois, son étiologie (angor, arthrose, douleur lombaire, traumatisme, problèmes féminins, ne sait pas, autre), un questionnaire de sévérité de la douleur chronique (the chronic pain questionnaire), un questionnaire de demande de soins, permettant une classification de 0 (pas de besoins exprimés) à 4 (fort besoin exprimé), et des données socio-démographiques.

Les résultats définitifs portent sur un échantillon de 3605 sujets répondants, ce qui correspond à un taux de réponse élevé (82,3 %). Plus de la moitié (50,4 %) ont fait état de douleur chronique, cette proportion étant ramenée à 46,5 % après ajustement selon l'âge et le sexe. Parmi les facteurs de risque socio-démographiques, les auteurs ont identifié l'âge, le

sexe (risque plus élevé chez les femmes), le statut vis-à-vis de l'emploi (risque plus élevé chez les retraités et les inactifs), et le type de logement, considéré comme un bon indicateur du niveau socio-économique (ainsi les sujets vivant en HLM avaient plus de risque de présenter une douleur chronique que les propriétaires de leur logement). Fort heureusement, la douleur était le plus souvent jugée faible et seuls 16 % des sujets présentaient une douleur jugée sévère. Cependant, la demande de soins n'était pas strictement corrélée à la sévérité de la douleur, puisque 28 % des sujets présentaient des besoins jugés importants, notamment les femmes. Parmi les causes les plus fréquemment retrouvées, on ne s'étonnera pas d'y voir figurer l'arthrose et la douleur lombaire, qui représentaient un tiers de l'ensemble des étiologies.

Cette enquête souligne à nouveau, s'il en était besoin, l'importance de la douleur chronique en population générale, et confirme l'importance de facteurs socio-démographiques, tels que l'âge, le sexe, et le type de logement, ce qui n'est pas très surprenant. On est frappé par l'importance des taux de prévalence obtenus (près d'un sujet sur deux) qui peuvent s'expliquer par plusieurs raisons. Ainsi, la définition de la douleur utilisée est très large, et prend en compte à la fois la douleur continue et intermittente. Or, la fréquence de survenue des accès douloureux, en cas de douleur intermittente, n'était pas précisée dans le questionnaire. D'autre part, les sujets jeunes (moins à risque de présenter des douleurs chroniques) présentaient un taux de refus plus important que les autres. Ainsi il est probable que les chiffres de prévalence élevés de cette enquête doivent être revus à la baisse.

Elliott AM, Smith BH, Penny KI, Smith WC, Alastair Chambers W - The epidemiology of chronic pain in the community. *Lancet* 1999; 354: 1248-52



La kétamine orale dans la douleur chronique : un traitement décevant

Selon les résultats d'une étude en double aveugle versus placebo réalisée chez des patients présentant une douleur neuropathique, initialement répondeurs à la kétamine en ouvert, la kétamine orale n'offre un bénéfice antalgique réel que chez environ 10 % des patients. Une des raisons en est la forte proportion de patients devant arrêter leur traitement en raison d'effets indésirables.

La kétamine, un anesthésique aux propriétés antagonistes des récepteurs NMDA, a fait l'objet de plusieurs études contrôlées démontrant son efficacité dans des douleurs aiguës ou chroniques, notamment neuropathiques, après administration intraveineuse ou sous-cutanée. Or, ce type d'utilisation est limitée par des effets indésirables souvent insupportables (psychodysléptiques). L'expérience avec la kétamine orale est beaucoup plus limitée, et seules des observations anecdotiques ou des enquêtes rétrospectives ont été publiées à ce jour.

Haines et Gaines (Royaume-Uni) ont entrepris de mener une étude prospective randomisée, contrôlée versus placebo, de l'utilisation de la kétamine orale chez 21 patients souffrant de douleur neuropathique chronique d'étiologie variée. La méthodologie, déjà utilisée dans le cadre de la douleur chronique, a comporté deux étapes successives de traitement en ouvert, puis en double aveugle versus placebo. Au cours de la première étape, la kétamine était administrée pendant une semaine, et titrée jusqu'à la dose maximale de 100 mg/jour. Seuls les patients ayant présenté un bénéfice initial sans effets secondaires excessifs de la kétamine orale en

ouvert, ont été inclus dans l'étape de traitement en double aveugle. Les patients étaient alors randomisés pour recevoir la kétamine ou le placebo (aux mêmes doses que lors du traitement en ouvert) en cross over pendant trois périodes successives de deux semaines. L'évaluation, qui a utilisé une échelle visuelle analogique et des carnets d'auto-évaluation de la douleur, était réalisée une heure après la prise des traitements.

Les résultats montrent tout d'abord que la majorité des patients traités en ouvert (10 sur 21, soit 48 %), n'ont pas supporté la kétamine. Neuf patients seulement ont été inclus dans l'étude contrôlée. Trois d'entre eux ont rapporté un bénéfice antalgique supérieur au placebo, mais seuls deux d'entre eux ont poursuivi leur traitement après l'essai, et le troisième a été contraint d'arrêter en raison d'effets indésirables. Ces trois patients prenaient également des opiacés, alors que la proportion de non répondants traités par opiacés était plus faible.

Les résultats de cette étude paraissent très décevants, puisqu'un bénéfice de la kétamine n'est observé que chez environ 10 % des patients souffrant de douleurs neuropathiques. Cependant, il est regrettable que les auteurs se soient contentés d'une évaluation très globale de la douleur, et n'aient pas évalué en particulier l'allodynie. En effet, il est bien établi que la kétamine, de même que d'autres antagonistes des récepteurs NMDA, a une action anti-hyperalgésique et anti-allodynique prédominante. Cette étude permet donc surtout de conclure quant à la tolérance de la kétamine orale, qui est très médiocre, et suscite de nombreuses questions. Ainsi il serait essentiel de connaître si l'administration de kétamine par voie intraveineuse ou sous-cutanée a un caractère prédictif de la réponse ultérieure à la kétamine orale. D'autre part, l'efficacité de l'association de morphiniques avec des antagonistes des récepteurs NMDA mérite d'être explorée. Ainsi, les répondants au traitement dans cette étude prenaient tous des opiacés en association avec la kétamine, et de nombreux travaux expérimentaux ont suggéré un effet synergique de l'association anti-NMDA et morphiniques, avec une tolérance réduite.

Haines DR, Gaines SP - N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999; 83: 283-287.

Algies neuropathiques du diabète : gabapentine et amitriptyline apparaissent équivalents

Selon une étude récente, contrôlée en double aveugle en cross over, la gabapentine et l'amitriptyline présentent une efficacité analgésique comparable dans l'algie neuropathique du diabète, mais, contrairement à ce que l'on pouvait penser, la tolérance de la gabapentine n'apparaît pas meilleure que celle du tricyclique.

Les antidépresseurs tricycliques restent considérés comme les traitements analgésiques de référence dans les douleurs neuropathiques, et ont fait la preuve de leur efficacité dans plusieurs types de douleurs, en particulier les douleurs neuropathiques du diabète. Cependant leur efficacité est modérée et instable, et leur profil d'effet indésirable rend leur utilisation souvent difficile, notamment chez les sujets âgés. Récemment, la gabapentine, antiépileptique de nouvelle génération considéré comme très bien toléré, a fait l'objet de deux études contrôlées à large spectre démontrant son efficacité sur le placebo dans l'algie neuropathique du diabète et les algies post-zostériennes. Cependant, aucune étude n'avait jusqu'à présent, tenté de comparer son efficacité aux antidépresseurs. C'est désormais chose faite avec l'étude de Morello et collaborateurs.

Ces auteurs ont entrepris de comparer l'efficacité de la gabapentine titrée en 5 jours jusqu'à la dose de 1800 mg/jour, et l'amitriptyline titrée jusqu'à la dose de 75 mg/jour, chez 28 patients présentant une douleur neuropathique du diabète, dont le diabète était bien équilibré. L'étude, menée en cross over, comportait deux sessions de 6 semaines de traitement, séparées d'une semaine de wash out. Les patients devaient procéder à une auto-évaluation de leur douleur spontanée, selon une échelle de 13 mots décrivant l'intensité de la douleur (de "absente" à "extrêmement intense"), et l'amélioration de la douleur était évaluée à la fin de l'étude sur une échelle de soulagement allant de "efficacité nulle" à "soulagement total".

Vingt-cinq patients ont été randomisés dans l'étude (3 patients ayant été exclus avant la randomisation pour douleur insuffisante, ou intervention chirurgicale nécessitant des analgésiques). Trois des patients recevant initialement la gabapentine sont sortis d'étude prématurément pour effets indésirables (2) ou aggravation de leur douleur (1). De même 3 patients recevant initialement l'amitriptyline sont sortis d'étude pour effets indésirables (2) ou violation de protocole (1). Au total, 19 patients ont été au terme de l'étude. Chez ces 19 patients, il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative entre les deux traitements sur les scores douloureux et le soulagement de la douleur, même si une tendance en faveur d'une efficacité plus importante a pu être notée pour l'amitriptyline (l'amitriptyline a induit un soulagement modéré ou important de la douleur dans 67 % versus 52 % pour la gabapentine). De même, le nombre de patients présentant des effets indésirables était similaire dans les deux groupes, puisqu'il était de 17 pour l'amitriptyline et de 18 pour la gabapentine. Cependant, le profil d'effets indésirables était différent, l'amitriptyline induisant davantage de sécheresse de la bouche (avec une majoration avec le temps) et de prise de poids (cet effet n'étant pas retrouvé pour la gabapentine), et la gabapentine induisant plus de sédation et d'impression vertigineuse, celle-ci s'estompant avec le temps.

Ainsi cet essai en double aveugle et cross over, conclut à une efficacité et à une tolérance comparables de la gabapentine et de l'amitriptyline dans les douleurs neuropathiques du diabète. Cependant, l'étude comportait un effectif faible, rendant la puissance statistique de la comparaison largement insuffisante, et de fait, d'après les auteurs, un nombre de 260 patients aurait été nécessaire dans ce type de comparaison, pour révéler une différence statistiquement significative entre les deux traitements. En outre, l'évaluation très classique de la douleur réalisée ici, n'a pas permis de mettre en évidence une différence d'efficacité plus subtile entre les deux produits, par exemple sur l'allodynie. La tolérance relativement médiocre de la gabapentine dans cette étude contraste avec l'idée largement répandue d'un produit généralement très bien toléré et incite à réaliser une titration assez lente en pratique clinique (notons que dans cette étude, la titration des analgésiques était très rapide, puisque les doses étaient augmentées d'un jour à l'autre). En tout état de cause, la gabapentine apparaît de plus en plus comme une alternative thérapeutique dans les douleurs neuropathiques, notamment en cas de contre-indication ou de mauvaise tolérance aux tricycliques.

Morello CM, Lockband SG, Stoner CP, Moorhouse DF, Sahagian GA. - Randomized double-blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Intern Med*, 1999; 159: 1931-1937.

Actualités

L'I.U.D. au Congrès de Vienne

Le 9^{ème} Congrès Mondial de la Douleur, organisé par le I.A.S.P., s'est déroulé à Vienne, Autriche, en août 1999.

L'Institut UPSA de la Douleur a été présent pendant toute la durée de cette manifestation sous la forme d'un espace de rencontres privilégié regroupant les représentants et les publications de chaque Institut européen à savoir la France, l'Espagne, la Belgique et l'Italie.

Le dernier jour, une conférence de presse organisée par l'I.U.D. a donné à un panel, composé de chaque Président des Conseils Scientifiques des quatre pays, le Pr Jean-Marie Besson, le Pr Fernando Cervero, le Pr Léon Plaghki et le Pr Vittorio Ventafridda, la possibilité de faire aux journalistes présents la synthèse des événements scientifiques majeurs du congrès.

Enfin, le Pr Barry Sessle, nouveau président élu à la tête du I.A.S.P., est venu rencontrer les représentants de l'I.U.D. pour s'assurer de la continuation de notre collaboration. Rappelons que l'Institut UPSA de la Douleur est depuis quatre ans le sponsor unique de la Lettre scientifique du I.A.S.P. : "Pain Clinical Update".

Bourse S.F.D./I.U.D. 1999 sur la douleur et l'analgésie

La Société Française de la Douleur et l'Institut UPSA de la Douleur attribuent chaque année une bourse d'un montant de 50 000 francs, afin d'encourager un jeune chercheur de langue française pour un travail clinique ou fondamental sur la douleur, ses mécanismes ou son traitement.

En 1999, le jury réuni lors de la XXIII^{ème} réunion de la S.F.D. à Lille a décidé de récompenser M^{lle} **Muriel Meen** pour un projet de recherche, qui sera mené au sein de l'équipe INSERM EMI-HU 9904 de Clermont-Ferrand, intitulé : "La cystite inflammatoire induite par le cyclophosphamide chez le rat : un nouveau modèle comportemental de douleurs viscérales. Aspects méthodologiques, physiopathologiques et pharmacologiques".

Congrès-Symposia

■ 14 janvier 2000, Metz
"Prise en charge de la douleur chez l'adulte et l'enfant".

Tél : 01 46 38 77 37 - Fax : 01 46 38 77 31

■ 4 février 2000, Paris
Hôpital Tenon - Séminaire "Douleur aiguë et post-opératoire".

Tél : 01 56 01 70 49 - Fax : 01 56 10 70 07

■ 10 mars 2000, Mulhouse
"Douleur et souffrance chez l'enfant".

Tél/Fax : 03 89 35 37 68

■ 18 mars 2000, Paris
Forum de la Douleur.

Tél : 01 48 05 72 72 - Fax : 01 48 05 71 72

■ 18 mars 2000, Bruxelles, Belgique

Réunion annuelle de la Belgium Pain Society,
"Complex regional pain syndrom : state of the art"

Tél/Fax : 00 32 2 764 38 05

Email : bps@anes.ucl.ac.be

■ 4-7 mai 2000, Grado, Italie
Réunion annuelle de l'Associazione Italiana per lo Studio del Dolore.

Tél : 00 39 045 807 43 11

Fax : 00 39 045 820 41 45

Email : www.salus.it/dol/agg.html

■ 25-26 mai 2000, Genève, Suisse, Hôpital Cantonal

Rencontres "Douleurs chroniques : diagnostic et approches thérapeutiques".

Tél : 00 41 22 382 99 32 - Fax : 00 41 22 382 99 40

Email : Pierre.Dayer@hcuge.ch

■ 10 juin 2000, Poitiers

Palais des Congrès du Futuroscope
Réunion du Groupe Aquitaine Douleur.

Tél : 05 57 97 19 19 - Fax : 05 57 97 19 15

Email : comm.sante@wanadoo.fr

■ 15-17 juin 2000, Paris

Palais des Congrès - Congrès S.F.D. - SOFRED

Tél : 04 95 09 38 00 - Fax : 04 95 09 38 01

Email : mcocongrès@aix.pacwan.net

■ 18-21 juin 2000, Londres, UK

Royal Lancaster Hotel - 5^{ème} International Symposium on Paediatric Pain.

Tél : 00 44 01 71 499 09 00

Fax : 00 44 141 434 15 00

Email : ispp2000@meetingmakers.co.uk

■ 21-24 juin 2000, Nice

Acropolis - EULAR 2000 (European League Against Rheumatism).

Tél : 00 41 1 383 96 90 - Fax : 00 41 1 383 98 10

Email : eular@bluewin.ch

■ 15-21 juillet 2000, San Francisco, USA

World Wide Pain Conference.

Tél : 00 1 510 284 40 40 - Fax : 00 1 510 284 41 61

Email : painconf@meetingsplus.com

■ 27-30 septembre 2000, Nice

Acropolis - 3^{ème} Congrès de l'EFIC, (European Federation of the I.A.S.P. Chapters) "Pain in Europe. Advances in Pain Research and Therapy".

Tél : 01 44 88 25 25 - Fax : 01 40 26 04 44

Email : socfi@socfi.fr

Directeur de la Publication

Dr Jacques Wrobel

Responsable de la Rédaction

Dr Nadine Attal

Comité de Rédaction

Pr J.M. Besson, Dr D. Annequin, Dr E. Boccard,
Dr F. Boureau, Dr A. Cloarec, Pr A. Eschalié,
Pr B. Laurent, Pr Y. Lazorthes, Dr N. Memran,
Dr J. Meynadier, Dr A. Serrie, Dr J. Wrobel

Conception-réalisation

A CONSEIL Paris - Tél. : 01 42 40 23 00
N° ISSN : 1279-5933 - Dépôt légal : 4^{ème} trim. 1999

Institut UPSA de la Douleur

Association loi 1901 à but non lucratif,
La Grande Arche Nord
92044 Paris la Défense Cedex.

Tél. : 01 47 16 89 94, Fax : 01 47 16 89 01

