

Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous).

Nadine Attal, Gilles Mazaltarine, Brigitte Perrouin-Verbe, T. Albert

► **To cite this version:**

Nadine Attal, Gilles Mazaltarine, Brigitte Perrouin-Verbe, T. Albert. Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (oral, transdermal, intravenous).. Ann Phys Rehabil Med, 2009, 52 (2), pp.124-41. 10.1016/j.rehab.2008.12.011 . inserm-00435410

HAL Id: inserm-00435410

<https://www.hal.inserm.fr/inserm-00435410>

Submitted on 24 Nov 2009

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Title

Chronic neuropathic pain management in spinal cord injury patients. What is the efficacy of pharmacological treatments with a general mode of administration? (Oral, transdermal, intravenous)

Titre

Douleur neuropathique chronique du blessé médullaire. Quelle est l'efficacité des traitements médicamenteux par voie générale ? (Orale, transdermique, intraveineuse)

N. Attal¹, G. Mazaltarine², B. Perrouin-Verbe³, T. Albert⁴

Auteurs

1. N. Attal

INSERM U 792, Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur, Hôpital Ambroise Paré, APHP, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt

2. G. Mazaltarine

Fondation santé des Etudiants de France, 29 rue de la Libération, 91480 Varennes Jarcy; Service MPR, Hôpital Henri Mondor, 51 Avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil.

3. B. Perrouin-Verbe

Service de MPR neurologique, Hôpital Saint-Jacques, CHU de Nantes, 44093 Nantes Cédex.

4. T. Albert

Département de MPR neurologique, Centre de réadaptation de Coubert, CD96, 77170 Coubert.

Correspondance

N. Attal,

INSERM U 792, INSERM U 792, Centre d'Evaluation et de Traitement de la douleur, Hôpital Ambroise Paré, APHP, 9 Avenue Charles de Gaulle, 92100 Boulogne-Billancourt

Tél 01 49 09 44 34 /Fax 01 49 09 44 35

e-mail : nadine.attal@apr.aphp.fr

Abstract

Abstract

The pharmacological treatment of patients with spinal cord injury (SCI) pain remains challenging despite new available drugs. Such treatment should always be viewed in the context of global pain management in these patients. To date few clinical trials have been specifically devoted to this topic, and the implementation of treatments is generally based on results obtained in peripheral neuropathic pain. The aim of this review is to present evidence for efficacy and tolerability of pharmacological treatments in SCI pain and propose therapeutic recommendations.

Material and methods The methodology follows the guidelines of the French Society of Physical Medicine and Rehabilitation (SOFMER). It includes a systematic review of the literature which is performed by two independent experts. The selected studies are analysed and classified into four levels of evidence (1 to 4) and three grades of recommendations are proposed (A, B, C). The review is further validated by a reading committee.

Results : The efficacy of pregabalin has been confirmed in neuropathic pain associated with SCI (grade A). Gabapentin has a lower level of evidence in SCI pain (grade B) but a grade A level of evidence for efficacy in peripheral neuropathic pain. Both drugs can be proposed as first line therapy and are safe to use. Tricyclic antidepressants (TCAs) can also be proposed first line (grade B for SCI pain associated with depression, grade A for other neuropathic pain conditions), especially in patients with comorbid depressive symptoms. Tramadol can be proposed alone or in combination with antiepileptic drugs if the pain has a predominant non neuropathic component. If these treatments fail, strong opioids can be proposed as second/third line (grade B in SCI, grade A in other types of neuropathic pain). Lamotrigine may also be proposed at this stage, particularly in patients with incomplete SCI associated with allodynia (grade B). In refractory central pain, cannabinoids may be proposed on the basis of positive results in other central pain conditions (eg multiple sclerosis). Intravenous ketamine and lidocaine can only be proposed in specialized centers. Drug combinations may be envisaged in case of partial response to first or second line therapy.

Conclusions : Very few pharmacological studies have dealt specifically with neuropathic pain related to SCI. Large scale studies and trials comparing several active drugs are warranted in SCI pain.

Key words spinal cord injury pain – neuropathic pain – pregabalin – gabapentin – tricyclic antidepressants – strong opioids

Résumé

Introduction: Le traitement pharmacologique des douleurs neuropathiques des blessés médullaires reste très difficile malgré l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché. Il ne représente qu'une partie des moyens nécessaires à leur prise en charge. A ce jour, peu d'essais cliniques ont été spécifiquement consacrés à ce sujet et la mise en œuvre des traitements se fonde souvent sur des résultats obtenus dans le champ des douleurs neuropathiques périphériques. L'objectif de ce chapitre est de présenter les preuves d'efficacité et de tolérance des traitements pharmacologiques disponibles et de proposer des recommandations thérapeutiques.

Matériel et méthodes :.Le travail suit la méthodologie préconisée par la SOFMER. Celle-ci comporte une revue systématique de la littérature sur le sujet effectuée de manière indépendante par deux experts . Les études retenues sont analysées et classées en 4 niveaux de preuve (1 à 4). Les recommandations sont élaborées selon trois niveau (A,B,C). Le texte final est relu et validé par un comité de lecture.

Résultats : A ce jour, seule la prégabaline a fait la preuve de son efficacité dans les douleurs neuropathiques du blessé médullaire (niveau A). La gabapentine a un niveau de preuve plus faible (grade B) mais une preuve d'efficacité de niveau A dans les douleurs neuropathiques périphériques. Ces deux produits peuvent être proposés en première intention, ce d'autant qu'ils bénéficient d'une bonne sécurité d'utilisation. Les anti-dépresseurs tricycliques peuvent aussi être proposés en premières intention (niveau B dans les douleurs d'origine médullaire associées à des symptômes dépressifs, mais niveau A dans d'autres douleurs neuropathiques), surtout s'il existe des

symptômes anxio-dépressifs associés. En cas de composante non neuropathique prédominante, le tramadol peut être proposé, seul ou en association avec un anti-épileptique. En cas d'échec de ces traitements, les opioïdes forts peuvent constituer des traitements de recours (niveau B, niveau A dans d'autres douleurs neuropathiques). La lamotrigine trouve également sa place à ce niveau, notamment en cas de lésion médullaire incomplète associée à allodynie (niveau B). En cas de douleurs réfractaires à ces traitements, les cannabinoïdes peuvent être envisagés sur la base d'études positives dans d'autres douleurs centrales. L'utilisation de la kétamine et de la lidocaïne par voie intraveineuse relève de centres spécialisés. Il n'y a pas lieu de prescrire d'emblée une association de plusieurs médicaments, mais deux classes thérapeutiques peuvent être associées secondairement cas de réponse partielle à un traitement de première ou deuxième intention.

Conclusion : il existe peu d'études concernant les douleurs neuropathiques chez le blessé médullaire, il est donc nécessaire d'encourager des études comportant des effectifs de patients suffisants et comparant l'efficacité de molécules actives dans cette indication.

Mots clés : blessé médullaire - douleur neuropathique- prégabaline-gabapentine - tricyclique – opioïdes forts.

ENGLISH VERSION

Introduction

The pharmacological treatment of neuropathic pain due to spinal cord injury remains challenging in spite of new available drugs. Finding the proper treatment is particularly difficult because neuropathic pain in SCI patients is generally associated with various other types of pain, contributing to a poor functioning and a reduced tolerability of pharmacological treatments. The latter are rarely used alone but generally as part of the global management of SCI patients including rehabilitation and psychological support. To date, in spite of an increasing number of clinical trials in neuropathic pain, very few randomized placebo controlled trials have been specifically devoted to SCI-related neuropathic pain and the implementation of a pharmacological treatment for SCI pain is usually based on results obtained for peripheral neuropathic pain (13). The aim of this work is to report the evidence for efficacy and tolerability of pharmacological treatments in SCI-related neuropathic pain and propose therapeutic recommendations for use in this indication.

1.2. Material and methods

1.2.1 Research strategy

The bibliographical search was systematically conducted on the following databases Medline (1966-2007), Embase (1995-2007) or Cochrane (1995-2007). The keywords were: « spinal cord injury(ies) pain» or « central pain » associated to: « pharmacological treatment » or « randomized controlled

trial » or to specific pharmacological treatments/classes (« analgesics, NSAIDs, benzodiazepines, antidepressants, amitriptyline, antiepileptic, gabapentin, pregabalin, carbamazepine, clonazepam, lamotrigine, valproate, phenytoin, topiramate, opioids, morphine, ketamine, lidocaine, propofol, cannabinoids, tetrahydrocannabinol, baclofen, clonidine »). The relevant articles were identified from excerpts in referenced journals (mainly meta-analyses or systematic studies) [3,14, 19-21, 31, 33] or book chapters [2, 6].

1.2.2. Selection criteria

The following selection criteria were used :

- Any therapeutic study with a level of evidence from 1 to 4 according to the French Health Authority (HAS) classification or meta-analysis ;
- Studies aiming at describing the efficacy of treatments on SCI central neuropathic pain (at or below the level of injury). The studies including several neuropathic pain conditions were included provided that they reported specific data on SCI pain or included a large proportion of patients with such pain.
- Articles in French or in English
 - Publications in journals with a scientific reading committee
 - Treatments with a general mode of administration (oral, transdermal, intravenous...)

Non inclusions criteria were :

- Local or locoregional treatments
- Publications not reporting the efficacy of treatments on pain (for example ; epidemiological data)

- Non neuropathic pain (eg pain due to spasticity, visceral pain, musculoskeletal pain) or peripheral neuropathic pain (eg radicular pain at level, neuropathic pain above level)
- Book chapters and abstracts
- Clinical studies including less than 7 patients or controlled single case studies

1.2.3. Data analysis and report

For each study the reviewed data included methodology, inclusions and exclusion criteria, number of included patients, dosages used and mode of administration, randomization and blinding method, description of patients dropouts, results on primary and secondary outcome measures and safety profile. Efficacy data included neuropathic pain (at or below level) but also when available neuropathic symptoms (continuous pain, paroxysmal pain, allodynia, hyperalgesia), impact on quality of life, comorbidities (anxiety and depression). The number needed to treat (NNT) (number of patients needed to treat to obtain one responder to the active drug) was calculated for the studies which provided with this outcome. For this calculation, the response to treatment was defined as pain reduced by at least 50 % or - in the lack of such information- by the number of patients reporting at least a moderate improvement. Studies were classified into four levels of evidence according to their methodological quality and three grades of recommendations were proposed based on criteria from the French Health Authority (Haute Autorité de Santé).

1.3.1 General characteristics of the studies

Forty four publications were identified : 11 articles were case reports or based on small numbers of patients (< 7) and were excluded from the selection. A total of 33 studies fulfilling the inclusion criteria were selected. Most of them concerned complete or incomplete traumatic SCI (n = 29) but other aetiologies were included, such as syringomyelia or benign spinal cord tumor (4). These studies evaluated the efficacy of antiepileptic drugs used alone or in combination (11 trials), antidepressants (alone or in combination) (7 trials), opioids (4 trials), local anaesthetics and oral congeners (intravenous lidocaine, mexiletine) (4 trials), NMDA antagonists (2 trials) and propofol (2 trials). Only 18 randomised double blind controlled studies were conducted : these included 12 which included exclusively SCI patients and six which also concerned other central lesions or peripheral nerve lesions (table 1). Fifteen studies used a cross over design, 4 used a parallel group design and only one was multicentric. Only two studies compared the efficacy of treatments between pain at the level of injury and pain below level, 3 compared incomplete and complete SCI and 1 compared cervical and dorsal injuries. Eight studies evaluated quality of life, sleep or comorbidities. A few studies included quantitative sensory testing : allodynia to brush (10 studies), sometimes other types of allodynia and hyperalgesia (static or punctate mechanical, heat or cold) (7 studies). Two studies evaluated the predictive value of an IV test (morphine, lidocaine) on the subsequent response to an oral drug.

1.3.1.1. Antiepileptic drugs

Antiepileptic drugs are major pharmacological classes for the treatment of neuropathic pain (19).

1.3.1.2. Gabapentin and pregabalin

Gabapentin and pregabalin are the most commonly used antiepileptic drugs for SCI pain : they act on a specific subunit ($\alpha_2\delta$) of calcium channels, which in turn contributes to reduce central sensitization. Two prospective open studies (level 2) (1, 28) and one retrospective study (level 4) (34) suggested the efficacy of gabapentin on traumatic SCI pain even in the long term (3 years). This efficacy was confirmed by a randomized controlled study of 20 traumatic SCI patients on pain at or below level and on several other neuropathic symptoms (hot, superficial pain, deep pain, unpleasant characteristics). In this study gabapentin was titrated up to 3600 mg/day (26) (level 2). However two smaller randomized controlled studies were negative : one study (level 2) comparing gabapentin (up to 3600 mg/day) to amitriptyline and to an « active » placebo (diphenhydramine) in 38 SCI patients (22 completers) did not report significant difference between gabapentin and the placebo (29) (level 2); a small study (7 patients) was also negative on the primary outcome with gabapentin titrated to 1800 mg/day (34) (level 3), but these negative data may be in part related to the small sample size. In these studies, the most common adverse effects were somnolence, asthenia, dizziness, gastrointestinal disorders, mouth dryness, headache, weight gain and peripheral oedema. However, in one study (26) the side effects were moderate,

mainly consisting in somnolence and edema, and did not require to stop the treatment.

The efficacy of pregabalin (with a structure and mechanisms of action similar to gabapentin) titrated from 150 to 600 mg/day (mean dosages 450 mg/day) was recently demonstrated in a large multicenter study of 12 weeks duration including 137 patients with traumatic (complete or incomplete) SCI pain (32) (level 1). An improvement was also reported on anxiety disorders and sleep quality. The impact of pregabalin was similar on pain at or below level, regardless of the level of injury (paraplegia, tetraplegia) and the concomitant treatments (which were used by almost 70 % of the patients (antidepressants, benzodiazepines, muscle relaxants, other antiepileptic drugs, antispastic drugs). However such efficacy was moderate ; thus the Number Needed to Treat was 3.9 based on pain decrease by at least 30 % and 7.1 based on pain decrease by at least 50 %. A more recent controlled study (level 1) using a flexible dosage of pregabalin (150 to 600 mg/day) confirmed this efficacy (with a better response rate) in a smaller group of patients (40 patients with central pain including 21 SCI patients), but pregabalin had a poor effect on quality of life (36). In the first study (32), pregabalin induced several adverse effects mainly consisting of somnolence (41 %) and dizziness. The other less frequent adverse events (20 % or less) were edema, weight gain, mouth dryness, constipation, and rarely memory disorders, amblyopia thought disorders, paresthesias, infection and muscle weakness. The rate of dropout from this study because of side effects was 21% for pregabalin and 13 % for the placebo. The second study did not report any difference in side effects

between pregabalin and placebo, probably because patients were using less concomitant treatments (particularly benzodiazepines).

1.3.1.3. Other antiepileptic drugs

One placebo controlled study using lamotrigine (22) in traumatic SCI patients (with pain at or below level) was negative on pain and all other efficacy outcomes (quality of life, sleep, allodynia to brush, mechanical and thermal pain thresholds) (level 1). However in a posthoc analysis, lamotrigine was found effective in a subgroup of patients (n=7) with incomplete SCI and mechanical allodynia (to brush) at level. Although minor adverse events were similar in the lamotrigine and placebo groups, one lamotrigine treated patients dropped out prematurely because of severe skin rash.

One placebo controlled study of 20 traumatic SCI patients (with paraplegia or tetraplegia) with pain below level failed to observe significant effects of sodium valproate despite adequate dosages (average 1800 mg daily, ranging from 600 to 2400 mg/day during 3 weeks) (level 2) (13). The limited required duration of pain at baseline (≥ 1 month) might have accounted for spontaneous improvement in some cases and contributed to enhance the placebo response. One prospective non randomized study suggested the efficacy of carbamazepine combined to amitriptyline versus electroacupuncture in SCI patients (level 4) (16). There is only one retrospective open study reporting the efficacy of clonazepam combined to amitriptyline in SCI pain (17) (level 4). These studies not not provide with adequate information regarding the efficacy of these antiepileptic drugs, which were combined to other treatments. None of the other available antiepileptic drugs were assessed

in open or controlled studies including a sufficient sample of patients with SCI pain. One unpublished controlled study evaluated the efficacy of topiramate on SCI pain.

1.3.1.4. Antidepressant drugs

Antidepressant drugs are the other commonest drug class used for neuropathic pain. Their analgesic effects is independent from their thymoleptic action and is mediated in part by an action on norepinephrine and serotonin reuptake, thus contributing to reinforce descending inhibitory controls.

1.3.1.5 Tricyclic antidepressant drugs (TCAs)

Three open studies of poor quality (two prospective – level 3 and one retrospective (level 4) suggested the efficacy of TCAs (mainly amitriptyline) combined to other treatments (neuroleptics : flupenthixol, carbamazepine, clonazepam and non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) on SCI pain (16, 17, 23). More recently. Two double-blind studies compared the efficacy of amitriptyline to an « active » placebo (mimicking the side effects of TCAs) in patients with SCI pain (most often traumatic) ; the first study including 84 patients (level 1) did not report any improvement with amitriptyline (mean dosage 50 mg/day for 6 weeks) compared to placebo on SCI pain (10). These negative data, which contrast with most results obtained with amitriptyline in neuropathic pain including central poststroke pain (3) could be due to low dosages of amitriptyline and the poor assessment of neuropathic pain. In fact, the main efficacy outcome of this study was pain in general (including musculoskeletal and visceral pain) and only regression analyses were

performed to determine whether the efficacy of the drug was influenced by the presence of neuropathic pain (observed in almost half of the patients) without quantifying it. This level 1 study does not provide with a sufficient level of evidence regarding the efficacy of amitriptyline in neuropathic pain. The second study (level 2) conducted in 38 patients (of whom 22 completed the study, ie 58 % of the group) used a cross over design versus placebo and gabapentin (29). This study found a moderate efficacy of high dosage amitriptyline (150 mg/day) compared to gabapentin and placebo, but only in a subgroup of patients with depressive symptoms, suggesting that the analgesic effect of amitriptyline was here strongly related to its antidepressant efficacy. TCAs induced several adverse effects in both studies, consisting mainly of mouth dryness (39 and 64 % respectively), constipation (32 % and 11 % respectively), but also aggravation of spasticity (25 % and 11 % respectively) and of dysuria (11 % and 5 % respectively), which can be a genuine concern in the context of SCI. Furthermore in the first study only 29 % of patients continued their treatment after 4 months.

1.3.1.6. Other antidepressant drugs

To date, evidence for the efficacy of non tricyclic antidepressants is lacking in SCI pain. Thus a small single blind study (the patients were not informed of the objectives of the study) did not find any efficacy of reboxetine, a noradrenalin reuptake inhibitor (unavailable in France) in 6 patients with central pain including 3 SCI patients (8) (level 3). A double blind placebo controlled study was also negative with trazodone (a serotonin antidepressant drug which is not available in France) on burning pain and paresthesia

associated with traumatic SCI (12) (level 2). This study suggests the ineffectiveness of SSRIs in SCI pain, which is in line with other results in other neuropathic pain conditions (21). There is no published study of the efficacy of serotonin noradrenalin reuptake inhibitors (SNRIs) (venlafaxine, duloxetine) on central pain.

1.3.1.7. Opioids

There are no placebo controlled studies of the efficacy of opioids (using repeated dosages) or tramadol in SCI pain. However one level 1 controlled study comparing the efficacy of low doses (2.7 mg/day) versus high doses (8.9 mg/day) of levorphanol (a mu and kappa opioid agonist which is unavailable in France) in 81 patients with multi-aetiology neuropathic pains including 6 patients with incomplete SCI reported a higher analgesic efficacy of high dosages compared to low dosages in most of the aetiologies considered (SCI, postherpetic neuralgia, multiple sclerosis, painful neuropathies) (30). Adverse effects observed in the high dosage group included personality disorders (irritation, mood, anxiety), fatigue, confusion and dizziness. Three double blind placebo controlled studies evaluated the efficacy of several iv opioids (morphine, alfentanil) on SCI pain (15) or various types of neuropathic pains including SCI patients (5, 24) (level 1 and 2 respectively). These studies reported discrepant results on spontaneous pain intensity, with one positive (15) and two negative studies; one of these trials only reported an effect on the affective dimension of pain (24). However a subgroup of patients (46%) responded to morphine in one study (5). Brush-induced allodynia was alleviated by opioids in these studies, whereas other evoked pain symptoms

(hyperalgesia to pressure, allodynia and hyperalgesia to heat or cold, temporal summation) were not affected. Adverse effects mainly included somnolence, fatigue, dizziness, visual or hearing perception disorders, malaise. One study assessed the predictive value of iv morphine on the subsequent response to oral morphine and found that the non responsive patients to the iv test were not responders to subsequent oral morphine whereas half of those who responded to the iv test continued their treatment after one year.

1.3.1.8. Local anaesthetics and oral congeners

Lidocaine is a use-dependent sodium channel blocker which may have analgesic effects in central pain. Three placebo controlled studies assessed the efficacy of iv lidocaine on neuropathic SCI pain (4, 18, 25) (level 1 and 2). Two of the three studies using high doses of iv lidocaine (5 mg/kg iv) including a total of 32 patients with traumatic SCI (n = 25) or syringomyelia (n = 7) were positive only spontaneous pain (at or below level) whereas one study using a much lower dose (1.5 mg/kg iv) was negative. The two positive studies also reported the efficacy of iv lidocaine on allodynia or dysesthesia to brush, hyperalgesia to punctate mechanical stimuli (4) whereas iv lidocaine seemed less effective on allodynia and hyperalgesia to cold and temporal summation. In these studies, the adverse effects mainly included dizziness, somnolence, light headedness, dry mouth, dysarthria, nausea, perioral paresthesias. However, although no severe complications were reported in these studies, iv lidocaine used at high dosages may lead to cardiovascular and neurological (seizures) complications. IV Lidocaine is difficult to use in clinical practice : thus in the study of Attal et al (4), only two patients out of 16 reported a long

term effect of iv lidocaine ; this study did not find predictive value of iV lidocaine on the efficacy of oral mexiletine, a synthetic analog (none of the patients continued mexiletine on the long term because of a poor benefit/tolerability ratio). The predictive value of the efficacy of IV lidocaine on other sodium channel blockers (antiepileptic drugs) has not been demonstrated.

1.3.1.9 Mexiletine

One randomized placebo controlled study was negative with mexiletine (450 mg/day) in 11 SCI patients (11) (level 2). However the small number of patients and low dosages of mexiletine limitate the conclusions of this study.

1.3.1.10 NMDA receptor antagonists

Two double-blind controlled studies evaluated the efficacy of IV ketamine, a potent NMDA antagonist, in SCI patients (15, 25) (level 2). These two studies reported a significant improvement of spontaneous pain, brush evoked allodynia and temporal summation (pain induced by repeated stimulation). However ketamine induced several adverse effects : dizziness, perception disorders, mood disorders, feeling of unreality, nausea and fatigue. These studies did not evaluate the potential long lasting effects of ketamine nor did they assess the predictive value of ketamine on the subsequent efficacy of oral NMDA antagonists.

1.1.3.11 GABAergic agonists

Two controlled studies from the same group reported the efficacy of IV propofol (Diprivan), a GABAergic agonist on central pain (spontaneous pain, brush induced allodynia) including SCI patients (7, 9) (level 2). These results suggested the implication of GABAergic inhibition in the mechanisms of central pain. However there are no studies of the efficacy of oral baclofen in SCI pain.

1.1.3.12 Cannabinoids

Cannabinoids (Sativex, tetrahydrocannabinol) have not been specifically studied in SCI pain. However their efficacy has been demonstrated in two double blind placebo controlled studies in central pain related to multiple sclerosis, which presents with numerous similarities with SCI pain (3).

1.3.1.13 Other pharmacological treatments

There is no study of the efficacy of other pharmacological classes (level 1 or II analgesics, anti-inflammatory drugs, muscle relaxants, tramadol, oral clonidine) in SCI pain. However it may be pointed out that tramadol has been found effective in peripheral neuropathic pain (3, 21).

1.4. Discussion and recommendations

1.4.1. Evidence for efficacy and quality of the studies

Pregabalin is the only pharmacological treatment that has been specifically assessed in SCI pain (Table 2) on the basis of placebo controlled studies (grade A recommendation). Discrepant results have been obtained with gabapentin in

this specific indication on the basis of two level 2 studies. Amitriptyline has been found effective at high dosages in SCI patients with depressive symptoms only in one level 2 study (presumed efficacy in this subgroup, level B), but ineffective on SCI pain (including several types of pain) in one level 1 study. Opioids at repeated dosages have not been evaluated specifically in SCI pain in placebo controlled studies but a level 1 comparative study in multiaetiology neuropathic pain including SCI pain has reported a better response rate for high doses of an opioid agonist compared to low doses (grade B in SCI patients).

Valproate, mexiletine and lamotrigine have been assessed in level 1 and 2 controlled studies. These trials were negative (presumed inefficacy, grade B), but one study found efficacy of lamotrigine in a subgroup of patients with incomplete SCI and allodynia (presumed efficacy in this subgroup). Finally the level of evidence is insufficient for clonazepam and carbamazepine (grade C).

Regarding IV treatments, discrepant results have been reported for opioids (morphine, alfentanil) in SCI pain (inefficacy on spontaneous pain but effects on allodynia to brush). However, one study reported that iv morphine was predictive of the subsequent response to oral opioids (Grade B). Small controlled studies reported positive effects of IV lidocaine, IV ketamine and propofol (grade B).

1.4.2. Therapeutic algorithm

We propose a therapeutic algorithm for SCI neuropathic pain management (Fig 1). This algorithm takes into account the evidence for efficacy in pain,

neuropathic symptoms and impact on quality of life and sleep, as well as the side effect profile of treatments. It also takes into account local information regarding the drug prescription in France, potential difficulties of use (eg, iv ketamine) and stock management (eg cannabinoids). Given the limited number of double blind studies in SCI pain, the evidence for efficacy in other peripheral or central neuropathic pain conditions has also been considered. In fact, centrally acting drugs may have a similar efficacy in peripheral or central pain (3, 6). This algorithm is also based on expert opinion in the lack of available data for some treatments.

1.4.2.1. First and second line therapy

Pregabalin (150 to 600 mg/day BID) (scientific evidence, grade A), and gabapentin (1200-3600 mg/day TID) (lower level of evidence for SCI pain-grade B- but confirmed efficacy in peripheral neuropathic pain, grade A) can be considered as first line treatments for central pain due to SCI. These treatments are safe and effective on pain and impact on sleep, anxiety and to some extent quality of life. However their efficacy is moderate and their side effects may be a concern for SCI patients (eg, oedema, weight gain). There are no studies comparing pregabalin and gabapentin in neuropathic pain. However, pregabalin is easier to use and has a better bioavailability. Furthermore its efficacy is dose-dependant, which is also an advantage. Finally contrary to gabapentin, pregabalin has received approval for the treatment of central pain in France.

Tricyclic antidepressant drugs (TCAs) can also be proposed first line on the basis of their efficacy in other neuropathic pain conditions (3) (see also the

French recommendations for neuropathic pain treatment), particularly in patients with pain and depressive symptoms (grade B, presumed efficacy in this subgroup). TCAs include amitriptyline (only drug studied in SCI pain), imipramine or clomipramine (10-250 mg/day, median dosage 75 mg/day) which all have official approval for use in neuropathic pain in France. However TCAs are difficult to use in patients with spasticity, due to a risk of aggravation, and in those with dysuria and constipation. Furthermore they can interfere with peripheral anticholinergic treatments (eg, Ditropan), which are often used by SCI patients.

In patients with a predominant non-neuropathic component associated with neuropathic pain, tramadol (200-400 mg BID for the sustained release drugs) can be proposed alone or in combination with antiepileptic drugs (professional consensus). The analgesic effect of tramadol has not been specifically studied in SCI pain, but several studies have demonstrated its efficacy in peripheral neuropathic pain conditions and in chronic musculoskeletal and inflammatory pain. Care should be taken when combining tramadol with antidepressants particularly those acting on serotonin reuptake inhibition, such as SSRIs and some TCAs, due to an increased risk of serotonin syndrome.

1.4.2.2. Other treatment options

When first line treatments fail, strong opioids (grade B in SCI ; shown effective on other neuropathic pain conditions) can be proposed. These include sustained release morphine agonists and oxycodone, but oxycodone is only approved for use in cancer pain in France. Dosages are variable from one

patient to another and are based on individual titration. Opioids are difficult to use in some SCI patients, due to increased risk of dysuria and constipation, and their long term use should be carefully monitored due to potential risks of dependency (3, 21). Lamotrigine may also be proposed second/third line specifically in incomplete SCI patients with mechanical allodynia (grade B) and on the basis of another positive placebo controlled study in central post-stroke pain (grade B). This treatment does not have official approval for use in analgesia in France and may induce potentially severe skin rash (toxic epidermolysis, Lyell syndrome). For this reason, the drug must be titrated slowly (25 mg/day during the first week, then increase by 25 mg to 50 mg every 2 weeks).

1.4.2.3. Refractory SCI pain

In refractory cases cannabinoids can be proposed (dronabinol or tetrahydrocannabinol is available in France through a temporary authorization procedure for use) based on positive results in other types of central pain (multiple sclerosis). IV lidocaine (5 mg/kg for 30 to 45 min) and IV ketamine (0/15 mg/kg for 20-40 mn) may be used in specialized centers (no official approval for use in analgesia). However these treatments are not recommended in routine clinical practice, their analgesic effects are generally transient and their predictive nature for the effects of oral analogs has not been confirmed. Despite positive studies from the same group, iv propofol is only currently used for anesthetic procedures in France and cannot be recommended for chronic SCI pain .

1.4.2.4 Combination therapy

There is no need to prescribe combination therapy as first line in SCI pain in the lack of evidence for synergistic or additional effects compared to monotherapy, particularly due to the enhanced risk of cumulative adverse events. However combining two different drug classes can be proposed in case of a partial response to first or second line therapy. Interestingly gabapentin combined to morphine has recently been found more effective than monotherapy with each drug alone in the treatment of peripheral neuropathic pain, which suggests the relevance of such combination.

Appendix 1 shows the responses of a panel of physicians regarding their therapeutic practice in SCI pain, which can thus be compared to expert recommendations.

One hundred and fifty six physicians answered the survey, including 116 physicians who attended the experts conference on pain management and 50 which responded via the sofmer website. A large majority of physicians (85.8 %) prescribe a pharmacological treatment as first line therapy. For 58.6 % of them, this prescription is based on drugs acting on peripheral neuropathic pain. The use of strong opioids is very rare : 71.4 % of physicians rarely prescribe them and 20.1 % never prescribe them. About 22.6 % of them frequently propose a combination therapy as first line. In light of the evidence-based recommendations , the physicians' routine clinical management of SCI pain

thus appears encouraging. However for most of them, the prescription choice is based on peripheral neuropathic pain. The questionnaires did not specify the names of the prescribed drugs. We encourage to guide the therapeutic decisions on the basis of expert recommendations regarding the drugs available for pain management.

1.5. General conclusions

In contrast to other types of neuropathic pains, few controlled studies have been conducted in SCI neuropathic pain. These studies have generally included small samples of patients and the level of evidence for the efficacy of most treatments is moderate or insufficient. Furthermore no study has directly compared several drug classes in SCI pain. Direct comparative studies and trials including large cohorts of SCI patients are strongly encouraged in the future.

VERSION FRANCAISE

Introduction

Le traitement des douleurs neuropathiques d'origine médullaire reste extrêmement difficile, en dépit de l'arrivée de nouvelles molécules sur le marché. Cette difficulté est accrue par le fait que les douleurs neuropathiques des blessés médullaires s'inscrivent généralement dans un contexte de douleurs et de pathologies multiples, contribuant à majorer leur handicap et à réduire la tolérance des traitements pharmacologiques. Ces derniers sont donc rarement utiles seuls, et doivent nécessairement s'intégrer dans une prise en charge plus globale, associant généralement de la rééducation et parfois de la psychothérapie. A ce jour, malgré un nombre croissant d'essais cliniques réalisés dans le domaine des douleurs neuropathiques en général, peu d'essais

cliniques randomisés contrôlés ont été spécifiquement consacrés aux douleurs neuropathiques d'origine médullaire et la mise en œuvre d'un traitement pharmacologique pour ces douleurs se fonde généralement sur les résultats obtenus dans les douleurs neuropathiques périphériques [3]. Les objectifs de ce travail sont de présenter les preuves d'efficacité et de tolérance des traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques associées aux lésions médullaires, utilisés à doses uniques ou répétées, et de proposer des recommandations thérapeutiques sur l'utilisation de ces traitements dans ces douleurs.

Matériel et méthode

Stratégie de recherche

La recherche bibliographique a été effectuée systématiquement sur les bases de données Medline (1966-2007), Embase (1995-2007) ou Cochrane (1995-2007). Les mots clés étaient les suivants : « spinal cord injury(ies) pain» ou « central pain » associés à : « pharmacological treatment » ou « randomized controlled trial » ou à des traitements/classes pharmacologiques spécifiques (« analgesics, NSAIDs, benzodiazepines, antidépresseurs, amitriptyline, antiepileptiques, gabapentin, pregabalin, carbamazépine, clonazépam, lamotrigine, valproate, phénytoïne, topiramate, opioïdes, morphine, kétamine, lidocaïne, propofol, cannabinoïdes, tétrahydrocannabinol, baclofène, clonidine »). Les articles pertinents étaient aussi identifiés à partir de citations de journaux référencés (notamment méta-analyses ou études systématiques) [3,14, 19-21, 31, 33] ou de chapitres de livres [2, 6].

Critères de sélection

Les critères de sélection des études étaient les suivants :

1/ Toutes études thérapeutiques de niveaux. 1 à 4 selon la classification de l'ANAES ou méta-analyses de ces études. 2/ Etudes dont l'objectif principal est de décrire l'efficacité d'un traitement sur les douleurs neuropathiques centrales, lésionnelles ou sous-lésionnelles, des lésions médullaires, isolées ou associées à d'autres types de syndromes douloureux. Les études évaluant plusieurs étiologies étaient incluses à condition de fournir des données d'efficacité spécifique sur les douleurs des lésions médullaires ou d'inclure une proportion importante de ces douleurs. 3/ Articles en français ou en anglais. 4/ Publications dans des revues à comité de lecture. 5/ Traitements administrés par voie générale (orale, transdermique ou intraveineuse)

Les critères de non inclusion étaient les suivants

1/ Traitements par voie locale ou locorégionale. 2/ Publications ne permettant pas de décrire une efficacité sur la douleur (par exemple, données épidémiologiques). 3/ Douleur non neuropathique (par exemple : douleur de spasticité, douleur viscérale, douleur musculosquelettique) ou douleur neuropathique périphérique (par exemple : douleur radiculaire lésionnelle, douleur neuropathique sus-lésionnelle). 4/ Chapitres de livres et abstracts. 5/ Cas cliniques comportant moins de 7 patients ou études contrôlées de cas isolés

Analyse et présentation des données

Pour chaque étude, les informations concernant la méthodologie, les critères d'inclusion et d'exclusion, le nombre de patients inclus, les doses utilisées et la voie d'administration, les méthodes de randomisation et de maintien de l'aveugle, la description des sorties d'études, les résultats obtenus sur les critères d'efficacité primaire et secondaire et les données de tolérance

ont été analysées. Les données d'efficacité ont été analysées sur la douleur neuropathique lésionnelle ou sous-lésionnelle en général, mais aussi, lorsque la donnée était disponible, sur les différents symptômes douloureux (douleur continue, paroxystique, allodynie, hyperalgésie), sur le handicap, la qualité de vie et les co-morbidités psychiatriques (troubles anxieux et dépressifs). La proportion de répondeurs, estimée à partir des NNT (Nombre Nécessaire à Traiter) a été mentionnée pour toutes les études permettant ce calcul. Le NNT est défini par le nombre de patients qu'il est nécessaire de traiter pour avoir un répondeur au produit actif. La réponse thérapeutique se fonde généralement sur une réduction de la douleur d'au moins 50 % ou à défaut, sur le nombre de patients présentant un soulagement bon ou très bon. Les études ont été classées en 4 niveaux selon leur qualité méthodologique et les recommandations en 3 grades (A, B et C) selon les recommandations de L'ANAES.

Résultats

Caractéristiques générales des études

Un total de 44 publications a été identifié : 11 articles étaient des cas cliniques isolés ou portant sur un faible nombre de patients (< 7) et ont été exclus de la sélection. Au total, 33 études satisfaisant aux critères d'inclusion ont été retenues. La grande majorité des études ont porté sur des lésions médullaires traumatiques, complètes ou incomplètes (n=29), mais certaines ont aussi inclus d'autres étiologies, telles que syringomyélie ou tumeur bénigne médullaire (4). Ces études ont évalué l'efficacité des antiépileptiques seuls ou en association (11), des antidépresseurs seuls ou associés (7), des opiacés (4), des anesthésiques locaux et apparentés (lidocaine iv, mexilétine) (4), des

antagonistes des récepteurs NMDA (2) et du propofol (2). Seuls 18 essais contrôlés randomisés en double aveugle ont été réalisés, dont 12 ont porté spécifiquement sur des lésions médullaires et 6 ont aussi inclus d'autres lésions centrales (4) ou des lésions nerveuses périphériques (2) (Tableau 1). Ces essais ont utilisé une méthodologie en « crossover » (15), rarement en groupes parallèles (4) et un seul est multicentrique. Très peu d'études contrôlées ont comparé l'efficacité des traitements entre douleurs lésionnelles et sous-lésionnelles (2), entre lésions complètes ou incomplètes (3), et entre lésions de niveau cervical ou dorsal (1). Huit ont évalué la qualité de vie, le sommeil ou les comorbidités psychiatriques. Quelques études ont comporté une évaluation quantifiée des symptômes douloureux, permettant ainsi d'analyser l'efficacité des traitements sur l'allodynie au frottement (10), et parfois d'autres sous-types d'allodynie et d'hyperalgésie (mécanique à la pression, au froid, au chaud) (7). Deux études ont évalué l'intérêt prédictif d'un test thérapeutique intraveineux (morphine, lidocaïne) sur la réponse ultérieure à un traitement par voie orale.

Antiépileptiques

Les antiépileptiques représentent une des principales classes pharmacologiques utilisées dans le traitement des douleurs neuropathiques [19].

Gabapentine et prégabaline

La gabapentine et la prégabaline sont de loin les antiépileptiques plus étudiés dans les douleurs médullaires : ils agissent préférentiellement sur une sous-unité particulière (alpha2delta) des canaux calciques, impliqués dans les mécanismes de sensibilisation centrale. La gabapentine a fait l'objet de 2

études prospectives ouvertes [1, 28] (niveau 2) et d'une étude rétrospective [34] (niveau 4) suggérant son efficacité y compris au long cours (3 ans dans une étude ouverte) sur la douleur des lésions médullaires traumatiques. Cette efficacité a été confirmée par une étude contrôlée randomisée de 20 patients présentant une lésion médullaire traumatique sur la douleur (lésionnelle ou sous-lésionnelle) ainsi que sur de nombreux symptômes neuropathiques évalués au moyen d'un questionnaire spécifique (chaleur, douleur superficielle, douleur profonde, caractère désagréable). Dans cette étude, la gabapentine était titrée jusqu'à la dose de 3600 mg/jour [26] (niveau 2). En revanche, deux petites études contrôlées sont négatives. Ainsi une étude récente (niveau 2) comparant la gabapentine (titrée jusqu'à 3600 mg/jour) à l'amitriptyline et au placebo « actif » (diphényldramine) chez 38 patients blessés médullaires (dont 22 ont été au terme de l'étude) n'a pas retrouvé de différence significative entre la gabapentine et le placebo ; une petite étude randomisée contrôlée (7 patients) n'a pas non plus retrouvé d'efficacité significative de ce traitement titré à 1800 mg/jour sur le critère principal [34] (niveau 2). On ne peut exclure que ces données négatives soient liées en grande partie à la taille trop faible des échantillons. Les effets indésirables consistent généralement en une somnolence, une asthénie, une impression vertigineuse, des troubles gastro-intestinaux, une sécheresse de la bouche, des céphalées, ainsi qu'une prise de poids et des oedèmes périphériques [3]. Cependant dans l'étude de Levendoglu et al [26], les effets indésirables étaient modérés, comportant notamment une somnolence et des oedèmes, mais sans nécessiter d'arrêt thérapeutique.

La prégabaline, de structure et mécanismes d'action dérivés de ceux de la gabapentine, a récemment fait la preuve de son efficacité dans une large étude multicentrique incluant 137 patients présentant des douleurs d'origine médullaire traumatique avec lésion complète ou incomplète (paraplégiques ou tétraplégiques) [32] à des doses de 150 à 600 mg/jour (doses moyennes 450 mg/jour) pendant 12 semaines. Des effets bénéfiques ont également été obtenus sur les troubles anxieux et la qualité du sommeil (niveau 1). Les effets de la prégabaline étaient similaires sur les douleurs lésionnelles et sous-lésionnelles, que la lésion soit complète ou non, quel que soit le niveau de la lésion (paraplégie, tétraplégie) et quel que soit le traitement concomitant utilisé par près de 70 % des patients (antidépresseurs, opiacés, benzodiazépines, myorelaxants, autres antiépileptiques, antispastiques). Cependant cette efficacité était modérée, puisque le nombre de patients nécessaire à traiter (NNT) pour obtenir un répondeur au produit actif (et non au placebo) était de 3,9 pour une réduction de la douleur d'au moins 30 % et de 7,1 pour une réduction de la douleur d'au moins 50 %. Une étude contrôlée plus récente [36] utilisant des doses flexibles de prégabaline (150 à 600 mg/jour) a confirmé cette sur un groupe de patients plus faible (40 patients présentant une douleur centrale, dont 21 patients avec lésions médullaires), avec un meilleur taux de réponse (NNT 4 pour une réduction de la douleur de 50 %) mais une efficacité plus inconstante sur les critères de qualité de vie (niveau 1). Dans l'étude multicentrique, la prégabaline était associée à plusieurs effets indésirables, consistant notamment en une somnolence (41%) et une impression vertigineuse. Cette proportion élevée pourrait tenir au fait que la prégabaline était associée à d'autres traitements sédatifs (68 % des patients).

Les autres effets indésirables moins fréquents (20 % et moins) comportaient des oedèmes, une prise de poids, une sécheresse de la bouche, une constipation, plus rarement des troubles mnésiques, une amblyopie, des troubles du cours de la pensée, des paresthésies, une infection, une faiblesse musculaire. Le taux de sortie d'études pour effets indésirables était de 21 % pour la prégabaline contre 13 % pour le placebo. La seconde étude au contraire n'a pas retrouvé de différence d'effet indésirable entre la prégabaline et le placebo, ce qui pourrait tenir au fait que les associations avec d'autres traitements (notamment benzodiazépines) étaient plus rares.

Autres antiépileptiques

La lamotrigine (200-400 mg/jour) a fait l'objet d'une étude contrôlée versus placebo dont les résultats sont négatifs sur l'ensemble des critères d'efficacité (qualité de vie, sommeil, allodynie au frottement, seuils de douleur mécanique et thermiques) chez 22 patients présentant des douleurs lésionnelles ou sous-lésionnelles secondaires à une lésion médullaire traumatique [22] (niveau 1). Une analyse a posteriori de cette étude a cependant retrouvé une efficacité sur un petit sous-groupe de patients (n = 7) présentant une lésion médullaire incomplète associée à une allodynie mécanique (au frottement) au niveau lésionnel. Les effets indésirables mineurs n'étaient pas différents du placebo dans cette étude, mais un patient a interrompu prématurément l'étude en raison d'une éruption cutanée sévère.

Une étude contrôlée n'a pas retrouvé d'efficacité du valproate de sodium par rapport au placebo malgré des doses adéquates (1800 mg, allant de 600 à 2400 mg/jour pendant 3 semaines) chez 20 patients présentant des douleurs sous-lésionnelles d'origine traumatique (19 patients) paraplégiques ou

tétraplégiques [13] (niveau 2). La durée minimale faible des douleurs (≥ 1 mois) n'exclue pas cependant une amélioration spontanée dans certains cas, pouvant majorer l'effet placebo. Une étude prospective non randomisée a suggéré l'efficacité de l'association carbamazépine amitriptyline par rapport à l'électroacupuncture chez des blessés médullaires [16] (niveau 4) et il n'existe qu'une étude ouverte ancienne rétrospective ayant utilisé le clonazepam en association avec l'amitriptyline dans des douleurs centrales d'origine médullaire [17] (niveau 4). Ces deux études ne permettent pas de juger spécifiquement de l'efficacité de ces antiépileptiques administrés en association. Aucun des autres antiépileptiques n'a fait l'objet d'études ouvertes ou contrôlées portant sur des nombres de patients suffisants dans les douleurs d'origine médullaire. Une étude contrôlée a été réalisée avec le topiramate dans ces douleurs, mais n'a pas été publiée.

Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont, avec les antiépileptiques, les traitements les plus utilisés en matière de douleur neuropathique. Ils possèdent une activité antalgique indépendante de leur action thymoanaleptique médiée en partie par un blocage de la recapture des monoamines (sérotonine, noradrénaline), permettant de renforcer les contrôles inhibiteurs descendants.

Antidépresseurs tricycliques

Trois études ouvertes de qualité médiocre (deux études prospectives de niveau 3 et une étude rétrospective de niveau 4) ont suggéré l'efficacité des antidépresseurs tricycliques en association avec d'autres traitements (combinaison tricyclique (mélitracen) et neuroleptique (flupenthixol), combinaison amitriptyline et carbamazépine, combinaison amitriptyline et

clonazepam et AINS) dans les douleurs des traumatismes médullaires [17, 16, 23]. Plus récemment deux études en double aveugle ont comparé l'efficacité de l'amitriptyline à celle d'un placebo « actif » (mimant les effets secondaires de tricycliques) chez des patients présentant des douleurs en rapport avec une lésion médullaire le plus souvent traumatique ; la première étude (de niveau 1) n'a pas retrouvé de supériorité de l'amitriptyline (dose moyenne 50 mg/jour pendant 6 semaines) par rapport au placebo « actif » (benztropine) (reproduisant les effets anticholinergiques des tricycliques) sur la douleur évaluée globalement chez 84 patients (présentant un traumatisme médullaire ou une malformation artérioveineuse) [10]. Ces données négatives, qui s'opposent à la plupart des résultats obtenus avec l'amitriptyline dans les douleurs neuropathiques, y compris centrales [3], pourraient être liées notamment, outre une dose modeste du traitement, à une évaluation insuffisante de la douleur neuropathique. En effet le critère primaire de cette étude était la douleur en général (y compris les douleurs musculaires et viscérales), et seules des analyses statistiques a posteriori (régression multiple) ont cherché à déterminer si l'efficacité de l'amitriptyline était influencée par la présence ou non d'une douleur neuropathique (présente chez 46 patients, soit environ la moitié des sujets) sans que cette dernière ne soit quantifiée. Ainsi cette étude de niveau 1 ne présente pas de preuve suffisante d'efficacité de l'amitriptyline sur la douleur neuropathique proprement dite. La seconde étude (niveau 2), portant sur 38 patients (dont seuls 22 soit 58 % de l'échantillon ont complété l'étude), réalisée en cross over contre placebo « actif » (diphényldramine (de façon à reproduire les effets anticholinergiques des tricycliques)) et gabapentine, a retrouvé une efficacité modérée de

l'amitriptyline utilisée à doses élevées (150 mg/jour) par rapport aux autres traitements. Cependant cette efficacité n'était observée que sur un sous-groupe de patients présentant de nombreux symptômes dépressifs suggérant que l'efficacité analgésique de l'amitriptyline était fortement liée à son effet antidépresseur. Les tricycliques ont présenté de nombreux effets indésirables dans ces deux études, avec notamment une bouche sèche (39 % et 64 % respectivement), une constipation (32% et 11 % respectivement), mais aussi une majoration de la spasticité (25 % et 11 % respectivement) et une dysurie (11 % et 5 % respectivement), parfois gênantes dans ce contexte. En outre, seuls 29 % des patients avaient continué leur traitement après 4 mois dans la première étude.

Autres antidépresseurs

L'efficacité des antidépresseurs non tricycliques n'est pas démontrée à ce jour dans les douleurs des lésions médullaires. Ainsi une petite étude contrôlée en simple aveugle (les patients n'étant pas prévenus des objectifs de l'étude) n'a pas rapporté d'efficacité de la réboxétine, antidépresseur noradrénergique non tricyclique (non disponible en France), chez 6 patients présentant une douleur centrale dont 3 blessés médullaires [8] (niveau 3). Une étude contrôlée en double aveugle contre placebo était également négative avec la trazodone (antidépresseur sérotoninergique retiré du marché en France) sur les douleurs (brûlures) et les paresthésies secondaires à des lésions médullaires traumatiques [12] (niveau 2). Cette étude suggère l'absence d'efficacité de cette classe thérapeutique dans ces douleurs, également attestée par des études dans d'autres indications [21]. Il n'existe pas d'études publiées

sur l'efficacité des inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (venlafaxine, duloxétine) dans les douleurs centrales.

Opiacés

Il n'existe pas d'études contrôlées contre placebo de l'efficacité des opiacés à doses répétées ni du tramadol portant spécifiquement sur les douleurs d'origine médullaire. Cependant une étude contrôlée comparative de l'efficacité de doses faibles (2,7 mg/jour) et fortes (8,9 mg/jour) de lévorphanol (agoniste opiacé mu et kappa, non disponible en France) portant sur 81 patients présentant des douleurs neuropathiques d'étiologies variées (dont 59 ont complété l'étude) (niveau 1) dont 6 présentaient une lésion médullaire incomplète a retrouvé une efficacité supérieure des doses fortes sur les doses faibles dans l'ensemble des étiologies étudiées. Cette efficacité était similaire entre les douleurs d'origine médullaire et la plupart des autres étiologies (douleur post-zostérienne, sclérose en plaques, polyneuropathies) [30] (niveau 2). Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe recevant les doses élevées ont été observés chez une minorité de patients (2 à 6 sur 81) et consistaient en des troubles de personnalité (irritation, humeur, colère), une fatigue et une confusion et des vertiges. Trois études contrôlées en double aveugle contre placebo ont évalué l'efficacité de plusieurs opiacés par voie veineuse (morphine, alfentanil) sur les douleurs des traumatismes médullaires [15] (niveau 2) ou sur des douleurs neuropathiques variées, incluant des lésions médullaires [5, 24] (niveau 1). Ces études rapportent une efficacité variable de ces traitements, avec une étude positive sur le critère principal [15] mais deux études négatives sur la douleur spontanée lésionnelle ou sous-lésionnelle (une étude ayant retrouvé en revanche un effet sur la

composante affective de la douleur) [24]. Cependant un sous-groupe de patients (46 %) était répondeur à la morphine dans l'étude de Attal et al [5]. D'autres composantes de la douleur étaient plus sensibles à ce traitement, comme l'allodynie au frottement, alors que les autres symptômes (hyperalgésie à la pression, allodynie et hyperalgésie au chaud ou au froid, sommation temporelle) n'étaient pas modifiés [5, 15]. Les effets secondaires comportaient essentiellement une somnolence, des nausées, une fatigue, une impression vertigineuse, un inconfort, et une impression de trouble perceptif visuel ou auditif. Une étude [5] a indiqué le caractère prédictif de la morphine iv sur la réponse aux morphiniques par voie orale : ainsi aucun patient non répondeur lors de la phase de test n'a répondu ultérieurement au traitement alors que près de la moitié des patients répondeurs au test intraveineux ont poursuivi leur traitement après un an.

Anesthésiques locaux et apparentés Lidocaine

La lidocaine possède des propriétés bloquantes des canaux sodiques, mais des effets centraux sont possibles et pourraient rendre compte de son efficacité dans les douleurs centrales. Trois études contrôlées en double aveugle contre placebo ont analysé l'efficacité de la lidocaine intraveineuse sur les douleurs centrales d'origine médullaire [4, 18, 25] (niveaux 1 et 2). Deux études sur 3 portant sur un total de 32 patients présentant une douleur médullaire traumatique (n = 25) ou liée à une syringomyélie (n = 8), sont positives sur la douleur spontanée lésionnelle et sous-lésionnelle avec des doses de 5 mg/kg iv de lidocaine, alors qu'une étude utilisant une dose beaucoup plus faible (1,5 mg/kg) est négative. Dans ces études, non seulement la douleur spontanée mais aussi plusieurs types de douleurs provoquées (allodynie au frottement,

allodynie et hyperalgésie à la pression fine et thermique) ont été étudiés. Les deux études positives retrouvent également une efficacité de la lidocaïne iv sur l'allodynie ou les dysesthésies au frottement, et une étude retrouve en outre une efficacité de ce traitement sur l'hyperalgésie induite par la pression fine, alors que ce traitement semble moins efficace sur l'allodynie et l'hyperalgésie au froid et la douleur induite par les stimulations répétitives [4]. Les effets indésirables comportaient notamment une impression vertigineuse, une somnolence, une lourdeur de la tête, une bouche sèche, une dysarthrie, des nausées, des paresthésies péribuccales dans ces 3 études, mais ce traitement peut à fortes doses induire des complications cardiovasculaires ou neurologiques (convulsions), même si aucune de ces complications n'ont été rapportées ici. L'utilisation de ce traitement en pratique est cependant difficile: en effet, seuls 2 patients sur 16 ont rapporté un effet durable après la fin de la perfusion de lidocaïne (2 jours pour un patient, et 10 jours pour l'autre) dans l'étude de Attal et al [4]; en outre, le caractère prédictif de la lidocaïne iv sur l'administration continue d'un analogue de synthèse, la mexilétine, évalué dans la même étude, n'a pas été retrouvé (aucun des patients n'ayant poursuivi la mexilétine au long cours en raison d'un rapport efficacité/tolérance défavorable). Le caractère prédictif de l'efficacité de la lidocaïne iv sur d'autres bloqueurs des canaux sodiques (antiépileptiques) n'est pas non plus démontré.

Mexilétine Une étude contrôlée randomisée en double aveugle contre placebo rapporte une inefficacité de la mexilétine (450 mg/jour) chez 11 patients présentant des douleurs lésionnelles ou sous-lésionnelles secondaires à un traumatisme médullaire [11] (niveau 2). Cependant, les conclusions de cette

étude sont limitées par le nombre faible de patients et la dose modeste de mexilétine.

Antagonistes des récepteurs NMDA

Deux études contrôlées en double aveugle ont évalué l'efficacité de la kétamine iv, puissant antagoniste des récepteurs NMDA, sur les douleurs centrales d'origine médullaire [15, 25] (niveau 2). Ces deux études rapportent une efficacité significative sur les douleurs spontanées, l'allodynie au frottement, et la sommation temporelle (douleurs induites par stimulations répétitives). Cependant la kétamine était associée à de nombreux effets indésirables : impression vertigineuse, troubles perceptifs, modifications de l'humeur, sentiment d'irréalité, nausées, fatigue. En outre, ces études n'ont pas recherché le caractère éventuellement durable de l'effet analgésique de la kétamine, et la valeur prédictive de la kétamine sur l'efficacité ultérieure d'autres antagonistes NMDA n'est pas démontrée.

Agonistes GABAergiques

Deux études contrôlées en double aveugle réalisées par le même groupe ont rapporté l'efficacité du propofol iv (Diprivan), un agoniste GABAergique, sur les douleurs centrales (douleur spontanée, allodynie au frottement), dont une partie était d'origine médullaire [7, 9] (niveau 2), suggérant l'implication d'une inhibition centrale GABAergique dans ces douleurs. En revanche, il n'existe aucune étude de l'efficacité du baclofène par voie orale sur les douleurs neuropathiques des lésions médullaires.

Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes (Sativex, tétrahydrocannabinol) n'ont pas été spécifiquement étudiés sur les douleurs neuropathiques médullaires.

Cependant, ces traitements ont fait la preuve de leur efficacité sur la base de deux études contrôlées en double aveugle contre placebo dans les douleurs centrales de la sclérose en plaques, qui présentent de nombreuses analogies avec les douleurs médullaires [3].

Autres traitements pharmacologiques

Il n'existe pas d'études de l'efficacité d'autres classes pharmacologiques (analgésiques de palier I et II, anti-inflammatoires, myorelaxants, tramadol, clonidine par voie orale) dans les douleurs des lésions médullaires. Notons cependant que le tramadol a obtenu des résultats positifs dans les douleurs neuropathiques périphériques [3, 21].

Discussions et recommandations

Preuves d'efficacité et qualité des études

Le seul traitement pharmacologique par voie générale ayant fait la preuve de son efficacité spécifiquement sur les douleurs neuropathiques d'origine médullaire (Tableau 2) sur la base d'essais contrôlés randomisés contre placebo de niveau 1 est la prégabaline (preuve scientifique établie, recommandation de grade A). Les résultats obtenus avec la gabapentine sont discordants dans cette indication spécifique (une étude positive et une étude négative, toutes deux de niveau 2). Il en est de même pour l'amitriptyline (une étude de niveau 1 négative sur la douleur en général incluant les douleurs neuropathiques ; une étude de niveau 2 positive à des doses élevées chez des patients présentant des symptômes dépressifs nombreux associés à la douleur) -présomption d'efficacité sur ce sous-groupe, grade B. Les opiacés à doses répétées n'ont pas été évalués contre placebo, mais une étude comparative de

niveau 1 montre un taux de réponse supérieur pour les doses élevées d'un agoniste opiacé par rapport aux doses faibles, avec une efficacité similaire pour les douleurs d'origine médullaire (en faible nombre) à celle observée dans d'autres étiologies -preuve scientifique établie dans l'ensemble du groupe, mais présomption scientifique d'efficacité dans le groupe des blessés médullaires, grade B.

Le valproate, la mexilétine et la lamotrigine ont fait l'objet d'essais contrôlés négatifs de niveau 1 et 2 (preuve ou présomption d'inefficacité, grade B) mais avec une efficacité dans un petit sous-groupe de patients présentant une lésion médullaire incomplète avec allodynie pour la lamotrigine (présomption d'efficacité dans ce sous-groupe). Enfin le niveau de preuve est insuffisant pour le clonazépam et la carbamazépine (grade C).

Concernant les traitements en administration unique, une efficacité inconstante est observée pour les opiacés par voie intraveineuse (morphine, alfentanil) (inefficacité sur le critère principal avec la morphine, efficacité sur l'allodynie au frottement) avec cependant une assez bonne prédictivité de la réponse ultérieure aux opiacés par voie orale dans une étude (grade B). D'autres traitements comme la lidocaïne iv, la kétamine iv et le propofol iv sont efficaces sur la base de petites études contrôlées (grade B).

Algorithme thérapeutique

Nous proposons un algorithme thérapeutique pratique des douleurs neuropathiques des lésions médullaires (Figure 1). Cet algorithme tient compte des preuves d'efficacité (sur la douleur, la qualité de vie, le sommeil et les symptômes neuropathiques) et de la tolérance des traitements dans les douleurs des lésions médullaires, mais aussi des mentions légales des produits

en France, des difficultés éventuelles d'utilisation (ex de la kétamine iv) et d'approvisionnement (ex du cannabis), et, compte tenu de la rareté des études en double aveugle dans ces douleurs, des preuves d'efficacité obtenus dans d'autres douleurs neuropathiques, centrales ou périphériques. En effet, l'efficacité des traitements d'action centrale est souvent similaire entre différentes étiologies de douleurs neuropathiques [3, 6]. Enfin, cet algorithme peut aussi rendre compte d'un consensus d'experts fondé sur les pratiques, en l'absence de données suffisantes pour certains traitements.

Traitements de 1^{ère} et seconde intention :

La prégabaline (150 à 600 mg/jour en 2 prises) (preuve scientifique établie, grade A) et la gabapentine (1200-3600 mg/jour en 3 prises), dont le niveau de preuve est plus faible dans les douleurs d'origine médullaire mais qui a fait ses preuves dans les douleurs neuropathiques périphériques avec des études de niveau 1 (grade A), peuvent être considérées comme des traitements de première intention des douleurs centrales médullaires. Ces traitements ont une bonne sécurité d'emploi et un effet sur le sommeil, les troubles anxieux et la qualité de vie. Cependant, leur efficacité analgésique reste modérée, et leurs effets indésirables peuvent être gênants (notamment en ce qui concerne les oedèmes et la prise de poids). Il n'existe aucune étude permettant d'indiquer la supériorité de la prégabaline par rapport à la gabapentine dans les douleurs neuropathiques, mais la plus grande simplicité d'utilisation et une meilleure biodisponibilité avec une certaine efficacité dose-réponse constituent un avantage de ce traitement. En outre, la prégabaline, mais non la gabapentine,

dispose d'une AMM spécifique pour le traitement des douleurs centrales. Les tricycliques peuvent aussi être proposés en première intention sur la base de leur efficacité largement établie sur d'autres étiologies de douleurs neuropathiques [3], (voir aussi recommandations françaises sur les douleurs neuropathiques en cours de validation), notamment en cas de co-morbidité dépressive associée à la douleur (grade B ; présomption d'efficacité dans ce sous-groupe chez les blessés médullaires). Les tricycliques utilisables incluent notamment l'amitriptyline (seule molécule étudiée dans les douleurs médullaires), l'imipramine ou la clomipramine, qui disposent d'une AMM en analgésie : 10-150 mg/jour (dose moyenne 75 mg/jour). Cependant, il faut préciser ici que les tricycliques sont difficiles à utiliser chez les patients spastiques, en raison d'un risque de majoration de spasticité, ainsi que chez les patients présentant une dysurie ou une constipation (majoration de ces deux symptômes) et posent également des problèmes d'utilisation avec les traitements anticholinergiques d'action périphériques (Ditropan®, etc) souvent utilisés par ces patients. En cas de forte composante non neuropathique associée aux douleurs neuropathiques (douleurs musculaires, inflammatoires, etc.) le tramadol (200-400 mg/jour en 2 prises pour les formes retard) peut être proposé, seul ou en association avec les antiépileptiques (accord professionnel). Cet analgique, s'il n'a pas été étudié spécifiquement dans les douleurs d'origine médullaire, a fait l'objet d'études positives dans d'autres étiologies de douleur neuropathique et sur les douleurs chroniques musculo-squelettiques et inflammatoires. La prudence s'impose en cas d'association du tramadol avec les antidépresseurs agissant sur la recapture de la sérotonine (ce

qui concerne aussi certains tricycliques comme la clomipramine), en raison d'un risque accru de syndrome sérotoninergique.

Traitements de recours : En cas d'échec de ces traitements, les opiacés forts, dont le niveau de preuve est modéré dans les douleurs médullaires mais qui ont fait la preuve de leur efficacité dans d'autres douleurs neuropathiques, peuvent être proposés. Parmi les opiacés, les morphiniques (Kapanol®, Skénan®, Moscontin®) et l'oxycodone (Oxycontin®) ont été étudiés dans les douleurs neuropathiques, mais l'oxycodone n'a pas d'AMM en dehors de la douleur du cancer. Les doses sont variables et obtenues par titration individuelle. Les opiacés posent des difficultés particulières d'utilisation chez le blessé médullaire, liées aux risques de dysurie et de constipation, et leur utilisation au long cours doit toujours être prudente en cas de douleur chronique non cancéreuse compte tenu de leur potentiel de dépendance [3, 21]. La lamotrigine peut aussi être proposée à ce stade spécifiquement chez les patients présentant une lésion médullaire incomplète avec allodynie au frottement (grade B) et sur la base d'une autre étude contrôlée positive dans les douleurs centrales après AVC (grade B). Ce traitement n'a pas d'AMM en analgésie et il faut être prévenu du risque potentiellement sévère d'éruption cutanée (Lyell, épidermolyse). De ce fait, sa titration doit être particulièrement lente (25 mg/jour la première semaine, paliers de 2 semaines).

Douleurs réfractaires

En cas de douleurs réfractaires, les cannabinoïdes peuvent être proposés (dronabinol ou tétrahydrocannabinol, disponible en France sous procédure d'Autorisation Transitoire d'Utilisation à des doses de 10 mg/jour) compte tenu de l'existence de plusieurs études positives dans d'autres douleurs

centrales (sclérose en plaques). Il est également possible d'avoir recours à la lidocaine (5 mg/kg iv en 30-45 mn) et à la kétamine iv (0.15 mg/kg en 20-40 mn) dans des centres spécialisés (pas d'AMM en analgésie). Cependant, leur utilisation est difficile en pratique, il existe un risque potentiel de complications et leurs effets sont le plus souvent transitoires. Enfin, aucune preuve n'existe de leur caractère prédictif de traitements analogues par voie orale. Le propofol, même s'il a fait l'objet d'études positives par un même groupe, n'a pas d'utilisation usuelle en France en dehors de l'anesthésie et il est difficile de le recommander.

Associations médicamenteuses Il n'y pas lieu de prescrire une association médicamenteuse en première intention, dans la mesure où aucune synergie ou effet additif d'associations médicamenteuses n'a été démontré par rapport à une monothérapie, et compte tenu du risque de cumul des effets indésirables. En revanche, une association médicamenteuse peut être proposée entre deux classes thérapeutiques différentes en cas de réponse partielle aux traitements de première ou seconde intention. Notons à cet égard l'intérêt potentiel de l'association gabapentine morphine, dont une étude contrôlée a démontré la supériorité par rapport à chacun des produits utilisés seuls dans des douleurs neuropathiques périphériques.

Comparatif entre recommandations et pratique clinique sur la base des réponses des praticiens aux questions posées sur leurs modalités de prise en charge des douleurs neuropathiques chez le blessé médullaire (annexe 1)

156 praticiens ont participé dont 116 lors de la conférence et 50 via internet sur le site de la SOFMER. Il en ressort que, pour une grande majorité (85,8%), la prescription d'un traitement pharmacologique est proposée en première

intention. Elle se fait pour 58,6% des médecins sur la base de produits proposés dans les douleurs neuropathiques périphériques. Toutefois, 39,6% déclarent mettre en œuvre une stratégie spécifique aux blessés médullaires. Le recours aux opioïdes forts est marginal, 71,4% les prescrivent rarement, 20,1% jamais. 22,6% proposent fréquemment une association en première intention. Au regard des recommandations proposées après analyse de la littérature, la pratique quotidienne des personnes interrogées est encourageante. Toutefois, pour l'essentiel, leur choix se fonde sur les traitements des douleurs neuropathiques périphériques. Le questionnaire n'a pas abordé de manière précise les molécules prescrites. Il apparaît donc utile d'apporter une aide à la décision sur la base de données particulières à la situation des blessés médullaires que ce soit par rapport au bénéfice sur la douleur mais également sur les précautions à respecter avec les différentes drogues disponibles.

Conclusion

Contrairement aux autres douleurs neuropathiques, il existe très peu d'études contrôlées portant spécifiquement sur les douleurs d'origine médullaire. Ces études portent sur des effectifs réduits, et le niveau de preuve de l'efficacité de la plupart des traitements est modéré ou insuffisant. En outre, il n'existe aucune étude comparative de l'efficacité de plusieurs traitements actifs dans les douleurs médullaires. Il est nécessaire d'encourager à la réalisation de telles études, et d'inclure davantage de patients présentant des lésions médullaires dans les essais cliniques

Conflict of interest :Pfizer, Lilly and Grunenthal societies paid honorarium to Dr Attal these last two years for clinical studies or consultations as an expert.

Conflit d'intérêt : Le Dr Attal a reçu des honoraires des laboratoires Pfizer, Lilly et Grunenthal au cours des 2 dernières années pour des études cliniques ou une activité d'expertise

References

- 1 Ahn SH, Park HW, Lee BS, Moon HW, Jang SH, Sakong J, Bae JH. Gabapentin effect on neuropathic pain compared among patients with spinal cord injury and different durations of symptoms. *Spine* 2003 ;28 :341-6.
- 2 Attal N, Bouhassira D. Central neuropathic pain. In: *The Neurological Basis of Pain*. New York: McGraw Hill; 2005. p. 301-319.
- 3 Attal N, Cruccu G, Hanpaa M, et al EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *E J Neurol* 2006;13:1153-1160.
- 4 Attal N, Gaude V, Dupuy M, et al. Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind placebo-controlled psycho-physical study. *Neurology* 2000;54:564-574.
- 5 Attal N, Guirimand F, Brasseur L, Gaude V, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of IV morphine in central pain: A randomized placebo-controlled study. *Neurology* 2002;58:554-563.
- 6 Bouhassira D, Attal N Douleurs neuropathiques. In : Brasseur L, Bouhassira D, Chauvin M eds, *Références en douleur et analgésie*. Paris :Editions Arnette; 2007.
- 7 Canavero S, Bonicalzi V, Pagni CA, Castellano G, Merante R, Gentile S, Bradac GB, Bergui M, Benna P, Vighetti S, et al. Propofol analgesia in central pain: preliminary clinical observations. *J Neurol* 1995;242:561-7.

- 8 Canavero S, Bonicalzi V, Paolotti R. Reboxetine for central pain: a single-blind prospective study. *Clin Neuropharmacol* 2002;25:238-9.
- 9 Canavero S, Bonicalzi V. Intravenous subhypnotic propofol in central pain: a double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Clin Neuropharmacol* 2004;27:182-6.
- 10 Cardenas DD, Warms CA, Turner JA, Marshall H, Brooke MM, Loeser JD. Efficacy of amitriptyline for relief of pain in spinal cord injury: results of a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:365-73.
- 11 Chiou-Tan FY, Tuel SM, Johnson JC, Priebe MM, Hirsh DD, Strayer JR. Effect of mexiletine on spinal cord injury dysesthetic pain. *Am J Phys Med Rehab* 1996;75:84-7.
- 12 Davidoff G, Guarrancini M, Roth E, Sliwa J, Yarkony G. Trazodone hydrochloride in the treatment of dysesthetic pain in traumatic myelopathy : a randomized double blind placebo controlled study. *Pain* 1987, 29:151-161.
- 13 Drewes AM, Adreasen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: a double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994;32:565-9.
- 14 Dworkin RH, Backonja M, Rowbotham MC, et al. (2003) Advances in neuropathic pain: diagnosis, mechanisms, and treatment recommendations. *Arch Neurol* 60:1524-34.
- 15 Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurgery* 1995;37:1080-7
- 16 Erzurumlu A, Dursun H, Gunduz S. The management of chronic pain in spinal cord injured patients. The comparison of effectiveness of amitriptyline

and carbamazepine combination and electroacupuncture application. *Journal of Rheumatology and Medical Rehabilitation* 1996;7:176-180.

17 Fenollosa P, Pallares J, Cervera J, Pelegrin F, Inigo V, Giner M et al. Chronic pain in the spinal cord injured: statistical approach and pharmacological treatment. *Paraplegia* 1993;31:722-9.

18 Finnerup NB, Biering-Sorensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD et al.. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Anesthesiology* 2005;102 :1023-30.

19 Finnerup NB, Gottrup H, Jensen TS. Anticonvulsants in central pain. *Expert Opin Pharmacother* 2002;3 :1411-20.

20 Finnerup NB, Jensen TS. Spinal cord injury pain--mechanisms and treatment. *Eur J Neurol* 2004;11:73-82.

21 Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, et al. Algorithm for neuropathic pain treatment: an evidence based proposal. *Pain* 2005;118:289-305.

22 Finnerup NB, Sindrup SH, Bach FW, Johannesen IL, Jensen TS. Lamotrigine in spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. *Pain* 2002;96:375-83.

23 Heilporn A Two therapeutic experiments on stubborn pain in spinal cord lesions : coupling melitracen-flupenthixol and the transcutaneous nerve stimulation. *Paraplegia* 1977;15:368-372.

24 Kupers RC, Konings H, Adriaansen H, Gybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991;47:5-12.

- 25 Kvarnstrom A, Karlsten R, Quiding H, Gordh T. The analgesic effect of intravenous ketamine and lidocaine on pain after spinal cord injury. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004;48:498-506.
- 26 Levendoglu F, Ogun CO, Ozerbil O, et al. () Gabapentin is a first line drug for the treatment of neuropathic pain in spinal cord injury. *Spine* 2004;29:743-751.
- 27 Maurer M, Henn V, Dittrich A, Hofmann A. Delta-9-tetrahydrocannabinol shows antispastic and analgesic effects in a single case double-blind trial. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 1990;240:1-4.
- 28 Putzke JD, Richards JS, Kezar L, Hicken BL, Ness TJ. Long-term use of gabapentin for treatment of pain after traumatic spinal cord injury. *Clin J Pain* 2002;18:116-21.
- 29 Rintala DH, Holmes SA, Courtade D, Fiess RN, Tastard LV, Loubser PG. Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2007;88:1547-60.
- 30 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;348:1223-32.
- 31 Siddall PJ and Loeser JD Pain following spinal cord injury. *Spinal cord* 2001;39:63-73.
- 32 Siddall PJ, Cousins MJ, Otte A, Griesing T, Chambers R, Murphy TK. Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury : a placebo-controlled trial. *Neurology* 2006 ;67:1792-800.

33 Siddall PJ, Middleton JW. A proposed algorithm for the management of pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2006;44:67-77.

34 Tai Q, Kirshblum S, Chen B, Millis S, Johnston M, DeLisa JA. Gabapentin in the treatment of neuropathic pain after spinal cord injury: a prospective, randomized, double-blind, crossover trial. *J Spinal Cord Med* 2002;25:100-5.

35 To TP, Lim TC, Hill ST, Frauman AG, Cooper N, Kirsa SW, Brown DJ. Gabapentin for neuropathic pain following spinal cord injury. *Spinal Cord* 2002;40:282-5.

36 Vranken JH, Dijkgraaf MG, 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.