



Disponible en ligne
5 juin 2008

Disponible en ligne sur

ScienceDirect
 www.sciencedirect.com

Premières expériences d'une consultation antidouleur dans un service de médecine physique et de réadaptation à propos du syndrome d'Ehlers-Danlos

Pain clinic: Early experience with Ehlers-Danlos patients in a physical rehabilitation center

G. Mazaltarine^{1*}, C. Hamonet²

¹ Service de médecine physique et de réadaptation, CHU Henri-Mondor, 58, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil, France

² Service de médecine physique, 1, place du Parvis-Notre-Dame, 74004 Paris, France

Summary

Hyperlaxity and frail skin are two well-known symptoms of Ehlers-Danlos syndrome. Pain is nevertheless a common complaint, generally associated with other symptoms such as fatigue, proprioceptive disorders and gastrointestinal and urinary tract problems. Analgesics commonly used in pain centers are generally ineffective and have poorly accepted adverse effects on these less resistant patients because of their connective tissue disease. TENS and anti-inflammatory applications have little effect. A recent innovation is the use of elastic contention clothing developed in the context of burn victim care. In a recent multicentric study initiated by Thuasne, they have proven their efficacy in 94% of patients in association with standardized flexible orthoses (lumbar belt, knee pad). Pressure sore mattresses and rigid orthoses for hands and feet have also proven efficacy.

© 2008 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Keywords: Ehlers-Danlos syndrome, Pain clinic, Orthosis, Lumbar belt

Introduction

Notre expérience du syndrome d'Ehlers-Danlos s'inscrit dans la mise en œuvre d'une prise en charge concertée

* Auteur correspondant.
e-mail : gillesmaza@wanadoo.fr (G. Mazaltarine).

Résumé

Le syndrome d'Ehlers-Danlos est peu évocateur pour la plupart des médecins qui en connaissent surtout l'hyperlaxité et la fragilité cutanée. Plus méconnues sont les douleurs qui représentent un motif majeur de consultation de ces patients. Elles sont associées à de nombreux autres symptômes handicapants, dont la fatigue, les troubles proprioceptifs, les troubles digestifs et urinaires. Les médications antalgiques habituellement utilisées dans les centres antidouleurs sont assez peu efficaces et ont des effets secondaires néfastes chez ces patients fragilisés par une maladie diffuse du tissu conjonctif. Le TENS et les gels anti-inflammatoires se révèlent plus efficaces dans cette population de personnes. L'innovation est l'usage de contentions élastiques sous la forme de vêtements de contention (issus de la technique appliquée dans la cicatrisation des brûlés qui ont montré leur efficacité dans 94 % des cas lors d'une étude multicentrique initiée par la Société Thuasne) et d'orthèses souples standardisées (ceintures lombaires, genouillères). Les coussins et matelas antiescarres, les orthèses rigides de mains et de pieds ont aussi leur efficacité.

© 2008 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Syndrome d'Ehlers-Danlos, Consultation antidouleur, Orthèse, Ceinture lombaire

entre médecins-rééducateurs, généticiens, chirurgien-dentiste, gastroentérologue et associations de patients. Cela a abouti à la création, en 2006, d'un Centre national de référence sur les formes cutanéarticulaires du syndrome dirigé par le Professeur Dominique Germain et localisé à l'hôpital Georges-Pompidou, puis, récemment, à l'hôpital Raymond-Poincaré à Garches. Notre expérience clinique



Figure 1. Syndrome d'Ehlers-Danlos : hypermobilité.



Figure 2. Syndrome d'Ehlers-Danlos : cicatrices pigmentées de mauvaise qualité.

s'appuie sur 270 patients principalement suivis depuis dix ans.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos [1-3] est peu évocateur pour la plupart des médecins qui en connaissent surtout l'hyperlaxité (Fig. 1) et se réfèrent aux acrobates et contorsionnistes. Ce symptôme, s'il est bien responsable de nombreuses gênes et limitations fonctionnelles (subluxations douloureuses ou sensations de déboîtement) est pourtant bien loin d'être la seule source de situations de handicaps pour ces patients. En effet, les douleurs représentent un motif majeur de consultation. La diversité des plaintes est considérable dans ce syndrome dont l'origine est une particularité histologique du tissu élastique.

On comprend alors mieux la multiplicité des manifestations douloureuses que ces patients rencontrent (Fig. 2) : des pseudoentorses à répétition aux problèmes rachidiens, de cou et de dos, en passant par des manifestations neuropathiques avec allodynie vraisemblablement liées à des phénomènes d'étirement, les acouphènes et hyperacousies ou bien encore des perforations tympaniques, des luxations des articulations temporomandibulaires, des douleurs abdominales liées à des distensions digestives avec souvent des constipations opiniâtres, des brûlures liées à un reflux gastro-œsophagien, des dysphagies, des difficultés urinaires, des difficultés respiratoires d'origine muqueuse avec des oppressions thoraciques, des toux pénibles par irritation bronchique ou des voies aériennes supérieures, etc. Toute

cette symptomatologie d'inconfort et de mal-être s'inscrit sur un fond de fatigue permanente avec des renforcements souvent imprévisibles et intenses.

Pour un médecin algologue, c'est une chance de pouvoir travailler dans un service de médecine physique et réadaptation. En effet, face aux douleurs persistantes qualifiées de chroniques, il faut pouvoir proposer autre chose que des médicaments et un suivi psychologique approprié de la souffrance humaine qui accompagne le cortège des douleurs, même si cette approche reste très importante. Pour cela, il faut être capable d'appréhender, outre les dimensions sensoridiscriminatives et affectives/émotionnelles, la part des comportements appris, des troubles posturaux ou morphostatiques et du déconditionnement à l'effort. Il faut aussi bénéficier, autour de la consultation d'algologie, des compétences des rééducateurs kinésithérapeutes, ergothérapeutes, orthoprothésistes et d'un plateau technique de médecine physique et de réadaptation adéquat. Cela permet d'offrir des possibilités thérapeutiques élargies en terme de programmes de rééducations spécifiques ou de restauration fonctionnelle, d'orthèses et d'aides techniques. Être complet dans la prise en charge, c'est aussi pouvoir prendre en compte les éléments socioprofessionnels pour tenter de faire sortir ces patients d'une dynamique négative de désengagement social et de régression personnelle et leur permettre, par la participation sociale, une meilleure qualité de vie.



Figure 3. Syndrome d'Ehlers-Danlos : étirabilité cutanée excessive.

L'évolution des douleurs est excessivement variable dans ce syndrome qui apparaît davantage comme un état de fragilité plus ou moins compensé plutôt que comme une maladie évolutive. La survenue d'une arthrose secondaire n'a jamais été observée dans la cohorte des 270 patients suivis au CHU Henri-Mondor, puis à l'Hôtel-Dieu : ce qui se conçoit bien, puisque les contraintes articulaires sont faibles du fait de l'étirabilité (Fig. 3) et du peu de résistance des ligaments et du système musculoligamentaire périarticulaire. Parmi les facteurs d'aggravation, avec parfois des véritables crises très handicapantes, figurent les traumatismes physiques et peut-être psychiques, le froid et l'humidité, les difficultés respiratoires. Parmi les facteurs favorables, on trouve le climat chaud, le fait d'être dans l'eau qui soulage de façon durable : ce qui incite à la prescription de cures de balnéothérapie ou de thalassothérapie selon les tendances actuelles, d'autant plus que les massages, sous leurs diverses formes, sont ressentis comme très bénéfiques. L'effort programmé sur cycle ergométrique ou lié à une activité sportive a donné, chez les quelques patients qui l'ont tenté, une amélioration conséquente des phénomènes douloureux.

Une proposition d'approche thérapeutique nouvelle

En pratique, comme toujours, le mieux est de partir des mécanismes élémentaires, c'est-à-dire, en premier lieu, de

faire la part du neuropathique et des phénomènes mécaniques ou d'excès de nociception. Bien sûr, ici les phénomènes sont souvent intriqués mais il faut essayer de rester méthodique. Si l'interrogatoire est essentiel, l'examen clinique reste fondamental et il se doit d'être rigoureux, car il réserve souvent des surprises. Dans un second temps, se pose la question de ce qui est peut être proposé en terme d'options médicamenteuses ou non, d'aides techniques ou d'orthèses.

Du côté des médicaments [4-6]

Les facteurs limitants sont les mêmes que dans d'autres pathologies mais avec la nécessité de prendre en compte une plus grande susceptibilité digestive, en terme de constipation, et urinaire, en terme de rétention. Les nausées induites sont aussi un souci pour des patients chez qui les reflux gastro-œsophagiens sont fréquents. Par ailleurs, dès lors que l'on a recours à des antalgiques de paliers II ou III ou bien à des psychotropes de type antiépileptiques ou antidépresseurs, les problèmes de somnolence sont, ici comme ailleurs, à prendre en considération, sachant que l'objectif est celui d'un gain de confort. La logique de la prescription doit être expliquée ainsi que les effets latéraux possibles du traitement. Le médicament doit être un allié pour le patient. Il doit se sentir en confiance avec lui et en accepter les inconvénients éventuels sans en hypothéquer le bénéfice. Beaucoup de produits ont effet anticholinergique et au-delà d'une prévention de la constipation qui doit être systématique, il est parfois utile de prescrire une petite dose d'alphabloquant. L'interrogatoire initial aura recherché des difficultés urinaires qui conduiraient à faire réaliser des explorations urodynamiques spécifiques. Dans les douleurs par excès de nociception, les paliers de l'OMS restent la référence [7-9].

Dans le palier I, le néfopam peut être très utile, en traitement de crises douloureuses, soit en intraveineuse, soit, mieux, en faisant boire les ampoules injectables. Il faut surveiller les effets anticholinergiques.

Dans le palier II, on préférera le tramadol qui a l'avantage théorique de donner plutôt moins de constipation que la codéine, d'avoir une activité antalgique intrinsèque un peu meilleure que le dextropropoxyphène et d'être parfois efficace sur la composante neuropathique, lorsqu'elle existe, grâce à son action monoaminergique. Le facteur limitant est parfois la somnolence mais, surtout, les nausées et vomissements. Habituellement, les formes à libération prolongée sont mieux tolérées que les formes à effet immédiat.

Dans le palier III, il est utile de savoir manipuler l'oxycodone dans ses deux formes, immédiate et à libération prolongée,

car, si ses effets secondaires sont les mêmes que ceux de la morphine, cette molécule peut avoir un intérêt sur la dimension neuropathique. Le fentanyl dans sa présentation transdermique est potentiellement intéressant, car, dans notre expérience, moins pourvoyeur de troubles digestifs et de somnolence. En revanche, il est essentiel de se souvenir qu'il s'agit d'un médicament de relais et qu'une titration initiale doit être réalisée avec un autre opioïde de palier III pour en déterminer la dose utile. La forme transjugale peut être intéressante en interdose du fait de sa rapidité d'action, mais elle n'est pas adaptée pour réaliser une titration et son AMM est restreinte aux douleurs en cancérologie.

Intermédiaire entre les paliers II et III, la buprénorphine est parfois un recours intéressant, mais son statut d'agoniste partiel μ , antagoniste k , interdit toute association avec un autre opioïde. Elle est également souvent à l'origine de nausées importantes dont il faut prévenir le patient.

Dans les manifestations neuropathiques, les options sont les mêmes que dans d'autres pathologies avec les deux grandes familles que constituent les antidépresseurs tricycliques et les antiépileptiques. Dans notre expérience, les tricycliques sont à proposer avec une certaine prudence, du fait de leur action anticholinergique et des problèmes de prise de poids. Si on les prescrit, il faut faire une titration, en se souvenant que si un soulagement peut parfois être obtenu à des doses inférieures aux posologies antidépressives, ce n'est pas toujours le cas et il est parfois indispensable de monter jusqu'à 150 mg/j. Bien sûr, on aura pris soin d'expliquer au patient que l'action antalgique est totalement différente (monoaminergique sur les contrôles inhibiteurs descendants) de l'action thymoanaleptique. Classiquement, les tricycliques sont plutôt donnés dans les douleurs à fond continu mais il n'y a pas de preuve d'une absence d'effet sur les paroxysmes. Parmi les autres antidépresseurs, la venlafaxine qui est un IRSNA peut être une alternative intéressante aux tricycliques.

Dans le champ des antiépileptiques, la prégabaline ou la gabapentine sont les médicaments de première intention du fait de leur facilité d'utilisation et de l'absence de problème d'interactions médicamenteuses. Il faut titrer la gabapentine entre 1200 et 3600 mg/j. Pour la prégabaline, la fourchette de dose se situe entre 150 et 600 mg/j. Il faut être prudent à l'introduction du traitement et plutôt débiter à 25 mg deux fois par jour pour arriver progressivement à 75 mg matin et soir ce qui est, en principe, le plancher de la dose efficace. Les effets secondaires sont les mêmes que ceux de la gabapentine avec, ici, une information particulière à faire sur le risque de prise de poids. En revanche, l'avantage par rapport à la gabapentine est que le médicament se prescrit en deux

prises quotidiennes contre trois pour la gabapentine et qu'il semble avoir un effet intéressant sur le muscle. En cas d'échec ou d'intolérance, en deuxième ligne, c'est la lamotrigine qui est maintenant plutôt proposée avec la nécessité d'être très vigilant sur la survenue d'une allergie cutanée. En effet, le risque de syndrome de Lyell est le facteur limitant principal, imposant une croissance de dose très progressive. On atteint la dose efficace en un mois, ce qui est long. Il peut être très efficace entre 200 et 300 mg/j. Le clonazépam reste possible en troisième intention mais en gardant à l'esprit que c'est une benzodiazépine. L'oxcarbazépine n'est plus proposé dans l'état actuel des études sur les douleurs neuropathiques en dehors des névralgies du trijumeau. Pour le patient, la recherche du ou des médicaments qui conviennent, puisqu'il faut parfois recourir à des associations, est souvent longue et décourageante. Il est donc impératif de lui faire comprendre la nécessité d'être systématique avec, comme conséquence, un effet catalogue inévitable. Certains se ressentent en position de « cobaye », ce qui impose de leur exposer très clairement la rationalité de chaque proposition.

En complément de ces options, les infiltrations locales de corticoïdes mélangés à des antalgiques locaux (lidocaïne à 0,5 % ou 1 %) peuvent aider avec deux injections successives à dix jours d'intervalle mais leur efficacité semble moindre dans ce syndrome qu'ailleurs, peut-être parce que la diffusion du produit dans les tissus injectés est trop rapide. Il en est de même dans les anesthésies dentaires ; cette particularité a, d'ailleurs, une valeur d'orientation dans un syndrome si complexe et souvent diagnostiqué tardivement. Toutefois, la lidocaïne 2 % sur des points gâchettes peut permettre de passer un cap.

Une autre possibilité, mais qui reste réservée aux structures hospitalières adaptées, est la kétamine qui est ici proposée pour son action anti-NMDA et non pas comme anesthésique, à des doses très petites en intraveineux, idéalement en continu, avec, là encore, l'idée de permettre de passer un cap, ce médicament pouvant avoir une action antalgique très rapide sur les douleurs neuropathiques. Le facteur limitant est la survenue d'effets psychodysléptiques.

Enfin, il n'est pas inutile d'évoquer la lévocarnitine qui permet parfois, par voie orale, entre 3 et 6 g/j d'avoir un bénéfice significatif sur la fatigabilité et les crampes même si ce produit n'a pas l'AMM dans cette indication.

Les traitements non médicamenteux

Ils ont ici une place essentielle [2,3].

La stimulation électrique transcutanée (TENS)

La TENS donne très souvent d'excellents résultats chez ces patients, cela est probablement dus à la consistance du tissu cutané et sous-cutané qui permet une meilleure pénétration et une meilleure diffusion du champ électrique produit. Comme pour les médicaments, il faut en expliquer le mode d'action et, surtout, la manière de l'utiliser (100 c/s est la fréquence privilégiée). Le mieux est de le tester en consultation pour déterminer avec le patient les sites d'implantation des électrodes, les modalités et les temps de stimulation, qui peuvent être illimités. La tolérance cutanée des électrodes pose parfois problème chez ces personnes à la peau très « susceptible ».

Les orthèses de la main sont très utiles qu'elles soient de repos ou de fonction

Elles concernent les mains sous la forme d'orthèses de repos, réalisées sur mesure par les ergothérapeutes ou les orthésistes. Elles sont utilisées la nuit, comme chez les personnes avec une polyarthrite rhumatoïde et, dans la journée, pendant quelques minutes après une activité sollicitant la main et les doigts (écrire, manipuler, utiliser l'ordinateur) génératrice de douleurs habituellement retardées par rapport à l'activité mais durables. Les orthèses stabilisatrices de fonction semi rigides stabilisant le pouce et/ou le poignet en prêt-à-porter (orthèse « ligaflex » de Thuasne) ou confectionnées sur mesures par les ergothérapeutes ou les orthésistes ont leur utilité pour réduire les contraintes et, donc, les douleurs. Elles sont choisies selon le type de gêne fonctionnelle, selon les situations d'activités de la personne, mais aussi la tolérance cutanée et l'acceptabilité.

L'application des contentions élastiques sous la forme de gantelets (s'arrêtant de préférence au milieu de la première phalange) ou de mitaines utilisant les tissus proposés pour la cicatrisation des brûlés (« cicatrex » nature) rendent de grands services pour diminuer les douleurs et augmenter l'agilité des doigts comme cela a été démontré dans une étude récente menée par la société Thuasne [3].

Dans les douleurs des articulations temporomandibulaires

Dans les douleurs des articulations temporomandibulaires avec subluxations ou luxations et limitation d'ouverture de bouche, le port d'une gouttière de suroclusion nocturne peut être très aidant mais doit être validé par un odontologiste.

Les ceintures lombaires ou plutôt lombopelviennes

Les ceintures lombaires ou plutôt lombopelviennes prêtes à porter ont une place importante pour contrôler la proprioception du dos mais aussi pour diminuer les contraintes et les douleurs (celles-ci par effet TENS de stimulation cutanée des zones douloureuses). La plus efficace est la ceinture Lombaskin testée spécialement par la société Thuasne dans cette indication, elle peut se porter à même la peau, la ceinture « Lombacross activity » et la ceinture « Lombax-dorso » pour les douleurs à la fois dorsales et lombopelviennes ; cette dernière aussi a été testée par Thuasne dans le Syndrome d'Ehlers-Danlos. Toutes ces ceintures de contention doivent être à la bonne taille pour être tolérées et réglées au niveau du baleinage interne pour l'adapter précisément. Bien entendu, ces ceintures n'entraînent aucun risque d'atrophie musculaire, contrairement à un préjugé faux trop répandu et sans fondement. Au contraire, l'activité musculaire est renforcée, ne serait-ce que par l'effet antalgique.

D'autres orthèses de contentions souples

D'autres orthèses de contentions souples (genoux, chevilles) des collants et bas de contentions peuvent améliorer considérablement les difficultés à la marche et de l'équilibre, ainsi que les sensations douloureuses.

Le port d'orthèses plantaires

Le port d'orthèses plantaires avec appui rétrocapital médian et voûte de confort pour diminuer les contraintes et augmenter la qualité mécanique de l'appui tout en augmentant les sensations dans un but proprioceptif. Elles contribuent à diminuer les douleurs des genoux, des hanches et du dos, comme nous l'avons régulièrement observé chez nos patients. Des chaussures orthopédiques sont parfois nécessaires. Les orthèses rigides nocturnes ont un effet antalgique chez les enfants.

Des vêtements de contention

Des vêtements de contention sur mesure, issus de la technique appliquée aux personnes brûlées (« cicatrex nature »), sous la forme de gilets, d'orthèses d'épaules antiluxations, de pantalons, d'orthèses de cheville, de coude, de poignet, ont été utilisés dans le cadre d'une recherche multicentrique de trois années avec la société Thuasne (Fig. 4). Ils ont montré leur efficacité, parfois spectaculaire, sur les douleurs (ils ont un intérêt antalgique indiscutable dans l'allodynie, si fré-

<p><u>Les bénéfices obtenus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Sur les luxations et subluxations : 96% -Sur les entorses : 94% -Sur les douleurs : 96% -Sur les désordres proprioceptifs : 99 % constatent une amélioration de leurs symptômes; 53 % n'ont plus aucun symptôme de ce type. <p><u>Les effets indésirables</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -Altérations cutanées, 41% se plaignent d'une souffrance cutanée lors du port des vêtements notamment au niveau des coutures et des fermetures éclair. -Réactions allergiques : aucune n'est mentionnée. -Inconfort thermique : 35% mentionnent un inconfort thermique. Il faut rappeler que la frilosité est une plainte fréquente. <p><u>Ergonomie et esthétique du vêtement de contention</u></p> <ul style="list-style-type: none"> -La difficulté de la mise en place 53%, se plaignent de difficultés de mise en place. Il s'agit surtout de l'enfilage, en relation avec des laxités et des luxations des doigts qui rendent la manœuvre difficile. -L'esthétique : 37% se plaignent de l'esthétique.
--

Figure 4. Apports des contentions élastiques du tronc et des membres chez les personnes atteintes d'un syndrome d'Ehlers-Danlos sur 49 personnes, étude multicentrique réalisée par la société Thuasne.

quente dans cette pathologie), le sens de position et les subluxations, limitée, cependant, par les difficultés de tolérance cutanée surtout pour les gilets, ce qui peut être techniquement amélioré.

La prescription de coussins et de matelas antiescarres

La prescription de coussins et de matelas antiescarres, en réduisant la pression d'écrasement par unité de surface, contribue à lutter contre les douleurs en position assise ou couchée.

Les autres facteurs

Les agents physiques : froid, chaud et les gels anti-inflammatoires sous forme de pansements surtout sont souvent très efficaces, là encore, du fait, probablement, des caractéristiques mécaniques de la peau permettant une meilleure pénétration du produit.

Dans toutes les situations de douleurs rencontrées ici, les éléments psychodynamiques ont une place très importante, que ce soit dans le registre anxieux et/ou dépressif. Le recours à un avis ou un suivi spécialisé peut être nécessaire en sachant que les douleurs ne sont pas seules responsables des limitations fonctionnelles et situations de handicap.

La dimension comportementale ne doit pas être négligée. En effet, la douleur et la gêne fonctionnelle induisent des comportements appris qui conduisent le patient à des schémas posturaux inadaptés et à une dynamique de retrait par rapport à certaines activités qui sont préjudiciables à son insertion sociale et professionnelle mais qui, également, deviennent des facteurs d'entretien ou de renforcement de sa douleur. Des prises en charge spécifiques de ces éléments cognitivocomportementaux existent et peuvent se révéler très efficaces.

Conclusion

Les douleurs constituent l'un des symptômes majeurs, cause des situations de handicap chez les personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos. Les antalgiques médicamenteux sont souvent peu efficaces et leurs effets secondaires chez ces patients fatigués, constipés et dysuriques annulent dans bien des cas les effets antalgiques. La technique du TENS s'avère particulièrement utile. Les gels locaux aussi sont utiles. Mais l'apport le plus important est celui des orthèses, plantaires. C'est la complémentarité des différentes approches qui permettra au mieux d'aider le patient. Il faut donc une excellente cohérence entre les différents professionnels, le médecin de la douleur, s'il reste seul dans son coin, a peu de

chance d'être très efficace. Mais c'est là une donnée de base de la prise en charge de la douleur chronique et de la médecine physique et réadaptation.

Références

1. Boucand MH, Gaveau MN, Le Merrer M, Planchu H. Les syndromes d'Ehlers-Danlos, aspects cliniques, génétiques et moléculaires. *Ann Dermatol Venerol* 1995;122:187-204.
2. Hamonet CI, Boucand H, Dassouli A, Kponton-Akpabie A, Boulay C, Boulanger A, et al. Apports de la médecine physique et de réadaptation chez les personnes avec un syndrome d'Ehlers-Danlos, *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*, 26-478-A-10, 2003, 11p.
3. Hamonet CI. Le syndrome d'Ehlers-Danlos (SED) : une entité clinique et génétique insolite, orpheline, handicapante et mal connue dont la rareté doit être remise en question. Apport de la Médecine Physique et de réadaptation. *J Readapt Med* 2007;2-3(27):64-70.
4. Bourreau F. *Pratique du traitement de la douleur*. Paris: Doin; 1988.
5. Brasseur L, Chauvin M, Guilbaud G. *Douleurs*. Paris: Maloine; 1997.
6. Graven S. Opioids in chronic non malignant pain: a criteria-based review of the litterature. *Proceedings of the 9th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*, vol. 16. Seattle: IASP Press 2000: p. 965-72.
7. Mershey H, Bogduk N. *Classification of Chronic Pain: Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms*, 2nd Ed., Seattle: IASP Press; 1994.
8. Patt R. Using controlled released oxycodone for the management of chronic cancer and non-cancer pain. *Bull Am Pain Soc (Glenview Il)* 1996, 113-32: 2829-38.
9. Portnoy RK. Opioid therapy for chronic non malignant pain. *Pain Research Manag IASP* 1996;1:17-28.