

DOSSIER DU MOIS

Traitement des douleurs musculosquelettiques rebelles par la toxine Botulique. Une revue à partir des Evidence-Based

*Dr Michel Morel Fatio – Dr Hicham Chenani -Centre d'Etude et de Traitement de la Douleur
– Centre de Médecine Physique Réadaptation de Coubert – UGECAMidf - 77170 - Coubert –
France*

Revue

La Toxine Botulique est une neurotoxine produite par un bacille Gram négatif anaérobie. Sa première utilisation clinique a été rapportée en 1980 dans le traitement du strabisme de l'enfant. En 1998 pour les dystonies focales et troubles oculomoteurs. Puis dans le traitement de la Dy synergie vésico-sphinctérienne et l'hyperactivité détrusorienne neurogène, et le traitement fonctionnel des troubles neuro-orthopédiques liés à la spasticité.

Si elle est largement entrée dans le champ de la réadaptation neurologique, elle ne l'est pas encore pour les pathologies douloureuses ostéo-articulaires douloureuses rhumatologiques pour lesquelles elle ne dispose pas d'A.M.M. Sur la base de données émergente qui suggèrent dans cette indication, une action antalgique de la toxine botulinique à la fois par action anti-nociceptif direct et par effet indirecte sur la composante musculaire. Cette technique est jugée prometteuse.

Quelle est la place des toxines botuliniques dans le traitement des douleurs réfractaires de l'appareil locomoteur ?

Quel est le mode action de la Toxine Botulique sur les douleurs ?

La Toxine Botulique exerce son action à deux niveaux :

- ✓ D'une part au niveau de la jonction neuro musculaire en inhibant la transmission synaptique et la libération d'acétylcholine, elle provoque une paralysie flasque et une dénervation, ce qui affaiblit la contraction musculaire. L'intensité de la paralysie musculaire est dose dépendante et réversible. La récupération survient lorsque de nouvelles terminaisons axonales réinervent le muscle.

- ✓ D'autre part, de nombreuses observations cliniques suggèrent un effet anti-nociceptif propre de la toxine botulique de type A (TBX-A) par inhibition de l'inflammation neurogène. Cette action agissant indépendamment de son action sur le tonus musculaire. D.Ranoux et al. ont montré que la TBX-A peut induire un effet analgésique direct sur les douleurs neuropathiques chroniques, en bloquant la libération des neuropeptides vaso-actifs, et de l'expression du récepteur à la capsaïcine TRPV1).

Qu'elle efficacité de la Toxine Botulique sur les douleurs musculosquelettiques ? Les Evidences Base Medicine.

L'American Chronic Pain Association dans son édition 2016 « *Resource Guide To Chronic Pain Treatment. An Integrated Guide to Physical, Behavioral and Pharmacologic Therapy* » consacre une analyse aux effets thérapeutiques de la Toxine Botulique.

En confirmant d'une part que les toxines botuliques : le Botox®, le Dysport®, le Xeomin® et le Myobloc® sont efficaces pour réduire la composante douloureuse liée à l'hypertonie des muscles présents dans la douleur chronique. Ils élargissent leur champ d'action thérapeutique potentiel aux douleurs réfractaires. Pour cela ils s'appuient sur les publications de Jabbari B, Machado D. en 2011 « Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review ».

Jabbari B, et Machado D. ont analysé les études publiées sur PubMed et OvidSP de Janvier 1966 à fin janvier 2011. Ils les ont classés selon « *les quatre niveaux de preuve* » définis dans la classification de l'American Academy of Neurology. Il s'agit de, données probantes tirées d'enquêtes prospectives, randomisées, en double aveugle et contrôlées vs placebo, de haute qualité (classe I et classe II et de la méthode de recommandations fondées sur des données probantes. Ils analysent de façon critique les différentes variables susceptibles d'influencer les résultats : puissance de la toxine, précision des sites d'injection, typologie des patients selon le caractère réfractaire de leur douleur.

Classification des recommandations :

A = Etabli comme efficace, inefficace ou nuisible (ou établi comme utile / prédictif ou non utile / prédictif) pour la condition donnée dans la population spécifiée. (La note de niveau A exige au moins deux études de classe I cohérentes.)

B = Probablement efficace, inefficace ou nuisible (ou probablement utile / prédictive ou non utile / prédictive) pour la condition donnée dans la population spécifiée. (La note de niveau B exige au moins une étude de Classe I ou deux études de Classe II cohérentes.)

C = Peut-être efficace, inefficace ou nuisible (ou éventuellement utile / prédictive ou non utile / prédictive) pour la condition donnée dans la population spécifiée. (La note de niveau C exige au moins une étude de classe II ou deux études de classe III cohérentes.)

U = Données insuffisantes ou contradictoires; Compte tenu des connaissances actuelles, le traitement (test, prédicteur) n'est pas prouvé.

Toxine Botulique et douleurs Musculo squelettiques

Recommandations de Niveau A

- **Les Dystonies douloureuses Cervicales « Torticolis chronique ».**
- **Les épicondylites latérales chroniques « syndrome douloureux latéral du coude ».**

Les Dystonies douloureuses Cervicales «Torticolis chronique».

Auteurs : Greene P et al., Truong D et al. Lew MF et al. Brans JW et al.

Analyse des Résultats :

- 8 études de classe I
- **Technique :** La répétition des injections de TB A tous les 3 mois (jusqu'à 6 ou plus) prolonge l'effet positif, au prix d'effets secondaires légers (douleur locale, faiblesse subtile, dysphagie).
- **Résultats :**
 - Réduction significative de la douleur cervicale ($p < 0,05$).
 - Efficacité équivalente de la TB A et de la TB B,

L'épicondylite latérale chronique « Syndrome douloureux latéral du coude ».

Analyse des Résultats :

- 3 études de classe I

1- Etude prospective, double aveugle, 60 patients avec une épicondylite latérale chronique.

Auteurs : Wong et al.

- **Technique :** Injection TBA (60 Unités). Au centre de la zone sensible (Tissu sous-cutané et le muscle sous-jacent) à 1 cm sous l'épicondyle.
- **Résultats :** Amélioration significative du niveau de la douleur dans le groupe TB A, ($P < 0,001$ et $P = 0,006$).

2 - Etude à l'aveugle, 40 patients, épicondylite latérale chronique

Auteurs : Hayton et al.

- **Technique :** TBA A intramusculaire 5 cm en dessous de l'épicondyle latéral, au point maximum de sensibilité douloureuse.
- **Résultats :** Pas d'effet positif significatif à 3 mois de l'injection ni sur le niveau de douleur ni sur la qualité de vie.

3 - Etude TB A contre placebo, 130 patients dans 16 centres différents

Auteurs : Placzek R et al.

- **Technique** : La TB A est injectée à l'insertion douloureuse du long extenseur radial ou du court extenseur radial. Suivi à 15 jours, 45 jours, 3 mois, 6 mois et 9 mois.

- **Résultats** : Très nette amélioration jugée sur les niveaux de douleur et des évaluations globales contre placebo entre le 15^e jour et 9^e mois.

4 - Etude prospective en double aveugle 48 patients ont reçu de façon aléatoire de la TBA (60 unités) ou un placebo.

Auteurs : Espandar R et al.

- **Technique**: Injection au 1/3 moyen de l'avant-bras (le long du nerf interosseux postérieur).

- **Résultats** : Groupe de la TB A amélioration significative ($P < 0,01$) de la douleur de repos à l'EVA, et aux tests cliniques de résistance à la préhension résistée maximale.

Toxine Botulique et douleurs Musculo squelettiques Recommandations de Niveau B

La Toxine Botulique est probablement efficace, devrait être envisagée pour le traitement des pathologies suivantes :

- **Névralgie chronique post-traumatique avec allodynie**
- **Douleur chronique après arthroplastie du genou**
- **Douleurs chroniques Pelvienne**
- **Douleurs post-opératoires après libération des Adducteurs de hanche chez l'enfant atteints de paralysie cérébrale infantile.**

Névralgie post-traumatique avec allodynie

Motif fréquent de consultation pour des douleurs rebelles musculosquelettiques en rhumatologie et en MPR, les douleurs neuropathiques sont le témoin de lésions associées du système nerveux périphérique ou central. Le contexte clinique peut être traumatique, (ex : Syndrome douloureux traumatisme du plexus brachial...) ou canalaire (Névralgie cervico brachiale chronique, Lombosciatique chronique...) ou infectieuse. Ces douleurs tenaces, résistantes aux traitements se caractérisent par leur caractère invalidant, fréquemment aggravée par une hypersensibilité cutanée ou une allodynie.

Etude 1 : Auteurs Xiao et al

Type d'étude : Classe I

Population : 60 patients ayant une névralgie post-herpétique, divisés en 3 groupes de 20.

Technique : Chacun des 3 groupes de 20 reçoit un produit différent : La TB A, la lidocaïne et le placebo. EVA à 1 jour, 7 jours et 90 jours.

Résultats :

- Groupe Toxine amélioration significative de la douleur et du sommeil supérieurs aux groupes lidocaïne et placebo ($P < 0,05$).
- Groupe Toxine groupe réduction significative de consommation d'opioïdes (22% contre 52% et 66%).

Etude 2 : Auteurs Ranoux et al.

Type d'étude : Classe I **double aveugle**, contrôlée par placebo

Population : 29 patients souffrant de douleur neuropathique réfractaire,
25 avec névralgie post-traumatique (PTN) / allodynie
4 névralgies post-herpétiques.

Technique : TB A (20 à 190 unités) et le placebo. Dont une injection une fois par voie intradermique dans la région douloureuse après les évaluations initiales.

Résultats : Comparé au groupe placebo ($p < 0,05$), la TB A a permis d'améliorer les marqueurs de qualité de vie (activité générale, humeur) et de réduire :

- L'intensité de la douleur.
- Les symptômes neuropathiques.
- La sensibilité allodymiques au pinceau.
- Les crises douloureuses paroxystiques.

Syndrome douloureux chronique du Piriforme

Le Syndrome du piriforme est un syndrome canalaire du muscle Piriforme dans sa traversée de l'articulation sacro-iliaque. Caractérisées par des douleurs profondes de la fesse déclenchées par des spasmes de ce muscle. Compte tenu de la proximité anatomique du sciatique, toute augmentation de volume de ce muscle (Inflammation, contractures, spasticité) peut créer une irritation douloureuse de ce nerf.

Analyse des Résultats :

Auteurs : Childers et al.

Type d'étude : Etude en double aveugle croisée

Population : 10 patients présentant une douleur liée à un Syndrome du piriforme.
Technique : TB A 100 unités intramusculaire (guidée sous EMG et fluoroscopie).
Résultats : La TB A soulage la douleur (EVA) de façon significative par rapport au groupe placebo (P <0,05).

Auteurs : Fishman et al.

Etude comparée :

Population : 72 patients présentant un syndrome du Piriforme
Technique : TB A 200 unités, versus Lidocaïne, versus un stéroïde contre placebo injectés dans le muscle piriforme.
Résultats : Score douleur : TB A amélioration significative de 50 % ou plus.
Effet antalgique supérieure au placebo (P = 0,001) et aux stéroïdes + lidocaïne (P <0,005).

Douleur chronique après arthroplastie du genou

Auteurs : Singh et al.

Technique : injection intra articulaire de 100 unités de TB A.

Population : 54 patients porteurs de PTG douloureuse chronique

Résultats : Réduction significative de la douleur (à 2 mois) pour 71 % des patients traités par TB vs 36% dans le groupe placebo (P = 0,025).
Amélioration significative du PGAC (Evaluation globale du changement) et du SF-36 en faveur du groupe toxine A (P = 0.003 et P = 0.049).

NB : Les auteurs suggèrent que les résultats seraient meilleurs si la technique était plus «affinée», notamment dans le choix des doses. Par ailleurs ils considèrent que des études de classe I sont nécessaires pour établir l'efficacité de ce traitement.

Toxine Botulique et Douleurs Musculosquelettiques Recommandations Niveau C

- Lombalgie chronique
- Ostéoarthrites chroniques
- Syndrome rotulien chronique
- Douleurs pelviennes chroniques
- Douleurs post-opératoires après libération des Adducteurs de hanche chez l'enfant atteints de paralysie cérébrale infantile

Lombalgie Chronique

Auteurs Foster et al.

Analyse des Résultats :

- **Population cible** : patients jeunes, militaires. 31 patients principalement atteints de « pathologies chroniques » de la colonne vertébrale (Ex : Sténose, discopathie) et lombalgie de plus de 6 mois (classe II).
- **Technique** : cinq injections au niveau des érecteurs du rachis de L1 à L5 avec la TB A, 40 unités par injection. Résultats comparés au placebo.
- **Résultats** :
 - A 3 semaines : Effet significativement supérieur au placebo.
 - A 2 mois 60 % ont une réduction de 50 % ou plus de l'intensité de la douleur associée à une reprise d'activités de la vie quotidienne.
 - A 14 mois en variant les doses de 250 à 400 unités par séance 52 % des patients ont montré une amélioration significative de toutes les échelles par rapport au placebo. (même technique et les mêmes échelles)
 - La répétition des injections a permis dans 91 % des cas de maintenir l'effet favorable.

Osteoarthritis douloureuse chronique du genou

Auteurs : Boon AJ et al.

Analyse des Résultats :

Population : 60 patients, randomisés en trois groupes :

Technique : Une injection intra-articulaire de TB A

- 1 - Groupe doses faible TB A (100 unités).
- 2 - Groupe doses élevées TB A (200 unités).
- 3 - Groupe corticostéroïdes

Résultats : Les trois groupes ont montrés une amélioration statistiquement significative aux scores de « WOMAC » (Arthritis Index scores) pour la douleur, la raideur et la fonction.

WOMAC : Index de l'arthrite utilisé dans l'évaluation de l'arthrose de la hanche et du genou. Il s'agit d'un auto-questionnaire composé de 24 items divisés en 3 sous-échelles: **1- Douleur** (5 items): pendant la marche, l'utilisation des escaliers, dans le lit, assis ou couché, et debout **2-Echelle Raideur**, après le premier réveil et plus tard dans la journée **3- Fonction physique** (17 items): utiliser des escaliers, monter de la position assise, debout, se pencher, marcher, monter / descendre d'une voiture, faire du shopping, mettre / enlever des chaussettes, se lever du lit, Bain, s'asseoir, entrer / sortir des toilettes, devoirs lourds, devoirs domestiques légers.

Syndrome douloureux chronique rotulien du genou avec déséquilibre latéral externe

Auteurs : Singer BJ et al

Analyse des Résultats :

Population : 24 patients souffrant de douleurs antérieures du genou.

Technique : Injections aléatoires de 500 unités de TB A et de solution saline (1 cc) [58] dans le muscle vaste latéral

Résultats : Réduction de l'incapacité liée à la douleur du genou. $P < 0,04$

Réduction de la douleur du genou liée à l'activité (en EVA) $p < 0,003$

Syndrome douloureux chronique rotulien du genou avec déséquilibre latéral externe

Auteurs : Abbott JA et al.

Analyse des Résultats :

Population : 60 femmes souffrant de douleurs pelviennes chroniques (> 2 ans) et de spasmes du plancher pelvien.

Étude en double aveugle, contrôlée par placebo

Technique : 80 unités TB A injecté dans les muscles du plancher pelvien.

Résultats : Soulagement significatif de la douleur non menstruelle par rapport au groupe placebo ($P = 0,009$).

Douleurs post-opératoires après libération des Adducteurs de hanche chez l'enfant atteints de paralysie cérébrale infantile.

Auteurs : Barwood et al

Protocole : Une étude randomisée en double aveugle.

Technique : Injection de TB A dans les adducteurs de cuisse avant chirurgie de libération de la hanche en prévention de la dislocation de la hanche.

Population : 16 enfants atteints de paralysie cérébrale

Résultats :

- Soulagement significatif de la douleur post-opératoire chez les 16 enfants qui ont reçu des injections de BoNT de type A dans des adducteurs de cuisse avant la chirurgie de libération de la hanche en prévention de la dislocation de la hanche.
- Réduction significative du besoin d'analgésie moyenne ($P < 0,05$) et de la durée moyenne d'hospitalisation ($P < 0,003$).

Toxine Botulique et douleurs Musculo squelettiques Recommandation - Niveau U

Le syndrome douloureux chronique Myofasciale

Ce syndrome est caractérisé par la présence de douleurs musculaires localisées et de points gâchettes, dont la palpation déclenche une douleur irradiante.

Auteurs : Göbel H et al., Singer BJ et al., Ferrante FM et al., Ojala T et al.

Techniques : 8 études utilisant de la Toxine Botulique – A, injectée sur les points gâchettes à des concentrations différentes ont été analysées. Les réponses évaluées à différents moments et avec des échelles différentes.

Résultats :

- 3 études de Classe I ont montrées un soulagement significatif de la douleur.
- 5 autres études n'ont pas montrées d'effet positif.

Remarque : La différence d'efficacité relevée entre les 3 études positives et les 5 inefficaces pourrait s'expliquer pour des raisons techniques : doses de TB A trop faibles par point d'injection (5 Unités), syndrome myofasciaux plus modérées... De futures études devraient se baser sur le protocole des 3 études qui ont eu un effet positif sur la douleur.

Conclusion

Cette revue a montré que les indications de traitement des douleurs liées à des troubles musculosquelettiques par la Toxine Botulique sont potentiellement nombreuses. Selon des données probantes issues d'une analyse de la littérature, l'administration de la toxine botulique dans des conditions précises peut soulager la douleur réfractaire.

Parmi celles-ci, deux indications de niveau A : les dystonies douloureuses cervicales «Torticolis chronique» et les épicondylites latérales chroniques «syndrome douloureux latéral du coude» sont considérées comme efficaces. Par contre dans les indications de niveau B, la Toxine a une efficacité probable, qui devra être confortée par d'autres études : névralgies chroniques, douleurs chroniques invalidantes après arthroplastie du genou, douleurs chroniques pelviennes, et douleurs post-opératoires après libération des Adducteurs de hanche

chez l'enfant atteints de paralysie cérébrale infantile. Ces études étaient assez hétérogènes en termes de critères d'inclusion, de nature de la toxine injectée, et de site d'injection.

Un point important dans cette démarche de validation de la toxine Botulique dans des indications rhumatologiques, tiens à l'évaluation des effets indésirables.

L'Agence européenne du médicament a analysé en 2006 les effets indésirables liés à la diffusion de la toxine à distance du site d'injection. Ces effets sont rares, communs à toutes les toxines, peuvent être graves : asthénie, faiblesse musculaire généralisée, diplopie, ptosis, dysphagie, dysphonie, dysarthrie, incontinence urinaire, et difficultés respiratoires. L'Assaps rappelle que l'efficacité et la sécurité des médicaments à base de toxine botulinique n'ont été évaluées et validées que dans les indications approuvées, ce qui excluent les indications discutées dans cet article.

BIBLIOGRAPHIE

Steven Feinberg, MD, MPH; Jennifer Christian, MD, MPH; Rachel Feinberg, DPT, PT; Donna Kalauokalani, MD, MPH; Mel Pohl, MD, FASM, Donald Manning, MD; Vladimir Bokarius, MD; & Sarah Rizvi, PhD Guide 2016 de l'American Chronic Pain Association: "An Integrated to Physical, Behavioral and Pharmacologic Therapy".

Ranoux D¹, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. Ann Neurol. 2008 Sep; 64 (3):274-83. doi:10.1002/ana.21427.

Bahman Jabbari MD, Duarte Machado MD « Treatment of refractory pain with botulinum toxins--an evidence-based review ».2011 DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01245.x> 1594-1606 first published online: 1 November 2011

Truong D, Brodsky M, Lew M, Global Dysport Cervical Dystonia Study Group. Long-term efficacy and safety of botulinum toxin type A (Dysport) in cervical dystonia. Parkinsonism Relat Disord 2010, 16:316623.

Poewe W, Schelosky L, Kleedorfer B, et al. Treatment of spasmodic torticollis with local injections of botulinum toxin. One year follow up in 37 patients. J Neurol 1992; 239:21-5.

Lew MF, Adornato BT, Duane DD, et al. Botulinum toxin type B: A double-blind, placebo-controlled safety and efficacy study in cervical dystonia. Neurology 1997;49:701-7.

Kessler KR, Skutta M, Benecke R Long-term treatment of cervical dystonia with botulinum toxin A: Efficacy, safety and antibody frequency. German Dystonia Study group. J Neurol 1999; 246:265-74.

Greene P, Kang U, Fahn S, et al. Double-blind, placebo controlled trial of botulinum toxin injections for the treatment of spasmodic torticollis. Neurology 1990; 40:1213-18.

Poewe W, Deuschl G, Nebe A, et al. What is the optimum dose of botulinum toxin A in the treatment of cervical dystonia? Result of double-blind, placebo controlled, and dose ranging study using Dysport. German dystonia study group. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1998; 64:13-17.

Brans JW, Linderboom R, Snoek JW, et al. Botulinum toxin versus trihexyphenidyl in cervical dystonia: A prospective, randomized, double-blind trial. *Neurology* 1996; 46:1066–72.

Hayton MJ, Santini AJ, Hughes PJ, et al. Botulinum toxin injection in the treatment of tennis elbow. A double-blind, randomized, controlled, pilot study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87:503–7.

Placzek R, Drescher W, Deuretzbacher G, Hempfing A, Meiss AL. Treatment of chronic radial epicondylitis with botulinum toxin A. A double-blind, placebo-controlled, randomized multicenter study. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89:255–60.

Espandar R, Heidari P, Rasouli MR, et al. Use of anatomic measurement to guide injection of botulinum toxin for the management of chronic lateral epicondylitis: A randomized controlled trial. *CMAJ* 2010; 182:768–73.

Singer BJ, Silbert PL, Song S, Dunne JW, Singer KP. Treatment of refractory anterior knee pain using botulinum toxin type A (Dysport) injection to the distal vastus lateralis muscle: A randomised placebo controlled

Xiao L, Mackey S, Hui H, et al. Subcutaneous injection of botulinum toxin a is beneficial in postherpetic neuralgia. *Pain Med* 2010; 11:1827–33.

Childers MK, Wilson DJ, Gnatz SM, Conway RR, Sherman AK. Botulinum toxin type a use in piriformis muscle syndrome: A pilot study. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:751–9

Fishman LM, Anderson C, Rosner B. BOTOX and physical therapy in the treatment of piriformis syndrome. *Am J Phys Med Rehabil* 2002; 81:936–42

Foster L, Clapp L, Erickson M, Jabbari B. Botulinum toxin A and chronic low back pain: A randomized, double-blind study. *Neurology* 2001; 56:1290–3.

Jabbari B, Ney J, Sichani A, et al. Treatment of refractory, chronic low back pain with botulinum neurotoxin A: An open-label, pilot study. *Pain Med* 2006; 7:260–4.

Boon AJ, Smith J, Dahm DL, et al. *Efficacy of intra-articular botulinum toxin type A in painful knee osteoarthritis: A pilot study. PM R* 2010; 2:268–76.

Yuan RY, Sheu JJ, Yu JM, et al. Botulinum toxin for diabetic neuropathic pain: A randomized double-blind crossover trial. *Neurology* 2009; 72:1473–8.

Abbott JA, Jarvis SK, Lyons SD, Thomson A, Vancaille TG. Botulinum toxin type A for chronic pain and pelvic floor spasm in women: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:915–23.

Barwood S, Baillieu C, Boyd R, et al. Analgesic effects of botulinum toxin A: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Dev Med Child Neurol* 2000; 42:116–21.

Göbel H, Heinze A, Reichel G, Hefter H, Benecke R. Dysport Myofascial Pain Study Group. Efficacy and safety of a single botulinum type A toxin complex treatment (Dysport) for the

relief of upper back myofascial pain syndrome: Results from a randomized double-blind placebo-controlled multicentre study. *Pain* 2006; 125:82–8.

Singer BJ, Silbert PL, Song S, Dunne JW, Singer KP Treatment of refractory anterior knee pain using botulinum toxin type A (Dysport) injection to the distal vastus lateralis muscle: A randomised placebo controlled.

Ferrante FM, Bearn L, Rothrock R, King L . Evidence against trigger point injection technique for the treatment of cervicothoracic myofascial pain with botulinum toxin type. *Anesthesiology* 2005; 103:377–83.

Ojala T, Arokoski JP, Partanen J. The effects of small doses of botulinum toxin a on neck-shoulder myofascial pain syndrome. A double blind, randomized, and crossover trial. *Clin J Pain* 2006; 22:90–6.