
LES DOULEURS NEUROPATHIQUES



LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

LES DOULEURS NEUROPATHIQUES
D^r Jacques WROBEL
Coordinateur technique
et responsable de la publication

INSTITUT UPSA DE LA DOULEUR
Siège social : 128, rue Danton
92500 RUEIL-MALMAISON - France

Bureaux : La Grande Arche Nord
92044 PARIS LA DÉFENSE Cedex - France
Téléphone : (33) 01 47 16 89 94
Télécopie : (33) 01 47 16 89 01
E-mail : institut.upsa@bms.com

Note aux lecteurs

*Les notions exposées dans ce livre sont destinées
à compléter et non à remplacer les connaissances
des professionnels formés en la matière.
Les auteurs et les coordinateurs déclinent toute
responsabilité directe ou indirecte dans l'usage
pouvant être fait de cet ouvrage.*

ISBN : 2-910844-08-0
Conception A Editorial Paris 01 42 40 23 00
Dépôt légal 3^e trimestre 2000
Couverture : Benjamin Wrobel

LES DOULEURS NEUROPATHIQUES

D^r Didier BOUHASSIRA
Coordinateur scientifique

LES AUTEURS

Nadine ATTAL

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur,
Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt et INSERM U-161, Paris

Serge BLOND

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
et Clinique de Neurochirurgie, Hôpital Roger Salengro, Lille

Didier BOUHASSIRA

INSERM U-161, Paris et Centre d'Evaluation et de Traitement
de la Douleur, Hôpital Ambroise Paré, Boulogne-Billancourt

Nadia BUISSET

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
et Clinique de Neurochirurgie, Hôpital Roger Salengro, Lille

Michel LANTERI-MINET

Département d'Evaluation et de Traitement de la Douleur,
Hopital Pasteur, Nice

Bernard LAURENT

Centre Stéphanois de la Douleur et Service de Neurologie,
Hôpital de Bellevue, Saint-Etienne

Roland PEYRON

Centre Stéphanois de la Douleur et Service de Neurologie,
Hôpital de Bellevue, Saint-Etienne

Nicolas REYNS

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
et Clinique de Neurochirurgie, Hôpital Roger Salengro, Lille

Gustavo TOUZET

Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur
et Clinique de Neurochirurgie, Hôpital Roger Salengro, Lille

SOMMAIRE

■	Introduction	7
	D. Bouhassira	
1.	Aspects étiologiques des douleurs neuropathiques d'origine périphérique	13
	M.Lantéri-Minet	
2.	Mécanismes physiopathologiques des douleurs des neuropathies périphériques	39
	D. Bouhassira et N. Attal	
3.	Aspects cliniques, étiologiques et physiopathologiques des douleurs centrales	65
	R. Peyron et B. Laurent	
4.	Les douleurs de l'amputé	87
	D. Bouhassira	
5.	Évaluation clinique des douleurs neuropathiques	99
	N. Attal et D. Bouhassira	
6.	Traitements médicaux des douleurs neuropathiques	125
	N. Attal	
7.	La neurochirurgie dans le traitement des douleurs neuropathiques	179
	S.Blond, N. Buisset, N. Reyns, G.Touzet	
■	Conclusions et perspectives	205
	D. Bouhassira	

Didier Bouhassira

On rassemble sous le terme de *douleurs neuropathiques* les douleurs consécutives à une lésion du système nerveux. L'individualisation de ces douleurs a initialement été proposée sur la base d'observations cliniques qui, dès le XIX^e siècle, mentionnèrent le fait que les douleurs associées à des cancers bénéficiaient davantage des traitements médicaux et chirurgicaux que certaines douleurs résultant de causes non malignes. Ceci conduisit dans un premier temps à distinguer des douleurs « malignes » et des douleurs « bénignes ». Une analyse plus approfondie des réponses thérapeutiques révéla par la suite que ces douleurs chroniques étaient réfractaires aux traitements, non pas du fait de leur origine non cancéreuse, mais parce qu'elles résultaient de lésions du système nerveux. Plus récemment on proposa, sur la base notamment des observations des neurochirurgiens, de distinguer les douleurs « somatiques » susceptibles d'être soulagées par des interventions de lésions des voies nociceptives et les douleurs dites « dysesthésiques » ou de « désafférentation », réfractaires à ce type de traitement. Cette classification suggèrerait implicitement que ces deux types de douleurs étaient sous-tendues par des mécanismes physiopathologiques distincts. Ainsi, on distingue aujourd'hui les douleurs par « excès de nociception », liées à des lésions somatiques ou viscérales et résultant d'une augmentation des messages nociceptifs directement générés par les nocicepteurs périphériques au sein des tissus lésés. Ces douleurs sont le plus souvent associées à des processus inflammatoires qui jouent un rôle capital dans la mesure où ils entretiennent et amplifient l'activation des nocicepteurs. On considère en revanche que les douleurs neuropathiques ne dépendent pas directement ou uniquement de messages nociceptifs issus de la périphérie, car elles sont associées à une lésion d'un nerf périphérique ou d'une région du système nerveux central responsable d'une réduction des influx (**désafférentation**) provenant de la région douloureuse. Le terme de douleurs neuropathiques (ou douleurs neurogènes) a été préféré à « dou-

leurs de désafférentation » qui suggèrerait un mécanisme physiopathologique unique et commun à l'ensemble de ces syndromes douloureux. Il convient cependant de souligner d'emblée les limites de cette distinction devenue classique. En réalité, les deux types de douleurs sont intriquées dans de nombreux tableaux cliniques (par exemple les sciatalgies liées à une hernie discale). La reconnaissance des composantes neuropathiques au sein des tableaux complexes de « douleurs mixtes » revêt d'ailleurs une importance capitale pour la prise en charge thérapeutique. Le diagnostic des douleurs neuropathiques repose sur l'analyse sémiologique qui permet d'objectiver l'association de phénomènes « positifs » tels que des douleurs ou des sensations anormales non douloureuses (pares-thésies, dysesthésies) et de phénomènes « négatifs » résultant d'une perte de fonction liée à la lésion nerveuse (déficit moteur, sensitif, cognitif...).

Les sensations non douloureuses, qui peuvent être spontanées ou provoquées, comprennent classiquement : les **paresthésies** qui désignent des sensations anormales du type fourmillements, picotements, engourdissements et les **dysesthésies**, qui correspondent aux même type de sensations, mais possédant en outre une tonalité nettement désagréable. Toutefois, en pratique clinique, la distinction entre ces deux types de sensations est bien souvent très difficile.

Parmi les sensations douloureuses, on distingue les douleurs spontanées et les douleurs provoquées.

Les **douleurs spontanées continues**, décrites le plus souvent comme des sensations de brûlures, sont parfois associées à des **douleurs paroxystiques**, perçues comme des décharges électriques ou des éclairs douloureux brefs séparés par un intervalle libre.

Les **douleurs provoquées** peuvent être déclenchées par des stimulations mécaniques ou thermiques. Elles sont extrêmement invalidantes car il est fréquent que des stimulations tactiles même légères provoquent des douleurs très intenses et prolongées, conduisant les patients à éviter tout contact (vêtements, draps...) avec la zone douloureuse. Plusieurs termes ont été successivement utilisés pour décrire une telle symptomatologie. Au XVIII^e siècle, le terme d'**hyperesthésie** s'appliquait à des douleurs provoquées par des stimulations non douloureuses ou à une réponse exagérée à des stimulations intenses. Par la suite, certains auteurs ont proposé de distinguer l'hyperesthésie, provoquée par des stimulations douloureuses, de l'**hyperalgésie**, caractérisant les douleurs déclenchées par des stimulations tactiles légères. D'autres, en revanche, désignaient par hyperalgésie l'ensemble des douleurs provoquées

qu'elles soient déclenchées par des stimulations douloureuses ou non. Dans un souci de clarification, le Comité de Taxonomie de l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP) a proposé de réserver le terme d'hyperalgésie, pour caractériser une réponse exagérée à une stimulation qui normalement est douloureuse et de désigner par le terme d'**allodynie**, une douleur provoquée par des stimulations normalement non nociceptives. Ces deux phénomènes peuvent être provoqués par des stimulations mécaniques, thermiques chaudes ou froides. On peut en outre distinguer des hyperalgésies/allodynies mécaniques « dynamiques » ou « statiques » selon qu'il s'agisse de stimulations mécaniques en mouvement (frottement) ou non (pression). Dans tous les cas, la douleur peut irradier et se prolonger souvent bien au delà de la durée du stimulus. Le caractère répétitif de la stimulation (sommation temporelle) joue un rôle important dans son déclenchement. L'hyperesthésie, qui désigne une sensation exagérée produite par des stimulations nociceptives ou non nociceptives devient, selon la nouvelle nomenclature, un terme générique englobant l'hyperalgésie et l'allodynie. Enfin, il a été proposé de désigner par **hyperpathie** un syndrome caractérisé par une réponse retardée et exagérée, parfois explosive, induite par un stimulus le plus souvent répétitif. L'hyperpathie survient dans un territoire hypoesthésique et peut être provoquée par des stimulations nociceptives et/ou non nociceptives. En réalité, ce terme est assez peu utilisé, ce qui tient à la grande difficulté que l'on peut avoir en pratique clinique à individualiser l'hyperpathie des syndromes précédents. De fait, l'hyperpathie pourrait correspondre à une association d'hyperalgésie et d'allodynie.

Ces définitions fondées uniquement sur une description phénoménologique font l'objet de nombreuses discussions et il est vraisemblable qu'elles évolueront dans les prochaines années pour inclure les informations plus objectives fournies par l'évaluation dite « quantitative » des troubles de la sensibilité qui complètent utilement l'examen clinique. Ces méthodologies dérivées de la psychophysique reposent sur l'analyse des seuils des sous modalités somesthésiques (seuils de détection et de douleur évoquées par des stimulations mécaniques et thermiques chaudes ou froides). Nous verrons qu'elles présentent un grand intérêt sur le plan de l'évaluation clinique et thérapeutique et qu'elles sont en outre susceptibles de fournir de précieuses informations sur le plan physiopathologique.

Bien qu'elles aient été décrites de longue date, les douleurs neuropathiques n'ont bénéficié d'une réelle attention de la part des cliniciens et

chercheurs que depuis peu. Au moins trois facteurs ont contribué au relatif désintérêt qu'ont connu ces douleurs pendant de nombreuses années. Le premier tient au fait qu'elles étaient considérées comme rares. Cette notion doit cependant être reconsidérée à la lumière de données cliniques récentes qui indiquent que leur incidence avait été en réalité largement sous estimée. On considère en effet aujourd'hui qu'elles concernent près de 8 % des patients présentant un accident vasculaire, au moins 20 % de ceux présentant une sclérose en plaques, environ 50 % de ceux présentant une lésion médullaire traumatique et que plus de 60 % des amputés présentent des douleurs du membre fantôme. Le second facteur est probablement lié à l'incapacité des chercheurs à fournir un cadre explicatif satisfaisant pour rendre compte de ces douleurs. De fait, ces douleurs survenant dans un territoire hypo- ou anesthésique ou encore dans un membre qui n'existe plus ont longtemps été considérées comme paradoxales car elles n'étaient pas explicables dans le cadre des théories spécifistes de la douleur. La situation a également considérablement évolué dans ce domaine. La mise au point d'un grand nombre de modèles de lésions nerveuses permettant de reproduire chez l'animal une symptomatologie proche de celle observée en clinique a entraîné une véritable explosion des travaux expérimentaux. Ces travaux ont conduit à proposer de nouvelles hypothèses physiopathologiques ce qui a sans nul doute joué un rôle moteur dans le regain d'intérêt dont ont bénéficié ces douleurs. Ces données ont en outre permis de définir de nouvelles cibles pour le développement d'agents pharmacologiques. Le troisième facteur est lié au fait que la prise en charge thérapeutique de ces douleurs était considérée comme très difficile. Leur résistance aux traitements antalgiques usuels a été reconnue de longue date et leur traitement a reposé pendant de longues années sur une base empirique. Là encore, la situation s'est nettement améliorée dans la mesure où plusieurs essais thérapeutiques bien conduits ont été réalisés au cours de ces dernières années. Bien qu'encore très insuffisants, ces travaux ont permis de rationaliser l'utilisation des traitements médicaux ou chirurgicaux.

L'accroissement du nombre des travaux expérimentaux et cliniques et des informations disponibles aujourd'hui dans ce domaine est tel, qu'il devient de plus en plus difficile de les appréhender dans leur globalité pour le non spécialiste. L'objectif de cet ouvrage est de présenter les données cliniques et fondamentales les plus récentes. Nous aborderons en premier lieu la description clinique et les données physiopathologiques

concernant les douleurs liées à des lésions périphériques ou centrales ainsi que les douleurs de l'amputé qui représentent un cas particulier de douleurs neuropathiques. Un chapitre est ensuite consacré à la stratégie d'évaluation de ces douleurs qui constitue une étape cruciale de la prise en charge des patients. Les différentes options thérapeutiques médicales et chirurgicales sont réunies à la fin de cet ouvrage. Il est important de souligner que la prise en charge des facteurs psychologiques (thymiques notamment) et du retentissement socio-professionnel et familial fait partie intégrante du traitement de ces patients. Ces aspects thérapeutiques ne seront cependant pas développés ici dans la mesure où ils ne présentent pas de spécificités propres aux douleurs neuropathiques.



1. ASPECTS ÉTIOLOGIQUES DES DOULEURS NEUROPATHIQUES D'ORIGINE PÉRIPHÉRIQUE

Michel Lantéri-Minet

Les douleurs neuropathiques d'origine périphérique découlent d'une atteinte initiale du système nerveux périphérique. L'objectif de ce chapitre est d'aborder les aspects épidémiologiques, étiologiques et cliniques de ces atteintes, à l'exception des atteintes des nerfs crâniens, comme le trijumeau, s'exprimant notamment par la classique névralgie dite essentielle du trijumeau et les atteintes radiculaires par conflit discoradiculaire, ces atteintes posant des problèmes tout à fait spécifiques dépassant le cadre de cette revue. Les douleurs secondaires à une amputation ou à une avulsion plexique font l'objet d'un autre chapitre de cet ouvrage (voir chapitre 4). Ne seront donc abordées que les neuropathies périphériques, en se concentrant sur celles s'accompagnant de douleurs neuropathiques.

D'emblée, il convient de clarifier la terminologie des neuropathies périphériques. Dans une approche purement clinique, en fonction du degré d'extension du processus pathologique affectant le système nerveux périphérique, il était habituel de distinguer quatre grandes entités pathologiques : les mononévrites, les multinévrites, les polynévrites et les polyradiculonévrites. Les polyradiculonévrites correspondent à une atteinte diffuse, puisque touchant l'ensemble de la fibre nerveuse, y compris la racine. L'origine des polyradiculonévrites étant principalement inflammatoire, la terminologie n'en a pas été modifiée. Par contre, par convention, le terme général de « névrite » a été abandonné pour les autres entités, car suggérant un processus pathologique de nature inflammatoire qui est loin d'être toujours présent pour toutes les neuropathies périphériques. Le terme de mononévrite a été ainsi remplacé par celui de mononeuropathie pour dénommer l'atteinte d'un seul tronc nerveux. Le terme de mononeuropathie multiple correspond à l'atteinte de plusieurs troncs nerveux (simultanée ou, le plus souvent,

successive) qui était antérieurement dénommée multinévrite. Les poly-névrites sont actuellement appelées polyneuropathies et résultent d'une atteinte diffuse, symétrique intéressant les extrémités distales des membres.

1 / LES POLYNEUROPATHIES

Les douleurs neuropathiques se rencontrent dans les polyneuropathies sensitives. Comme dans toute polyneuropathie, les polyneuropathies sensitives se caractérisent cliniquement par une symptomatologie bilatérale et symétrique qui affecte l'extrémité distale des membres inférieurs (topographie dite « en chaussette »). Néanmoins, la partie proximale des membres inférieurs, le tronc ainsi que les membres supérieurs, voire la face et le cuir chevelu, peuvent être affectés lors de l'évolution de certaines polyneuropathies au cours desquelles l'atteinte des fibres nerveuses est longueur dépendante. Si les polyneuropathies sensitives peuvent s'accompagner d'un discret déficit moteur affectant l'extrémité distale des membres inférieurs et si elles s'associent à une aréflexie ostéotendineuse (qui se limite souvent à une abolition des achilléens), l'essentiel de leur expression clinique est, comme leur appellation l'indique, de nature sensitive. Même si les études morphologiques n'ont pas donné de résultats univoques et si certaines polyneuropathies sensitives s'accompagnant d'une atteinte sélective des grosses fibres sont douloureuses, ce sont surtout les polyneuropathies sensitives affectant préférentiellement les petites fibres qui sont douloureuses. En effet, selon les fibres nerveuses touchées par le processus pathologique, la symptomatologie sensitive est différente. Si l'atteinte touche sélectivement les grosses fibres myélinisées, la symptomatologie sensitive va porter sur les versants extéroceptif épicrotique (tact fin et discriminatif) et proprioceptif (sens de position du corps). Si l'atteinte affecte sélectivement les petites fibres faiblement myélinisées ou les petites fibres amyéliniques, la symptomatologie sensitive va porter sur le sens extéroceptif protopathique (sensibilités thermique et douloureuse). Ainsi, les polyneuropathies sensitives avec atteinte sélective des grosses fibres vont se traduire préférentiellement par un syndrome ataxique proprioceptif (c'est-à-dire des troubles de la coordination non compensés par la vue) alors que les polyneuropathies sensitives avec atteinte sélective des petites fibres vont se traduire par une symptomatologie plus volontiers douloureuse s'associant

à des anomalies de la sensibilité thermo-algésique ainsi qu'à une dysautonomie (hypotension orthostatique, troubles pupillaires, tachycardie de repos, troubles du transit intestinal, troubles sexuels) lorsque les fibres amyéliniques neurovégétatives sont atteintes.

Les polyneuropathies sensitives sont, dans la très grande majorité des cas, des polyneuropathies axonales dont la traduction électro-physiologique est une diminution de l'amplitude des potentiels sensitifs avec une conservation des vitesses de conduction nerveuses en stimulo-détection. Cependant, la diminution de l'amplitude des potentiels sensitifs peut être absente puisque la stimulo-détection réalisée lors d'un électromyogramme explore essentiellement les grosses fibres. Une polyneuropathie à petites fibres (notamment lors de son apparition ou si l'atteinte des petites fibres est exclusive) peut donc être associée à un électromyogramme normal. Dans ce cas, les techniques de quantification objective de troubles de la sensibilité (voir chapitre 5) ou la biopsie cutanée (cf. infra) prennent toute leur valeur diagnostique afin d'argumenter, sur le plan para-clinique, l'atteinte des petites fibres.

Les étiologies des polyneuropathies sensitives sont multiples. On peut, de façon schématique, les classer en sept grands groupes : héréditaires, métaboliques, carencielles, toxiques, infectieuses, auto-immunes ou hématologiques et idiopathiques (85). Pour chaque groupe, il est essentiel de connaître les principales caractéristiques des étiologies pouvant se traduire par une polyneuropathie sensitive à expression douloureuse.

1.1 Polyneuropathies sensitives douloureuses héréditaires

Les polyneuropathies héréditaires sont habituellement suspectées devant un sujet jeune dont la polyneuropathie s'inscrit dans une « histoire familiale », notamment si cette polyneuropathie s'associe à un syndrome malformatif (44). Leur classification est complexe et constamment modifiée par les progrès de la génétique moléculaire (33). Du fait de leur chronicité, elles s'accompagnent souvent d'une grande tolérance à l'atteinte nerveuse, ce qui explique une fréquente discordance entre la gêne fonctionnelle alléguée et les signes cliniques observés. Bien que cette situation soit plutôt rare, certaines polyneuropathies sensitives héréditaires peuvent être douloureuses. Deux exemples de ce type de polyneuropathies héréditaires sont les polyneuropathies de l'amylose

familiale, et la maladie de Fabry. Toutes les deux sont des polyneuropathies héréditaires non dégénératives qui se caractérisent sur le plan histologique par une atteinte sélective des petites fibres.

1.1.1 Polyneuropathies de l'amylose familiale

Les polyneuropathies amyloïdes familiales (FAP pour familial amyloid polyneuropathy dans la littérature anglosaxonne), qu'il faut distinguer des polyneuropathies amyloïdes primitives survenant notamment lors des gammopathies monoclonales, forment un groupe complexe dont la transmission est constamment autosomique dominante. Le plus souvent l'anomalie concerne le gène de la transthyrétrine. C'est notamment le cas de la polyneuropathie amyloïde familiale portugaise (FAP I) qui a été la première forme décrite (3) et qui s'accompagne de douleurs neuropathiques précoces. Forme la plus fréquente des polyneuropathies amyloïdes familiales, elle débute le plus souvent entre 25 et 35 ans. Du fait de l'atteinte sélective des petites fibres, elle se caractérise cliniquement par l'association d'une atteinte sensitive thermo-algique et d'une symptomatologie dysautonomique. Cette symptomatologie dysautonomique tend à devenir prévalente avec le temps et conduit au décès, dans la majorité des cas, après 10 à 15 ans d'évolution. La production de transthyrétrine, et donc de son variant muté, étant essentiellement hépatique, la transplantation hépatique a été envisagée comme moyen thérapeutique.

1.1.2 Maladie de Fabry

La maladie de Fabry est due à un déficit enzymatique (alpha-galactosidase-A) du métabolisme des lipides aboutissant à une accumulation tissulaire d'un glycolipide (ceramide trihexoside) (10). Il s'agit d'une affection récessive liée à l'X qui s'exprime sous une forme complète chez les sujets masculins et sous des formes incomplètes et plus tardives chez les sujets féminins. Une polyneuropathie sensitive douloureuse, prédominant au niveau de l'extrémité distale des membres inférieurs et des mains, est souvent la première manifestation de cette affection. L'intensité douloureuse peut être majeure (84), conduisant certains patients au suicide (72). L'aggravation de la symptomatologie douloureuse lors d'une poussée fébrile, d'un bain chaud ou d'un exercice physique intense est assez

fréquente. Par ailleurs, l'intensité douloureuse contraste souvent avec la discrétion des signes cliniques objectifs. L'association à des angiokératomes qui prédominent au niveau de la région péri-ombilicale est caractéristique sur le plan clinique. Le pronostic vital des patients souffrant de maladie de Fabry est engagé par les complications rénales, myocardiques et neuro-vasculaires survenant avant l'âge de 50 ans.

1.2 Polyneuropathies sensibles douloureuses métaboliques

La principale polyneuropathie sensitive métabolique à expression douloureuse est la polyneuropathie diabétique. D'autres étiologies métaboliques peuvent éventuellement s'exprimer par une polyneuropathie sensitive à expression douloureuse.

1.2.1 Polyneuropathie diabétique

La polyneuropathie axonale diabétique est la plus fréquente des diverses neuropathies pouvant survenir au cours du diabète. Pour une majorité de patients, elle reste cliniquement asymptomatique. Lorsqu'elle est cliniquement symptomatique, elle est rarement révélatrice du diabète et survient généralement après cinq ans d'évolution de ce dernier. En effet, cette neuropathie est directement liée au contrôle diabétique puisque d'incidence proportionnelle à l'hyperglycémie et au déficit en insuline (20). Son début est insidieux et la symptomatologie qui touche initialement l'extrémité des membres inférieurs peut s'étendre jusqu'à la face antérieure du tronc, voire au vertex, compte tenu du caractère longueur dépendant de l'atteinte des fibres nerveuses. Elle peut s'accompagner d'un discret déficit moteur distal des membres inférieurs, mais elle se caractérise plus volontiers par l'association à des signes dysautonomiques qui se limitent le plus souvent à une anhydrose des pieds ou une tachycardie de repos. Ces signes dysautonomiques peuvent être d'intensité plus importante consistant alors en une véritable neuropathie dysautonomique à expression clinique variable (sudoro-motrice, cardiovasculaire, gastro-intestinale, génito-urinaire, plurisystémique). Cette polyneuropathie concerne sélectivement les petites fibres, ce qui, à côté de l'accumulation toxique de sorbitol et de fructose (via la voie des polyols) dans le nerf (23), peut faire discuter un déficit en fac-

teur de croissance nerveuse (NGF, nerve growth factor) dans sa physiopathologie (78). En dépit, de ces pistes physiopathologiques, le seul traitement reste actuellement un bon contrôle diabétique dont la finalité essentielle est d'empêcher l'évolution, dans la mesure où il ne permet que rarement d'améliorer une polyneuropathie diabétique déjà installée. Des études en cours portant sur un facteur de croissance nerveuse humain recombinant pourraient, en cas de résultats positifs, modifier cet état de fait (78). Par contre, les inhibiteurs de l'aldolase réductase visant à limiter la mise en jeu de la voie des polyols n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (78).

Bien que distincte de la polyneuropathie axonale diabétique qui par définition est chronique, il convient d'évoquer la neuropathie aiguë douloureuse diabétique. Elle affecte préférentiellement des sujets masculins qui vont présenter un amaigrissement important puis une polyneuropathie d'installation aiguë se traduisant essentiellement par des douleurs neuropathiques spontanées (particulièrement intenses la nuit) associées à une intense allodynie mécanique (4). Un tel tableau, plutôt rare, survient habituellement dans un contexte de diabète déséquilibré, le facteur de déclenchement pouvant être la mise en route du traitement (43). Son évolution est plutôt favorable après quelques mois d'un bon contrôle diabétique.

1.2.2 Polyneuropathies sensibles douloureuses métaboliques non diabétiques

Les autres polyneuropathies sensibles douloureuses métaboliques sont beaucoup plus rares. Quelques observations font état d'une telle polyneuropathie au cours d'hypothyroïdie (55). C'est alors un exemple de polyneuropathie sensible douloureuse se caractérisant sur le plan histologique par une atteinte des grosses fibres (24). La polyneuropathie survenant au cours de l'insuffisance rénale chronique est habituellement non douloureuse (71) mais quelques cas s'accompagnant de douleurs neuropathiques plantaires spontanées et continues ont été rapportés (5).

1.3 Polyneuropathies sensibles douloureuses carencielles

Dans les pays occidentaux, et notamment en France, l'alcool est la prin-

cipale étiologie de polyneuropathie sensitive carentielle à expression douloureuse. Plus rarement, des polyneuropathies sensibles douloureuses carentielles peuvent survenir en l'absence d'une imprégnation éthylique chronique. Il s'agit de la polyneuropathie par carence en vitamine B1 au cours du bériberi, de la polyneuropathie de la pellagre, de la polyneuropathie par carence en vitamine B6 observée lors des traitements prolongés par isoniazide et des polyneuropathies observées lors de carences nutritionnelles complexes décrites chez des prisonniers lors de la seconde guerre mondiale (syndrome des pieds en feu, « burning feet syndrom » de la littérature anglo-saxonne) ou dans les pays tropicaux (syndrome de Strachan, neuropathie cubaine, neuropathie tanzanienne).

1.3.1 Polyneuropathie sensitive douloureuse alcoolique

L'incidence d'une atteinte du nerf périphérique est de 9 % chez les sujets éthyliques chroniques (76). Cette atteinte ne semble pas due à un effet toxique direct de l'éthanol mais plus probablement à une carence vitaminique portant surtout sur la thiamine (vitamine B1) secondaire à une mauvaise alimentation (83). La polyneuropathie alcoolique n'est sensitive qu'initialement car, en fait, il s'agit d'une polyneuropathie sensitivo-motrice. Vingt-cinq pour cent des polyneuropathies alcooliques s'accompagnent de douleurs neuropathiques (83) qui sont spontanées et continues, décrites comme des brûlures (« burning feet » dans la littérature anglo-saxonne), mais également souvent associées à des douleurs paroxystiques et à des douleurs provoquées. Ce caractère douloureux ne semble pas lié à l'intensité de la dégénérescence axonale qui caractérise histologiquement cette polyneuropathie (79). Le traitement de cette neuropathie repose sur l'arrêt de l'intempérance. Obtenue assez tôt et associée à un régime riche en vitamines, notamment en thiamine (75), une récupération complète peut être observée.

1.3.2 Polyneuropathies sensibles douloureuses carentielles non alcooliques

La polyneuropathie du bériberi secondaire à une carence en thiamine est en tout point semblable à la polyneuropathie alcoolique et c'est sur cette similitude que l'origine carentielle de la polyneuropathie alcoolique fût

évoquée (62). C'est également le cas de la polyneuropathie observée au cours de la pellagre qui est considérée comme un exemple classique de polyneuropathie douloureuse avec atteinte sélective des grosses fibres (61).

Une polyneuropathie sensitive douloureuse par déficit en pyridoxine (vitamine B6) ne s'observe plus que lors des traitements anti-tuberculeux par isoniazide. Elle est due à l'inhibition de la pyridoxal phosphokinase par l'isoniazide (83). Cette toxicité est dose dépendante et, l'isoniazide étant métabolisée par acétylation, les sujets acétyleurs lents sont plus susceptibles de développer cette toxicité (52). De fait, selon la posologie utilisée et le phénotype d'acétylation du patient, la polyneuropathie apparaît entre la troisième semaine et le sixième mois de traitement. Elle se caractérise par son caractère souvent douloureux, les douleurs neuropathiques étant très invalidantes car nocturnes mais également souvent provoquées par la marche (29). Cette polyneuropathie qui s'accompagne d'une atteinte sélective des grosses fibres (36, 51) peut être évitée par la co-administration de pyridoxine (100 mg/j), cette dernière pouvant également avoir un effet thérapeutique une fois la polyneuropathie installée (7). Une polyneuropathie semblable et de même mécanisme était antérieurement observée lors des traitements anti-hypertenseurs par hydralazine. Par ailleurs, il convient de noter que, paradoxalement, la pyridoxine, lorsqu'elle est utilisée avec excès, peut induire une polyneuropathie sensitive correspondant à une neuronopathie probablement par un effet toxique direct au niveau des ganglions rachidiens postérieurs (1, 63).

Des situations carencielles complexes peuvent également induire une polyneuropathie douloureuse qui s'intègre le plus souvent dans un tableau clinique comprenant, notamment, une neuropathie optique et une dermatose orogéniate. Un exemple en est le syndrome de Strachan décrit en Jamaïque dès la fin du XIX^e siècle. D'autres cas furent décrits chez des prisonniers lors de la seconde guerre mondiale sous l'appellation anglo-saxonne de « burning feet syndrom » (66). Depuis, les descriptions proviennent à nouveau des régions sub-tropicales avec la neuropathie cubaine (17) et la neuropathie tanzanienne (54). De tels tableaux ne sont pas sans évoquer certains tableaux cliniques observés chez les sujets qui, souffrant d'une intoxication éthylique majeure, peuvent présenter, entre autres, une polyneuropathie douloureuse et une neuropathie optique (77).

1.4 *Polyneuropathies sensibles douloureuses toxiques*

De nombreux toxiques sont responsables de neuropathies périphériques (64). L'occurrence de ces neuropathies périphériques toxiques est favorisée par une maladie sous-jacente, une dysfonction métabolique modifiant le métabolisme à l'origine de la toxicité et l'effet synergique de plusieurs substances potentiellement neurotoxiques (42). Leur connaissance est importante car l'arrêt de l'exposition au toxique s'accompagne souvent d'une récupération, parfois après une aggravation paradoxale appelée « *coasting syndrom* » dans la littérature anglo-saxonne (65). Elles se traduisent habituellement par une polyneuropathie dont le mécanisme est le plus souvent une dégénérescence axonale dont l'expression clinique peut être initialement voire exclusivement sensitive en fonction du toxique concerné. Ainsi, à côté de l'alcool et de l'isoniazide qui induisent des polyneuropathies par un mécanisme carenciel (cf. supra), d'autres toxiques peuvent induire une polyneuropathie sensitive douloureuse. Ces toxiques sont industriels et environnementaux ou médicamenteux.

1.4.1 *Polyneuropathies sensibles douloureuses toxiques d'origine industrielle et environnementale*

Elles concernent essentiellement l'arsenic, les organo-phosphorés et le thallium. Comme les autres neuropathies périphériques toxiques d'origine industrielle et environnementale, les polyneuropathies sensibles douloureuses de cette origine sont actuellement beaucoup plus rares du fait de la réglementation professionnelle et environnementale. Des cas sont cependant encore observés en raison du non-respect de cette réglementation ou d'une utilisation intentionnelle des toxiques concernés dans un but criminel.

L'arsenic, notamment lors d'une exposition chronique, entraîne une polyneuropathie essentiellement sensitive qui, en dépit d'une symptomatologie proprioceptive prévalente, peut s'accompagner d'importantes douleurs neuropathiques (32). Cette polyneuropathie survient tardivement et suit habituellement les manifestations générales et l'hyperkératose induites par l'intoxication qui peut être confirmée par le dosage capillaire de l'arsenic (42). Avec l'arrêt de l'intoxication, l'évolution de cette polyneuropathie est plutôt favorable. Il n'est pas prouvé que le traitement chélateur (BAL, penicillamine) participe à cette bonne évolution (65).

Les organophosphorés, utilisés en tant qu'insecticides mais également dans l'industrie pétrolière et dans celle du plastique, peuvent induire une polyneuropathie indépendamment de leur toxicité via l'inhibition de l'acetylcholinestérase (AChE). Une telle polyneuropathie, qui apparaît quelques semaines après l'exposition, ne survient qu'avec certains organophosphorés qui inhibent une hydrolase indépendante de l'AChE (64). Le caractère douloureux n'est prévalent qu'initialement (49) car, rapidement, cette polyneuropathie prend une forme essentiellement motrice et s'associe souvent à une myélopathie (67) dont dépend le pronostic.

Le thallium, utilisé comme insecticide ou comme raticide, peut induire une neuropathie périphérique lors d'intoxication aiguë ou subaiguë, l'intoxication chronique induisant une symptomatologie extra-pyramidale prévalente (12). C'est lors de l'exposition sub-aiguë qu'une polyneuropathie sensitive à expression douloureuse est observée et s'associe fréquemment à des modifications de la peau et des phanères (hyperkératose, alopecie) qui, bien que non spécifiques, peuvent aider à l'évocation du diagnostic (65). Un traitement au bleu de Prusse, qui n'a pas fait la preuve de son efficacité, peut être proposé (65) alors que cette polyneuropathie commence habituellement à régresser six mois après l'arrêt de l'exposition au thallium.

1.4.2 Polyneuropathies sensibles douloureuses toxiques d'origine médicamenteuse

Elles concernent essentiellement l'amiodarone, la perhexiline, la propafénone, le disulfiram, les sels d'or, le misonidazole, les analogues nucléosidiques antiviraux et certaines molécules cytostatiques.

L'amiodarone et la perhexiline, utilisées en cardiologie, peuvent induire des polyneuropathies dont le mécanisme implique une démyélinisation segmentaire (46, 56), ce qui est plutôt rare au cours des neuropathies périphériques toxiques (64). Dose dépendantes (400 mg/j pendant au moins un an pour l'amiodarone, 300 à 400 mg/j pendant au moins 4 mois pour la perhexiline), ces polyneuropathies peuvent être douloureuses, notamment en début d'évolution. De mécanisme connu, inactivation probable d'une phospholipase pour l'amiodarone (65) et inactivation d'une sphingomyélinase lysosomiale pour la perhexiline (59), elles doivent être reconnues précocement car seul l'arrêt des deux molécules concernées empêche une évolution vers une polyneuropathie très

sévère. La propafénone, utilisée comme anti-arythmique, peut également provoquer des polyneuropathies sensibles très douloureuses qui sont dues à une axonopathie touchant sélectivement les petites fibres.

Le disulfiram, utilisé pour son effet antabuse dans la prise en charge de l'éthylisme chronique, peut induire une polyneuropathie sensitive douloureuse (48) dont la survenue peut poser des problèmes diagnostiques car elle est le plus souvent similaire à la polyneuropathie carentielle de l'éthylisme chronique. Survenant le plus souvent après un usage prolongé (en mois voire en années) du disulfiram aux posologies thérapeutiques habituelles (250 à 500 mg/j), le polyneuropathie serait en fait due au carbone disulfure qui est un métabolite du disulfiram (48).

Les sels d'or, utilisés dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, peuvent parfois induire une polyneuropathie qui est alors souvent douloureuse (80). Sa survenue, par un mécanisme qui n'est toujours pas élucidé, peut alors poser un problème de diagnostic différentiel avec une polyneuropathie secondaire à la polyarthrite rhumatoïde pour laquelle les sels d'or ont été prescrits (64).

Le misonidazole provoque une polyneuropathie sensitive douloureuse sub-aiguë qui est le facteur limitant de l'utilisation de ce radio sensibilisant en oncologie (74).

Les analogues nucléosidiques antiviraux (zalcitabine/ddC ; didanosine/ddI ; stavudine/d4T), utilisés essentiellement dans le traitement de l'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), peuvent induire une polyneuropathie sensitive douloureuse. La zalcitabine semble plus impliquée que la didanosine et la stavudine. Cette polyneuropathie qui est un facteur limitant de ces thérapeutiques antivirales est cliniquement proche de la polyneuropathie induite par le VIH lui-même (cf. infra). Cependant, la polyneuropathie liée aux analogues nucléosidiques est d'installation habituellement plus rapide que celle directement liée à l'infection par le VIH. S'il repose essentiellement sur l'évolution de la polyneuropathie après arrêt de ces anti-viraux, le diagnostic différentiel n'est pas toujours aisé, d'autant que l'arrêt de ces anti-viraux peut s'accompagner d'un « coasting syndrom » (39). Le mécanisme de ces polyneuropathies sous analogues nucléosidiques impliquerait, outre l'inhibition de la synthèse de l'ADN mitochondrial, un déficit en acétylcarnitine dont l'apport exogène pourrait être thérapeutique (26).

Certaines molécules cytotoxiques utilisées en oncologie présentent une neuro-toxicité se traduisant par l'induction d'une neuropathie périphérique qui est alors un facteur limitant de leur utilisation thérapeutique.

Ces molécules sont essentiellement les vinca-alcaloïdes (alcaloïdes de la pervenche), les sels de platine et les taxanes (41). Parmi les vinca-alcaloïdes, la vincristine est plus neurotoxique que la vinblastine ou la vindésine. La polyneuropathie dose dépendante qu'elles induisent est une polyneuropathie sensitive qui touche sélectivement les petites fibres et qui, aux paresthésies et douleurs neuropathiques des extrémités et de la région péri-buccale, associe, dans 10 % des cas, des algies massétérides. Elle se traduit fréquemment par des signes dysautonomiques dont l'occurrence est habituellement rare lors des polyneuropathies toxiques (64). Parmi les sels de platine, le cis platine est la molécule la plus neurotoxique. Si la polyneuropathie dose dépendante (présence infra clinique quasiment constante à partir d'une dose cumulée de 300 mg/m²) et souvent retardée (parfois après l'arrêt du traitement) qu'il induit peut initialement se traduire par des dysesthésies, très rapidement la symptomatologie proprioceptive est prévalente car, à l'opposé des vinca-alcaloïdes, la neurotoxicité du cis platine porte surtout sur les grosses fibres. Bien qu'à un degré moindre que le cis platine, l'oxaloplatine peut induire une polyneuropathie à expression essentiellement proprioceptive mais dont la symptomatologie initiale se caractérise par une importante allodynie au froid. Les taxanes ont également un potentiel neurotoxique périphérique mais, du fait de leur introduction plus récente, la formule clinico-neurophysiologique des polyneuropathies qu'ils induisent est moins bien connue et ce d'autant que les taxanes sont souvent associés aux sels de platines. Parfois d'apparition très précoce (dès la première administration) sous une forme avec importante allodynie, cette polyneuropathie est quasiment constante si la dose cumulée de taxanes est supérieure à 200 mg/m². Ces polyneuropathies post-chimiothérapeutiques, dont le mécanisme reposerait sur une anomalie du transport axonal, constituent une indication des essais thérapeutiques des neuroprotecteurs parmi lesquels on peut citer l'acide glutamique pour les polyneuropathies induites par les vinca-alcaloïdes et le facteur de croissance nerveuse humain recombinant pour les polyneuropathies induites par les sels de platine et celles qui sont induites par les taxanes (41).

1.5 Polyneuropathies sensibles douloureuses infectieuses :

Parmi les étiologies infectieuses de neuropathies périphériques, c'est essentiellement l'infection par le VIH qui est responsable de polyneuro-

pathies sensibles douloureuses. Les neuropathies périphériques, qui peuvent être révélatrices d'une infection par le VIH, affectent 30 à 35 % des patients présentant un syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) (31). La polyneuropathie sensitive est la plus fréquente de ces neuropathies périphériques et sa fréquence augmente avec l'évolution de la maladie. Affectant sélectivement les petites fibres et d'expression le plus souvent douloureuse (39), elle se caractérise sur le plan psychophysique par une importante allodynie mécanique statique (9) qui explique la gêne fonctionnelle majeure qu'elle induit, les sujets redoutant fortement l'appui podal en station debout. Elle peut être difficile à différencier d'une polyneuropathie toxique due aux analogues nucléosidiques antiviraux (cf. supra). Son étiopathogénie est mal connue. Une toxicité directe du VIH a été récemment reconsidérée du fait de la mise en évidence du VIH dans les ganglions rachidiens postérieurs (11). Les effets directs d'une co-infection par le cytomégalo virus (28) ou par d'autres virus comme le HTLV-II (90) ont été envisagés. Des mécanismes indirects reposant sur la neurotoxicité de substances sécrétées par les macrophages infectés ont été également envisagés. Cela a été notamment envisagé en faisant intervenir certaines cytokines comme le TNF-alpha (73). De tels mécanismes indirects entraîneraient une régénération nerveuse consommant de la S-Adénosylméthionine (SAM) ce qui induirait un déficit en SAM venant lui-même aggraver l'atteinte nerveuse (69). Sur la base d'un tel mécanisme, une supplémentation en SAM ou en son précurseur, la L-méthionine, a été envisagée. Cependant, le meilleur traitement de cette polyneuropathie n'est peut être que le traitement de l'infection elle-même par les antiviraux. Evoquée initialement lors de quelques cas rapportés dans la littérature (45), cette possibilité semble se confirmer par la diminution de ces neuropathies depuis l'introduction des polythérapies antivirales. Ce dernier point est important, d'autant que les autres thérapeutiques à visée étiopathogénique en cours d'évaluation, comme le facteur de croissance humain recombinant, semble plus doter d'un potentiel thérapeutique antalgique que d'un potentiel neurotrophique (31). Enfin, prenant comme exemple l'évaluation du potentiel antalgique de la lamotrigine dans cette situation, il est intéressant de noter que les polyneuropathies liées au VIH représentent une des rares situations cliniques qui, à côté des polyneuropathies diabétiques et des séquelles post-zostériennes, bénéficient d'essais thérapeutiques consacrés spécifiquement aux douleurs neuropathiques (31).

1.6 Polyneuropathies sensibles douloureuses auto-immunes ou hématologiques

Les polyneuropathies sensibles de mécanisme auto-immun sont essentiellement représentées par des neuronopathies sub-aiguës sensibles, les polyneuropathies des dysglobulinémies et celles des cryoglobulinémies. Les affections hématologiques sans intervention d'un mécanisme auto-immun sont plus rarement responsables de polyneuropathies sensibles.

1.6.1 Neuronopathies sub-aiguës sensibles

Les neuronopathies sub-aiguës sensibles sont essentiellement paranéoplasiques ou associées au syndrome de Goujerot-Sjörge (70). Dues à une infiltration lymphocytaire des ganglions rachidiens postérieurs, ces neuronopathies s'expriment par une symptomatologie proprioceptive importante, mais elles peuvent être douloureuses au cours de leur évolution (85). C'est notamment le cas de la forme paranéoplasique (70). Leur évolution est le plus souvent subaiguë avec un début s'exprimant volontiers au niveau des membres supérieurs (82). Initialement individualisée par Denny-Brown (21), la neuronopathie paranéoplasique est surtout associée au cancer bronchique à petites cellules qu'elle précède le plus souvent et parfois de plusieurs années (13). Dans ce cas, la mise en évidence de la présence, dans le sang et/ou le liquide céphalo-rachidien, des anti-corps anti-Hu (2) a une valeur diagnostique importante (14). La neuronopathie associée au syndrome de Goujerot-Sjörge est plus rare que la polyneuropathie axonale sensitivo-motrice pouvant survenir au cours de cette affection auto-immune (70). À l'opposé de cette dernière, et à l'instar de la forme paranéoplasique, la neuronopathie apparaît fréquemment avant que le syndrome sec soit cliniquement au premier plan (70). En ce qui concerne le contrôle des éventuelles douleurs neuropathiques, comme dans celui de la neuronopathie en elle-même, les traitements immunomodulateurs, tels les corticoïdes ou les immunoglobulines polyvalentes, n'ont pas fait la preuve de leur efficacité (85).

1.6.2 Polyneuropathies associées aux dysglobulinémies

Des polyneuropathies, de mécanisme axonal ou démyélinisant, sont souvent associées aux dysglobulinémies qu'elles correspondent à un myélome, une maladie de Waldenström ou à une gammopathie monoclonale dite « bénigne », notamment lorsque le contingent monoclonal porte sur une IgM (40). Ces polyneuropathies sont souvent sensitives et parfois douloureuses. Elles s'inscrivent dans un champ nosographique complexe (dont la description dépasse largement le cadre de cette revue orientée vers les douleurs neuropathiques), d'autant qu'elles peuvent s'accompagner d'une amylose, donnant alors des polyneuropathies amyloïdes acquises semblables aux polyneuropathies amyloïdes familiales ou d'une cryoglobulinémie.

1.6.3 Polyneuropathies associées aux cryoglobulinémies

Les cryoglobulinémies qui peuvent être « essentielles » (en fait, dans 80 % des cas associées à une positivité sérologique pour l'hépatite C) ou « secondaires » à une dysglobulinémie, mais également à un lymphome ou à une maladie systémique telle la périartérite noueuse, peuvent s'accompagner d'une polyneuropathie sensitive qui, hormis de par son association à un phénomène de Raynaud et aux lésions cutanées purpuriques, est évoquée par son caractère douloureux souvent déclenché par le froid (30).

1.6.4 Polyneuropathies sensitives associées aux hémopathies

Les polyneuropathies sensitives sont rares au cours des hémopathies, à l'exception des lymphomes. Dans ce cas la polyneuropathie qui est sensitivo-motrice est volontiers douloureuse, faisant que, devant un tel tableau, la recherche d'un lymphome est systématique, sachant que ce n'est parfois que la biopsie nerveuse qui permet le diagnostic par la mise en évidence d'une infiltration lymphomateuse du nerf (44).

1.7 *Polyneuropathies sensitives douloureuses idiopathiques*

En dépit d'un bilan étiologique exhaustif, un certain nombre de polyneuropathies sensitives restent sans étiologie avérée et sont ainsi dénommées polyneuropathies sensitives idiopathiques. Pour certaines, le mécanisme est au moins suspecté. C'est le cas des neuronopathies sensitives subaiguës idiopathiques pour lesquelles on suspecte un mécanisme auto-immun, sans qu'une étiologie paranéoplasique ou une association avec un syndrome de Goujerot-Sjörger puissent être établies (14). Pour d'autres l'étiologie reste vraiment indéterminée sans qu'un mécanisme étiopathogénique puisse être suspecté. En effet, à côté de polyneuropathies sensitivo-motrices modérées, d'authentiques polyneuropathies sensitives pures ont été décrites dans les séries de polyneuropathies idiopathiques (50). Même si ce n'est pas toujours le cas (86), ces polyneuropathies idiopathiques sensitives pures sont souvent des polyneuropathies affectant sélectivement les petites fibres (34) et sont alors douloureuses. De telles polyneuropathies sont souvent frustrantes pour le clinicien car l'examen clinique et l'électromyogramme, qui explore essentiellement les grosses fibres (cf. supra), sont souvent mis en échec. La biopsie cutanée permettant l'évaluation de la densité épidermique en petites fibres par l'immunomarquage de l'antigène axonal-pgp9.5 (47) permet de confirmer de telles polyneuropathies à petites fibres, parfois de façon plus sensible que les techniques psychophysiques de quantification objective de la sensibilité thermo-algésique (53). Cette nouvelle technique qui permet le diagnostic d'atteinte des petites fibres, si prometteuse soit elle, ne donne aucune orientation diagnostique étiologique à l'opposé de la biopsie nerveuse qui permet de détecter une étiologie par la mise en évidence d'un processus pathogénique particulier comme une vascularite au niveau des vasa nervorum ou un dépôt amyloïde (38).

2 / LES POLYRADICULONEVRITES

Les polyradiculonévrites sont, comme leur appellation l'indique bien, des atteintes diffuses de la fibre nerveuse remontant jusqu'à la racine (polyradiculopathie) dont le mécanisme est essentiellement inflammatoire entraînant une démyélinisation. De fait, elles ont une traduction électrophysiologique caractéristique avec notamment une augmentation des

latences proximales (ondes F) mais également une augmentation des latences distales et des vitesses de conduction nerveuse. La forme aiguë correspond au classique syndrome de Guillain-Barré où cours duquel les douleurs peuvent être intenses, mais ne sont le plus souvent que transitoires du fait du profil évolutif de ce syndrome. C'est également le cas des autres polyradiculopathies aiguës avec lesquelles le syndrome de Guillain-Barré pose parfois des problèmes de diagnostic différentiel. Les formes chroniques qui correspondent aux polyradiculopathies chroniques inflammatoires ne s'accompagnent que rarement de douleurs au premier plan. Les polyradiculonévrites ne posent donc que peu de problèmes de douleurs neuropathiques chroniques. De fait elles ne sont pas détaillées dans cette revue (pour le lecteur intéressé, voir ref. 37).

3/ LES MONONEUROPATHIES ET MONONEUROPATHIES MULTIPLES

Les mononeuropathies, qui correspondent à l'atteinte d'un tronc nerveux, peuvent survenir dans différents contextes étiologiques. Les mononeuropathies douloureuses correspondent essentiellement aux mononeuropathies traumatiques par lésion nerveuse tronculaire ou entrapement et à des mononeuropathies atraumatiques, acquises ou héréditaires qui sont, alors, le plus souvent multiples du fait de l'atteinte de plusieurs troncs nerveux simultanément ou successivement. Bien que leur physiopathologie n'implique pas une lésion tronculaire première, les algies post-zostériennes, du fait de leur expression focalisée, sont classées avec ces mononeuropathies. Leurs caractéristiques justifient cependant une description spécifique.

3.1 *Algies post-zostériennes*

Le zona, expression de la réactivation du virus de la varicelle, s'exprime par une symptomatologie éruptive et douloureuse de systématisation non tronculaire (le plus souvent radiculaire, notamment thoracique, au niveau du segment sous céphalique ou dans le territoire de la branche ophthalmique du trijumeau au niveau du segment céphalique). Il entraîne diverses complications neurologiques parmi lesquelles les algies post-zostériennes (APZ) sont les plus fréquentes. Les APZ succèdent, avec ou

sans intervalle libre, aux algies contemporaines de la phase éruptive du zona. Cette succession dans le temps a conduit certains auteurs à les regrouper et à proposer le concept d'algies associées au zona (87). Si ce regroupement a l'avantage de considérer le symptôme douloureux dans sa globalité, il présente le grand inconvénient d'occulter l'existence de mécanismes physiopathologiques probablement très différents à l'origine des algies contemporaines de la phase éruptive et des APZ. De fait, il semble préférable de conserver la distinction entre les deux. Cette distinction est cependant difficile car il n'existe aucune définition unanimement reconnue des APZ. En effet, certains les définissent comme les douleurs qui persistent après cicatrisation, d'autres comme les douleurs présentes au-delà d'un délai variant entre 1 et 6 mois après cette cicatrisation. En fait, le plus souvent, le délai de 3 mois est retenu sur le plan clinique alors qu'un délai de 1 mois est volontiers privilégié dans les études épidémiologiques (61). Considérant ce délai, ces études épidémiologiques font apparaître une incidence des APZ variant de 9 % (58) à 14,3 % (35). Une tendance à la diminution d'incidence semble se confirmer actuellement et, bien que cela ne soit pas prouvé, elle pourrait être due à une meilleure prise en charge thérapeutique au moment de phase éruptive. Par ailleurs, les APZ ne sont pas forcément persistantes. Ainsi, Watson et ses collaborateurs (81) ont pu démontrer, sur une série de 91 patients présentant des APZ (définies avec le délai de 3 mois) et suivis sur une moyenne de 3 ans, qu'une évolution favorable spontanée survient dans plus de 50 % des cas. Il n'en reste pas moins qu'un certain nombre de patients souffrent d'APZ persistantes et souvent réfractaires sur le plan thérapeutique. La notion classique qu'une telle évolution défavorable surviendrait plus volontiers chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes (57) n'a pas été confirmée par toutes les études (81). Ces APZ sont de diagnostic facile compte tenu de l'antécédent zostérien et de la systématisation douloureuse au niveau du dermatome affecté initialement par le zona. Associant des douleurs spontanées, continues ou paroxystiques, et des douleurs provoquées, notamment par les stimulations mécaniques légères, elles constituent un véritable modèle de douleur neuropathique. Elles sont cependant moins univoques qu'il n'y paraît et le groupe de Fields (27), essentiellement sur la base de l'analyse clinique et psychophysique, a défini différents regroupements syndromiques supposés reposer sur différents mécanismes physiopathologiques et justifiant d'une approche thérapeutique différente (voir chapitre 5). C'est probablement par une telle approche, qui tend à être proposée pour

d'autres douleurs neuropathiques (89), que des progrès pourront être obtenus dans la prise en charge thérapeutique symptomatique des APZ (voir chapitre 6). Des progrès sont également attendus dans le traitement préventif des APZ. Si la diminution d'incidence des APZ a fait envisager le rôle de la qualité de la prise en charge initiale du zona, aucune donnée ne confirme l'effet préventif d'une bonne prise en charge initiale, notamment en ce qui concerne les anti-viraux (61). Un tel effet est cependant difficile à évaluer (22), compte tenu de la relative faible incidence des APZ (par rapport à la fréquence du zona) et à leur fréquente évolution spontanément favorable.

3.2 Mononeuropathies traumatiques lésionnelles

Le traumatisme aigu d'un tronc nerveux à contingent sensitif peut être à l'origine de douleurs neuropathiques. C'est notamment le cas des tableaux séquellaires causalgiques dénommés actuellement syndromes régionaux complexes douloureux de type II (8). Par définition, ces tableaux (qui, bien que plus rarement, peuvent également survenir lors d'algies post-zostériennes et de lésions radiculaires ou plexiques) associent toujours une symptomatologie douloureuse neuropathique s'étendant le plus souvent au-delà du territoire d'innervation du tronc nerveux lésé et d'importants signes dysautonomiques parfois au premier plan et limités au territoire douloureux. L'implication du système nerveux sympathique est au centre de la physiopathologie de ces tableaux (voir chapitre 2) qui posent toujours de difficiles problèmes en termes d'explorations et de thérapeutiques (60).

3.3 Entrapements

L'entrapement d'un tronc principal d'un nerf ou d'une de ces branches peut être parfois très douloureux, les plus fréquents étant l'entrapement du nerf médian au niveau du ligament annulaire du carpe dans le syndrome du canal carpien (18) ou celui d'une branche d'un nerf digital plantaire au niveau des têtes métatarsiennes dans la maladie de Morton (19). Ces entrapements entraînent sélectivement des lésions des grosses fibres myélinisées (61) et leur expression douloureuse se fait plus par le biais d'une douleur nerveuse tronculaire que d'une douleur neuropa-

thique au sens dans lequel on utilise actuellement ce terme. Par rapport à cette dernière, la douleur tronculaire est moins ressentie comme « étrange » par le patient (5). Elle est également ressentie comme plus « profonde » et, fait caractéristique, est déclenchée ou aggravée par certains mouvements ou attitudes qui, du fait de l'entrapement, majore la compression extrinsèque du tronc ou de la branche nerveuse impliquée dans l'entrapement entraînant très probablement une stimulation directe des *nervi nervorum* (5).

3.4 *Mononeuropathies atraumatiques*

Les mononeuropathies atraumatiques représentent un cadre nosographique très vaste constitué d'entités le plus souvent acquises et d'étiologies, pour certaines, identiques à celles qui sont retrouvées à l'origine des polyneuropathies. C'est notamment le cas dans le diabète au cours duquel les mononeuropathies, dont le mécanisme est probablement ischémique, restent cependant beaucoup moins fréquentes que la polyneuropathie axonale (cf. supra). En fait, il est surtout important d'évoquer les mononeuropathies dont l'origine est une ischémie nerveuse secondaire à une microangiopathie touchant les *vasa nervorum* (23) lors d'une vascularite. Ces mononeuropathies, le plus souvent multiples, sont en effet particulièrement douloureuses. Cela concerne notamment les vascularites nécrosantes comme la périartérite noueuse, au cours de laquelle une telle atteinte nerveuse est présente chez 50 % des patients, ou la maladie de Churg-Strauss, mais également des vascularites survenant dans des affections de système telles la polyarthrite rhumatoïde, le lupus érythémateux disséminé, la sarcoïdose ou d'autres angéites d'hypersensibilité (13).

Ces mononeuropathies peuvent également être héréditaires. C'est le cas de la neuropathie héréditaire avec hypersensibilité à la pression dénommée neuropathie tomaculaire. Cette neuropathie se présente sous forme de mononeuropathies, à expression la plus souvent motrice mais parfois sensitive, qui sont déclenchées par des mouvements ou des postures susceptibles de comprimer les troncs nerveux qui présentent une sensibilité anormale à la pression. L'aspect histologique est caractéristique par un aspect « en saucisses » (tomacula) lié à une hypermyélinisation aberrante. L'anomalie génétique est identifiée et porte sur la région du chro-

mosome 17 contenant le gène de la protéine PMP22 impliquée dans les interactions entre l'axone et la myéline (16).

4 / CONCLUSION

Les données résumées dans ce chapitre illustrent la grande diversité des situations cliniques s'accompagnant d'une atteinte du système nerveux pouvant se traduire par des douleurs neuropathiques. Cette grande diversité doit être toujours présente à l'esprit afin de pondérer une vision trop monomorphe de la douleur neuropathique. Cette pondération est particulièrement importante dans l'optique du démembrement sémiologique de ces douleurs afin de suspecter un (ou des) mécanisme(s) physiopathologique(s) sous-jacent(s) et d'affiner la stratégie thérapeutique (88). Un tel démembrement ne fera probablement pas l'économie d'une analyse étiologique, tant les facteurs pathogéniques sont différents au cours de ces diverses étiologies.

Références

1. Albin RL, Albers JW, Greenberg HS et al. Acute sensory neuropathy-neuronopathy from pyridoxine overdosage. *Neurology* 1987, 37 : 1729.
2. Anderson NE, Rosenblum MK, Graus F, et al. Autoantibodies in paraneoplastic syndroms associated with small-cell lung cancer. *Neurology* 1988, 38 : 1391-1398.
3. Andrade C, Canijo M, Klein D, Kaelin A. The genetic aspect of the familial amyloidotic polyneuropathy: portuguese type of paraamyloidosis. *Humangenetik* 1969, 7 : 163.
4. Archer AG, Watkins PJ, Thomas PK et al. The natural history of acute painful neuropathy in diabète mellitus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1983, 46 : 491-499.
5. Asbury AK, Thomas PK. The clinical approach to neuropathy. In : *Peripheral nerve disorders* 2. A.K. Asbury & P.K. Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, pp : 1-28.
6. Asbury AK. Neuropathies with renal failure, hepatic disorders, chronic respiratory insufficiency, and critical illness. In : P.J. Dyck et al. (eds). *Peripheral neuropathy*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, 1993, pp : 1251-1265.
7. Biehl JP, Wilter RW. The effect of isoniazid on vitamine B6 metabolism, and its possible significance in producing isoniazid neuritis. *Proceedings of the Society of Experimental Biology and Medicine* 1954, 85 : 389 - 392.

8. Boas RA. Complex regional pain syndromes:symptomas,signs, and differencial diagnosis.In :W. Janig & M. Stanton-Hicks (eds). Reflex sympathetic dystrophy: a reappraisal.Progress in pain research and management, vol.6.IASP, seattle,1996,pp : 79-92.
9. Bouhassira D,Attal N,Willer JC,Brasseur L. Quantitative sensory testing in patients with painful or painless peripheral neuropathy due to HIV infection. Pain,1999,80 : 265-72.
10. Brady RO, Gal AE,Bradley RM et al. Enzymatic defect in Fabry's disease: ceramidetrihexosidase deficiency. New England Journal of Medecine 1967, 276 : 1163-1167.
11. Brannagan THIII,Nuovo GJ, Hays AP, Latov N. Human immunodeficiency virus infection of dorsal root ganglion neurons detected by polymerase chain reaction in situ hybridization. Ann Neurol 1997, 42 : 368-372.
12. Cavanagh JB, Fuller NH, Jonhson HR, Rudge P.The effects of thallium salts, with particular reference to the nervous system changes. Q J Med 1974, 43 : 293-319.
13. Chalk CH, Dyck PJ, Conn DL.Vasculitis neuropathy. In : Peripheral Neuropathy, 3rd edn. P.J. Dyck & al. (eds), W.B.Saunders, Philadelphia, 1993, pp : 1424-1436.
14. Chalk CH, Lennon VA, Stevens JC, Windebank AJ. Seronegativity for type I antineuronal nuclear antibodies (« anti-Hu ») in subacute neuronopathy patients without cancer. Neurology 1993, 43 : 2209-2211.
15. Chalk CH, Windebank AJ, Kimmel DW, McManis PG. The distinctive clinical features of paraneoplastic sensory neuropathy. Can J Neurol Sci 1992, 19 : 346-351.
16. Chance PE, Alderson N, Leppig KA. DNA deletion associated with hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. Cell 1993, 72 : 143-151.
17. Cuban Neuropathy Field Investigation Team. Epidemic optic neuropathy in Cuba - clinical characterization and risk factors. N Engl J Med 1995, 333 : 1176-1182.
18. Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AS. Canal tunnel syndrome. In : Entrapments neuropathies. D.M. Dawson, M. Hallett & A.S. Wilbourn (eds). 3rd edn, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp : 20-95.
19. Dawson DM, Hallett M, Wilbourn AS. Entrapment neuropathies of the foot and ankle. D.M. Dawson, M. Hallett & A.S. Wilbourn (eds). 3rd edn, Lippincott-Raven, Philadelphia, 1999, pp : 297-334.
20. DCCT Research Group. Effect of intensive diabete treatment on nerve conduction in the diabete control and complication trial. Ann Neurol 1995, 38 : 869-880.
21. Denny-Brown D. Primary sensory neuropathy with muscular changes associated with carcinoma. J Neurol Neurosurg Psychiatry 1948, 11 : 73-87.
22. Dworkin RH, Carrington D, Cunningham A, et al. Assessment of pain in herpes zoster: lessons learned from antiviral research. 1997, 33 : 78-85.
23. Dyck PJ, Conn DL, Okazaki H. Necrotizing angiopathic neuropathy: three dimensional morphology of fibre degeneration related to site of occluded vessels. Mayo Clinic Proceedings 1972, 47 : 461.
24. Dyck PJ, Lambert EH. Polyneuropathy associated with hypothyroidism. Journal of Neuropathology and Experimental Neurology 1970, 29 : 631-658.

25. Dyck PJ, Zimmerman BR, Vilen TH et al. Nerve glucose, fructose, sorbitol, myo-inositol and fiber degeneration and regeneration in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1988, 319 : 542-548.
26. Famularo G, Moretti S, Marcellini S. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogue. *AIDS* 1997, 11 : 185-190.
27. Fields HL, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiology of Disease* 1998, 5 : 207-227.
28. Fuller GN, Jacobs JM, Guiloff RJ. Association of painful peripheral neuropathy in AIDS with cytomegalovirus infection. *Lancet* 1989, : 937-941.
29. Gammon GD, Burge FW, King G. Neural toxicity in tuberculous patients treated with isoniazid (isonicotinic acid hydralazine). *Arch Neurol Psych* 1953, 70 : 64-69.
30. Garcia-Bragado F, Fernandez JM, Navarro C, et al. Peripheral neuropathy in essential mixed cryoglobulinemia. *Arch Neurol* 1988, 45 : 1210.
31. Gastaut JL. Neuropathies périphériques. In : *Atteintes neurologiques et infection par le VIH.S. Mréjen & A. Moulignier (eds), Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 2000, pp : 139-143.*
32. Goldstein NP, McCall JT, Dyck PJ. Metal neuropathy. In : *Peripheral Neuropathy, 2nd edn. P.J. Dyck, P.K. Thomas & E.H. Lambert (eds), W.B. Saunders, Philadelphia, 1975, pp : 1227-1262.*
33. Harding AE, Reilly MM. Molecular genetics of inherited neuropathie. In : *Peripheral nerve disorders 2. A.K. Asbury & P.K. Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1988, pp : 118-139.*
34. Holland NR, Crawford TO, Hauer P et al. Small-fiber sensory neuropathies: clinical course and neuropathology of idiopathic cases. *Ann Neurol* 1998, 44 : 47-59.
35. Hope-Simpson RE. Post-herpetic neuralgia. *Journal of the Royal College Practitioners* 1975, 25 : 571-575.
36. Hopkins AP, Lambert EH. Conduction in unmyelinated fibres in experimental neuropathy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1972, 35 : 63-69.
37. Hugues RCA. Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. In : *Peripheral nerve disorders 2. A.K. Asbury & P.K. Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, pp : 175-204.*
38. Kennedy WR, Said G. Sensory nerves in skin: answers about painful feet? *Neurology* 1999, 53 : 1614-1615.
39. Lantéri-Minet M, Desnuelle C. Douleurs neurologiques. In : *Atteintes neurologiques et infection par le VIH.S. Mréjen & A. Moulignier (eds), Flammarion Medecine-Sciences, Paris, 2000, pp 154-160.*
40. Latov N, Steck AJ. Neuropathies associated with antiglycoconjugate antibodies and IgM monoclonal gammopathies. In : *Peripheral nerve disorders 2. A.K. Asbury & P.K. Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, pp : 153-174.*

41. Lebrun-Frenay C, Lantéri-Minet M, Frenay M. Les complications neurologiques des chimiothérapies. *Rev Méd Interne* 1999, 20 : 902-911.
42. LeQuesne PM. Neuropathy due to drugs. In : *Peripheral Neuropathy*. P.J. Dyck, P.K. Thomas, J.W. Griffin et al. (eds). W.B.Saunders, Philadelphia, 1993, pp : 1571-1581.
43. Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V et al. Acute Painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol. (Berlin)* 1986, 72 : 157-163.
44. Maggy L, Vallat JM. Neuropathies périphériques : étiologie, diagnostic. *Revue du Praticien* 2000, 50 : 69-78.
45. Markus R, Brew BJ. HIV-1 neuropathy and combined antiretroviral therapy (letter). *Lancet* 1998, ii : 1906-1907.
46. Martinez-Arizala A, Sobol SM, McCarty GE et al. Amiodarone neuropathy. *Neurology* 1983, 33 : 643-645.
47. McArthur JC, Stocks EA, Hauer P et al. Epidermal nerve fiber density. *Arch Neurol* 1998, 55 : 1513-1520.
48. Mokri B, Oshinishi A, Dyck PJ. Disulfiram neuropathy. *Neurology* 1981, 31 : 730-735.
49. Namba T, Nolte CT, Jackrel J, Grob D. Poisoning due to organophosphate insecticides. *Am J Med* 1971, 50 : 475-492.
50. Notemans NC, Wokke JHJ, Franssen H et al. Chronic idiopathic polyneuropathy presenting in old and middle age: a clinical and electrophysiological study of 75 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 56 : 1066-1071.
51. Ochoa J. Isoniazid neuropathy in man. *Brain* 1970, 93 : 831-850.
52. Paulsen I, Nilsson LG. Distribution of acetylator phenotype in relation to age and sex in Swedish population. *Eur J Clin Pharmacol* 1985, 28 : 311-315.
53. Periquet MI, Novak V, Collins MP et al. Painful sensory neuropathy: prospective evaluation using skin biopsy. *Neurology* 1999, 53 : 1641-1647.
54. Plant GT, Mtanda AT, Arden GB et al. An epidemic of optic neuropathy in Tanzania: characterisation of the visual disorder and associated peripheral neuropathy. *J Neurol Sci* 1997, 53 : 461-467.
55. Pollard JD, McLeod JG, Honnibal TGA et al. Hypothyroid polyneuropathy: clinical, electrophysiological and nerve biopsy findings in two cases. *J Neurol Sci* 1982, 53 : 461-471.
56. Pollet S, Hauw JJ, Escourolle, Baumann N. Peripheral nerve lipid abnormalities in patients on perhexiline melete. *Lancet* 1977, 1 : 1258.
57. Ragozzino MW, Melton LJ, Kurland LT et al. Population based study of herpes zoster and its sequelae. *Medicine* 1982, 21 : 310-316.
58. Ragozzino MW. The epidemiology and natural history of herpes zoster and post herpetic neuralgia. In : C.P.N. Watson (ed). *Herpes zoster and post herpetic neuralgia. Pain research and clinical management (vol.8)*. Elsevier, Amsterdam, 1993, pp : 27-35.
59. Said G. Perhexiline neuropathy : a clinicopathological study. *Ann Neurol* 1978, 3 : 259-266.

60. Scadding J.W. Complex regional pain syndrome. In : *Textbook of Pain*. 4th edn P.Wall & R. Melzack (eds), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999, pp 815-834.
61. Scadding JW. Peripheral neuropathies. In : *Textbook of Pain*. 4th edn. P.Wall & R. Melzack (eds), Churchill Livingstone, Edinburgh, 1999, pp 835-849.
62. Scattuck GC. Relation of beriberi to polyneuritis from other causes. *Am J Trop Med Hyg* 1928, 8 : 539.
63. Schaumburg HH, Kaplan JG, Windebank A et al. Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. *N Engl J Med* 1983, 309 : 445.
64. Schaumburg HH, Kaplan JG. Toxic peripheral neuropathies. In : *Peripheral nerve disorders 2*. A.K.Asbury & P.K.Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, pp : 238-261.
65. Schaumburg HH. Occupational biologic and environmental agents. In : *Disorders of Peripheral Nerves*. H.H.Schaumburg, A.R.Berger & P.K.Thomas (eds). F.A.Davis Co, Philadelphia, 1991, pp : 274-302.
66. Simpson J. « Burning feet » in British prisoners of war in Far East. *Lancet* 1946, I : 956-961.
67. Smith HV, Spalding JMK. Outbreak of paralysis in Morocco due to ortho-cresyl phosphate poisoning. *Lancet* 1959, 2 : 1019-1021.
68. Strachan H. On a form of multiple neuritis prevalent in West Indies. *Practitioner* 1897, 59 : 477-484.
69. Tan SV, Guiloff RJ. Hypothesis on the pathogenesis of vacuolar myelopathy, dementia, and peripheral neuropathy in AIDS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65 : 23-28.
70. Thomas PK, Griffin JW. Neuropathies predominantly affecting sensory or motor function. In : *Peripheral nerve disorders 2*. A.K.Asbury & P.K.Thomas (eds). Butterworth Heinemann, Oxford, 1998, pp 59-94.
71. Thomas PK, Hollinrake K, Lascelles RG et al. The polyneuropathy of chronic renal failure. *Brain* 1971, 94 : 761-780.
72. Thomas PK. The anatomical substratum of pain. *Can J Neurol Sci* 1974, 1 : 92.
73. Tyor WR, Wesselingh SL, Griffin JW et al. Unifying hypothesis for the pathogenesis of HIV-associated dementia complex, vacuolar myelopathy, and sensory neuropathy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1978, 9 : 379-388.
74. Urtasun RC, Chapman JD, Feldstein ML et al. Peripheral neuropathy related to misonidazole: incidence and pathology. *Br J Cancer* 1978, 111 : 271-275.
75. Victor M, Adams RD. On the aetiology of the alcoholic neurologic diseases with a special reference to the role of nutrition. *Am J Clin Nutr* 1961, 9 : 379-397.
76. Victor M, Adams RD. The effect of alcohol on the nervous system. *Research Publications - Association for Research in Nervous and Mental Disease* 1953, 32 : 526-573.
77. Victor M, Lauren R. Neurologic complications of alcohol abuse: epidemiologic aspects. In : B.S.Schoenberg (ed). *Advances in Neurology*, vol 1. New-York, Raven Press, 1978, pp : 603-617.

78. Vinik AI. Diabetic Neuropathy: pathogenesis and treatment. *Am J Med* 1999, 107 : 17S-26S.
79. Walsh JC, McLeod JG. Alcoholic neuropathy: an electrophysiological and histological study. *J Neurol Sci* 1970, 10 : 457-469.
80. Walsh JC. Gold neuropathy. *Neurology* 1970, 20 : 455-458.
81. Watson CPN, Watt VR, Chipman M et al. The prognosis with post-herpetic neuralgia. *Pain* 1991, 46 : 195-199.
82. Windebank AJ, Blexrud MD, Dyck PJ et al. The syndrome of acute sensory neuronopathy: clinical features and electrophysiologic and pathologic changes. *Neurology* 1990, 40 : 584-591.
83. Windebank AJ. Polyneuropathy due to nutritional deficiency and alcoholism. In : PJ. Dyck et al. (eds). *Peripheral neuropathy*, 3rd edn. WB Saunders, Philadelphia, 1993, pp : 1310-1321.
84. Wise D, Wallace HJ, Jellinek EH. Angiokeratoma corporis diffusum. *Quart J Med* 1962, 31 : 177-206.
85. Wokke JHJ, van Dijk GW. Sensory neuropathies including painful and toxic neuropathies. *J Neurol* 1997, 244 : 209-221.
86. Wolfe GI, Baker NS, Amato AA et al. Chronic cryptogenic sensory polyneuropathy. *Arch Neurol* 1999, 56 : 540-547.
87. Wood MJ. How should we measure pain in herpes zoster? *Neurology* 1995, 45 (Suppl8) : S61-S65.
88. Woolf CJ, Bennett GJ, Doherty M et al. Towards a mechanism-based classification of pain? (editorial). *Pain* 1997, 77 : 277-229.
89. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999, 353 : 1959-1964.
90. Zehender G, De Maddalena C, Osio M et al. High prevalence of human T cell lymphotropic virus type II infection in patients affected by human immunodeficiency virus type I-associated predominantly sensory polyneuropathy. *J Infect Dis* 1995, 172 : 1595-1598.

2. MÉCANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DOULEURS DES NEUROPATHIES PÉRIPHÉRIQUES

Didier Bouhassira et Nadine Attal

Le fait que les douleurs neuropathiques ne répondent pas ou peu aux traitements antalgiques usuels (voir chapitre 6) les oppose aux douleurs « par excès de nociception » et suggère qu'elles font intervenir des mécanismes physiopathologiques distincts. La survenue de symptômes douloureux (douleurs spontanées, hyperalgésie, allodynie) dans un territoire qu'une lésion périphérique a rendu hypoesthésique, voire anesthésique — ce qui peut paraître paradoxal à bien des égards — implique que ces douleurs ne dépendent pas uniquement des messages nociceptifs générés à la périphérie. De longs débats ont néanmoins opposé partisans des théories privilégiant soit les mécanismes périphériques soit les mécanismes centraux. Ce problème semble dépassé aujourd'hui dans la mesure où les travaux les plus récents ont bien montré que les lésions du système nerveux périphérique peuvent secondairement entraîner d'importantes modifications centrales, notamment au niveau de la corne postérieure de la moelle (9).

Les très nombreuses données expérimentales réunies au cours de ces dernières années ont conduit à renouveler sensiblement les schémas physiopathologiques proposés pour rendre compte de ces douleurs. Ces progrès sont pour une large part liés à la mise au point et au développement de nouveaux modèles de lésions nerveuses périphériques traumatiques, métaboliques ou toxiques (tableau 1) qui visent à reproduire chez l'animal une symptomatologie proche de celle rencontrée en clinique. Malgré leurs imperfections et leurs limites, ces modèles ont permis de révéler la multiplicité et la complexité des remaniements périphériques et centraux potentiellement impliqués dans le déterminisme de ces douleurs et d'en préciser les bases cellulaires et moléculaires. Il est important de souligner qu'une analyse beaucoup plus rigoureuse de

la symptomatologie des patients, s'appuyant notamment sur les méthodes d'évaluation « quantitative » des troubles de la sensibilité, a également contribué à améliorer notre compréhension des mécanismes sous-tendant ces douleurs (voir chapitre 5 dans cet ouvrage).

NEUROPATHIE TRAUMATIQUE :

- Section nerveuse et névrome expérimental (*Wall et al., 1979*)
- Section des racines dorsales (*Lombard et al., 1979*)
- Écrasement (« crush ») du nerf sciatique (*Kerns et al., 1991*)
- Cryoneurolyse du nerf sciatique (*DeLeo et al., 1994*)
- Constriction lâche du nerf sciatique (*Bennett et Xie, 1988*)
- Transection partielle du nerf sciatique (*Seltzer et al., 1990*)
- Ligature des nerfs spinaux (*Kim et Chung, 1992*)
- Constriction du nerf infraorbitaire (*Vos et al., 1994*)
- Résection des nerfs caudaux (*Na et al., 1994*)
- Enserrement du nerf sciatique (*Mosconi et Kruger, 1996*)

NEUROPATHIE MÉTABOLIQUE :

- Diabète induit par la Streptozotocine (*Wuarin-Bierman et al., 1987*)

NEUROPATHIE TOXIQUE :

- Traitement par la vincristine (*Aley et al., 1996*)

NEUROPATHIE INFLAMMATOIRE :

- Névrite du nerf sciatique (*Eliav et al., 1999*)

TABLEAU 1 : Les principaux modèles animaux de « douleurs neuropathiques » utilisés chez l'animal.

1 / LES MÉCANISMES PÉRIPHÉRIQUES

Plusieurs observations cliniques plaident en faveur de l'intervention de mécanismes périphériques et du rôle des fibres fines (les fibres Adelta et C qui véhiculent les messages nociceptifs vers la corne postérieure de la moelle) dans la genèse des douleurs neuropathiques. L'application

topique d'anesthésiques locaux est capable de réduire certains symptômes douloureux chez des patients présentant des douleurs post-zostériennes (4, 101, 102). Une corrélation inverse a été mise en évidence entre le déficit de la sensibilité thermo-algique et la symptomatologie douloureuse, ce qui suggère que certains symptômes sont dépendants de la préservation des fibres de petit calibre (103). L'hyperalgésie mécanique statique, évoquée par exemple par des stimulations au moyen de filaments de Von Frey (voir chapitre 5), n'est pas modifiée lors de la réalisation d'un bloc ischémique compressif entraînant une interruption de la conduction nerveuse affectant de façon préférentielle les fibres de gros calibres et préservant la conduction dans les fibres fines (55,86). Dans une étude récente réalisée chez des patients présentant une polyneuropathie sensitive distale du SIDA, nous avons mis en évidence une corrélation entre la douleur spontanée et l'hyperalgésie mécanique statique, ce qui suggère que des altérations des nocicepteurs pourraient sous-tendre plusieurs symptômes (10).

Sur la base des études réalisées chez l'animal, quatre grands types de mécanismes périphériques ont été mis en évidence : 1) l'apparition de décharges anormales (activités ectopiques) au sein des nerfs lésés ; 2) la sensibilisation des nocicepteurs ; 3) les phénomènes d'excitation croisée conduisant à une activation pathologique des fibres fines ; 4) les phénomènes dépendant du système sympathique.

1.1 La genèse d'activités anormales

Une des conséquences d'une lésion nerveuse périphérique est l'apparition d'activités électriques anormales au sein des fibres lésées. De telles activités sont dites **ectopiques** car elles ne sont pas générées au niveau des terminaisons nerveuses. Elles concernent l'ensemble des fibres périphériques, en particulier les nocicepteurs, et peuvent naître des bourgeons de régénération, d'une plaque de démyélinisation sur un tronc nerveux ou encore directement des corps cellulaires situés dans le ganglion rachidien (12, 36, 43, 48, 76, 99, 106, 133). Elles ont été mises en évidence chez l'animal, initialement dans le névrome expérimental (135), puis dans d'autres modèles : diabète expérimental (13), modèle de constriction du nerf sciatique (47), par exemple. L'application de stimulations mécaniques, thermiques ou chimiques (administration de cathécolamines, notamment) en augmente la fréquence. Elles sont en revanche

réduites après administration d'anesthésiques locaux ou d'antiépileptiques (11, 17, 72, 89, 120, 147), ce qui pourrait rendre compte de l'efficacité de ces molécules sur certaines douleurs neuropathiques. Des décharges ectopiques ont été directement enregistrées par microneurographie chez l'homme. Une corrélation a été mise en évidence entre les activités enregistrées dans les fibres de gros calibres (qui véhiculent les messages tactiles non nociceptifs) et la survenue de paresthésies ou dysthésies chez des patients présentant un syndrome du canal carpien ou des lésions radiculaires (81, 123). En outre, Nystrom et Hagbarth (83) ont pu observer chez deux amputés l'association de douleurs spontanées dans le moignon à des décharges de fibres fines enregistrées dans le nerf lésé. Le site générateur de ces décharges était probablement situé en position proximale par rapport à la lésion (peut-être dans le ganglion sensitif), car elles persistaient après anesthésie locale du moignon.

Ces activités ectopiques sont vraisemblablement liées à une dysrégulation de la synthèse et une redistribution de la répartition spatiale des canaux ioniques qui règlent l'excitabilité membranaire (27, 28, 32, 72, 88). Il existe notamment une accumulation de canaux sodiques insensibles à la tétrotoxine (les canaux PN3/SNS clonés récemment) au niveau de la lésion (24, 82) qui pourrait entraîner un abaissement du seuil d'activation des fibres (73). Ces canaux ioniques spécifiques des nocicepteurs constituent d'ailleurs une cible nouvelle pour le développement d'antalgiques.

1.2 La sensibilisation des nocicepteurs

La **sensibilisation des nocicepteurs** est caractérisée par l'apparition d'une activité spontanée, une diminution de leur seuil d'activation et une augmentation de leurs réponses aux stimulations supraliminaires. Elle représente un des mécanismes principaux à l'origine des douleurs secondaires à des lésions tissulaires, qu'elles soient inflammatoires ou liées à des simulations nociceptives répétées chimiques, mécaniques ou thermiques. Mais il existe peu d'études suggérant l'intervention d'un tel mécanisme dans les douleurs neuropathiques. Néanmoins, des enregistrements microneurographiques réalisés par Ochoa et son groupe ont permis de montrer directement la sensibilisation des nocicepteurs C chez un patient présentant des douleurs liées à une lésion nerveuse traumatique (23). Selon ces auteurs, cette sensibilisation des nocicepteurs résulterait prin-

cipalement de processus classiques d'**inflammation neurogène**. La transmission par voie antidromique de potentiels d'action vers les terminaisons périphériques des fibres C (il pourrait notamment s'agir de potentiels d'action ayant pris naissance au niveau de foyers de décharges ectopiques sur le tronc nerveux), entraînerait la libération de peptides tels que la substance P ou le CGRP. Ces peptides sont connus pour entraîner une vasodilatation, une dégranulation des mastocytes..., à l'origine d'une augmentation de la libération locale de facteurs tels que la bradykinine, l'histamine ou la sérotonine susceptibles de sensibiliser les nocicepteurs. De fait, chez ce patient la symptomatologie douloureuse était associée à une augmentation localisée de la température cutanée (23). Une symptomatologie similaire (douleurs spontanées, hyperalgésie au chaud, augmentation de la température cutanée) a été observés chez d'autres patients présentant des lésions nerveuses traumatiques et le terme de **syndrome « ABC »** (« Angry Backfiring C-fibers ») a été proposé par ces auteurs (84).

1.3 Les interactions pathologiques entre fibres

Il a été proposé de longue date que l'allodynie pouvait résulter de l'activation anormale des nocicepteurs lors de la mise en jeu des fibres myélinisées de grand diamètre qui véhiculent les messages tactiles non nociceptifs. Ce type d'interaction pathologique pourrait dépendre de la formation « **d'éphapses** », c'est-à-dire de connexions artificielles liées à l'apposition directe de segments de fibres sans gaine de myéline, à l'origine de véritables « courts-circuits » entre fibres de gros et de petit calibre. Cependant, si des éphapses ont été observées dans divers modèles animaux (38, 63, 99, 100, 107), leur existence n'a jamais pu être démontrée dans des neuropathies douloureuses chez l'homme.

Plus récemment, un autre type de couplage « électrique » entre fibres myélinisées mais aussi, quoique plus rarement, amyéliniques a été mis en évidence chez l'animal. Il a en effet été observé, qu'après une lésion nerveuse, l'activité répétitive d'un groupe de fibres était capable d'entraîner l'activation de fibres contiguës, activation qui peut se prolonger au-delà de la décharge initiale (2, 29, 62). À la différence des éphapses, ce type d'interaction, dont les mécanismes intimes ne sont pas encore parfaitement établis, apparaît peu de temps après la lésion, n'est pas tributaire de modifications histologiques et peut intéresser une plus grande proportion d'afférences.

1.4 Le rôle du système sympathique

Des troubles sudoraux, vasomoteurs et trophiques sont parfois associés aux douleurs neuropathiques (8). Cette symptomatologie qui suggère une perturbation du système sympathique a conduit à utiliser les blocs sympathiques à des fins thérapeutiques (41). Différents termes ont été proposés pour désigner ce type de syndrome le plus souvent rencontré à la suite de lésions nerveuses traumatiques : causalgie, algodystrophie, « reflex sympathetic dystrophy », « sympathetically maintained pain », « syndrome régional complexe ». Les résultats obtenus chez l'animal ont permis de préciser les mécanismes susceptibles de rendre compte de ces observations (voir figure 1).

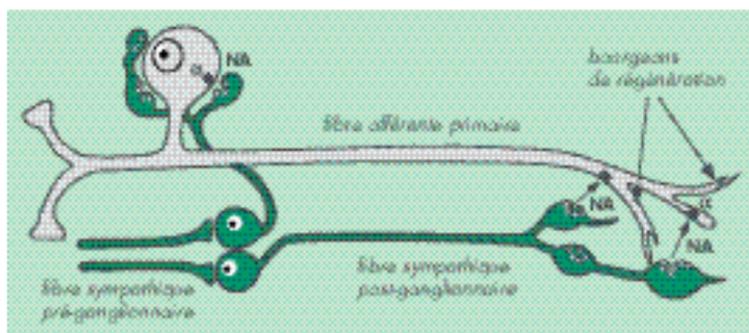


FIGURE 1 : Rôle du système sympathique dans les douleurs neuropathiques.
D'après McLachlan et al., 1993 (74).

Dans les conditions physiologiques, les terminaisons nerveuses périphériques ne sont pas sensibles aux catécholamines (refs in 46). Cependant, après une section ou une lésion nerveuse partielle, des récepteurs catécholaminergiques sont anormalement exprimés au niveau des ganglions rachidiens ou des bourgeons de régénération et il devient alors possible d'activer ces terminaisons par la stimulation des fibres sympathiques ou l'administration de noradrénaline (12, 40, 61, 104, 105, 106, 132). Ces effets sont réduits après sympathectomie (chirurgicale ou chimique) ou administration de phénothalamine. Ils seraient principalement médiés par des récepteurs adrénergiques de type 2 (29, 105, 124). Les ganglions rachidiens sont également le siège de remaniements histologiques susceptibles

de conduire à des interactions anormales entre afférences somatiques et système sympathique. Les fibres sympathiques responsables de l'innervation des vaisseaux sanguins des ganglions, envoient de nouveaux prolongements (« sprouting ») qui vont entourer les corps cellulaires des fibres correspondant au nerf lésé, sans toutefois établir de véritables contacts synaptiques avec ces cellules (21, 22, 74). Les conséquences physiopathologiques de ces modifications structurelles qui, pour l'essentiel, concernent les fibres et les corps cellulaires de grand diamètre et non pas les nocicepteurs, ne sont pas encore clairement établies (52).

Chez l'homme, plusieurs observations plaident en faveur du rôle des catécholamines dans certains syndromes douloureux (16, 20,97,122). On peut citer par exemple le fait que chez certains patients dont la symptomatologie a été soulagée par une sympathectomie ou des blocs sympathiques, l'application de noradrénaline dans le territoire affecté fait réapparaître la douleur et l'hyperalgésie (122).

Il est important de souligner cependant que l'individualisation clinique des causalgies et algodystrophies, qui repose peu ou prou sur le postulat d'un mécanisme physiopathologique commun fondé sur l'activité du système sympathique, fait actuellement l'objet de débats et controverses (85). En effet, la description d'entités cliniques très proches sur le plan sémiologique des causalgies/algodystrophies, tel que le syndrome « ABC » (« Angry Back-firing C fibers »), a fait émettre d'importantes réserves sur l'intervention du système sympathique dans les douleurs neuropathiques. Les douleurs spontanées et provoquées présentes chez ces patients semblent totalement indépendantes de l'activité sympathique et leur physiopathologie reposerait pour l'essentiel sur les phénomènes de sensibilisation des nocicepteurs et d'inflammation neurogène décrits ci-dessus (85). Le concept de « douleurs entretenues par le système sympathique » est remis en cause actuellement, dans la mesure où il repose exclusivement sur la notion d'une efficacité des blocs sympathiques et donc sur un postulat physiopathologique. Une des principales critiques émises à l'encontre de ces tests diagnostiques, par ailleurs non dénués d'effets indésirables, est l'absence quasi générale de contrôle par injection de placebo. Or des études récentes chez des patients présentant ce type de syndrome ont conclu à l'absence de différence significative d'efficacité entre blocs sympathiques et blocs placebo (45, 98,127,128)

1.5 Autres hypothèses

Selon certains auteurs (3), l'activation des récepteurs des structures propres du nerf (nervi-nervorum) par les processus inflammatoires pourraient intervenir dans les douleurs associées à certaines neuropathies inflammatoires telles que la périartérite noueuse ou le syndrome de Guillain-Barré, mais également dans d'autres neuropathies douloureuses. De fait, des infiltrats inflammatoires ont été observés au niveau des nerfs périphériques et des ganglions rachidiens chez des patients présentant des algies post-zostériennes (137). Des signes d'activation des macrophages ont également été mis en évidence après une lésion nerveuse chez l'animal (67, 110,111). Or, la production de cytokines, telles que le « tumor necrosis factor alpha », par ces cellules activées paraît susceptible d'augmenter la fréquence des décharges ectopiques (113) et de favoriser le développement des comportements nociceptifs (25, 112,131).

2/ LES MÉCANISMES CENTRAUX

Les mécanismes périphériques décrits ci-dessus ne peuvent rendre compte à eux seuls de certaines caractéristiques cliniques des douleurs neuropathiques (irradiation et la prolongation de la douleur au delà de la durée du stimulus, importance des phénomènes de sommation spatiale et temporelle), ou encore des observations classiques d'anesthésie douloureuse. En outre, une série d'arguments expérimentaux, reposant notamment sur l'utilisation de blocs ischémiques compressifs, suggèrent que l'allodynie tactile dynamique (douleur déclenchée par un frottement léger) dépend de la mise en jeu des fibres périphériques myélinisées de gros calibre (les fibres Ab β), ce qui implique une altération du traitement central des informations non nociceptives, normalement véhiculées par ce type de fibre (37, 55,56,86,87,94).

Les études réalisées chez l'animal ont montré l'importance des modifications fonctionnelles, neurochimiques et histologiques de la corne postérieure de la moelle induites par les lésions périphériques (9) et conduit à proposer trois grands types de mécanismes physiopathologiques (voir figure 2) : 1) la sensibilisation centrale (hyperexcitabilité) des neurones nociceptifs centraux liée à des modifications de leurs propriétés électrophysiologiques ; 2) l'altération des systèmes de modulation de la transmission des messages nociceptifs ; 3) les remaniements histologiques

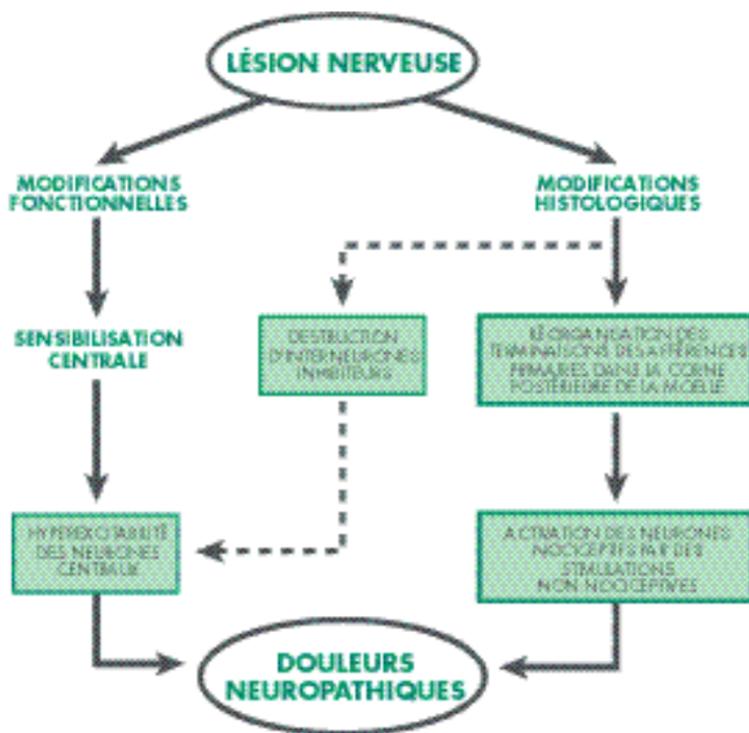


FIGURE 2 : Principaux mécanismes centraux susceptibles de rendre compte des douleurs neuropathiques

(phénomènes de plasticité) responsable d'une activation pathologique des neurones nociceptifs.

2.1 La sensibilisation centrale

La **sensibilisation centrale** correspond à un état d'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs médullaires, qui, sur le plan électrophysiologique, se traduit principalement par une augmentation de leur activité spontanée et une augmentation des réponses aux stimulations mécaniques

(18,58,60,64,65,90,91,92,117,118). Il est important de souligner que les modifications des propriétés électrophysiologiques des neurones nociceptifs médullaires, mises en évidence dans divers modèles de lésions nerveuses partielles, sont en réalité relativement modestes et ne permettent pas de rendre compte de l'ensemble des manifestations comportementales que présentent ces animaux, notamment de l'hyperalgésie aux stimulations thermiques. Des modifications plus marquées des propriétés des neurones nociceptifs ont toutefois été observées aux étages supramédullaires (thalamus et cortex somesthésiques) (39).

Depuis ces dernières années, les mécanismes cellulaires et moléculaires susceptibles de conduire à une sensibilisation des neurones de la corne postérieure de la moelle ont fait l'objet de multiples investigations (140). Un faisceau d'arguments attribuent aux acides aminés excitateurs (AAE), notamment au **glutamate**, un rôle essentiel dans ces processus (voir figure 3). Les AAE libérés lors de l'activation des afférences primaires de petit calibre jouent un rôle essentiel dans la neurotransmission médullaire des messages nociceptifs. Ils agissent en se fixant sur des récepteurs spécifiques répartis en deux grandes familles : 1) des récepteurs comprenant un « canal ionique », eux-mêmes classés selon leurs ligands, en type **AMPA/Kaïnate** (AMPA = amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalone) ou en type N-méthyl-D-aspartate (**NMDA**) ; 2) des récepteurs « métabotropiques » qui ne possède pas de canal ionique mais sont liés à une protéine G dont la stimulation déclenche l'activation de phospholipase C, la production d'inositol triphosphate (IP3) et de diacylglycérol, responsables d'une mobilisation du calcium intracellulaire.

Dans les conditions physiologiques, la libération de glutamate entraîne une dépolarisation des neurones nociceptifs, essentiellement après leur liaison aux récepteurs non NMDA (probablement du type AMPA). Quant aux récepteurs NMDA, ils sont peu sollicités, du moins lorsque le stimulus n'est pas trop intense. Dans les conditions pathologiques, l'activation prolongée des fibres C dépolarise suffisamment le neurone pour activer les récepteurs NMDA en déplaçant les ions magnésium, qui, au potentiel de repos, bloquent le canal ionique associé au récepteur. L'activation de ces récepteurs va alors déclencher une cascade d'événements intracellulaires (voir figure 3) connus pour entraîner des modifications de longue durée des propriétés fonctionnelles des neurones (140). Ces modifications, qui peuvent conduire à un état d'hyperexcitabilité, sont liés à l'entrée massive du calcium dans la cellule et sont médiées par l'activation de protéines kinases calcium-dépendantes (PKC) ou encore l'activation de la

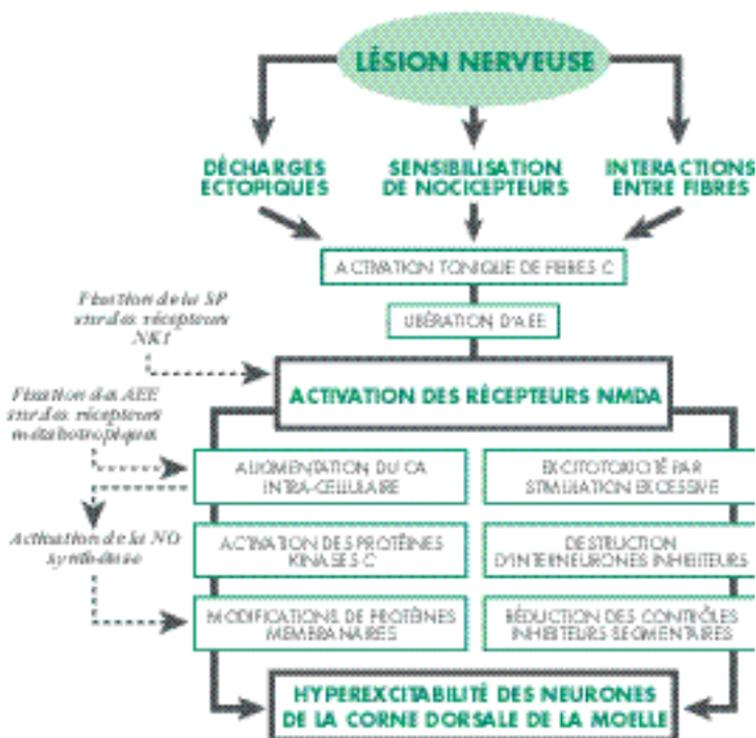


FIGURE 3 : Mécanismes de la sensibilisation des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle après lésion nerveuse périphérique.

NO synthétase à l'origine de la synthèse d'oxyde nitrique (NO). Elles consistent notamment en la phosphorylation de diverses protéines membranaires, dont le récepteur NMDA, ce qui conduit à accroître son activation. D'autres molécules pourraient contribuer à amplifier ces processus. La dépolarisation lente des neurones nociceptifs induite par la substance P libérée de façon concomitante lors de l'activation des fibres C pourrait favoriser l'activation des récepteurs NMDA. Des neuropeptides tels que le VIP, le neuropeptide Y ou la dynorphine, dont la synthèse et la libération sont augmentées après une lésion nerveuse, pourraient jouer un rôle de neurotransmetteurs excitateurs (68, 79, 126, 129, 138, 139).

Enfin, selon certains auteurs, la sensibilisation des neurones spinaux pourrait aussi résulter des effets cytotoxiques - pouvant aller jusqu'à la mort neuronale - provoqués par la stimulation excessive des récepteurs NMDA (115). La libération prolongée d'acides aminés excitateurs pourrait ainsi être responsable de la destruction d'interneurones inhibiteurs locaux (figure 3).

Ces hypothèses ont été élaborées initialement sur la base d'études réalisées sur des modèles d'hyperalgésie inflammatoire chez l'animal (144). Dans ce cas, l'activation tonique des fibres fines, responsable d'une libération importante d'acides aminés excitateurs dans la corne postérieure de la moelle, est facilement expliquée par la sensibilisation des nocicepteurs périphériques liée à la réaction inflammatoire. La similitude entre l'hyperalgésie associée à l'inflammation et aux lésions nerveuses, a fait suggérer que des mécanismes cellulaires de même nature pourraient intervenir dans les deux cas. La sensibilisation des nocicepteurs n'est pas toujours observée après lésion nerveuse périphérique. Mais il est possible que les autres mécanismes périphériques que nous avons décrits (foyers de décharges ectopiques, phénomènes d'interactions entre fibres) puissent être à l'origine d'une activation prolongée des fibres de petit calibre, suffisante pour entraîner une activation des récepteurs NMDA. Les données pharmacologiques tendent à conforter cette hypothèse dans la mesure où l'administration systémique ou intrathécale d'antagonistes des récepteurs NMDA, de gangliosides (qui bloquent l'activation des PKC), ou d'inhibiteurs de la NO-synthétase est capable de réduire l'hyperalgésie observée dans divers modèles animaux de lésions nerveuse (35, 42, 70, 71, 75, 96, 119, 121, 148). En outre, des résultats récents indiquent que les comportements nociceptifs associées à une lésion nerveuse périphérique sont réduits chez des souris transgéniques n'exprimant plus le gène des PKCgamma (69). Notons enfin que l'administration d'antagonistes des récepteurs NMDA tels que la kétamine, le dextrométorphan, l'amantadine ou le CCP a permis d'obtenir des résultats intéressants chez des patients présentant des douleurs neuropathiques (notamment sur les douleurs provoquées) (5, 30, 33, 57, 80, 95). Bien qu'encore peu nombreux, de tels résultats tendent à confirmer la participation des récepteurs NMDA dans la physiopathologie des douleurs associées aux neuropathies.

2.2 L'altération des systèmes de modulation

La transmission des messages nociceptifs est soumise dès l'étage médullaire à de puissants mécanismes de modulation. Un dysfonctionnement de ces mécanismes, dont certains sont organisés dans la moelle épinière (les contrôles segmentaires et propriospinaux) et d'autres font intervenir des structures cérébrales (les contrôles descendants), pourrait également expliquer l'hyperexcitabilité des neurones nociceptifs. Il existe peu d'informations sur les modifications des contrôles descendants s'exerçant sur les neurones nociceptifs médullaires au cours des neuropathies. Néanmoins plusieurs études ont montré que certains comportements nociceptifs étaient modulés par des contrôles descendants (7, 49, 50, 93, 116, 125). Les modifications des contrôles segmentaires ont été davantage étudiées. Une réduction du potentiel de racine postérieure, témoignant d'une réduction des inhibitions pré-synaptiques segmentaires, a été observée après section ou constriction du nerf sciatique (59, 134). L'inhibition post-synaptique, normalement exercée par les fibres de gros calibre sur les neurones à convergence, est également réduite après section d'un nerf périphérique (145). La réduction de la concentration en acide gamma aminobutyrique (GABA) dans la corne postérieure ou le ganglion sensitif induite par les lésions nerveuses périphériques (15, 34, 44, 114) pourrait rendre compte de ces dysfonctionnements, car ce neuromédiateur inhibiteur joue un rôle capital dans les processus d'inhibition segmentaire.

2.3 Les phénomènes de plasticité

Les lésions nerveuses périphériques entraînent des modifications morphologiques complexes au niveau de la corne postérieure de la moelle. Des phénomènes dégénératifs intéressent les terminaisons centrales des neurones sensitifs primaires (« dégénérescence transganglionnaire ») ainsi que les neurones de second ordre localisés dans la moelle (« dégénérescence trans-synaptique »). Il est bien établi aujourd'hui qu'il existe également des phénomènes de régénération et une modification de l'organisation topographique des terminaisons des afférences primaires (54, 109, 141, 142, 143). Ainsi, après section d'un nerf périphérique certaines afférences de gros calibre, qui véhiculent les informations tactiles non-nociceptives et se terminent normalement dans les couches profondes de la corne postérieure de la moelle (III-IV), émettent des ramifications vers les couches superficielles (couche II). Ces données sont importantes

car une telle réorganisation pourrait fournir un substrat anatomique à l'allodynie. En effet, si ces ramifications établissent des contacts synaptiques fonctionnels, les neurones nociceptifs localisés dans la couche II et normalement activés uniquement par les stimulations intenses, pourraient, dans ces conditions pathologiques, également l'être par des stimulations tactiles de faible intensité (voir figure 4). Ces phénomènes de

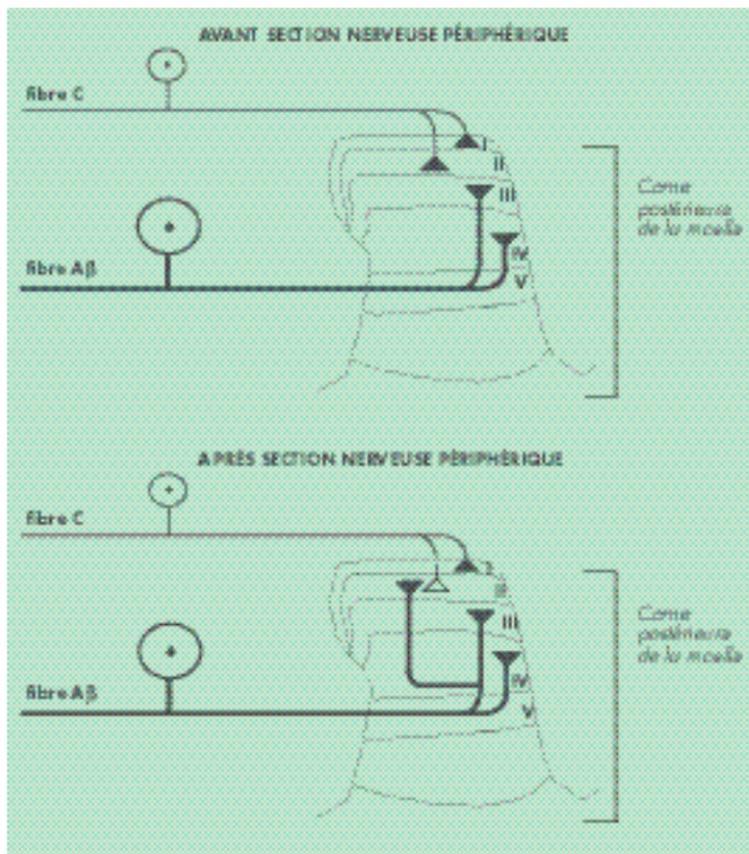


FIGURE 4 : Réorganisation des terminaisons des fibres nerveuses périphériques après section d'un nerf périphérique. D'après Woolf et al, 1992 (142).

plasticité pourraient être favorisés par la dénervation partielle et la présence de sites synaptiques vacants dans les couches superficielles et/ou dépendre de la libération de facteurs de croissance ou de neurotrophines. On peut souligner à cet égard que certaines lectines (RL-19) ou protéines (GAP-43), impliquées dans la reconnaissance intercellulaire, la repousse axonale et la synaptogenèse, ont été mises en évidence dans la corne postérieure de la moelle après constriction du nerf sciatique chez le rat (14). Le rôle des facteurs de croissance tel que le NGF n'est cependant pas encore clairement établi.

3/ CONCLUSION

La physiopathologie des douleurs neuropathiques a fait l'objet d'un nombre considérable d'études au cours de ces dernières années. Ces travaux ont conduit à proposer certains mécanismes cellulaires et moléculaires et ont ainsi contribué à définir de nouvelles cibles pour le développement d'agents pharmacologiques. Mais qu'en est-il de leur signification clinique ? De fait, ces hypothèses reposent, pour l'essentiel, sur des travaux réalisés chez l'animal. Certains des mécanismes périphériques (apparition de décharges ectopiques et sensibilisation périphérique) ont pu être mis directement en évidence chez l'homme, mais ces études n'ont concerné que trop peu de patients pour permettre de valider les données obtenues chez l'animal. Certaines altérations (les décharges ectopiques, les phénomènes de sensibilisation périphérique ou centrale, par exemple) pourraient, en théorie, rendre compte de plusieurs composantes des douleurs neuropathiques (allodynie, hyperalgésie, douleurs spontanées). Or, dans les études expérimentales, ces mécanismes physiopathologiques n'ont pas été mis en relation avec les modifications comportementales et de fait nous ne savons pas si plusieurs de ces mécanismes sous-tendent un même symptôme, ou si, a contrario, un même mécanisme peut sous-tendre plusieurs symptômes. Il convient quoi qu'il en soit d'interpréter avec prudence les données obtenues chez l'animal dans la mesure où les modèles les plus utilisées aujourd'hui, c'est à dire les modèles de lésions nerveuses partielles (constriction du nerf sciatique ou des nerfs spinaux, par exemple), ne sont pas des modèles étiopathogéniques reproduisant une lésion ou un mécanisme lésionnel rencontrés en clinique. Ils pourraient correspondre à des modèles « symptomatiques », mais les nombreuses discordances entre les données phar-

macologiques obtenues chez l'animal et chez l'homme (concernant par exemple les effets des morphiniques ou des blocs sympathiques) font émettre des réserves quant à la valeur prédictive de ces modèles et, de façon plus générale, quant à leur signification clinique. De fait, s'il est vraisemblable que ces modèles correspondent à un ou plusieurs sous-groupes de patients, ce(s) sous-groupe(s) de patients restent à définir. Dans ces conditions il paraît très difficile aujourd'hui d'extrapoler les données expérimentales dans le domaine clinique et nombre de résultats expérimentaux ne seront réellement exploitables que lorsque l'on saura précisément à quelle(s) entité(s) clinique(s) ces modèles se rapportent. En d'autres termes, nous manquons aujourd'hui de données expérimentales et cliniques nous permettant de vérifier les résultats et hypothèses physiopathologiques proposées sur la base des études expérimentales réalisées chez l'animal.

Références

1. Aley KO, Reichling DB, Levine JD. Vincristine hyperalgesia in the rat: a model of painful vincristine neuropathy in humans. *Neurosci* 1996, 73 : 259-65.
2. Amir R, Devor M. Chemically mediated cross-excitation in rat dorsal root ganglia. *J Neurosci* 1996, 16 : 4733-4741.
3. Asbury AK, Fields HL. Pain due to peripheral nerve damage: an hypothesis. *Neurology* 1984, 34 : 1587-1590.
4. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of EMLA cream on spontaneous and evoked pains in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1999, 81 : 203-210.
5. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994, 56 : 51-57.
6. Bennett GJ, Xie YK. A peripheral mononeuropathy in the rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain* 1988, 33 : 87-107.
7. Bian D., Ossipov MH, Zhong C, Malan TP Jr, Porreca F. Tactile allodynia, but not thermal hyperalgesia, of the hindlimbs is blocked by spinal transection in rats with nerve injury. *Neurosci Lett* 1998, 241 : 79-82.
8. Blumberg H. Clinical and pathophysiological aspects of reflex sympathetic dystrophy and sympathetically maintained pain. In : Jänig W, Schmidt RF (eds), *Reflex Sympathetic Dystrophy, Pathophysiological mechanisms and clinical implications*, VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1992, pp.29-49.

9. Bouhassira D. Modifications de la corne dorsale induites par des lésions nerveuses périphériques. *Cah Anesthesiol* 1994, 42 : 689-97.
10. Bouhassira D, Attal N, Willer JC, Brasseur L. Quantitative sensory testing in patients with painful or painless peripheral neuropathy due to HIV infection. *Pain* 1999, 80 : 269-272.
11. Burchiel KJ. Carbamazepine inhibits spontaneous activity in experimental neuromas. *Exp. Neurol* 1988, 102 : 249-253.
12. Burchiel KJ. Spontaneous impulse generation in normal and denervated dorsal root ganglia: sensitivity to alpha-adrenergic stimulation and hypoxia. *Exp Neurol* 1984, 85 : 257-272.
13. Burchiel KJ, Russell LC, Lee RP, Sima AAF. Spontaneous activity of primary afferent neurons in diabetic BB/Wistar rats. *Diabetes* 1984, 43 : 1210-1213.
14. Cameron AA, Cliffer KD, Dougherty PM, Willis WD, Carlton SM. Changes in lectin, GAP-43 and neuropeptide staining in the rat superficial dorsal horn following experimental peripheral neuropathy. *Neurosci Lett* 1991, 131 : 249-252
15. Castro-Lopes JM, Tavares I, Coimbra A. GABA decreases in the spinal cord dorsal horn after peripheral neurectomy. *Brain Res* 1993, 620 : 287-291.
16. Chabal C, Jacobson L, Russel LC, Burchiel KJ. Pain response to perineuromal injection of normal saline, epinephrine, and lidocaine in humans. *Pain* 1992, 49 : 9-12.
17. Chabal C, Russel LC, Burchiel KJ. The effects of intravenous lidocaine, tocainide and mexiletine on spontaneously active fibers originating in rat sciatic neuromas. *Pain* 1989, 38 : 333-338.
18. Chapman V, Suzuki R, Dickenson AH. Electrophysiological characterization of spinal neuronal response properties in anaesthetized rats after ligation of spinal nerves L5-L6. *J Physiol (Lond)* 1998, 507 : 881-894.
19. Chen Y, Michaelis M, Jänig W, Devor M. Adrenoreceptor subtype mediating sympathetic-sensory coupling in injured sensory neurons. *J Neurophysiol* 1996, 73 : 3721-3730.
20. Choi B, Rowbotham MC. Effect of adrenergic receptor activation on post-herpetic neuralgia pain and sensory disturbances. *Pain* 1997, 69 : 55-63.
21. Chung K, Lee BH, Yoon YW, Chung JM. Sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia of the injured peripheral nerve in a rat neuropathic pain model. *J Comp Neurol* 1996, 376 : 241-252.
22. Chung K, Yoon YW, Chung JM. Sprouting sympathetic fibers form synaptic varicosities in the dorsal root ganglion of rats with neuropathic injury. *Brain Res* 1997, 751 : 275-280.
23. Cline MA, Ochoa J, Torebjörk HE. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain* 1989, 112 : 621-647
24. Cummings TR, Waxman SG. Downregulation of tetrodotoxin-resistant sodium currents and upregulation of a rapidly repriming tetrodotoxin-sensitive sodium current in small spinal sensory neurons after nerve injury. *J Neurosci* 1997, 17 : 3503-3514.

25. DeLeo JA, Colburn RW, Nichols M, Malhotra A. Interleukin-6 mediated hyperalgesia/ allodynia and increased spinal IL-6 expression in a rat mononeuropathy model. *J Interferon Cytokine Res* 1996, 16 : 695-700.
26. DeLeo JA, Coombs DW, Willenbring S et al. Characterization of a neuropathic pain model: sciatic cryoneurolysis in the rat. *Pain* 1994, 56 : 9-16.
27. Devor M, Govrin-Lippman R, Angelides K. Na⁺ channel immunolocalization in peripheral mammalian axons and changes following nerve injury and neuroma formation. *J Neurosci* 1993, 13 : 1976-1992.
28. Devor M, Seltzer Z. Pathophysiology of damaged nerves in relation to chronic pain. In : Wall PD, Melzack R (eds), *Textbook of Pain*, Churchill Livingstone 1999, pp.129-164.
29. Devor M, Wall PD. Cross excitation among dorsal root ganglion neurons in nerve injured and intact rats. *J Neurophysiol* 1990, 64 : 1733-1746.
30. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremmes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994, 58 : 347-354.
31. Eliav E, Herzberg U, Ruda MA, Bennett GJ. Neuropathic pain from an experimental neuritis of the rat sciatic nerve. *Pain* 1999, 83 : 169-82.
32. England JD, Happel LT, Kline DG, Gamboni F, Thouron CL, Liu ZP, Levinson SR. Sodium channel accumulation in humans with painful neuromas. *Neurology* 1996, 47 : 272-276.
33. Felsby S, Nielsen J, Arendt Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996, 64 : 283-291.
34. Fukuoka T, Tokunaga A, Kondo E, Miki K, Tachibana T, Nogushi K. Change in mRNAs for neuropeptides and the GABA_A receptor in dorsal root ganglion neurons in a rat experimental neuropathic pain model. *Pain* 1998, 78 : 13-26.
35. Fundytus ME, Fisher K, Dray A, Henry JL,Coderre TJ. In vivo antinociceptive activity of anti-rat mGluR1 and mGluR5 antibodies in rats. *Neuroreport* 1998, 9 : 731-735.
36. Govrin-Lippman R, Devor M. Ongoing activity in severed nerves: source and variation with time. *Brain Res* 1978, 159 : 406-410.
37. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain* 1992, 51 : 175-194.
38. Granit R, Leksell L, Skoglund CR. Fibre interaction in injured or compressed region of nerve. *Brain* 1944, 67 : 125.
39. Guilbaud G, Benoist JM, Jazat F, Gautron M. Neuronal responsiveness in the ventrobasal thalamic complex of rats with an experimental peripheral mononeuropathy. *J Neurophysiol* 1990, 64 : 1537-1554.
40. Habler HJ, Jänig W, Koltzenburg M. Activation of unmyelinated afferents in chronically lesioned nerves by adrenaline and excitation of sympathetic efferents in the cat. *Neurosci Lett* 1987, 82 : 35-40.

41. Hannington-Kieff JG. Intravenous regional sympathetic blocks. In : Stanton-Hicks M, Janig W, Boas RA (eds), *Reflex Sympathetic Dystrophy*, Kluwer Academic Publishers, Boston, 1989, pp 113-124.
42. Hayes RL, Mao J, Price DD, Germano A et al. Pretreatment with gangliosides reduces abnormal nociceptive responses associated with a rodent peripheral mononeuropathy. *Pain* 1992, 48 : 391-396.
43. Howe JF, Loeser JD, Calvin WH. Mechanosensitivity of dorsal root ganglia and chronically injured axons: a physiological basis for radicular pain of nerve root compression. *Pain* 1977, 3 : 25-41.
44. Ibuki T, Hama AT, Wang XT, Pappas GD, Sagen J. Loss of GABA immunoreactivity in the spinal dorsal horn of rats with peripheral nerve injury and promotion of recovery by adrenal medullary grafts. *Neurosci* 1997, 96 : 845-858.
45. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Mc Quay HJ. Intravenous regional sympathetic blockade for pain relief in reflex sympathetic dystrophy: a systematic review and a randomized, double-blind crossover study. *J Pain Symptom Manage* 1995, 10 : 13-20.
46. Jänig W, Mc Lachlan EM. The role of modification in noradrenergic peripheral pathways after nerve lesions in the generation of pain. In : *Progress in Pain Research and Management*, vol. 1, HL Fields and JC Liebeskind (eds), IASP Press, Seattle 1994, pp. 101-128.
47. Kajander KC, Bennett GJ. The onset of a painful peripheral neuropathy in rat: a partial and differential deafferentation and spontaneous discharge in Abeta and Adelta primary afferent neurons. *J Neurophysiol* 1992, 68 : 734-744.
48. Kajander KC, Wakisaka S, Bennett GJ. Spontaneous discharge originates in the dorsal root ganglion at the onset of a painful peripheral neuropathy in the rat. *Neurosci Lett* 1992, 138 : 225-228.
49. Kauppila T. Spinalization increases the mechanical stimulation-induced withdrawal reflex threshold after a sciatic cut in the rat. *Brain Res* 1997, 770 : 310-2.
50. Kauppila T, Kontinen VK, Perovaara D. Influence of spinalization on spinal withdrawal reflex responses varies depending on the submodality of the test stimulus and the experimental pathophysiological condition in the rat. *Brain Res* 1998, 797 : 234-42.
51. Kerns JM, Braverman B, Matthew A, Luchinetti C, Ivankovitch AD. A comparison of cryoprobe and crush lesions in the rat sciatic nerve. *Pain* 1991, 47 : 31-39.
52. Kim HJ, Na HS, Sung B, Hong SK. Amount of sympathetic sprouting in the dorsal root ganglia is not correlated to the level of sympathetic dependence of neuropathic pain in a rat model. *Neurosci Lett* 1998, 245 : 21-24.
53. Kim SH, Chung JM. An experimental model for peripheral neuropathy produced by segmental spinal nerve ligation in the rat. *Pain* 1992, 50 : 355-363.
54. Koerber HR, Mirnics K, Brown PB, Mendell LM. Central sprouting and functional plasticity of regenerated primary afferents. *J Neurosci* 1994, 14 : 3655-3671.

55. Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjork HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992, 51 : 207-219.
56. Koltzenburg M, Torebjork HE, Wahren LK. Nociceptor modulated central sensitization causes mechanical hyperalgesia in acute chemogenic and neuropathic pain. *Brain* 1994, 117 : 579-591.
57. Kristensen JD, Svensson B, Gordh T. The NMDA-receptor antagonist CCP abolishes neurogenic « wind-up » pain after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992, 51 : 249-253.
58. Laird JM, Bennett GJ. An electrophysiological study of dorsal horn neurons in the spinal cord of rats with an experimental neuropathy. *J Neurophysiol* 1993, 69 : 2072-2085.
59. Laird JM, Bennett GJ. Dorsal root potentials and afferent input to the spinal cord in rats with an experimental neuropathy. *Brain Res* 1992, 584 : 181-190.
60. Leem JW, Park ES, Paik KS. Electrophysiological evidence for the antinociceptive effect of transcutaneous electrical stimulation on mechanically evoked responsiveness of dorsal horn neurons in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1995 ; 192 : 197-200.
61. Levine JD, Taiwo YO, Collins SD, Tam JK. Noradrenaline hyperalgesia is mediated through interaction with sympathetic postganglionic neurone terminals rather than activation of primary afferent nociceptors. *Nature* 1986, 323 : 158-169.
62. Lisney SJW, Devor M. Afterdischarge and interactions among fibers in damaged peripheral nerve in the rat. *Brain Res* 1987, 415 : 122-136.
63. Lisney SJW, Pover CM. Coupling between fibers involved in sensory nerve neuromata in cats. *J Neurol Sci* 1983, 59 : 255-264.
64. Loeser JD, Ward AA. Some effects of deafferentation on neurons of the cat spinal cord. *Arch Neurol* 1967, 17 : 629-635
65. Lombard MC, Larabi Y. Electrophysiological study of cervical dorsal cells in partially deafferented rats. In : *Advances in Pain Research and Therapy*, JJ Bonica (ed), Raven Press, New York 1983, pp 147-154.
66. Lombard MC, Nashold Jr BS, Albe-Fessard D. Deafferentation hypersensitivity in the rat after dorsal rhizotomy: a possible animal model of chronic pain. *Pain* 1979, 6 : 163-174.
67. Lu X, Richardson PM. Responses of macrophages in rat dorsal root ganglia following peripheral nerve injury. *J Neurocytol* 1993, 22 : 334-341.
68. Ma W, Bisby MA. Partial and complete sciatic nerve injuries induce similar increases of neuropeptide Y and vasoactive intestinal peptide immunoreactivities in primary sensory neurons and their central projections. *Neurosci* 1998, 86 : 1217-1234.
69. Malmberg AB, Chen C, Tonegawa S, Basbaum AI. Preserved pain and reduced neuropathic pain in mice lacking PKC γ . *Science* 1997, 278 : 279-283.
70. Mao J, Price DD, Mayer DJ, Lu J, Hayes R. Intrathecal MK-801 and local nerve anesthesia synergistically reduce nociceptive behaviors in rats with experimental peripheral mononeuropathy. *Brain Res* 1992, 576 : 254-262.

71. Mao J, Price DD, Zhu J, Lu J, Mayer DJ. The inhibition of nitric oxide-activated-poly (ADP-ribose) synthetase attenuates transsynaptic alteration of spinal cord dorsal horn neurons and neuropathic pain in the rat. *Pain* 1997, 3 : 355-366.
72. Matzner O, Devor M. Hyperexcitability at sites of nerve injury depends on voltage-sensitive Na⁺ channels. *J Neurophysiol* 1994, 72 : 349-359.
73. Matzner O, Devor M. Na⁺ conductance and the threshold for repetitive neuronal firing. *Brain Res* 1992, 597 : 92-98.
74. McLachlan EM, Jänig W, Devor M, Michaelis M. Peripheral nerve injury triggers noradrenergic sprouting within dorsal root ganglia. *Nature* 1993, 363 : 543-546.
75. Meller ST, Pechman PS, Gebhart GF, Maves TJ. Nitric oxide mediates the thermal hyperalgesia produced in a model of neuropathic pain in the rat. *Neurosci* 1992, 50 : 7-10.
76. Michaelis M, Blenk KH, Jänig W, Vogel C. Development of spontaneous activity and mechanosensitivity in axotomized afferent nerve fibers during the first hours after nerve transection in rats. *J Neurophysiol* 1995, 74 : 1020-1027.
77. Mosconi T, Kruger L. Fixed-diameter polyethylene cuffs applied to the rat sciatic nerve induce a painful neuropathy: ultrastructural morphometric analysis of axonal alterations. *Pain* 1996, 64 : 37-57.
78. Na HS, Han JS, Ko KH, Hong SK. A behavioral model for peripheral neuropathy produced in rat's tail by inferior caudal trunk injury. *Neurosci Lett* 1994, 177 : 50-52.
79. Nahin RL, Ren K, De Leon M, Ruda M. Primary sensory neurons exhibit altered gene expression in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1994, 58 : 95-108.
80. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High dose oral dextrometorphan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997, 48 : 1212-1218.
81. Nordin M, Nystrom B, Wallin U, Hagbarth KE. Ectopic sensory discharges and paresthesiae in patients with disorders of peripheral nerves, dorsal roots and dorsal columns. *Pain* 1984, 20 : 231-245.
82. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, Haraguchi M, Sangameswaran L, Gogas KR, Eglen RM, Hunter JC. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci* 1998, 18 : 2174-2187.
83. Nystrom B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981, 27 : 211-216.
84. Ochoa J. The newly recognized painful ABC syndrome: thermographic aspects. *Thermology* 1986, 2 : 65-107.
85. Ochoa JL, Verdugo RI, Campero M. Pathophysiological spectrum of organic and psychogenic disorders in neuropathic pain patients fitting the description of causalgia or reflex sympathetic dystrophy. In : GF Gebhart, DL Hammond, TS Jensen (eds), *Proceed*

- ings of the 7th World Congress in Pain Research and Management, Vol.2, IASP Press, Seattle 1994, pp.483-494.
86. Ochoa JL, Yarnitzky D. Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients : dynamic and static subtypes. *Ann Neurol* 1993, 33 : 465-472.
 87. Ochs G., Schenk M, Struppler A. Painful dysesthesias following peripheral nerve injury: a clinical and electrophysiological study. *Brain Res* 1989, 496 : 228-240.
 88. Okuse K, Akopian AN, Sivilotti L, Souslova VA, England S, Dolphin AC, Wood JN. Sensory neuron voltage-gated sodium channels and nociception. In : *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol.9*, Borsook (ed), IASP Press, Seattle 1997, pp.239-257.
 89. Omana-Zapata I, Khabbaz MA, Hunter JC, Bley KR. QX-314 inhibits ectopic nerve activity associated with neuropathic pain. *Brain Res* 1997, 771 : 228-237.
 90. Palecek J, Dougherty PM, Paleckova V et al. Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimuli in an experimental model of peripheral neuropathy in primate. *J Neurophysiol* 1993, 68 : 1951-1966.
 91. Palecek J, Paleckova V, Dougherty PM, Carlton SM, Willis WD. Responses of spinothalamic tract cells to mechanical and thermal stimulation of skin in rats with experimental peripheral neuropathy. *J. Neurophysiol* 1992, 67 : 1562-1573.
 92. Pertovaara A, Kontinen VK, Kalso EA. Chronic spinal nerve ligation induces changes in response characteristics of nociceptive spinal dorsal horn neurons and in their descending regulation originating in the periaqueductal gray in the rat. *Exp Neurol* 1997, 147 : 428-36.
 93. Pertovaara A, Wei H, Hamalainen MM. Lidocaine in the rostroventromedial medulla and the periaqueductal gray attenuates allodynia in neuropathic rats. *Neurosci Lett* 1996, 218 : 127-30.
 94. Price DD, Long S, Huit C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992, 49 : 163-173.
 95. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitzky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double-blind randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998, 75 : 349-354.
 96. Qian J, Brown SD, Carlton SM. Systemic ketamine attenuates nociceptive behaviors in a rat model of peripheral neuropathy. *Brain Res* 1996, 715 : 51-62.
 97. Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiol* 1991, 74 : 691-698.
 98. Ramamurthy S, Hoffman J. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. *Guanethidine study group. Anesth Analg* 1995, 81 : 718-723.

99. Rasminsky M. Ectopic excitation, ephaptic excitation and autoexcitation in peripheral nerve fibers of mutant mice. In : Culp W, Ochoa J (eds), Abnormal nerves and muscles as impulse generators. Oxford, Oxford University Press 1982 : pp 34.
100. Rasminsky M. Ephaptic transmission between single nerve fibers in the spinal nerve roots of dystrophic mice. *J Physiol (London)* 1980, 305 : 151-169.
101. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1995, 37 : 246-253.
102. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch : double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain* 1996, 65 : 38-44.
103. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996, 119 : 347-354.
104. Rubin G, Kaspi T, Rappaport H, Cohen S, Ravikovitch M, Lomazov P, Devor M. Adrenosensitivity of injured afferent neurons does not require the presence of postganglionic sympathetic terminals. *Pain* 1997, 72 : 183-191.
105. Sato J, Perl ER. Adrenergic excitation of cutaneous pain receptors induced by peripheral nerve injury. *Science* 1991, 251 : 1608-1610.
106. Scadding JW. Development of ongoing activity, mechanosensitivity, and adrenalin sensitivity in severed peripheral nerve axons. *Exp Neurol* 1981, 73 : 345-364.
107. Seltzer Z, Devor M. Ephaptic transmission in chronically damaged peripheral nerves. *Neurology* 1979, 29 : 1061-1064.
108. Seltzer Z, Dubner R, Shir Y. A novel behavioral model of neuropathic pain disorders produced in rats by partial sciatic nerve injury. *Pain* 1990, 43 : 205-218.
109. Shortland P, Woolf CJ. Chronic peripheral nerve section results in a rearrangement of the central axonal arborizations of axotomized A beta primary afferent neurons in the rat spinal cord. *J Comp Neurol* 1993, 330 : 65-82.
110. Sommer C, Galbraith JA, Heckman HM, Myers RR. Pathology of experimental constriction neuropathy producing hyperesthesia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1993, 52 : 223-233.
111. Sommer C, Heckmann HM, Rodriguez M, Myers RR. Quantitative neuropathology of a focal nerve injury causing hyperalgesia. *J Neuropathol Exp Neurol* 1995, 54 : 635-643.
112. Sommer C, Schmidt C, George A. Hyperalgesia in experimental neuropathy is dependent on the TNF receptor 1. *Exp Neurol* 1998, 151 : 138-142.
113. Sorokin LS, Xiao WH, Wagner R, Myers RR. Tumor necrosis factor- α induces ectopic activity in nociceptive primary afferent fibres. *Neurosci* 1997, 81 : 255-262.
114. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderroth B. Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurg* 1996, 39 : 367-374.

115. Sugimoto T, Bennett GJ, Kajander KC. Transsynaptic degeneration in the superficial dorsal horn after sciatic nerve injury: effects of a chronic constriction injury, transection, and strychnine. *Pain* 1990, 42 : 205-213.
116. Sung B, Na HS, Kim YI, Yoon YW, Han HC, Nahm SH, Hong SK. Supraspinal involvement in the production of mechanical allodynia by spinal nerve injury in rats. *Neurosci Lett* 1998, 246 : 117-9.
117. Tabo E, Jinks SL, Eisele JH, Carstens E. Behavioral manifestations of neuropathic pain and mechanical allodynia, and changes in spinal dorsal horn neurons, following L4-L6 dorsal root constriction in rats. *Pain* 1999, 80 : 503-20.
118. Takaishi K, Eisele JH, Carstens E. Behavioral and electrophysiological assessment of hyperalgesia and changes in dorsal horn responses following partial sciatic nerve ligation in rats. *Pain* 1996, 66 : 297-306.
119. Tal M, Bennett GJ. Dextrophan relieves neuropathic heat-evoked hyperalgesia. *Neurosci Lett* 1993, 151 : 107-110.
120. Tanelian DL, Mc Iver M. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C-fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiol* 1991, 74 : 934-936.
121. Thomas DA, Ren K, Besse D, Ruda MA, Dubner R. Application of nitric oxide synthase inhibitor, N-omega-nitro-L-arginine methyl ester on injured nerve. *Neurosci Lett* 1996, 210 : 124-126.
122. Torebjörk E, Wahren L, Wallin G, Hallin R, Koltzenburg M. Noradrenaline-evoked pain in neuralgia. *Pain* 1995, 63 : 11-20.
123. Torebjörk HE, Ochoa J, McCann FV. Paraesthesiae: abnormal impulse generation in sensory nerve fibers in man. *Acta Physiol. Scand* 1979, 105 : 518-520.
124. Tracey DJ, Cunningham JE, Romm MA. Peripheral hyperalgesia in experimental neuropathy : mediation by alpha-2 adrenoreceptors on post-ganglionic sympathetic terminals. *Pain* 1995, 60 : 317-327.
125. Urban MO, Gebhart GF. Supraspinal contributions to hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96 : 7687-92.
126. Vanderah TW, Laughlin T, Lashbrook JM, Nichols ML, Wilcox GL, Ossipov MH, Malan TP, Porreca F. Single intrathecal injections of dynorphin A and des-Tyr-dynorphins produce long lasting allodynia in rats: blockade by MK-801 but not naloxone. *Pain* 1996, 68 : 275-281.
127. Verdugo R, Ochoa JL. « Sympathetically maintained pain » I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994, 44 : 1003-1010.
128. Verdugo RJ, Campero M, Ochoa JL. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies. II. Further questioning of the concept of « sympathetically maintained pain ». *Neurology* 1994, 44 : 1010-1014.

129. Villar MJ, Cortes R, Theodorsson E. et al. Neuropeptide expression in rat dorsal root ganglion cells and spinal cord after peripheral nerve injury with special reference to galanin. *Neurosci* 1989, 33 : 587-604.
130. Vos BP, Strassman A, Maciewicz RJ. Behavioral evidence of trigeminal neuropathic pain following chronic constriction injury to the rat's infraorbital nerve. *J Neurosci* 1994, 14 : 2708-2723.
131. Wagner R, Myers RR. Endoneurial injection of TNF-alpha produces neuropathic pain behaviors. *Neuroreport* 1996, 7 : 2897-2901.
132. Walker AE, Nulsen F. Electrical stimulation of the upper thoracic portion of the sympathetic chain in man. *Arch. Neurol. Psychiat.* (Chicago) 1948, 59 : 559-560.
133. Wall PD, Devor M. Sensory afferent impulses originate from dorsal root ganglia as well as from the periphery in normal and nerve-injured rats. *Pain* 1983, 17 : 321-339.
134. Wall PD, Devor M. The effect of peripheral nerve injury on dorsal root potentials and on transmission of afferent signals into the spinal cord. *Brain Res* 1981, 209 : 95-111.
135. Wall PD, Gutnick M. Properties of afferent impulses originating from a neuroma. *Nature* (London) 1974, 248 : 740-743.
136. Wall PD, Scadding JW, Tomkiewicz MM. The production and prevention of experimental anesthesia dolorosa. *Pain* 1979, 6 : 175-182.
137. Watson CP, Deck JH, Morshead C, Van der Kooy D, Evans RJ. Post-herpetic neuralgia: further post-mortem studies of cases with and without pain. *Pain* 1991, 44 : 105-117.
138. White DM, Mansfield K. Vasoactive intestinal polypeptide and neuropeptide and neuropeptide Y act indirectly to increase neurite outgrowth of dissociated dorsal root ganglion cells. *Neurosci* 1996, 73 : 881-887.
139. Wiesenfeld-Hallin Z, Xu X-J, Hakanson R, Feng DM et al. On the role of substance P, galanin, vasoactive intestinal peptide, and calcitonin gene-related peptide in mediation of spinal reflex excitability in rats with intact and sectioned peripheral nerves. *Ann NY Acad Sci* 1991, 632 : 198-211.
140. Wilcox GL. Excitatory neurotransmitters and pain. In : MR Bond, JE Charlton, CJ Woolf (eds), *Proceedings of the VIth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam, 1991, pp 97-117.
141. Woolf CJ. Molecular signals responsible for the reorganization of the synaptic circuitry of the dorsal horn after peripheral nerve injury: the mechanisms of tactile allodynia. In : *Molecular Neurobiology of Pain, Progress in Pain Research and Management, Vol. 9*, Borsook (ed), IASP Press, Seattle 1997, pp.171-200.
142. Woolf CJ, Shortland P, Coggeshall RE. Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature* 1992, 355 : 75-78.
143. Woolf CJ, Shortland P, Reynolds ML et al. Central regenerative sprouting : the reorganization of the central terminals of myelinated primary afferents in the rat dorsal horn following peripheral nerve section or crush. *J Comp Neurol* 1995, 360 : 121-134.

144. Woolf CJ, Thompson SW. The induction and maintenance of central sensitization is dependent on N-methyl-D-aspartic acid receptor activation; implications for the treatment of post-injury pain hypersensitivity states. *Pain* 1991, 44 : 293-299.
145. Woolf CJ, Wall PD. Chronic peripheral nerve section diminishes the primary A-fibre mediated inhibition of rat dorsal horn neurons. *Brain Res* 1982, 242 : 77-85.
146. Wuarin-Bierman L, Zahnd, GR, Kaufman, F, Burcklen, L, Adler J. Hyperalgesia in spontaneous and experimental models of diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1987, 30 : 653-658.
147. Yaari Y, Devor M. Phenytoin suppresses spontaneous discharge in rat sciatic nerve neuromas. *Neurosci* 1985, 117-122.
148. Yamamoto TY, Yaksh T. Spinal pharmacology of thermal hyperesthesia induced by constriction injury of sciatic nerve. Excitatory amino acid antagonists. *Pain* 1992, 49 : 121-128.

3. ASPECTS CLINIQUES, ÉTIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DES DOULEURS CENTRALES

Roland Peyron et Bernard Laurent

1 / DÉFINITION ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Le concept de douleur centrale regroupe toute douleur résultant d'une lésion du système nerveux central (à partir de la corne postérieure de la moelle, jusqu'au cortex). Cette définition exclut à priori les remaniements centraux induits par une lésion du système nerveux périphérique.

La prévalence de ces douleurs centrales est située entre 1,5 % (8) et 8 % (1) pour les accidents vasculaires cérébraux et jusqu'à 30 % pour les traumatismes médullaires (8). Les douleurs centrales surviennent au cours d'autres maladies neurologiques, la sclérose en plaques (23 %) et l'épilepsie (2,8 %) (8).

Les mécanismes de survenue de ces douleurs restent en grande partie inconnus même si des anomalies ont pu être mises en évidence soit par l'électrophysiologie, enregistrements intra-cérébraux (avant ou au cours d'une neurochirurgie), soit par la Tomographie d'Émission de Positrons (TEP) ou l'IRM fonctionnelle (IRMf).

2 / ANALYSE SÉMIOLOGIQUE

2.1 De la douleur thalamique à la douleur « pseudothalamique » et au concept de douleurs centrales.

Le syndrome de Déjerine-Roussy (27) ou « syndrome thalamique » peut être considéré comme un modèle de douleurs centrales. Une sémiologie comparable peut s'observer dans les douleurs centrales secondaires à

une lésion d'autre topographie (douleurs « pseudo-thalamiques ») impliquant le cortex pariétal ou les radiations thalamo-corticales (61, 87), la région latéro-bulbaire du syndrome de Wallenberg (82), la moelle (2,3, 22). La grande similitude entre ces tableaux cliniques explique le concept général de douleurs centrales (6, 7). Il ne semble pas que le niveau de l'atteinte anatomique des voies afférentes détermine le pronostic (9). Le seul élément distinctif entre ces douleurs d'origine différente est leur répartition sur l'espace corporel qui est elle-même déterminée par la topographie de la lésion causale, donc par l'étiologie.

2.2 Aspects cliniques et neurophysiologiques

Les douleurs centrales associent de manière variable les 3 unités sémiologiques suivantes :

2.2.1 La **douleur spontanée** survenant en l'absence de toute stimulation somesthésique ou nociceptive, n'est pas déclenchable. Elle est soit **permanente**, le plus souvent comparée à une sensation de brûlure, de striction, de crispation, de tiraillement, soit **paroxystique**, comparée à une décharge électrique ou un coup de couteau. La douleur a volontiers une projection pseudo-articulaire sur les grosses articulations (hanche, épaule, genou).

2.2.2 La **douleur provoquée** (ou douleur-réponse) survenant après stimulations externes nociceptives ou non nociceptives est de 2 types :

- L'**allodynie** est provoquée par une stimulation non-nociceptive telle que le mouvement, le toucher, la chaleur, le froid, la vibration, la pression, les stimulations électriques telles que celles utilisées lors de la Neuro Stimulation Transcutanée (NST) ou lors de la réalisation de Potentiels Evoqués Somesthésiques (PES). Elle peut être électivement **proprioceptive** ou **kinesthésique** (déclenchée lors de la marche par contact du pied avec le sol ou avec la chaussure, ou par la pression en position debout ou par le simple mouvement), **tactile** (effleurement, contact du vêtement). Elle peut aussi être **thermique**, survenant le plus souvent au froid, parfois au chaud dans des gammes de température habituellement indolores. L'allodynie est un phénomène pouvant être quantifié par des appareils calibrés pour chacune des modalités suivantes : La sonde ther-

mique avec effet Peltier permet de quantifier au degré près l'allodynie thermique au chaud et au froid (voir chapitre 5). Les poils de Von Frey permettent de quantifier par leur calibre, donc leur rigidité, l'allodynie tactile statique. Les appareils délivrant une pression calibrée sur une surface plus grande (algomètre de pression) permettent de mesurer l'allodynie à la pression.

- **L'hyperalgésie** est provoquée par une stimulation nociceptive. Elle comporte une perception douloureuse excessive, disproportionnée, en réponse à une stimulation normalement douloureuse (piqûre, chaud et froid dans des gammes de température habituellement douloureuses). Cette exacerbation de la perception douloureuse peut n'apparaître qu'après plusieurs stimulations, la douleur perçue est alors retardée. Elle est renforcée par la répétition du stimulus dans le temps (**sommation temporelle**) ou dans l'espace (**sommation spatiale**).

Dans les 2 cas, la douleur évoquée peut se propager au delà de la zone stimulée (phénomènes de diffusion et de radiation) et se poursuivre après l'arrêt de la stimulation (rémanence).

Certains facteurs aggravants des douleurs centrales sont classiquement décrits : le bruit, l'émotion, la surprise, la fumée de cigarette, des douleurs d'autres origines sur l'espace corporel qui souffre, mais aussi en dehors de cet espace, en particulier, c'est le cas des douleurs viscérales.

2.2.3 **L'hypoesthésie** est constante ou quasi-constante (1, 6, 7), si bien qu'il est exceptionnel d'admettre que des douleurs centrales puissent survenir sans une hypoesthésie sous-jacente ou au moins sans la notion d'une hypoesthésie initiale, lors de la constitution de la lésion causale. Il est en effet notable que les douleurs centrales s'installent souvent lors de la récupération ou après une amélioration partielle du déficit thermoalgique initial et que la survenue (ou la non survenue) de douleurs centrales n'est pas corrélée à l'intensité des désordres sensitifs (9).

L'analyse précise des troubles sensitifs caractérise donc plus la lésion initiale que la douleur proprement dite. Ce bilan « lésionnel » des patients est toutefois indispensable, puisqu'il permet d'affirmer le trouble sensitif, de le caractériser, et d'accorder une valeur organique à la symptomatologie douloureuse.

Le plus souvent (85 à 100 % des cas), l'hypoesthésie prédomine sur la **sensibilité spino-thalamique** (6, 7, 17, 97), l'atteinte de la sensibilité

lemniscale pouvant être associée mais ne semblant pas essentielle dans la genèse de ces douleurs (voir tableau 1).

TACT ET PROPRIOCEPTION		SENSIBILITÉ THERMO-ALGIQUE		SENSATIONS ANORMALES	
Vibration	41	Seuil de douleur	100	Paresthésies	41
Tact fin	52	Seuil thermique	100	Dysesthésies provoquées	85
Dermolexie	45	Sensibilité à la piqure	95	Dysesthésies spontanées	40
Mouvements articulaires	37			Hyperalgésie	88
				Allodynie	23

TABLEAU 1 : % de patients présentant des anomalies de la sensibilité et des sensations anormales chez 27 patients suivis pour des douleurs centrales (d'après Boivie et al 1989)

Les potentiels évoqués somesthésiques (PES) analysant le fonctionnement de la voie lemniscale, confirment cette analyse clinique, puisqu'ils peuvent être aussi bien normaux que variablement altérés (59, 88, 101) dans les syndromes thalamiques ou les atteintes du tronc cérébral (40). La sensibilité spino-thalamique dans sa composante thermique, peut être évaluée de façon objective et « quantitative » grâce aux sondes thermiques à effet Peltier, et cette analyse confirme aussi l'atteinte spino-thalamique prépondérante chez ces patients (56, 99). Il en est de même des Potentiels Évoqués Nociceptifs (PEN) par stimulation laser qui mettent en évidence des anomalies constantes des réponses corticales de longue latence liées à la mise en jeu sélective des fibres Adelta (11, 14, 63), et même si les PEN s'améliorent avec le temps, l'anomalie initiale est constante (39).

3/ LES GRANDS MODÈLES ÉTIOLOGIQUES

3.1 *Le syndrome thalamique*

C'est le prototype des douleurs centrales (27). La lésion causale implique les noyaux inférieurs et latéral (VPL, VPM, Vim, VMpo). Les douleurs peuvent être inaugurales dans 26 à 36 % des cas (65, 68). Elles s'installeraient chez 11 à 59 % des patients présentant des lésions thalamiques (62, 65), avec une prédilection discutée pour les lésions droites. La sémiologie n'a pas de particularité pour cette localisation lésionnelle qui associe généralement les 3 composantes décrites ci-dessus, douleurs spontanées, allodynie, hyperalgésie sur un fond d'hypoesthésie, avant tout spino-thalamique.

3.2 *Les douleurs « pseudothalamiques » liées à des lésions du tronc cérébral*

Le prototype est le syndrome latéro-bulbaire ou syndrome de Wallenberg qui se complique dans 70 % des cas de douleurs centrales (82). Ce syndrome est remarquable par la topographie douloureuse qui touche habituellement l'hémicorps controlatéral à la lésion par atteinte du faisceau spino-thalamique, incluant de façon assez exceptionnelle l'hémiface par atteinte du faisceau quintothalamique (49). Elle peut aussi intéresser l'hémiface ipsilatérale à la lésion par atteinte du noyau du V. Cette dernière atteinte est particulière sur le plan physiopathologique, puisque secondaire à l'atteinte d'un noyau de nerf crânien, et donc d'une étiologie proche de la douleur neuropathique par lésion nerveuse périphérique. Néanmoins, les caractéristiques sémiologiques de cette douleur ne diffèrent en rien des douleurs hémicorporelles. Ce modèle lésionnel est aussi très particulier sur le plan physiopathologique dans la mesure où il est le seul exemple (avec les syndromes de l'artère spinale antérieure) d'atteinte sélective du faisceau spinothalamique avec intégrité de la voie lemniscale. Ce modèle renforce le constat effectué dans les autres topographies lésionnelles (6, 7), d'une implication privilégiée du système spino-thalamique dans la genèse des douleurs centrales.

3.3 Les douleurs liées à des lésions de la moelle

Dans le **syndrome de l'artère spinale antérieure (SASA)**, les douleurs sont habituelles et la cordotomie antéro-latérale peut s'accompagner de douleurs secondaires (55, 81). En cas de lésion médullaire traumatique (moins sélective), alors que la sémiologie associe à nouveau douleurs spontanées (96 % des cas), allodynie, hyperalgésie (47 % des cas) (95), l'atteinte est là encore plus marquée sur le système spino-thalamique que sur le système lemniscal (2, 3). Toutefois, chez l'homme, la lésion isolée des cordons postérieurs peut générer des douleurs (66) dont la caricature demeure la douleur tabétique. Le caractère paroxysmique des douleurs tabétiques, la sensibilité aux antiépileptiques, le déclenchement mécanique (signe de Lhermitte) sont classiques. Aussi, il apparaît clairement que ce n'est pas le caractère purement spino-thalamique ou purement lemniscal de la lésion causale qui détermine la survenue de douleurs centrales mais plutôt le déséquilibre fonctionnel entre les deux systèmes (2, 3). En effet, les douleurs médullaires sont plus fréquentes dans les sections incomplètes touchant le système spino-thalamique (type SASA) et respectant les cordons postérieurs (2, 3, 22) qu'en cas de section totale. Elles sont volontiers exagérées par la mise en jeu des afférences lemniscales (mouvement, stimulation des cordons postérieurs) et ne sont pas modifiées par une section supplémentaire (cordectomie). Le délai de leur apparition correspond au stade de récupération de la sensibilité profonde suggérant l'existence de remaniements fonctionnels thalamocorticaux entre les voies spino-thalamique et lemniscale.

3.4 Les douleurs liées à des lésions du cortex et du sous-cortex (pariétal)

L'implication du cortex pariétal dans la perception douloureuse est démontrée par les observations suivantes : L'**épilepsie douloureuse** (105, 106) est rare (1,2 à 3 % des épilepsies) mais provient, dans les formes unilatérales, de SI (ou de la région centropariétale (58, 84) ou de SII (78, 105). La stimulation électrique de SI (69) peut provoquer brûlure et sensation de pincement. Pendant la stimulation (purement nociceptive) de la pulpe dentaire, Chatrian (19) enregistre une réponse de la partie basse de SI et en SII. On pourrait multiplier les preuves d'une impli-

cation du cortex pariétal dans la perception douloureuse en répertoriant les études en Tomographie d'Émission de Positons (14, 15, 20, 21, 28-30, 42-44, 46, 60, 77, 79, 91, 93, 96, 100, 103), en **IRMF** (23, 24, 75), en **Potentiels Évoqués Laser** avec électrodes de scalp (98) ou avec électrodes intra-craniennes (48, 34) qui en attestent.

On pourrait donc s'attendre à ce que des lésions pariétales impliquant ces zones capables d'intégrer la perception douloureuse s'accompagnent d'une analgésie. Quelques observations privilégiées (exceptionnelles) démontrent que des lésions de ces aires corticales (lobe pariétal inférieur, cortex frontopariétal, SII) peuvent effectivement entraîner une analgésie ou la disparition d'une douleur de moignon (83, 89, 90). Néanmoins, dans la plupart des cas, des douleurs centrales accompagnent les lésions des aires SII (5), SI, du cortex pariétal postérieur ou des radiations thalamo-pariétales. La topographie douloureuse est alors volontiers parcellaire, localisée, parfois pseudo-périphérique (évoquant par exemple un syndrome du canal carpien, (61)) ou pseudo-rhumatismale (85).

4 / LES MÉCANISMES POSSIBLES

4.1 Théories non adaptées

L'hypothèse du « **gate control** » du système lemniscal sur le système spino-thalamique ne peut pas s'appliquer aux mécanismes de l'allodynie puisque ceci supposerait que les douleurs centrales ne puissent apparaître si les PES sont normaux. Ceci supposerait aussi que la mise en jeu du système lemniscal atténue les douleurs centrales. Or, à la fois le contact et la stimulation cordonale postérieure déclenchent et aggravent l'allodynie (2), il s'agit donc de la situation inverse du « gate control » physiologique.

4.2 Concepts de plasticité/réorganisation fonctionnelles

Dans les rares modèles animaux de douleur centrales, des modifications synaptiques durables ont été observées dans le cortex SI chez le rat, après lésion du VPL et du VPM (35). Chez l'homme, la survenue des douleurs lors de la phase de récupération sensitive (53, 82) est un argument en

faveur de réorganisations fonctionnelles aberrantes, qui pourraient aboutir à une distorsion de l'information. L'allodynie en est le modèle le plus clair puisqu'une stimulation tactile sollicitant normalement les fibres de gros calibre myélinisées pour conduire une information sensorielle non-nociceptive est traduite en phénomène douloureux. L'explication la plus simple à ce phénomène est une néo-connexion (post-lésionnelle) entre système lemniscal et spino-thalamique, mais le substratum de cette réorganisation, des douleurs spontanées et de l'hyperpathie, et, a fortiori, leur nature biochimique ne sont pas encore connus.

4.3 *Atteintes sélectives d'une composante de la douleur*

Dans certaines situations, il existe une altération sélective d'une des composantes de la perception douloureuse, ce qui démontre à la fois la complexité et la multiplicité des composantes associées à une perception douloureuse et peut être utilisé comme modèle physiopathologique. Ainsi, l'**asymbolie à la douleur** (86) ou disconnexion sensorilimbique (37) comporte une perturbation de la réaction motrice ou affective à la douleur alors que l'aspect perceptif élémentaire (discrimination) en est préservé. Ce syndrome survient après les lésions du cortex **insulaire** (4) qui interrompent les connexions entre cortex perceptif (pariétal, SII, insulaire) et limbique ou émotionnel (cingulaire antérieur, formation hippocampique). La **cingulotomie** (pratiquée chez le schizophrène) et la lésion bilatérale du bras antérieur de la capsule interne (pratiquée dans les troubles obsessionnel-compulsifs) modulent (diminuent) la **tolérance** à la douleur (23, 92). Cette situation qui réalise une interruption des inputs du thalamus vers le cortex fronto-cingulaire réalise ainsi un autre syndrome de disconnexion entre un aspect perceptif (discriminatif) préservé et un aspect affectif (tolérance) modifié. Enfin, des facteurs mnésiques interviennent. On connaît la **douleur mémoire** qui fait resurgir la douleur pré-opératoire après amputation (voir chapitre 4), ce phénomène suggérant l'existence d'une **mémoire sensitive** induite par des modifications centrales (47). Des modifications plastiques dans le **cortex pariétal** représentant la zone amputée et dans le cortex avoisinant sont désormais connues en IRM fonctionnelle (32, 50) et un infarctus pariétal ou capsulaire peut supprimer une douleur fantôme (104). Dans notre expérience des douleurs centrales, cet aspect mnésique est bien présent puisque plusieurs patients rapportent une reviviscence de

douleurs somatiques anciennes (articulaires, ongles incarnés...) sur l'hémicorps concerné (52).

4.4 *Allodynie : distorsion de la fonction discriminative ?*

Par analogie, l'allodynie peut être considérée comme un trouble portant primitivement sur la composante discriminative de la douleur. Le clinicien ne provoque-t-il pas d'ailleurs une sensation douloureuse, par le simple contact ou le froid, alors que le patient est incapable d'analyser précisément la stimulation ? Des arguments récents tendent à accréditer cette hypothèse. Tout d'abord, en TEP et en IRMf, il a été démontré qu'un stimulus allodynique induit des réponses de type nociceptives, réponses qui sont absentes lorsque le même stimulus (contrôle) est appliqué sur l'hémicorps qui ne souffre pas (72-77). Ces réponses concernent le thalamus latéral, le cortex insulaire/SII, SI et le cortex pariétal postérieur alors que les réponses pré-frontale médiale et cingulaire antérieure se traduisent par une diminution (ou au minimum une absence d'augmentation) de débit (voir figures 1 et 2). Ce profil privilégie donc les réponses des aires du « système latéral » sensori-discriminatif, qui apparaissent amplifiées et même anormalement « activées ». À l'inverse, les réponses des aires fronto-cingulaires du « système médian », plus impliquées dans les aspects affectifs et attentionnels ou moteurs sont atténuées comparativement aux réponses nociceptives. Ce découplage fonctionnel entre ces deux systèmes semble assez « spécifique » des réponses cérébrales allodyniques (76). Une façon de rendre compte de cette dualité de réponse serait de considérer que la réponse excessive du système latéral, dès le thalamus latéral, induit une inhibition du système médian, via le noyau réticulaire thalamique ou la boucle thalamo-réticulo-thalamique (voir figure 3). Cette interprétation est en accord avec l'hyperactivité électrophysiologique (décharges spontanées) enregistrée (54) et avec la perte du contrôle inhibiteur GABA dans le VPL désafférenté de ses inputs spino-thalamiques (80). Toutefois, si ce schéma, compatible avec celui proposé par Césaro (18) reste valable pour une population de patients avec une lésion spécifiquement spino-thalamique et située en amont du thalamus, l'extrapolation à l'ensemble des douleurs centrales n'est pas autorisée aujourd'hui, et il est probable que le niveau d'atteinte et sa sélectivité (ou non-sélectivité) sur le système spino-thalamique et/ou lemniscal soit déterminant du niveau et de l'intensité des réorganisations post-lésionnelles.

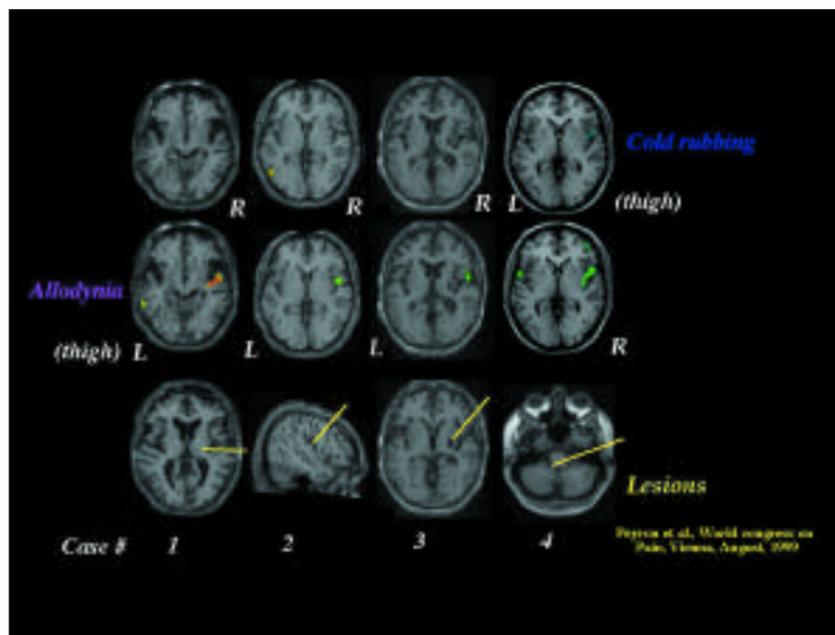


FIGURE 1 : Anatomie (bas)

4 IRM représentatives de patients présentant des douleurs centrales sont sélectionnées (bas). De gauche à droite :

1/ lésion lacunaire thalamique latérale (VPL)

2/ lésion isolée de l'opercule pariétale (aire SII)

3/ séquelle d'hématome capsulo-lenticulaire laissant une lésion sous-corticale au niveau du claustrum, de la partie externe du noyau lenticulaire et immédiatement dans le sous-cortex de la région insulaire

4/ ischémie latéro-bulbaire (syndrome de Wallenberg)

IRMf (haut)

Les résultats des analyses statistiques en IRMf (1 Tesla, Siemens®) sont présentés sur les IRM morphologiques des patients. Sont représentées les augmentations de signal pour lesquelles le z-score est $> 3,09$ avec une probabilité corrigée de $p < 0,1$ pour les coupes passant par la région insulaire/SII. L'analyse compare les effets sur le signal IRM du frottement (sur la cuisse) d'un stimulus froid à une situation de repos. Le stimulus est non douloureux sur l'hémicorps qui ne souffre pas («cold rubbing», contrôle, haut) et déclenche une sensation allodynique sur l'hémicorps qui souffre («allodynia», milieu). Le côté où le stimulus est appliqué est indiqué par la lettre L (gauche) et R (droite). Noter que la réponse allodynique induit une augmentation du signal dans l'aire insulaire/SII controlatérale qui n'existe pas dans la situation contrôle (cold rubbing) dans les trois premiers cas, pouvant traduire un processus d'amplification anormale de l'information. Dans le dernier cas, l'amplification se traduirait par une bilatéralisation de l'activité insulaire SII déjà présente en situation contrôle. Ces données dans le syndrome de Wallenberg rappellent celles obtenues en TEP (Peyron et al, 1998) et pourraient dépendre de l'atteinte sélectivement spino-thalamique qui laisse «remonter» l'information liée au frottement (cold rubbing) jusqu'à l'aire insulaire/SII, grâce à l'intégrité du système lemniscal.

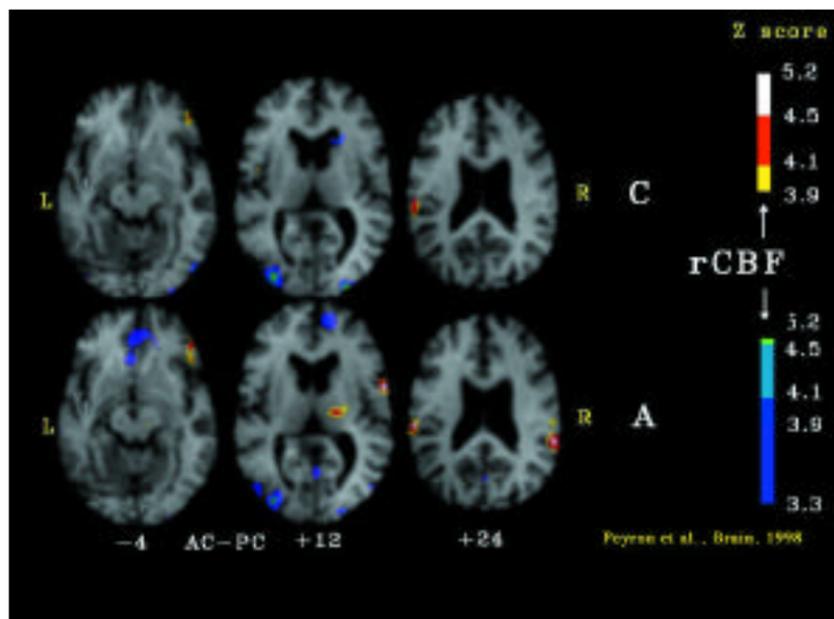


FIGURE 2 : Etude de l'allodynie tactile au froid en TEP dans une population de 9 patients avec douleurs centrales après un infarctus de Wallenberg (Peyron et al, 1998).

En haut, sont représentées les modifications de débit pendant l'application d'un stimulus mobile, froid, non douloureux sur l'hémicorps non symptomatique. Il entraîne une augmentation de débit pré-frontal dorso-latéral, probablement non spécifique, attentionnel (Peyron et al, 1999a) et pariétal postérieur (SII) controlatéral au stimulus.

En bas, sont représentées les modifications de débit pendant l'application du même stimulus sur l'hémicorps symptomatique. Outre le fait qu'il est de ce côté perçu comme douloureux, des modifications supplémentaires de débit sont notées, dans le thalamus latéral et l'insula antérieure controlatéraux à la stimulation, l'activité pariétale postérieure étant devenue bilatérale et le cortex fronto-cingulaire représentant une diminution du débit.

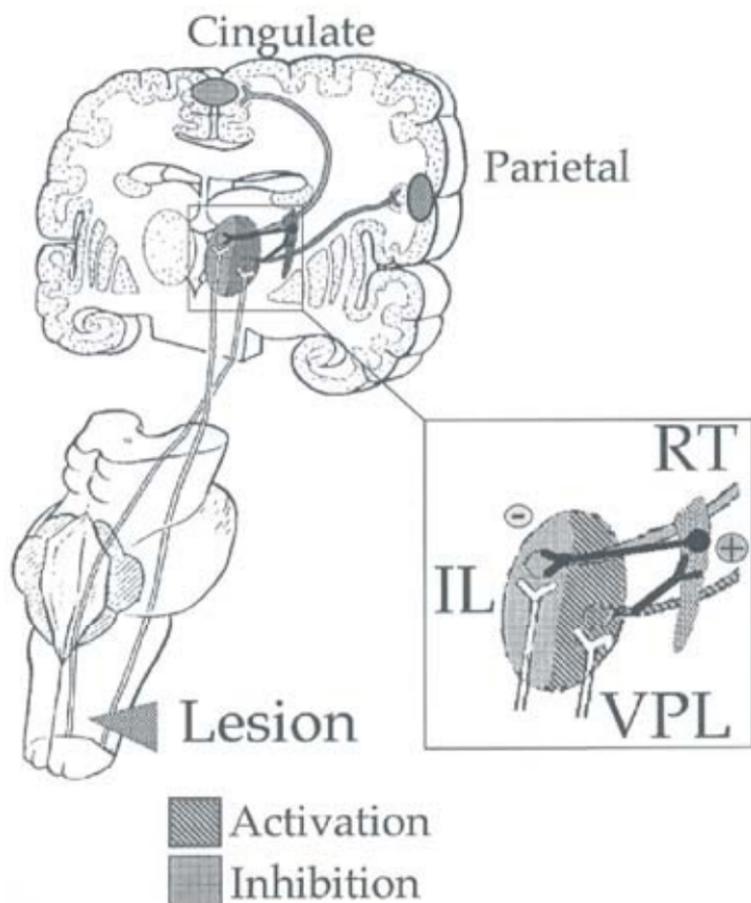


FIGURE 3 : Hypothèses physiopathologiques d'interactions entre système latéral et médian dans l'allodynie en prenant en compte les données d'imagerie TEP (72). L'allodynie s'accompagne d'une hyperactivité thalamique latérale, insulaire / SII, SI et pariétale postérieure. Cette hyperactivité latérale peut expliquer (via le noyau réticulaire thalamique ou la boucle thalamo-cortico-thalamique) que les projections pre-frontales médiales et cingulaires antérieures soit inhibées.

4.5 Douleurs spontanées : rôle prépondérant du thalamus

L'exploration de ces douleurs par les techniques d'imagerie est plus difficile que pour l'allodynie car elles ne sont pas déclenchables par l'expérimentateur. Néanmoins, des études en TEP démontrent qu'en cas de douleurs neuropathiques d'origine périphérique (41, 44) ou centrale (12, 70, 73), il existe une hypoperfusion (ou un hypométabolisme, (51)) du thalamus controlatéral à la douleur. Il n'est pas toujours possible de savoir si cette anomalie dépend de la douleur, de la lésion ou de la désafférentation thalamique qu'elle induit, sauf dans les situations où sont comparées une situation de douleurs spontanées et une situation de rémission de ces douleurs. Dans ce cas, l'anomalie thalamique persiste (41), et il s'agit, à ce jour, du résultat physiopathologique le plus solide dans l'exploration des douleurs spontanées, à rapprocher des activités spontanées anormales enregistrées par électrodes intra-thalamiques (54, 94). À la différence de l'allodynie, les sites corticaux impliqués ne sont pas connus.

4.6 Autres hypothèses

D'autres hypothèses physiopathologiques qui n'excluent pas les précédentes, mais qui n'ont pas encore trouvé de preuves expérimentales de leur réalité peuvent être évoquées à partir d'observations cliniques.

Les voies spino-réticulaires connues pour être impliquées dans la médiation des douleurs chez le rat arthritique (38) pourraient également être impliquées chez l'homme (2, 26) pour véhiculer ou générer les douleurs centrales.

Une voie directe véhiculant spécifiquement le froid naissant dans la couche I de la corne postérieure et se projetant sur le noyau VPLo du thalamus puis dans le cortex insulaire avec une action inhibitrice sur le cortex cingulaire (21) pourrait participer à la genèse des douleurs centrales chez l'homme. Cette théorie ne rend pas compte de l'exacerbation douloureuse induite par le froid chez ces patients ni des données TEP.

Une défaillance des systèmes corticaux ou sous-corticaux (tronc cérébral) inhibiteurs (10, 13, 31, 57, 64, 67) pourrait rendre compte d'une insuffisance du « filtre » sensitif cortical et expliquer la variabilité des réponses nociceptives en flexion (réflexe RIII) dans les douleurs centrales, ces réponses étant particulièrement sensibles aux contrôles supraspinaux (36, 102).

Références

1. Andersen G, Vestergaard K, Ingeman-Nielsen M, Jensen TS. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* 1995, 61 : 187-193.
2. Beric A. Central pain: « new » syndromes and their evaluation. *Muscle Nerve* 1993, 16 : 1017-1024.
3. Beric A, Dimitrijevic MR, Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain* 1988, 34 : 109-116.
4. Berthier M, Starkstein S, Leiguarda R. Asymbolia for pain: A sensory-limbic disconnection syndrome. *Ann Neurol* 1988, 24 : 41-49.
5. Biemond A. The conduction of pain above the level of thalamus opticus. *Arch Neuropsych* 1956, 75 : 231-244.
6. Boivie J. Central pain. In *Textbook of pain*, Third edition, Churchill Livingstone, Edinburgh, 1994, pp : 871-902.
7. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain-a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989, 37 : 173-185.
8. Bonica JJ. Introduction. In : Nashold BS, Ovelmen-Levitt J, (eds) : *Advances in pain research and therapy*. New York, Raven Press, 1991, pp : 1-19.
9. Bowsher D, Leijon G, Thuomas KA. Central poststroke pain: correlation of MRI with clinical pain characteristics and sensory abnormalities. *Neurology* 1998 51 : 1352-1358.
10. Bragin EO, Yeliseeva ZV, Vasilenko GF, Meizerov EE, Chuvin BT, Durinyan RA. Cortical projections to the periaqueductal grey in the cat: a retrograde horseradish peroxidase study. *Neurosci Lett* 1984, 51 : 271-275.
11. Bromm B, Frieling A, Lankers J. Laser-evoked brain potentials in patients with dissociated loss of pain and temperature sensibility. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1991, 80 : 284-291.
12. Canavero S, Pagni CA, Castellano G, Bonicalzi V, Bello M, Duca S, Podio V. The role of cortex in central pain syndromes: preliminary results of a long term Technetium-99 Hexamethylpropyleneamineoxime single photon emission computed tomography study. *Neurosurgery* 1993, 32 : 185-191.
13. Carlton SM, Leichnetz GR, Young EG, Mayer DJ. Supramedullary afferents of the nucleus raphe magnus in the rat: a study using the transcannula HRP gel and autoradiographic techniques. *J Comp Neurol* 1983, 214 : 43-58.
14. Casey KL, Beydoun A, Boivie J, Sjolund B, Holmgren H, Leijon G, Morrow TJ, Rosen I. Laser-evoked cerebral potentials and sensory function in patients with central pain. *Pain* 1996, 64 : 485-491.

15. Casey KL, Minoshima S, Berger KL, Koeppe RA, Morrow TJ, Frey KA. Positron emission tomographic analysis of cerebral structures activated specifically by repetitive noxious heat stimuli. *J Neurophysiol* 1994, 71 : 802-807.
16. Casey KL, Minoshima S, Morrow TJ, Koeppe RA. Comparison of human cerebral activation patterns during cutaneous warmth, heat pain and deep cold pain. *J Neurophysiol* 1996, 76 : 571-581.
17. Cassinari V, Pagni CA. Central pain: a neurological survey. Cambridge, M.A., Harvard University, 1969.
18. Cesaro P, Mann MW, Moretti JL, Defer G, Roualdès B, Nguyen JP, Degos JD. Central pain and thalamic hyperactivity: a single photon emission computerized tomographic study. *Pain* 1991, 47 : 329-336.
19. Chatrian GE, Canfield RC, Knauss TA, Lettich E. Cerebral response to electrical tooth pulp stimulation in man. *Neurology* 1975, 25 : 745-757.
20. Coghill RC, Talbot JD, Evans AC, Meyer E, Gjedde A, Bushnell MC, Duncan GH. Distributed processing of pain and vibration by the human brain. *J Neurosci*, 1994, 14 : 4095-4108.
21. Craig AD, Reiman EM, Evans A, Bushnell MC. Functional imaging of an illusion of pain. *Nature* 1996, 384 : 258-260.
22. Davidoff G, Roth E, Guarracini M, Sliwa J, Yarkony G. Function-limiting dysesthetic pain syndrome among traumatic spinal cord injury patients: a cross-sectional study. *Pain* 1987, 29 : 39-48.
23. Davis KD, Hutchison WD, Dostrovsky JO, Lozano AM. Effect of cingulotomy on perception of pain and temperature stimuli in a patient with schizoaffective disorder. VIIIth World Congress on Pain, Paris, 1993, pp.463.
24. Davis KD, Kwan CL, Crawley AP, Mikulis DJ. Functional MRI study of thalamic and cortical activations evoked by cutaneous heat, cold, and tactile stimuli. *J Neurophysiol*, 1998, 80 : 1533-1546.
25. Davis KD, Taylor SJ, Crawley AP, Wood ML, Mikulis DJ. Functional MRI of pain and attention-related activations in the human cingulate cortex. *J Neurophysiol* 1997, 77 : 3370-3380.
26. De Broucker T, Cesaro P, Willer JC, Le Bars D. Diffuse noxious inhibitory controls in man. Involvement of the spinoreticular tract. *Brain* 1990, 113 : 1223-1234.
27. Déjérine J, Roussy G. Le Syndrome thalamique. *Rev Neurol* 1906, 12 : 521-532.
28. Derbyshire SWG, Jones AKP. Cerebral responses to a continual tonic pain stimulus measured using positron emission tomography. *Pain* 1998, 76 : 127-135.
29. Derbyshire SWG, Jones AKP, Devani P, Friston KJ, Feinmann C, Harris M, Pearce S, Watson JDG, Frackowiak RSJ. Cerebral responses to pain in patients with atypical facial pain measured by positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57 : 1166-1172.

30. Derbyshire SWG, Jones AKP, Gyulai E, Clarck S, Townsend D, Firestone LL. Pain processing during three levels of noxious stimulation produces differential patterns of central activity. *Pain* 1997, 73 : 431-445.
31. Fields HL, Adams JE. Pain after cortical injury relieved by electrical stimulation of the internal capsule. *Brain* 1974, 97 : 169-178.
32. Flor H, Elbert T, Knecht S, Wienbruch C, Pantev C, Birbaumer N, Larbig W, Taub E. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995, 8 : 482-484.
34. Frot M, Rambaud L, Guénot M, Mauguière E. Intracortical recordings of early pain-related CO₂-laser potentials in the human second somatosensory (SII) area. *Clin. Neurophysiol* 1999, 110 : 133-145.
35. Fujii M, Katayama Y, Maejima S, Makiyama Y, Koyama S, Tsubokawa T. Changes in cytochrome oxidase activity in the rat somatosensory cortex following thalamocortical deafferentation. VIIIth World Congress on Pain, Paris, 1993, pp 460.
36. García-Larrea L, Charles N, Sindou M, Mauguière F. Flexion reflexes following anterolateral cordotomy: dissociation between pain sensation and nociceptive reflex. *Pain* 1993, 55 : 139-149.
37. Geschwind N. Disconnection syndromes in animal and man. *Brain* 1965, 88 : 237-294, 585-644.
38. Guilbaud G, Peschanski M, Briand A, Gautron M. The organization of spinal pathways to ventrobasal thalamus in an experimental model of pain (the arthritic rat). An electrophysiological study. *Pain* 1986, 26 : 301-312.
39. Hansen HC, Treede RD, Lorenz J, Kunze K, Bromm B. Recovery from brain-stem lesions involving the nociceptive pathways: comparison of clinical findings with laser-evoked potentials. *J Clin Neurophysiol* 1996, 13 : 330-338.
40. Holmgren H, Leijon G, Boivie J, Johansson I, Ilievskia L. Central post-stroke pain-somatosensory evoked potentials in relation to location of the lesion and sensory signs. *Pain* 1990, 40 : 43-52.
41. Hsieh JC, Belfrage M, Stone-Elander S, Hansson P, Ingvar M. Central representation of chronic ongoing neuropathic pain studied by positron emission tomography. *Pain* 1995, 63 : 225-236.
42. Hsieh JC, Bäckdahl MS, Hägermark Ö, Stone-Elander S, Rosenquist G, Ingvar M. Traumatic Nociceptive pain activates the hypothalamus and the periaqueductal gray: a positron emission tomography study. *Pain* 1995, 64 : 303-314.
43. Hsieh JC, Hägermark O, Ståhle-Bäckdahl M, Nordell B, Ericson K, Eriksson L, Stone-Elander S, Ingvar M. The urge to scratch represented in the human cerebral cortex during Itch; PET and fMRI study. *Hum Brain Mapp* 1995, Suppl. 1 : 185.

44. Iadarola MJ, Max MB, Berman KE, Byas-Smith MG, Coghill RC, Gracely RH, Bennett GJ. Unilateral decrease in thalamic activity observed with positron emission tomography in patients with chronic neuropathic pain. *Pain* 1995, 63 : 55-64.
45. Iadarola MJ, Berman KE, Zeffiro TA, Byas-Smith MG, Gracely RH, Max MB, Bennett GJ. Neural activation during acute capsaicin-evoked pain and allodynia assessed with PET. *Brain* 1998, 121 : 931-947.
46. Jones AKP, Brown WD, Friston KJ, Qi LY, Frackowiak RSI. Cortical and subcortical localization of response to pain in man using positron emission tomography. *Proc R Soc Lond* 1991, 244 : 39-44.
47. Katz J, Melzack R. Pain « memories » in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 1990, 43 : 319-336.
48. Kenshalo DR Jr, Chudler EH, Anton F, Dubner R. SI nociceptive neurons participate in the encoding process by which monkeys perceive the intensity of noxious thermal stimulation. *Brain Res* 1988, 454 : 378-382.
49. Kim JS, Lee JH, Myoung CL. Patterns of sensory dysfunction in lateral medullary infarction. Clinical-MRI correlation. *Neurology* 1997, 49 : 1557-1563.
50. Knecht S, Henningsen H, Hohling C, Elbert T, Flor H, Pantev C, Taub E. Plasticity of plasticity? Changes in the pattern of perceptual correlates of reorganization after amputation. *Brain* 1998, 121 : 717-724.
51. Laterre EC, De Volder AG, Goffinet AM. Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1988, 51 : 427-428.
52. Laurent B, Queneau P. Mémoire de la douleur et douleur-mémoire. Le médecin, le patient et sa douleur, APNET, Masson (Eds), Paris, 1993, pp 19-23.
53. Leijon G, Boivie J. Central post stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989, 36 : 27-36.
54. Lenz F, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR. Characteristics of the bursting pattern of action potentials that occurs in the thalamus of patients with central pain. *Brain Res* 1989, 496 : 357-360.
55. Lipton S. Percutaneous cordotomy in cancerous pain: Side effects and Long-term follow-up. In : *Treatment of chronic pain*, Mumenthaler, M., Van Zwielen, P.A., Farcot, J.M. (eds), 1990, pp 247-251.
56. MacGowan DJ, Janal MN, Clark WC, Wharton RN, Lazar RM, Sacco RL, Mohr JP. Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology* 1997, 49 : 120-125.
57. Marchand JE, Hagino N. Afferents to the periaqueducal gray in the rat. A horseradish peroxidase study. *Neuroscience* 1983, 9 : 95-106.
58. Mauguère F, Courjon J. Somatosensory epilepsy: a review of 127 cases. *Brain* 1978, 101 : 307-332.

59. Mauguière F, Desmedt JE. Thalamic pain syndrome of Dejerine-Roussy. Differentiation of four subtypes assisted by somatosensory evoked potentials data. *Arch Neurol* 1988, 45 : 1312-1320.
60. May A, Kaube H, Büchel C, Eichten C, Rijntjes M, Jüptner M, Weiller C, Diener HC. Experimental pain elicited by capsaicin: a PET study. *Pain* 1998, 74 : 61-66.
61. Michel D, Laurent B, Convers P, Garcia-Larrea L, Le Bas JF, Mauguière F, Schott B. Douleurs corticales. Étude clinique, électrophysiologique et topographique de 12 cas. *Rev Neurol (Paris)* 1990, 146 : 405-414.
62. Milandre L, Brosset C, Khalil R. Infarctus thalamiques latéraux, 22 observations. *Presse Med* 1993, 22 : 1865-1869.
63. Mima KM, Xu X, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T, Ikeda A, Shibasaki H. Pain-related somatosensory evoked potentials can quantitatively evaluate hypalgesia in Wallenberg's syndrome. *Acta Neurol Scand* 1996, 94 : 131-136.
64. Namba S, Nishimoto A. Stimulation of internal capsule, thalamic sensory nucleus (VPM) and cerebral cortex inhibited deafferentation hyperactivity provoked after gasserian ganglionectomy in cat. *Acta Neurochir* 1988, Suppl 42 : 243-247.
65. Nasreddine ZS, Saver JL. Pain after thalamic stroke: right diencephalic predominance and clinical features in 180 patients. *Neurology* 1997, 48 : 1196-1199.
66. Nathan PW, Smith MC, Cook AW. Sensory effects in man of lesions of the posterior columns and of some other afferent pathways. *Brain* 1986, 109 : 1003-1041.
67. Neafsey EJ, Hurley-Gius KM, Arvanitis D. The topographical organization of neurons in the rat medial frontal, insular, and olfactory cortex projecting to the solitary nucleus, olfactory bulb, periaqueductal gray and superior colliculus. *Brain Res* 1986, 377 : 561-570.
68. Paciaroni M, Bogousslavsky J. Pure sensory syndromes in thalamic stroke. *Eur Neurol* 1998, 39 : 211-217.
69. Penfield W, Jasper H. *Epilepsy and the functional anatomy of the human brain*. Boston : Little, Brown and Company, 1954.
70. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguière F, Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain. *Electrophysiological and PET study*. *Pain* 1995, 62 : 275-286.
71. Peyron R, Garcia-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Cinotti L, Michel D, Mauguière F, Laurent B. Positron Emission Tomography (PET) evidence of Cerebral Blood Flow (CBF) abnormalities in patients with neurological pain after lateral-medullary infarct (Wallenberg's syndrome WS). 8^e Congrès Mondial de la Douleur, août 1996, Vancouver.
72. Peyron R, Garcia-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Lavenne F, Veyre L, Froment, JC, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A Positron Emission Tomography (PET) study. *Brain* 1998, 121 : 345-356.

73. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Convers P, Richard A, Manet L, Lavenne F, Barral FG, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Parietal and cingulate processings in central pain. A positron emission tomography (PET) study of one original case. *Pain* 1999, in press.
74. Peyron R, García-Larrea L, Costes N, Convers P, Barral FG, Mauguière F, Michel D, Laurent B. The haemodynamic pattern of central pain patients with allodynia, 9^e Congrès Mondial de la Douleur (IASP), Vienne, août 1999.
75. Peyron R, Schneider F, Giraux P, Costes N, García-Larrea L, Convers P, Barral FG, Michel D, Laurent B. Functional MRI (1 Tesla) to assess individual brain responses to thermal pain in normals. submitted.
76. Peyron R, García-Larrea L, Laurent B. Functional imaging of brain responses to pain. A review. *Neurophysiologie clinique / Clinical Neurophysiology*, 1999, in press.
77. Peyron R, García-Larrea L, Grégoire MC, Costes N, Convers P, Lavenne F, Mauguière F, Michel D, Laurent B. Haemodynamic brain responses to acute pain in humans: sensory and attentional networks. *Brain* 1999, 122 : 1765-1779.
78. Potagas C, Avdelidis D, Singounas E, Missir O, Aessopos A. Episodic pain associated with a tumor in the parietal operculum : a case report and literature review. *Pain* 1997, 72 : 201-208.
79. Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science* 1997, 277 : 968-971.
80. Ralston DD, Ralston HJ. Plasticity of the inhibitory circuitry of the primate somatosensory thalamus (VPL) following lesions of the dorsal column and spinothalamic pathways. 9^e Congrès Mondial de la Douleur (IASP), Vienne, août 1999.
81. Rosomoff HL. Bilateral percutaneous cervical radiofrequency cordotomy. *J. Neurosurg* 1969, 31 : 41-46.
82. Ruel JH, Vighetto A, Confavreux C, Trillet M, Aimard G. Les Séquelles douloureuses du syndrome de Wallenberg. *Presse Med* 1992, 20 : 926-928.
83. Russell WR. Transient disturbances following gunshot wound of the head, *Brain* 1945, 68 : 79-97.
84. Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LE. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* 1995, 118 : 607-627.
85. Sandyk R. Spontaneous pain, hyperpathia and wasting of the hand due to parietal lobe haemorrhage. *Eur. Neurol* 1985, 24 : 1-3.
86. Schilder P, Stengel E. Schmerzsymbolie. *J Neurol Psychiat* 1928, 113 : 143-148.
87. Schmahmann JD, Leifer D. Parietal pseudothalamic pain syndrome. Clinical features and anatomic correlates. *Arch Neurol* 1992, 49 : 1032-1037.
88. Schott B, Laurent B, Mauguière F. Les Douleurs thalamiques : étude critique de 43 cas. *Rev. Neurol. (Paris)* 1986, 142 : 308-305.
89. Sinclair D. Cutaneous sensation. London : Oxford University Press, 1967, pp 132-137.

90. Soria ED, Fine EJ. Disappearance of thalamic pain after parietal sub-cortical stroke. *Pain* 1991, 44 : 285-288.
91. Svensson P, Minoshima S, Beydoun A, Morrow TJ, Casey KL. Cerebral processing of acute skin and muscle pain in humans. *J Neurophysiol* 1997, 78 : 450-460.
92. Talbot JD, Duncan GH, Bushnell MC, Villemure JG. Evaluation of pain perception after anterior capsulotomy: a case report. VIIth World Congress on Pain. Paris, 1993, pp 464.
93. Talbot JD, Marrett S, Evans AC, Meyer E, Bushnell MC, Duncan GH. Multiple representations of pain in human cerebral cortex. *Science* 1991, 251 : 1355-1358.
94. Tasker R. Sensory and motor effects of thalamic stimulation in man. *Clinical applications. Rev Neurol* 1986, 142 : 316-326.
95. Tasker RR, Gervasio FRCS, DeCarvalho TC, Dolan EJ. Intractable pain of spinal cord origin: clinical features and implications for surgery. *J Neurosurg* 1992, 77 : 373-378.
96. Tölle TR, Kaufmann T, Siessmeier T, Lautenbacher S, Berthele A, Munz F, Ziegglängsberger W, Willloch F, Schwaiger M, Conrad B, Bartenstein P. Region-specific encoding of sensory and affective components of pain in the human brain: a Positron Emission Tomography correlation analysis. *Ann Neurol* 1999, 45 : 40-47.
97. Triggs WI, Beric A. Dysaesthesiae induced by physiological and electrical activation of posterior column afferents after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994, 57 : 1077-1081.
98. Valeriani M, Rambaud L, Mauguière E. Scalp topography and dipolar source modelling of potentials evoked by CO₂ laser stimulation of the hand. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996, 100 : 343-353.
99. Vestergaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995, 61 : 177-186.
100. Vogt BA, Derbyshire S, Jones AKP. Pain processing in four regions of human cingulate cortex localized with co-registered PET and MR imaging. *Eur J Neurosci* 1996, 8 : 1461-1473.
101. Wessel K, Vieregge P, Kessler C, Huss GP, Kömpf D. Three different subtypes of thalamic syndrome identified by somatosensory evoked potentials. German EEG Society, 1990, proceedings.
102. Willer JC. Comparative study of perceived pain and nociceptive flexion reflex in man. *Pain* 1977, 3 : 69-80.
103. Xu X, Fukuyama H, Yazawa S, Mima T, Hanakawa T, Magata Y, Kanda M, Fujiwara N, Shindo K, Nagamine T, Shibasaki H. Functional localization of pain perception in the human brain studied by PET. *Neuroreport* 1997, 8 : 555-559.
104. Yarnitsky D, Barron SA, Bental E. Disappearance of phantom pain after focal brain infarction. *Pain* 1988, 32 : 285-287.
105. Young B, Barr WK, Blume WT. Painful epileptic seizures involving the second sensory area. *Ann Neurol* 1986, 19 : 412.
106. Young B, Blume WT. Painful epileptic seizures. *Brain* 1983, 106 : 537-554.



4. LES DOULEURS DE L'AMPUTÉ

Didier Bouhassira

Les douleurs du membre fantôme représentent un cas extrême de douleurs neuropathiques. L'apparition de douleurs dans un membre qui n'existe plus illustre en effet de façon magistrale le « paradoxe » que représentent les douleurs neuropathiques pour le neurophysiologiste. De fait, l'existence et la réalité de ce syndrome ne reposant, par définition, que sur les allégations du patient ont longtemps fait l'objet de débats et controverses, même si des auteurs aussi illustres qu'Ambroise Paré ou René Descartes s'y sont intéressés. Ces douleurs ont néanmoins exercé une fascination sur des générations de cliniciens et chercheurs, ainsi d'ailleurs que sur le grand public, de telle sorte que la littérature médicale, et non médicale, contiennent de très nombreuses observations, anecdotes plus ou moins folkloriques et histoires sur le sujet, toutes plus extraordinaires les unes que les autres.

Les douleurs du membre fantôme sont aujourd'hui reconnues comme une entité médicale à part entière et les données expérimentales réunies au cours de ces dernières années ont permis d'entrevoir certains des mécanismes sous jacents. Nous verrons cependant qu'elles constituent toujours un défi thérapeutique majeur pour les cliniciens.

Il convient en réalité de distinguer trois types de phénomènes chez l'amputé : les sensations « fantômes », les douleurs du moignon d'amputation et les douleurs du membre fantôme.

1 / LES SENSATIONS « FANTÔMES »

Il s'agit de l'ensemble des sensations **non douloureuses** perçues comme émanant du territoire amputé et notamment de la perception extrêmement « réelle » pour le patient de la persistance d'un membre qui a subi une amputation. Décrite dès le xvi^e siècle par Ambroise Paré, cette sensation de « **membre fantôme** », telle que l'a dénommée Weir

Mitchell, n'a été véritablement reconnue et étudiée comme une entité médicale qu'à partir du XIX^e siècle.

La perception de la présence ou de la persistance d'une partie manquante du corps est en réalité un phénomène général qui, bien que plus rarement, peut également être observé après ablation d'un sein, du rectum, de l'utérus, de l'estomac, de dents... (26, 36). Ce type de sensations peut en outre être rapportées par des patients n'ayant pas subi d'amputation, qu'il s'agisse de patients présentant des lésions médullaires (4, 7, 24), un arrachement du plexus brachial (50) ou encore d'enfants présentant des anomalies congénitales de développement des membres (23, 48, 49). Elles peuvent également être provoquées de façon transitoire par une anesthésie loco-régionale (bloc du plexus brachial, par exemple) (22).

Des sensations « fantômes » sont décrites par la quasi totalité des amputés d'un membre et doivent donc être considérées comme une conséquence normale de l'amputation (3, 17, 26, 36). Elles sont toutefois très rares chez l'enfant avant l'âge de 8 ans. Ces phénomènes apparaissent au décours immédiat ou dans les jours qui suivent l'amputation. Le membre fantôme a d'abord des caractéristiques (taille, forme, volume, position) similaires à celles qu'il avait avant l'intervention et garde la possibilité de se mouvoir (de façon volontaire ou involontaire). Sa réalité est telle, que les patients tentent de l'utiliser dans la réalisation d'actes de la vie quotidienne tels que répondre au téléphone, attraper un objet ou se lever de leur lit. La gamme des sensations localisées dans le fantôme est vaste : pression, chaud, froid, paresthésies (fourmillements, picotements...), prurit, plus rarement, il s'agit de sensations plus élaborées (port d'une bague, d'une chaussure...). Après quelques semaines, la partie proximale du fantôme tend à s'estomper au profit de la partie la plus distale et, chez environ un tiers des amputés, sa taille semble se réduire pour donner une impression de « télescopage » de la partie distale dans le moignon. Il est intéressant de noter que ce processus est réversible, notamment lors de la pose d'une prothèse dans laquelle le membre fantôme peut se « glisser » pour retrouver sa taille initiale. Les sensations fantômes persistent pendant des années, voire des dizaines d'années, chez environ 30 % des patients.

La physiopathologie de ces phénomènes, qui renvoient à la notion de schéma corporel et plus généralement au problème de la conscience de soi, a suscité l'intérêt d'un grand nombre de chercheurs. Il n'est pas possible de résumer ici l'ensemble des hypothèses avancées. Bien que l'intervention de mécanismes périphériques ou médullaires ait été propo-

sées de longue date, on considère généralement aujourd'hui que ces phénomènes sont largement dépendants de remaniements cérébraux liés notamment à la plasticité des aires corticales de représentation somesthésique (11, 36, 37). Un certain nombre d'observations cliniques - le fait par exemple que des sensations fantômes puissent exister chez des enfants présentant des anomalies congénitales de développement des membres - ont conduit Melzack (25, 26) à proposer une théorie reposant sur l'existence d'une « **neuromatrice** ». Il s'agit d'un ensemble encore mal défini de régions cérébrales (incluant notamment diverses aires corticales et du système limbique ainsi que des boucles thalamo-corticales) reliées entre elles pour constituer un réseau dont les connexions seraient génétiquement déterminées. Les gradients d'activités neuronales au sein de cette « neuromatrice » détermineraient une « **neurosignature** » qui représenterait le substrat neurophysiologique de « l'image corporelle » et de la conscience de soi. Les influx périphériques pourraient moduler les activités au sein du réseau mais, en réalité, ne seraient pas essentiels à l'expérience du soi.

Les sensations fantômes sont rarement gênantes pour le patient et de ce fait ne posent pas de problèmes thérapeutiques particuliers. Elles peuvent même jouer un rôle bénéfique dans la rééducation et l'adaptation du patient à sa prothèse. Il est cependant capital d'en informer les patients, avant le geste chirurgical lorsque cela est possible, de façon à prévenir ou réduire l'angoisse que peuvent occasionner de telles perceptions qui contredisent l'expérience visuelle.

2 / LES DOULEURS DU MOIGNON

Les douleurs dans le moignon d'amputation sont constantes au décours immédiat de l'intervention. Il s'agit de douleurs post-opératoires similaires à celles observées après n'importe quelle chirurgie majeure, qui doivent donc être traitées comme telles. Le moignon peut cependant être le siège de douleurs chroniques. Environ 50 % des patients présentent des douleurs dans les semaines suivant l'amputation, qui persistent chez au moins 20 % d'entre eux après un délai de deux ans (16, 18, 33). Ces douleurs ont des étiologies variées. L'examen rigoureux du moignon est capital pour distinguer les douleurs liées à une pathologie locale (infection, ulcération, épéron osseux, point d'appui d'une prothèse...)

qui nécessiteront un traitement étiologique adapté. Un névrome, qui devra aussi être soigneusement recherché par l'examen clinique, peut être responsable de douleurs spontanées continues ou paroxystiques (parfois associées à des mouvements cloniques du moignon) et de phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie évoqués par les stimulations tactiles ou thermiques. Un bloc aux anesthésiques locaux peut permettre de confirmer le diagnostic. Le traitement médical de ces douleurs ne diffère pas de celui des autres douleurs neuropathiques (voir chapitre 6). Une réintervention pour enfouissement d'un névrome peut être envisagée lorsque les phénomènes allodymiques liés au contact sont au premier plan. Certains patients peuvent en outre présenter un véritable tableau causalgique dans lequel les douleurs sont associées à des troubles trophiques, vasomoteurs et sudoraux, qui peut faire discuter l'indication de blocs sympathiques à visée thérapeutique.

Bien qu'il soit devenu classique de distinguer les douleurs du moignon des douleurs du membre fantôme, il est important de souligner que ces deux phénomènes pourraient être reliés. Il existe une corrélation entre l'incidence des douleurs du moignon et celle des douleurs du membre fantôme (16, 33, 44). En outre, de nombreux auteurs ont rapporté que des manipulations du moignon (stimulation, anesthésie...) étaient susceptibles de modifier les douleurs dans le membre fantôme (3, 32, 40, 41, 46).

3/ LES DOULEURS DU MEMBRE FANTÔME

3.1 Description et épidémiologie

Il s'agit de l'ensemble des sensations douloureuses localisées dans le membre fantôme, à l'exception toutefois des irradiations et douleurs projetées dans le fantôme (sciatalgies, douleurs d'origine viscérale...) qui ne sont pas directement imputables à l'amputation. Il existe une grande disparité des données concernant l'incidence de ce type de douleurs. Selon les études les plus récentes elle se situerait entre 60 et 80 % (3, 16, 18, 33, 39, 44, 47). Quoi qu'il en soit, leur reconnaissance et leur prise en charge thérapeutique semble très insuffisante. Ainsi, dans une étude déjà ancienne, Sherman et Sherman (44) avaient noté que bien que 61 % des amputés aient mentionné ce problème à leur médecin traitant, seulement 17 % d'entre eux s'étaient vus proposer un traitement antalgique. De façon générale, l'incidence de ces douleurs ne semble pas dépendre

de l'âge, du sexe, du niveau, du côté ou de la cause de l'amputation. Cette notion doit néanmoins être nuancée dans la mesure où elles sont beaucoup moins fréquentes, comme l'ensemble des sensations fantômes, chez les enfants de moins de 6 à 8 ans (48, 49) ou lorsque la perte du membre est graduelle comme dans le cas de la lèpre (35).

Dans plus de 80 % des cas, ces douleurs apparaissent au cours de la première semaine qui suit l'amputation (3, 16, 18, 31, 33) et, en contradiction avec une notion classique, le pourcentage de patients présentant des douleurs ne semble pas diminuer de façon significative après 6 mois, même si la fréquence des attaques est, quant à elle, sensiblement réduite (31). De fait, il s'agit généralement de douleurs intermittentes avec des paroxysmes dont la fréquence est très variable (de plusieurs accès par jour à quelques accès dans l'année entrecoupés de périodes de rémission). Ces accès douloureux peuvent être extrêmement intenses et avoir un retentissement fonctionnel majeur. Les douleurs prédominent dans la partie distale du membre fantôme et sont le plus souvent décrites comme des élancements, des crampes ou des brûlures. Elles sont parfois attribuées à une position anormale et irréductible du membre fantôme (torsion d'une articulation, poing serré dont les ongles entrent les paumes...). Certains auteurs ont observé que leur incidence était plus élevée lorsqu'il existait des douleurs dans le membre avant l'amputation (5, 19, 38, 33). Des études prospectives récentes ont confirmé ces données en ce qui concerne les douleurs survenant précocément après l'intervention, mais pas celles persistant au delà de trois mois après le geste chirurgical (16, 18, 31). De très nombreuses observations ont souligné la similitude, en termes de qualité et de localisation, des douleurs préexistant à l'amputation et des douleurs du membre fantôme (12, 19). Mais, là encore, les études prospectives ont conduit à nuancer cette notion. Ainsi, dans une étude portant sur 58 amputés, Jensen et al. (16) ont observé une similitude entre douleurs pré- et post-amputation chez 36 % des patients au cours de la première semaine suivant l'intervention, mais chez seulement 10 % des patients après un délai de 6 mois. Des phénomènes de réminiscences douloureuses ont également été rapportés, c'est-à-dire la réapparition dans le membre fantôme de douleurs anciennes (ongle incarné, entorse...) qui n'étaient plus présentes au moment de l'amputation (19, 26).

Comme l'ensemble des douleurs chroniques, les douleurs du membre fantôme peuvent être influencées par de nombreux facteurs psychologiques (stress, anxiété, attention...). Mais leur incidence ne semble pas

dépendre directement de facteurs liés à la personnalité, l'état dépressif ou anxieux des patients (19, 42).

3.2 Physiopathologie

La physiopathologie de ces douleurs reste mystérieuse à bien des égards, mais un ensemble de travaux réalisés tant chez l'animal que chez l'homme indiquent qu'elles font vraisemblablement intervenir des mécanismes périphériques et centraux.

L'intervention des mécanismes périphériques est suggérée par la corrélation entre la survenue des douleurs du moignon et les douleurs du membre fantôme et le fait que, chez certains patients, les manipulations du moignon sont susceptibles de moduler les douleurs dans le fantôme. Les études expérimentales chez l'animal ont montré de longue date que les névromes sont le siège de décharges ectopiques spontanées dont la fréquence augmente lors de l'application de stimulations mécaniques. Le rôle potentiel de ces décharges aberrantes dans la physiopathologie des douleurs neuropathiques est développé dans le chapitre 2. Il est important de souligner que dans leur étude microneurographique chez deux amputés, Nystrom et Hagbarth (32) ont pu enregistrer des décharges ectopiques au niveau du moignon d'amputation et mettre en évidence une corrélation entre leur augmentation (provoquée par la percussion) et l'augmentation des douleurs dans le membre fantôme. De telles décharges ectopiques pourraient secondairement être à l'origine de modifications de l'excitabilité des neurones nociceptifs de la corne postérieure de la moelle (phénomènes de sensibilisation centrale) médiées notamment par l'activation des récepteurs NMDA (voir chapitre 2).

Mais ces mécanismes périphériques ou médullaires ne peuvent pas rendre compte à eux seuls de la richesse de la symptomatologie. Des remaniements intéressant les structures cérébrales jouent probablement également un rôle capital dans la physiopathologie de ces douleurs. De fait, d'importantes modifications de la représentation somatotopique corticale ont été mises en évidence chez ces patients (10, 27, 28). Une réorganisation des cartes somato-sensorielles a été objectivée au moyen de la magnétoencéphalographie qui a permis de montrer, chez des amputés d'un membre supérieur, une augmentation de l'amplitude des réponses corticales évoquées par des stimulations de la face et, surtout, une extension importante de la zone corticale de représentation de la face vers la

zone normalement dévolue au membre supérieur. L'importance de cette neuroplasticité était en outre directement corrélée à l'intensité de la douleur. Des phénomènes de plasticité ont également été mis en évidence au niveau du thalamus (6).

Diverses théories mettant en avant l'influence des facteurs psychologiques ont été proposées, qu'il s'agisse de troubles de la personnalité (psychorigidité, dépression...) ou de notions telles que le deuil, le déni, les traumatismes infantiles etc. Mais ces hypothèses ne sont pas corroborées par les études comparatives de patients douloureux ou non douloureux (19, 42).

3.3 Traitement

La prise en charge de ces douleurs est une des plus difficiles. En 1980, Sherman et al. (43) avaient recensé plus de 60 propositions thérapeutiques. Mais, la très grande majorité de ces traitements reposaient sur des observations anecdotiques ou des études ouvertes sur de très petites populations de patients. La situation n'a guère évolué dans la mesure où très peu d'études contrôlées ont été réalisées et que le traitement de ces douleurs repose toujours, pour une large part, sur une base empirique. Les traitements médicamenteux n'ont aucune spécificité et, comme pour l'ensemble des douleurs neuropathiques (voir chapitre 6), s'appuient en premier lieu sur l'utilisation d'antidépresseurs et/ou d'antiépileptiques. Quelques études plaident en faveur de l'intérêt de la calcitonine (14), du fentanyl administré par voie épidurale (13) ou de la kétamine (29), mais ces études ont concerné trop peu de patients pour conduire à des recommandations thérapeutiques.

Dans ce contexte, certains traitements non médicamenteux (relaxation, hypnose, physiothérapie...), de même que les stimulations électriques transcutanées appliquées au niveau du moignon, qui ont fait l'objet de quelques études (2, 21), ne doivent pas être négligés et méritent d'être envisagés seuls ou en association avec les traitements médicamenteux. Les interventions chirurgicales destructrices (cordotomie, « Drezotomie »...) n'ont aucune place dans le traitement de ces douleurs. En revanche, les techniques de stimulations médullaires peuvent donner des résultats intéressants en cas d'échec ou de résultats insuffisants des traitements médicaux (20).

La corrélation entre douleurs du membre fantôme et douleurs préexistant à l'amputation a logiquement conduit à envisager l'intérêt d'un trai-

tement préventif. De fait, dès 1988 Bach et al. (1) ont montré dans une étude contrôlée qu'une réduction des douleurs préopératoires, grâce à l'administration par voie épidurale d'une association d'anesthésiques locaux et de morphiniques pendant les trois jours précédant l'intervention, entraînait une réduction significative des douleurs du membre fantôme. Ces résultats ont été confirmés par d'autres auteurs (15) et des résultats similaires ont été rapportés après utilisation de blocs anesthésiques périmerveux au décours de l'intervention (9). Ces données ont eu un impact très important et ont conduit à modifier les protocoles opératoires dans de nombreux centres hospitaliers. Il est important de souligner cependant que des résultats négatifs ont également été rapportés (8,30,34). D'autres études prospectives paraissent donc nécessaires pour confirmer ou infirmer l'intérêt d'un traitement préventif des douleurs du membre fantôme.

Références

1. Bach S, Noreng ME, Tjellden NU. Phantom limb pain in amputees during the first 12 months following limb amputation, after preoperative lumbar epidural blockade. *Pain* 1988, 33 : 297-301.
2. Carabelli RA, Kellerman WC. Phantom limb pain: relief by application of TENS to contralateral extremity. *Arch Phys Med Rehabil* 1985, 66 : 466-467.
3. Carlen PL, Wall PD, Nadvorna H, Steinbach T. Phantom limbs and related phenomena in recent traumatic amputations. *Neurology* 1978 ; 28 : 211-217.
4. Conomy JP. Disorders of body image after spinal cord injury. *Neurology* 1973, 23 : 842-850.
5. Cronholm B. Phantom limbs in amputees: study of changes in integration of centripetal impulses with special reference to referred sensations. *Acta Psychiatr Neurol Scand* 1951, 72 (suppl) : 1-310
6. Davis KD, Kiss ZHT, Luo L, Tasker RR, Lozano AM, Dostrovsky J. Phantom sensations generated by thalamic microstimulation. *Nature* 1998, 391 : 385-387.
7. Davis R. Pain and suffering following spinal cord injury. *Clin Orthop* 1975, : 76-80.
8. Elizaga AM, Smith DG, Sharar SR, Edwards WT, Hansen ST Jr. Continuous regional analgesia by intraneural block: effect on postoperative opioid requirements and phantom limb pain following amputation. *J Rehabil Res Dev* 1994, 31 : 179-187.

9. Fisher A, Meller Y. Continuous postoperative regional analgesia by nerve sheath block for amputation surgery—a pilot study. *Anesth Analg* 1991, 72 : 300-303.
10. Flor H, Elbert T, Knecht S et al. Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* 1995, 375 : 482-484.
11. Flor H, Elbert T, Muhlnickel W, Pantev C, Wienbruch C, Taub E. Cortical reorganization and phantom phenomena in congenital and traumatic upper-extremity amputees. *Exp Brain Res* 1998, 119 : 205-212.
12. Hill A, Niven CA, Knussen C. Pain memories in phantom limbs: a case study. *Pain* 1996, 66 : 381-384.
13. Jacobson L, Chabal C, Brody MC. Relief of persistent postamputation stump and phantom limb pain with intrathecal fentanyl. *Pain* 1989, 37 : 317-322.
14. Jaeger H, Maier C. Calcitonin in phantom limb pain: a double-blind study. *Pain* 1992, 48 : 21-27.
15. Jahangiri M, Jayatunga AP, Bradley JW, Dark CH. Prevention of phantom pain after major lower limb amputation by epidural infusion of diamorphine, clonidine and bupivacaine. *Ann R Coll Surg Engl* 1994, 76 : 324-326.
16. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Immediate and long-term phantom limb pain in amputees: incidence, clinical characteristics and relationship to pre-amputation limb pain. *Pain* 1985, 21 : 267-278.
17. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Non-painful phantom limb phenomena in amputees: incidence, clinical characteristics and temporal course. *Acta Neurol Scand* 1984, 70 : 407-414.
18. Jensen TS, Krebs B, Nielsen J, Rasmussen P. Phantom limb, phantom pain and stump pain in amputees during the first 6 months following limb amputation. *Pain* 1983, 17 : 243-256.
19. Katz J, Melzack R. Pain memories in phantom limbs: review and clinical observations. *Pain* 1990, 43 : 319-336.
20. Krainick JU, Thoden U, Riechert T. Pain reduction in amputees by long-term spinal cord stimulation. Long-term follow-up study over 5 years. *J Neurosurg* 1980, 52 : 346-350.
21. Lundeberg T. Relief of pain from a phantom limb by peripheral stimulation. *J Neurol* 1985, 232 : 79-82.
22. Melzack R, Bromage PR. Experimental phantom limbs. *Exp Neurol* 1973, 39 : 261-269.
23. Melzack R, Israel R, Lacroix R, Schultz G. Phantom limbs in people with congenital limb deficiency or amputation in early childhood. *Brain* 1997, 120 : 1603-1620.
24. Melzack R, Loeser JD. Phantom body pain in paraplegics: evidence for a central pattern generating mechanism for pain. *Pain* 1978, 4 : 195-210.
25. Melzack R. Phantom limbs and the concept of a neuromatrix. *Trends Neurosci* 1990, 13 : 88-92.

26. Melzack R. Phantom limbs, the self and the brain. (The D.O. Hebb memorial lecture). *Canadian Psychol.* 1989, 30 : 1-16.
27. Montoya P, Larbig W, Grulke N, Flor H, Taub E, Birbaumer N. The relationship of phantom limb pain to other phantom limb phenomena in upper extremity amputees. *Pain* 1997, 72 : 87-93.
28. Montoya P, Ritter K, Huse E, Larbig W, Braun C, Topfner S, Lutzenberger W, Grodd W, Flor H, Birbaumer N. The cortical somatotopic map and phantom phenomena in subjects with congenital limb atrophy and traumatic amputees with phantom limb pain. *Eur J Neurosci* 1998 ; 10 : 1095-1102.
29. Nikolajsen L, Hansen CL, Nielsen J, Keller J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The effect of ketamine on phantom pain: a central neuropathic disorder maintained by peripheral input. *Pain* 1996, 67 : 69-77.
30. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Christensen JH, Kroner K, Jensen TS. Randomised trial of epidural bupivacaine and morphine in prevention of stump and phantom pain in lower-limb amputation. *Lancet* 1997, 350 : 1353-1357.
31. Nikolajsen L, Ilkjaer S, Kroner K, Christensen JH, Jensen TS. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain* 1997 ; 72 : 393-405.
32. Nystrom B, Hagbarth KE. Microelectrode recordings from transected nerves in amputees with phantom limb pain. *Neurosci Lett* 1981, 27 : 211-216.
33. Parkes CM. Factors determining the persistence of phantom pain in the amputee. *J Psychosom Res* 1973, 17 : 97-108.
34. Pinzur MS, Garla PG, Pluth T, Vrboš L. Continuous postoperative infusion of a regional anesthetic after an amputation of the lower extremity. A randomized clinical trial. *J Bone Joint Surg Am* 1996, 78 : 1501-1505.
35. Price DB. Phantom limb phenomenon in patients with leprosy. *J Nerv Ment Dis* 1976 ; 163(2) : 108-116.
36. Ramachandran VS, Hirstein W. The perception of phantom limbs. The D.O. Hebb lecture. *Brain* 1998, 121 : 1603-1630.
37. Ramachandran VS, Rogers-Ramachandran D. Phantom limbs and neural plasticity. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 317-20.
38. Riddoch G. Phantoms limbs and body shape. *Brain* 1941, 64 : 197-222.
39. Sherman RA, Arena JG. Phantom limb pain: mechanisms, incidence and treatment. *Critical Reviews in Physical and Rehabilitation Medicine*, 1992, 4 : 1-26.
40. Sherman RA, Bruno GM. Concurrent variation of burning phantom limb and stump pain with near surface blood flow in the stump. *Orthopedics* 1987, 10 : 1395-1402.
41. Sherman RA, Griffin VD, Evans CB, Grana AS. Temporal relationships between changes in phantom limb pain intensity and changes in surface electromyogram of the residual limb. *Int J Psychophysiol* 1992, 13 : 71-77.

42. Sherman RA, Sherman CJ, Bruno GM. Psychological factors influencing chronic phantom limb pain: an analysis of the literature. *Pain* 1987, 28 : 285-295.
43. Sherman RA, Sherman CJ, Gall NG. A survey of current phantom limb pain treatment in the United States. *Pain* 1980, 8 : 85-99.
44. Sherman RA, Sherman CJ. Prevalence and characteristics of chronic phantom limb pain among American veterans. Results of a trial survey. *Am J Phys Med* 1983, 62 : 227-238.
45. Sherman RA. Published treatments of phantom limb pain. *Am J Phys Med* 1980, 59 : 232-244.
46. Sherman RA. Stump and phantom limb pain. *Neurol Clin* 1989, 7 : 249-264.
47. Warton SW, Hamann W, Wedley JR, McColl I. Phantom pain and sensation among British veteran amputees. *Br J Anaesth* 1997, 78 : 652-659.
48. Weinstein S, Sersen EA, Vetter RJ. Phantoms and somatic sensations in cases of congenital aplasia. *Cortex* 1964, 1 : 276-290.
49. Weinstein S, Sersen EA. Phantoms in cases of congenital absence of limbs. *Neurology* 1961, 11 : 905-911.
50. Wynn-Parry CB. Pain in avulsion lesions of the brachial plexus. *Pain* 1980, 9 : 41-53.



5. ÉVALUATION CLINIQUE DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Nadine Attal et Didier Bouhassira

L'évaluation clinique des douleurs neuropathiques constitue une étape cruciale, nécessaire au diagnostic, mais également à la compréhension des mécanismes et à l'approche thérapeutique. Cette évaluation implique généralement l'identification ou le diagnostic de la lésion considérée comme responsable. Le traitement est le plus souvent fondé sur ce type d'approche étiologique. Cependant les symptômes douloureux neuropathiques, qui peuvent associer des douleurs spontanées et des phénomènes d'allodynie et/ou d'hyperalgésie, ainsi que les mécanismes de ces douleurs peuvent être communs à plusieurs étiologies (voir chapitres 1, 2 et 3). Il apparaît donc important, non seulement de considérer la maladie, mais aussi d'utiliser une approche plus symptomatique, fondée sur la caractérisation des différents types de douleurs et de déficits présentés par les patients (85, 86).

L'évaluation d'une douleur neuropathique comprend en premier lieu un interrogatoire soigneux et un examen clinique neurologique et général complet. Ces données peuvent être complétées par l'utilisation de blocs nerveux à visée diagnostique, et par une évaluation dite quantitative des troubles de la sensibilité. Ce type d'investigations non invasives, peut être réalisé de façon rapide et reproductible si l'on obtient une bonne coopération du patient. Cette approche est particulièrement intéressante pour aider au diagnostic précoce de certaines neuropathies périphériques, caractériser les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie. Elle présente également une grande importance pour les essais thérapeutiques et les études physiopathologiques.

1 / INTERROGATOIRE ET EXAMEN CLINIQUE STANDARD

L'évaluation clinique d'une douleur neuropathique comporte initialement une étape d'interrogatoire. On précisera ainsi s'il existe une douleur spontanée et des douleurs provoquées, en s'informant de la nature du stimulus responsable (mouvement, effort, frottement, pression, chaud ou froid). On en évaluera la topographie et l'évolution temporelle (caractère continu ou intermittent). Enfin on en précisera l'intensité, ce qui peut être effectué au moyen d'échelles verbales catégorielles (pas de douleur, douleur faible, inconfortable, forte, très forte, insupportable), d'échelles numériques (de 0 : pas de douleur à 10 : douleur extrême) ou d'échelles visuelles analogiques (EVA), dont l'intérêt a été largement validé dans le contexte clinique (21, 37,69). Ces échelles ne sont cependant pas spécifiques des douleurs neuropathiques.

1.1 Les questionnaires

Pour mieux préciser les caractéristiques sémiologiques de la douleur, on peut s'aider de questionnaires multidimensionnels. Le Questionnaire Douleur de McGill (McGill Pain Questionnaire : MPQ) (57), dont il existe une forme abrégée (58), et sa version française, le Questionnaire Douleur de Saint-Antoine (QDSA) (17), ont été proposés pour l'évaluation des dimensions sensorielles, affectives et évaluatives de la douleur. Le MPQ est constitué par une liste de 79 qualificatifs, répartis en 20 sous-classes regroupées en 4 classes, sensorielle, affective, évaluative et diverse (sensori-affective). Chaque sous-classe regroupe de 2 à 6 qualificatifs décrivant un même aspect de la douleur. La classe sensorielle est constituée par 10 sous-classes décrivant par exemple les aspects « temporel », « spatial », « thermique », « mécanique » etc. La classe « affective » regroupe 5 sous-classes décrivant les aspects « tension », « peur », « réactions végétatives » etc. La dimension « évaluative » se limite à une seule sous-classe. En pratique, le patient choisit les qualificatifs correspondant à sa douleur. Dans chaque sous-classe, un seul qualificatif, le plus approprié peut être choisi. Pour élaborer le MPQ, des experts ont déterminé l'intensité moyenne de chaque qualificatif. Chaque qualificatif est affecté d'un poids : valeur moyenne sur une échelle verbale simple en 6 catégories, rang dans la sous-classe. Ce poids (rang ou valeur moyenne) sert au calcul des scores

du MPQ. Les caractéristiques métrologiques du MPQ (validité, fidélité, sensibilité) ont fait l'objet de nombreux travaux qui ont confirmé l'intérêt de cet instrument. Le Questionnaire Douleur Saint Antoine (QDSA) comporte 61 qualificatifs répartis en 17 sous-classes : 9 sensorielles, 7 affectives, 1 évaluative. Les différentes études réalisées avec le QDSA indiquent des propriétés métrologiques satisfaisantes (17, 18).

L'intérêt de ces questionnaires dans les douleurs neuropathiques a fait l'objet de quelques études. Melzack et coll (59) ont analysé la valeur discriminative du MPQ pour différencier les névralgies faciales des algies faciales atypiques et ont montré que 91 % des patients pouvaient être correctement classés sur la base de 7 paramètres. Masson et coll. (56) ont utilisé le MPQ chez 42 patients présentant une neuropathie douloureuse du diabète, comparés à 49 sujets témoins présentant des douleurs de jambes d'autres étiologies. Ces auteurs ont confirmé l'existence d'une différence significative entre les deux groupes, en montrant que 91 % des patients étaient classés de façon correcte dans l'un ou l'autre groupe. Boureau et coll. (16) ont comparé les résultats obtenus au QDSA entre 100 patients présentant des douleurs neuropathiques d'étiologies variées et 97 patients présentant des douleurs d'autres mécanismes, cancéreux ou non. Dans leur étude, 7 variables descriptives ont permis de classer correctement 77 % des patients neuropathiques et 81 % des patients non neuropathiques. Les variables les plus discriminantes étaient la brûlure, les décharges électriques, et 3 variables décrivant les sensations dysesthésiques (démangeaisons, fourmillements, picotements). Plus récemment, un questionnaire, la Neuropathic Pain Scale, a été proposé pour l'évaluation des douleurs neuropathiques et a fait l'objet d'une validation très préliminaire chez des patients douloureux neuropathiques (34). Ce questionnaire comporte 10 items. Neuf d'entre eux évaluent les différentes dimensions de l'expérience douloureuse (intense, coup de couteau, chaleur, serrement, froid, hypersensible, démangeaison, déplaisante, profonde, superficielle). Leur intensité peut être évaluée sur une échelle numérique (entre 0 et 10). Un item évalue les caractéristiques temporelles de la douleur (douleur de fond, pics douloureux). Les auteurs ont observé une bonne consistance interne du questionnaire (absence de corrélation entre les différents items), permettant de penser que ceux-ci évaluaient bien des composantes distinctes de la douleur. Ils ont ensuite mis en évidence que certaines variables (aigu, sensible, froid, démangeaison) permettaient de différencier les patients présentant une algie post-zostérienne d'autres syndromes douloureux neuropathiques

(tels que les neuropathies douloureuses du diabète, ou les lésions nerveuses traumatiques). Enfin, ils ont observé une sensibilité particulière de la plupart des variables de l'échelle aux effets de deux traitements des douleurs neuropathiques, la lidocaïne intraveineuse et la phénotolamine. Cependant, cette échelle n'a pas fait l'objet d'une validation suffisante, puisque aucune évaluation de sa validité ni de sa fidélité test-retest ou inter-juges n'a été réalisée. En outre, le questionnaire n'aborde pas suffisamment l'ensemble des composantes des douleurs neuropathiques, puisqu'en particulier, il ne contient aucun terme faisant explicitement référence aux décharges électriques, engourdissements, picotements/fourmillements, qui font cependant partie des symptômes les plus spécifiques de douleurs neuropathiques (16). Probablement pour ces raisons, ce questionnaire n'a jamais à ce jour été utilisé dans des études cliniques ou thérapeutiques.

Les questionnaires multidimensionnels présentent dans l'ensemble l'inconvénient d'être assez longs et sont de ce fait assez rarement utilisés en pratique clinique, par rapport aux échelles analogiques ou verbales simples de la douleur. En outre, ces outils n'ont pas été spécifiquement conçus pour les douleurs neuropathiques, et le seul questionnaire développé dans ce sens à ce jour, présente des problèmes de validité. Il reste donc nécessaire de disposer d'un outil d'évaluation spécifique des douleurs neuropathiques, d'utilisation simple et reproductible en clinique, et susceptible d'apporter des informations essentielles sur les différentes dimensions de l'expérience douloureuse de ces patients.

1.2 L'examen neurologique standard

L'examen neurologique usuel d'un patient présentant une douleur neuropathique doit en premier lieu comporter une étude des différents types de déficits sensoriels, rechercher l'existence d'une atteinte vasomotrice et d'un déficit moteur.

L'étude des différents types de sensibilités sera systématiquement réalisée : sensibilité thermique (celle-ci peut être évaluée rapidement au moyen de rouleaux métalliques ou « thermo-rollers » chauffés à température constante : 40°C pour le chaud, 25° C pour le froid) ; sensibilité tactile fine (évaluée par l'étude de la graphesthésie, du sens du mouvement, la recherche d'une astéréognosie, l'étude du sens de position des segments de membre) ; sensibilité vibratoire (évaluée par un diapason) et réaction

douloureuse à la pique. La température cutanée peut être évaluée au moyen d'un thermomètre à infra-rouge. La recherche d'une allodynie mécanique (au frottement) peut être simplement effectuée au moyen d'un pinceau L'aire de la zone allodynique peut être mesurée, de même que son intensité (au moyen d'une échelle visuelle analogique).

2 / BLOCS NERVEUX

Plusieurs types de blocs nerveux peuvent être réalisés, pour aider au diagnostic clinique et parfois informer sur les mécanismes d'un syndrome douloureux neuropathique. Deux types de blocs somatiques nerveux sont couramment utilisés : les blocs somatiques aux anesthésiques locaux, et les blocs ischémiques. Des blocs sympathiques ont également été préconisés pour déterminer le rôle de l'activité sympathique efférente dans la genèse de la douleur, mais ils sont largement controversés.

2.1 Blocs somatiques aux anesthésiques locaux

Il peut parfois être utile de réaliser un bloc de conduction nerveuse par injection d'anesthésiques locaux au niveau d'un tronc nerveux responsable de l'innervation du territoire douloureux. Une amélioration de la douleur spontanée ou de l'allodynie dans ces conditions est un bon argument pour penser qu'une lésion nerveuse est impliquée dans le syndrome douloureux. Cependant, il est essentiel d'éliminer la possibilité d'un effet placebo, particulièrement élevé dans ce contexte (75). De tels blocs ont été utilisés par certains pour discriminer l'origine neuropathique ou psychogénique d'une douleur, à côté des éléments cliniques plus habituels, que sont la topographie du déficit, la variabilité symptomatique etc. Ainsi Verdugo et Ochoa (78) ont mis en évidence chez certains patients présentant un tableau clinique évocateur de douleur neuropathique mais sans lésion nerveuse avérée, une disparition totale de leur « hypoesthésie » après de tels blocs somatiques alors que ce phénomène n'était jamais observé chez les patients présentant une authentique douleur neuropathique.

2.2 Blocs nerveux ischémiques

D'autres types de blocs nerveux, induits par compression-ischémie, sont utilisés dans le cadre d'études physiopathologiques. Ces blocs interrompent sélectivement la conduction des fibres myélinisées, et peuvent être utiles à l'interprétation de l'origine d'une douleur spontanée ou évoquée. Ainsi plusieurs études ont révélé que l'allodynie mécanique dynamique (au frottement) observée dans des lésions nerveuses traumatiques ou post-zostériennes pouvait être améliorée par ces blocs (20, 48, 60, 64), suggérant la participation des fibres myélinisées dans ce symptôme. Ces résultats suggèrent donc une altération du traitement central des informations non nociceptives normalement véhiculées par ce type de fibre, mais ne permettent pas de préjuger du type exact de mécanisme en cause (sensibilisation, désinhibition, autres mécanismes), ni du niveau précis de l'atteinte centrale. Contrastant avec ces résultats, il a été mis en évidence que l'allodynie mécanique statique (induite par la pression) n'était pas modifiée par ce type de blocs, suggérant qu'elle est médiée par des petites fibres myélinisées ou des fibres amyéliniques, probablement anormalement sensibilisées (64).

2.3 Blocs sympathiques

Les blocs sympathiques ont été proposés par certains, pour évaluer la participation du système nerveux sympathique dans certaines douleurs neuropathiques, notamment les causalgies (ou syndromes douloureux régionaux complexes type II), et envisager leur utilisation thérapeutique (25). Ces blocs sont réalisés par injection d'anesthésiques locaux dans le ganglion stellaire (douleurs de la tête, du tronc ou du membre supérieur) ou dans les ganglions de la chaîne sympathique lombaire pour les douleurs des membres inférieurs. On peut également réduire l'activité sympathique régionale par l'administration intraveineuse de guanéthidine ou de réserpine, sous garrot artériel, ou utiliser des sympatholytiques par voie systémique, tels que la phénotolamine, agent bloquant des récepteurs adrénergiques alpha 1 et alpha 2 (1). Les douleurs améliorées par l'une de ces méthodes sont considérées comme entretenues par une activité sympathique. Dans le cas contraire, elles sont considérées comme non dépendantes du système sympathique et donc a priori résistantes à l'utilisation thérapeutique de ce type de blocs. Cette attitude est cependant

largement controversée (63, 74, 77). En effet, plusieurs études ont souligné l'importance de la réponse au placebo dans ce type de blocs (chapitre 6). Il convient donc de toujours effectuer un contrôle placebo, pour éviter les biais d'interprétation, très fréquents dans ce contexte.

3 / ÉVALUATION QUANTITATIVE DES TROUBLES DE LA SENSIBILITÉ

3.1 *Méthodologie*

3.1.1 *Principes généraux*

Depuis ces dernières années les méthodes dites « **quantitatives** » d'étude de la sensibilité (« quantitative sensory tests ») ont été utilisées pour l'évaluation des troubles sensitifs observés en clinique (26, 33, 87). Ce type d'investigations, autrefois réservé aux études psychophysiques en laboratoire (41, 69), est fondé sur une détermination des seuils des sous-modalités somesthésiques (seuils de détection et de douleur) et la quantification des sensations pour les stimulations supra-liminales. La stimulation doit être contrôlée en durée, intensité, fréquence et un seul type de stimulus est appliqué à la fois. L'utilisation de cette approche tend à se développer, car les appareils actuellement disponibles sur le marché, permettent d'appliquer de façon simple et non invasive des stimulus thermiques, mécaniques ou vibratoires d'intensité contrôlée, au lit du patient, de façon relativement simple. Le principe général de l'évaluation consiste à comparer une zone douloureuse à une zone saine homologue, ou à comparer les résultats à ceux obtenus chez des témoins.

3.1.2 *Algorithmes d'évaluation des seuils de détection et de douleur*

Plusieurs méthodes peuvent être utilisées pour évaluer les seuils de détection ou de douleur (87).

La « **méthode des limites** » : il s'agit de la technique considérée comme la plus facilement applicable dans le contexte clinique. Des séries de stimulations d'intensité croissante et décroissante sont appliquées. Le sujet doit interrompre la stimulation dès qu'il détecte un changement (seuil de

détection), ou dès que la stimulation devient douloureuse (seuil de douleur). La valeur seuil est la moyenne des valeurs définies par le sujet au cours des différentes séries de stimulations.

- **Méthodes utilisant des stimulations constantes** : une série de stimulations d'intensité différente sont présentées de façon aléatoire au sujet qui doit répondre (choix forcé) pour chaque stimulation (douleur ou pas de douleur). Par convention, le seuil de douleur est défini comme l'intensité évoquant 50 % de réponses positives. Cette méthode permet de déterminer une fonction psychométrique fournissant pour chaque valeur d'intensité, une estimation de la probabilité pour que le stimulus soit perçu comme douloureux. Elle est cependant beaucoup plus longue et fastidieuse que la précédente, permettant difficilement son utilisation en clinique, et est en général réservée aux études physiopathologiques.

- **Méthodes par paliers ou par niveaux** : des séries de stimulations d'intensité croissante ou décroissante sont appliquées. L'incrément d'intensité d'une stimulation à l'autre dépend de la réponse du sujet, il est réduit lorsque la réponse est positive et augmenté lorsqu'elle est négative. Le principal avantage de ce type de méthodes est leur simplicité. Cependant, la mesure du seuil de la douleur n'intéresse que le début de la gamme des sensations douloureuses alors que certains syndromes cliniques tels que l'hyperalgésie (voir plus loin) se caractérisent par des modifications des réponses pour des stimulations supraliminaires. L'étude de la variation des seuils s'est avérée trop peu sensible pour être utilisée seule dans le cadre de protocoles pharmacologiques. Plusieurs études ont montré que les seuils de douleur étaient peu ou pas modifiés après administration d'analgésiques (y compris les morphiniques) à des doses entraînant un effet clinique (10, 22), ce qui a été confirmé chez des patients présentant des douleurs neuropathiques (4, 5, 6, 8, 28, 29, 30).

3.1.3 Algorithme d'évaluation des douleurs induites par des stimulations supra-liminaires

L'analyse des seuils de détection et de douleur peut être utilement complétée par l'étude des réponses induites par des stimulations supra-liminaires (40). Après détermination des seuils de douleur, une série de stimulations supra-liminaires est appliquée en ordre semi-aléatoire pendant une durée déterminée (généralement 2 secondes). Dès la fin de chaque stimulation, le sujet quantifie l'intensité de la douleur ressentie sur une

échelle visuelle analogique. L'évaluation s'arrête dès qu'une douleur d'intensité supérieure ou égale à 80/100 ou plus est obtenue. Cette méthodologie permet de construire des courbes stimulus/sensation.

3.1.4 Étude de la sensibilité et de la douleur thermiques, mécaniques, vibratoires

La détermination des différents seuils thermiques (seuil de détection des sensations thermiques non douloureuses, douleur au chaud et douleur au froid) et des douleurs induites par stimulations thermiques supra-liminales est réalisée au mieux actuellement à l'aide d'appareils fonctionnant sur le principe de l'effet Peltier, permettant de faire varier rapidement et de façon contrôlée la température d'une thermodé (33). La mesure des seuils de détection au froid renseigne sur la fonction des fibres myélinisées fines (A delta) et celle des seuils de détection au chaud, sur la fonction des fibres amyéliniques C (76, 88, 89). Les seuils de douleur au chaud et au froid explorent la fonction des fibres amyéliniques C et à moindre degré A-delta (88, 89). Pour l'étude des douleurs induites par des stimulations supra-liminales chaudes ou froides, les gammes de stimulation utilisées varient généralement pour le chaud entre 38 et 50 °C et pour le froid, entre 25 et 5 °C. On peut également étudier les phénomènes de sommation temporelle par l'application de stimulations thermiques répétitives.

Il existe des valeurs normatives pour les seuils de détection, de douleur au chaud et les réponses induites par stimulations supra-liminales chaudes (76, 90, 92). Outre son intérêt pour l'évaluation des douleurs neuropathiques (voir plus loin), l'utilisation de ce type de méthode s'est révélée particulièrement utile pour le diagnostic précoce des certaines neuropathies périphériques caractérisées notamment par une atteinte des fibres fines. C'est le cas en particulier pour les polyneuropathies du diabète (39, 47, 43, 81), urémiques (53, 93), alcooliques (44), néoplasiques (55) et du SIDA (38). Ainsi au terme d'une conférence de consensus, l'utilisation des méthodes quantitatives a été préconisée pour l'évaluation des polyneuropathies du diabète (2, 24, 70).

Les seuils de détection et de douleur évoquée par des stimulations mécaniques peuvent être étudiés selon la méthode des limites, au moyen d'un « algomètre de pression » qui permet d'appliquer de façon contrôlée des stimulations mécaniques (46, 50) ou par des filaments de Von Frey calibrés (51, 52). Ces deniers doivent être appliqués sur la peau en évitant

d'effectuer un mouvement, et en maintenant une stimulation statique seule. Les seuils de détection sont généralement définis comme la pression la plus basse perçue par le sujet pour une stimulation de 3 secondes, et les seuils de douleur, comme la pression la plus basse considérée comme douloureuse. L'utilisation d'une gamme assez large d'intensités de stimulation, permet également d'analyser les sensations induites par des stimulations supra-liminaire. L'application de stimulations mécaniques répétitives au moyen des filaments de Von Frey permet d'évaluer les phénomènes de sommation temporelle.

La détermination du seuil de sensibilité vibratoire, qui renseigne sur la fonction des grosses fibres myélinisées, peut être réalisée à l'aide d'un vibramètre (35) ou d'un diapason gradué, selon la méthode des limites. Des stimulations d'intensité croissante (ou décroissante) sont appliquées et le sujet doit signaler verbalement l'apparition (ou la disparition) d'une sensation vibratoire. Il existe des valeurs normatives selon le site de stimulation (35). L'étude des seuils vibratoires, couplée à celle des seuils thermiques, s'est avérée particulièrement sensible pour la détection précoce de certaines neuropathies, notamment diabétiques, alcooliques et urémiques (45, 81).

3.1.5 Facteurs de variabilité et limites des résultats

Plusieurs facteurs liés au sujet ou au stimulus, peuvent faire varier les résultats des évaluations quantifiées (refs. in 87). Ces facteurs incluent notamment l'âge des sujets (les seuils de détection tendent à s'élever légèrement chez les sujets très âgés), le site de stimulation, la méthode utilisée pour évaluer les seuils (ainsi la méthode des limites donne des valeurs de seuils plus élevées que les autres). En outre, concernant la sensibilité et la douleur thermiques, la taille de la thermode, la rapidité d'élévation de la température (plus celle-ci est élevée, plus les seuils sont élevés), et la température de la peau constituent autant de facteurs de variabilité des résultats et doivent donc être standardisés.

La sensibilité de ces techniques à la répétition des tests a également été étudiée. Plusieurs études ont conclu à une certaine variabilité des seuils de détection et de douleur au chaud lors de stimulations répétées, en utilisant la méthode des limites (90, 92). De ce fait, il est préférable que les sujets soient préalablement entraînés à la passation de ces tests pour les études longitudinales.

Enfin, il est important de préciser que ces méthodes sont semi-objectives, dans la mesure où seul le stimulus est contrôlé et que la réponse dépend de la subjectivité du sujet (91).

3.2 Application à l'étude des douleurs neuropathiques

3.2.1 Mise en évidence des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie

Les techniques d'évaluation quantifiée permettent de révéler les phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie, caractéristiques des lésions nerveuses périphériques ou centrales (40, 51, 52, 54). Selon ces techniques, l'hyperalgésie peut être évaluée en comparant les réponses (sensations) douloureuses évaluées sur une échelle visuelle analogique, induites par

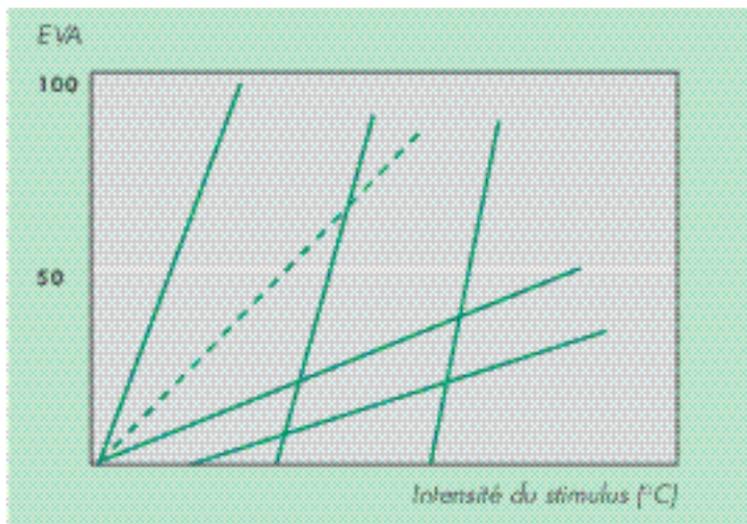


FIGURE 1 : Différents types de courbes stimulus-sensation obtenues chez 9 patients présentant des douleurs neuropathiques par rapport à la courbe normale (en pointillés), la pente des courbes observées en zone douloureuse peut être augmentée (hyperalgésie) ou diminuée (hypoalgésie), alors que les seuils peuvent être normaux, augmentés ou diminués. D'après Hansson et Lindblom, 1992 (40)

des stimulations supra-limaires du côté douloureux et du côté sain. Ainsi, les données de Hansson et Lindblom (40) ont indiqué que l'hyperalgésie (mécanique et thermique) était caractérisée par une accentuation de la pente de la courbe stimulus/sensation, obtenue lors de l'application de stimulations supralimaires, le seuil de la douleur pouvant être normal, augmenté ou diminué (figure 1). Ces auteurs ont d'ailleurs proposé d'inclure cette donnée plus objective dans la définition de l'hyperalgésie. L'allodynie peut être définie comme une réduction des seuils de douleur par rapport au côté sain, et semble davantage correspondre à un phénomène de « tout ou rien », car il n'est pas possible de relier la sensation à l'intensité du stimulus.

3.2.2 Caractérisation de divers syndromes douloureux neuropathiques et implications physiopathologiques

La quantification des phénomènes d'allodynie, d'hyperalgésie et des déficits, permet de mieux caractériser certains syndromes douloureux neuropathiques, et d'en suggérer les bases physiopathologiques.

Grâce à ce type d'évaluation, des syndromes douloureux très particuliers ont été individualisés après lésions nerveuses périphériques. Un de ces syndromes, dénommé le **syndrome ABC** : « angry back firing C-nociceptor » (23, 62), décrit après lésion nerveuse traumatique, comporte une hyperalgésie thermique et mécanique (non modifiée par la compression-ischémie nerveuse, qui bloque la conduction des fibres myélinisées), une vasodilatation et une élévation de la température cutanée dans le territoire douloureux. Des études microneurographiques ont permis de mettre en évidence que la douleur dépendait de phénomènes de sensibilisation périphérique des fibres C (23). Un autre syndrome douloureux, appelé **syndrome « CCC »** (cold hyperalgnesia, cold hypoesthesia and cold skin) a été décrit après des polyneuropathies et des mononeuropathies caractérisées par une atteinte des fibres de petit calibre, notamment A-delta (65). Contrairement au précédent, il se caractérise par l'existence d'une hyperalgésie au froid, d'une hypoesthésie au froid, non modifiée par la compression-ischémie et d'une peau froide. Ces patients présentent une sensation de brûlure paradoxale en réponse à des stimulations froides non douloureuses, comme cela peut être observé chez les sujets normaux lors de blocs ischémiques sélectifs des fibres myélinisées (88). Ces données suggèrent que l'atteinte sélective des fibres myélinisées A

delta induite par la polyneuropathie s'accompagne d'une désinhibition des nocicepteurs C, et de phénomènes de sensibilisation de ces fibres C résiduelles.

Dans les **syndromes régionaux douloureux complexes de type II** (liés à des lésions nerveuses), plusieurs études ont souligné l'importance des phénomènes d'hyperalgésie et d'allodynie thermique au chaud ou au froid (20, 32, 67, 68, 83, 84), ainsi que des phénomènes d'allodynie mécanique et de sommation temporelle (douleur évoquée par des stimulations mécaniques non douloureuses répétitives, appliquées à la fréquence d'une toutes les 3 secondes) (68). Selon certains, l'hyperalgésie au froid et au chaud seraient caractéristiques de la participation du système nerveux sympathique dans ces douleurs (32, 84).

Lorsque cela est possible, la comparaison des données obtenues chez des patients douloureux, par rapport à des patients présentant une forme non douloureuse de la même pathologie, permet de confirmer la spécificité des mécanismes possiblement impliqués dans les douleurs.

Ainsi dans la **polyneuropathie du diabète**, il a été mis en évidence une altération plus sévère des seuils de détection thermiques chez les sujets présentant une neuropathie douloureuse par rapport aux sujets non douloureux (42, 94), suggérant le rôle des fibres de petit calibre dans les douleurs. Cependant, d'autres études n'ont pas confirmé ces données (80).

Chez des patients présentant une **polyneuropathie sensitive du SIDA**, douloureux et non douloureux, il a été retrouvé une élévation significative et des seuils de douleur au chaud et au froid, par rapport à des sujets sains, mais aucune différence n'a été constatée entre les deux groupes de patients neuropathiques (15). En revanche, il a été mis en évidence chez les patients présentant une forme douloureuse de la neuropathie, mais pas chez ceux présentant une neuropathie non douloureuse, une augmentation très significative des réponses induites par des stimulations mécaniques supra-limaires, en faveur d'une hyperalgésie mécanique statique. Ces réponses étaient significativement corrélées à l'intensité de la douleur spontanée (Figure 2), suggérant que les deux symptômes faisaient intervenir des mécanismes communs, probablement périphériques (15). En revanche, ni l'allodynie mécanique dynamique (au frottement), ni l'hyperalgésie thermique n'étaient caractéristiques de cette neuropathie.

Chez des patients présentant des **douleurs centrales** liées à un accident vasculaire cérébral ou d'origine médullaire, il a été retrouvé de façon quasi systématique un déficit portant sur la sensibilité thermo-algésique,

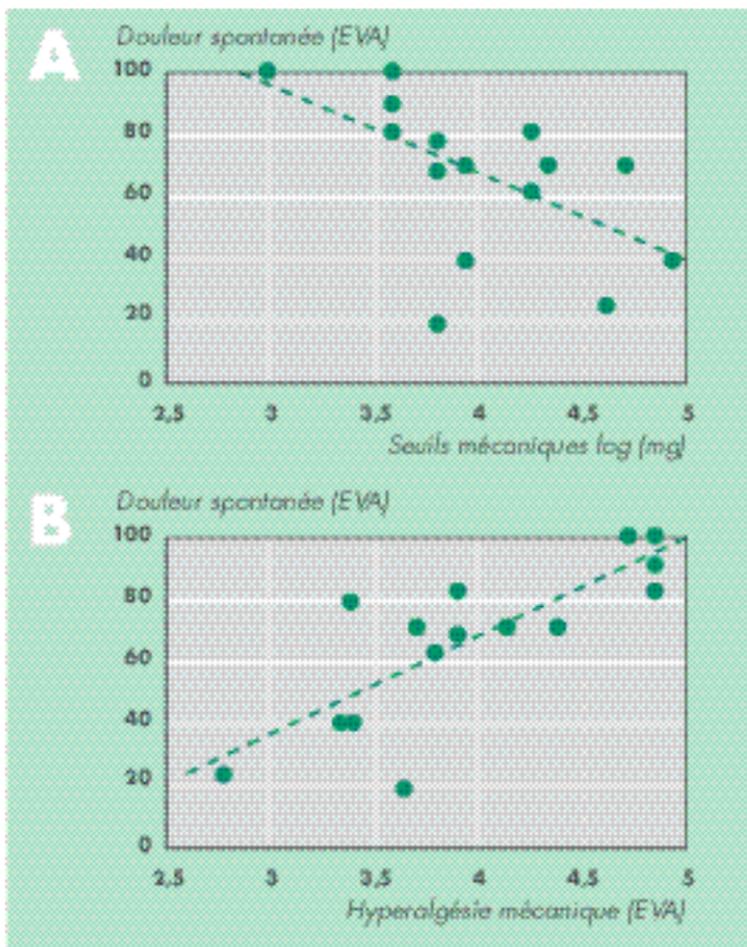


FIGURE 2 : Chez les patients présentant une neuropathie périphérique douloureuse du SIDA :

A- Corrélation inverse entre l'intensité de la douleur spontanée et les seuils de douleur aux stimulations mécaniques (induites pas les filaments de Von Frey)

B- Corrélation entre l'intensité de la douleur spontanée et l'intensité des réponses induites par des stimulations mécaniques supra-liminaires (induites par les filaments de Von Frey). D'après Bouhassira et coll, 1999 (15)

en faveur d'une atteinte spino-thalamique, alors que les déficits proprioceptifs, reflétant l'atteinte des voies lemniscales, étaient plus inconstants (11, 12, 13, 19, 49, 73-79). Sur la base de ces travaux, il a été suggéré que la lésion des voies spino-thalamiques était une condition nécessaire à la survenue d'une douleur centrale. Cependant, la présence d'un tel déficit n'est pas une condition suffisante pour le développement de ces douleurs, puisque chez des patients syringomyéliques les déficits thermalgiques n'étaient pas différents chez les patients douloureux et non douloureux (7, 14). De même, chez des blessés médullaires, Eide et al (27) ont montré que les déficits thermiques et mécaniques étaient strictement similaires au sein d'une zone de douleur maximale et dans une zone lésée non douloureuse.

L'évaluation quantitative des troubles sensitifs permet également parfois de différencier au sein d'un même groupe étiologique, plusieurs sous-groupes de patients sur la base de leurs symptômes douloureux, dont les mécanismes sont vraisemblablement distincts. C'est par exemple le cas de la névralgie post-zostérienne et des douleurs centrales d'origine médullaire.

Dans la **névralgie post-zostérienne**, la fréquence de l'allodynie mécanique dynamique a été soulignée (environ 80 % des patients), contrastant avec la relative rareté des phénomènes d'allodynie et d'hyperalgésie mécanique statique (à la pression large), au chaud et au froid (60, 61, 66). La détermination des seuils de détection et de douleur au chaud, couplée notamment à des blocs somatiques aux anesthésiques locaux, a en outre

Sous-type	Déficit thermique	Allodynie mécanique	Épisodes douloureux intermittents	Sensibilité à la température
"Nocicepteur sensible"	Moins ou hyperalgésie au chaud	Sévère	Souffertement durable	Élevée sévère
Dissociation sans allodynie	Sévère	Absente	Pas de modification	Pas de sensation
Dissociation avec allodynie	Sévère	Allodynie à sévère	Souffertement partiel non durable	Réduite de façon variable

TABLEAU 1 : Différents sous-type possibles de névralgies post-zostériennes. D'après Fields et coll. (31).

permis d'individualiser plusieurs sous-groupes de patients, dont les douleurs apparaissent sous-tendues par des mécanismes distincts (31) (tableau 1). Dans un groupe, l'allodynie au frottement est associée à un faible déficit thermique au chaud, et inversement corrélée aux seuils de douleur au chaud (72), suggérant une relative préservation des fibres C. Elle est en outre, améliorée significativement par l'anesthésie locale de la zone douloureuse (71). Ces données, également observées après lésion nerveuse traumatique (36), suggèrent que cette allodynie est essentiellement entretenue par des mécanismes périphériques faisant intervenir une sensibilisation anormale des fibres C (31). Dans un autre groupe au contraire, l'allodynie mécanique dynamique survient au sein d'une aire de déficit thermique sévère au chaud, suggérant une perte sélective en fibres C. Ces patients présentent une réduction, voire une absence de réaction cutanée à l'application d'histamine, qui induit en règle une réponse à type de vasodilatation cutanée liée à un réflexe d'axone et permet ainsi d'évaluer la fonction des fibres C (9). Ceci suggère que cette allodynie est médiée par les fibres de gros calibre, ce qui impliquerait l'intervention de mécanismes centraux (phénomènes de sensibilisation centrale ou neuroplasticité) (voir chapitre 2). Dans un dernier groupe de patients, la douleur spontanée n'est pas associée à une allodynie, mais survient au sein d'une aire de déficit thermique sévère. Elle n'est pas améliorée par les anesthésiques locaux. Dans ce groupe, on peut penser que les mécanismes de désafférentation (désinhibition centrale) sont déterminants. De même, chez des patients présentant des **douleurs centrales liées à une syringomyélie**, plusieurs sous-groupes de patients douloureux ont été différenciés, selon l'existence ou non de douleurs évoquées (7, 14). Certains patients présentent une douleur spontanée pure, située généralement au sein d'une zone très déficitaire (avec hypoesthésie et hypoalgésie thermique). Dans ce groupe, les déficits proprioceptifs sont fréquents, en faveur d'un déficit lemniscal, suggérant que les douleurs sont liées à des phénomènes de désinhibition. Chez d'autres patients, la douleur est au contraire associée à une hyperalgésie thermique, et se situe dans un territoire faiblement déficitaire. Ces patients ne présentent pas en règle de déficit proprioceptif. On peut penser que d'autres mécanismes, tels qu'une hyperexcitabilité centrale par exemple, sont impliqués chez ces patients. Enfin, un troisième groupe de patients présente une allodynie mécanique (au frottement), associée à un déficit thermo-algique, qui pourrait également être médiée par des phénomènes de sensibilisation centrale.

Ainsi les données de ces études suggèrent que les douleurs neuropathiques centrales, de même que les douleurs liées à des lésions nerveuses périphériques, sont loin de constituer un groupe homogène, y compris au sein d'une même entité nosographique, et qu'un même symptôme douloureux, par exemple, une allodynie au frottement peut, être sous-tendu par des mécanismes distincts.

3.2.3 Applications thérapeutiques

Une autre application des techniques d'évaluation quantifiée concerne l'évaluation des traitements analgésiques, qui a concerné à ce jour plusieurs classes thérapeutiques : antagonistes des récepteurs NMDA, anti-épileptiques, anesthésiques locaux, et sympatholytiques. L'avantage de ces techniques est de permettre l'analyse des effets des traitements sur les différentes composantes des douleurs neuropathiques (allodynie mécanique dynamique ou statique, allodynie thermique, hyperalgésie mécanique ou thermique), ce qui contribue à mieux expliciter leur mécanisme d'action.

Effets anti-allodyniques :

Si l'efficacité de plusieurs agents pharmacologiques, tels que les antagonistes des récepteurs NMDA, la morphine, la lidocaïne, le tramadol et la gabapentine a été rapportée sur l'allodynie au frottement dans des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales (chapitre 6), peu d'études en revanche ont analysé les effets de ces traitements sur d'autres types d'allodynie. Ainsi, la morphine, la lidocaïne et la gabapentine n'améliorent pas l'allodynie mécanique statique (définie comme une réduction des seuils de douleur à la pression), et seule la gabapentine semble efficace sur l'allodynie au froid (3, 4, 5, 6). Quelques études psychophysiques ouvertes ont également évalué l'efficacité des blocs sympathiques à la guanéthidine sur l'allodynie au froid et au chaud, chez des patients présentant des syndromes douloureux régionaux complexes. Ces études ont suggéré la sensibilité particulière de l'allodynie thermique aux blocs sympathiques dans un sous-groupe de ces patients (sugérant que la douleur était entretenue par le système sympathique), y compris au terme de plusieurs années d'évolution (82, 83).

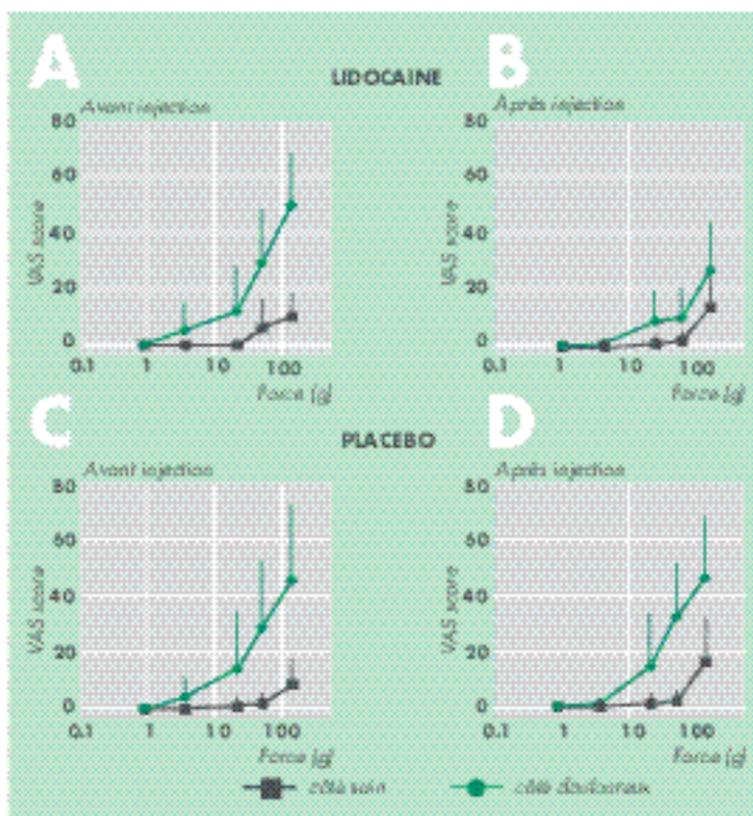


FIGURE 3 : Effets de la lidocaïne intraveineuse et du placebo sur les réponses induites par des stimulations supra-liminaire mécaniques (hyperalgésie mécanique) chez des patients présentant une douleur centrale.
D'après Attal et coll., 2000 (5)

Effets anti-hyperalgésiques :

L'évaluation de l'efficacité des traitements apparaît particulièrement intéressante sur les phénomènes d'hyperalgésie (augmentation des réponses à des stimulations supra-liminaire), mais très peu d'études pharmacologiques ont pris en compte cette composante.

Dans une série d'études psychophysiques réalisées chez des patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, il a été retrouvé un effet très significatif des anesthésiques locaux par voie systémique (lidocaïne intraveineuse) ou topique (EMLA) sur l'hyperalgésie mécanique statique (figure 3), mais non sur l'hyperalgésie thermique (4, 5). À l'inverse, dans une étude pilote, nous avons suggéré que la gabapentine réduisait significativement l'hyperalgésie au froid, mais non l'hyperalgésie mécanique statique (3). Aucun effet n'a été observé du côté sain avec ces produits, ce qui est en faveur d'une activité anti-hyperalgésique spécifique. Ce type d'études permet donc de révéler des effets sélectifs d'une modalité (mécanique ou thermique), ce qui témoigne bien de la relative individualisation de chaque symptôme douloureux sur un plan physiopathogénique.

La morphine semble présenter un profil d'activité analgésique très différent. Chez des patients présentant des douleurs centrales, nous avons mis en évidence que la morphine ne modifiait pas l'hyperalgésie mécanique ni thermique, mais réduisait en revanche les réponses induites par des stimulations supra-limaires chaudes en particulier du côté sain, ce qui semble bien refléter son activité antinociceptive générale (6). Ainsi, alors que les anesthésiques locaux et probablement la gabapentine, agissent en réduisant sélectivement les réponses anormales aux stimulations supra-limaires, mais n'ont pas d'effet sur les réponses normales, la morphine à l'inverse, réduit les réponses normales, sans affecter sélectivement les courbes pathologiques, et ne présente donc aucun effet anti-hyperalgésique.

4 / CONCLUSION

L'évaluation clinique des douleurs neuropathiques doit beaucoup à la mise au point des techniques d'évaluation des troubles de la sensibilité. Le grand avantage de ces techniques réside dans la meilleure évaluation des douleurs évoquées et la possibilité d'envisager une approche thérapeutique plus rationnelle, fondée, non seulement sur la traditionnelle approche étiologique, mais également sur des bases symptomatiques, voire physiopathogéniques.

Références

1. Arner S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991, 46 : 17-22
2. Asbury A, Porte D, Asbury AK, Prote D, Griggin J et al. Proceedings of a consensus development conference on standardized measures in diabetic neuropathy. *Neurology* 1992, 52 : 1823-1839.
3. Attal N, Brasseur B, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain: a pilot study. *Europ Neurol* 1998, 40 : 191-200.
4. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of EMLA cream on spontaneous and evoked pains in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1999, 81 : 203-10.
5. Attal N, Gaude V, Dupuy M, Brasseur L, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind placebo controlled psycho-physical study. *Neurology* 2000, 54 : 564-574.
6. Attal N, Guirimand F, Dupuy M, Gaudé V, Brasseur L, Bouhassira D. Effects of intravenous morphine on central pain: a double blind randomized placebo controlled study. EFIC, Nice, sept 2000.
7. Attal N, Parker F, Brasseur L, Tadié M, Bouhassira D. Caractérisation des troubles sensitifs et des douleurs neuropathiques liés aux syringomyélies et suivi prospectif. *Neurochirurgie suppl* 1 1999, 45 : 84-94.
8. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Sittsby B, Dejgaard A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990, 40 : 29-34.
9. Baron R, Saguer M. Postherpetic neuralgia: are C nociceptors involved in signalling and maintenance of tactile allodynia? *Brain* 1993, 116 : 1477-1496.
10. Beecher HK. The measurement of pain. *Pharmacol Rev* 1957, 9 : 59-209.
11. Beric A, Dimitrijevic MR, Lindblom U. Central dysesthesia syndrome in spinal cord injury patients. *Pain* 1988, 34 : 109-116.
12. Boivie J. Sensory abnormalities in patients with central nervous system lesion as shown by quantitative sensory testing. In : J Boivie, P Hansson, U Lindblom (eds), *Touch, temperature and pain in health and disease: mechanisms and assessment*, Seattle, IASP Press 1994, pp 179-191.
13. Boivie J, Leijon G, Johansson I. Central post-stroke pain – a study of the mechanisms through analyses of the sensory abnormalities. *Pain* 1989, 37 : 173-185.
14. Bouhassira D, Attal N, Parker F, Brasseur L. Quantitative sensory evaluation of painful and painless patients with syringomyelia. Proceedings of the IXth World Congress on Pain, in press.

15. Bouhassira D, Attal N, Willer JC, Brasseur L. Quantitative sensory testing in patients with painful or painless peripheral neuropathy due to HIV infection. *Pain*. 1999,
16. Boureau F, Doubrière JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain* 1990, 42 : 145-152.
17. Boureau F, Luu M, Doubrière JF, Gay C. Élaboration d'un questionnaire d'auto-évaluation de la douleur par liste de qualificatifs. Comparaison avec le McGill Questionnaire de Melzack. *Thérapie* 1984, 39 : 119-129.
18. Boureau F, Paquette C. Translated versus reconstructed McGill pain questionnaires : a comparative study of two French forms. In : R Dubner, GF Gebhart, MR Bond (eds), *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam 1988, pp.385-402.
19. Bowsher D. Central pain: clinical and physiological characteristics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 61 : 62-69.
20. Campbell JN, Raja SN, Meyer RA, Mackinnon SE. Myelinated afferent signal the hyperalgesia associated with nerve injury. *Pain* 1988, 32 : 89-94.
21. Chapman CR, Casey KL, Dubner R, Foley KM, Gracely RH, Reading AE. Pain measurement: an overview. *Pain* 1985, 22 : 1-31.
22. Chapman LE, Dingman HF, Ginzberg SP. Failure of systemic analgesic agents to alter the absolute sensory threshold for the simple detection of pain. *Brain* 1965, 88 : 1011-1022.
23. Cline MA, Ochoa J, Torebjörk HE. Chronic hyperalgesia and skin warming caused by sensitized C nociceptors. *Brain* 1989, 112 : 621-647.
24. Consensus Statement. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes* 1988, 37 : 1000-1004.
25. DelleMijn PL, Fields HL, Allen RR et al. The interpretation of pain relief and sensory changes following sympathetic blockade. *Brain* 1994, 117 : 1475-1487.
26. Dyck PJ, Zimmerman JR, O'Brien PC. Introduction of autonomic systems to evaluate touch, pressure, vibration and thermal cutaneous sensation in man. *Ann Neurol* 1978, 4 : 502-510.
27. Eide PK, Jorum E, Stenehjem AE. Somatosensory findings in patients with spinal cord injury and central dysesthesia pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996, 60 : 411-415.
28. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremmes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994, 58 : 347-354.
29. Eide PK, Strubhaug A, Oye I, Breivik H. Continuous subcutaneous administration of the N-methyl-D-aspartic acid (NMDA) receptor antagonist ketamine in the treatment of post-herpetic neuralgia. *Pain* 1995, 61 : 221-228.
30. Felsby S, Nielsen J, Arendt Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996, 64 : 283-291.

31. Fields H, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998, 5 : 209-227.
32. Frost SA, Raja SN, Campbell JN, Meyer RA, Khan AA. Does hyperalgesia to cooling stimuli characterize patients with sympathetically maintained pain (reflex sympathetic dystrophy)? In : R Dubner et al (eds), *Proceedings of the Vth World Congress on Pain*, Elsevier, Amsterdam 1988, pp 151-156.
33. Frushstorfer H, Lindblom U, Schmidt WG. Method for quantitative estimation of thermal thresholds in patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1976, 39 : 1071-1075.
34. Galer BS, Jensen MP. Development and preliminary validation of a pain measure specific to neuropathic pain: the Neuropathic Pain Scale. *Neurology* 1997, 48 : 332-338.
35. Goldberg JM, Lindblom U. Standardized method of determining vibratory perception thresholds for diagnosing and screening in neurological investigations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979, 42 : 793-803.
36. Gottrup H, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. The relationship between sensory thresholds and mechanical hyperalgesia in nerve injury. *Pain* 1998, 75 : 321-329.
37. Gracely RH. Studies on pain in normal man. In : PD Wall, R Melzack (eds), *Textbook of pain*, 3rd ed, Churchill Livingstone, Edinburgh 1994, pp 315-336.
38. Gulevich SJ, Kalmijn JA, Thal LJ, Iragui-Madoz V, McCutchan JA, Kennedy C, Grant I. Sensory testing in human immunodeficiency virus type 1-infected men HIV Neurobehavioral Reserach Centre Group. *Arch Neurol* 1992, 49 : 1281-1284.
39. Guy RJ, Clark CA, Malcolm PN, Watkins PJ. Evaluation of thermal and vibration sensation in diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1985, 28 : 131-137.
40. Hansson P, Lindblom U. Hyperalgesia assessed with quantitative sensory testing in patients with neurogenic pain. In : WD Willis (ed), *Hyperalgesia and Allodynia*, New York, Raven Press, Ltd 1992, pp 335-343.
41. Hardy JD, Woolf HG, Goodel H. *Pain sensations and Reactions*, William and Wilkins, Baltimore, 1952.
42. Heimans JJ, Betelsmann FW, Van Rooy JCGM. Large and small nerve fiber function in painful diabetic neuropathy. *J Neurol Sci* 1986, 74 : 1-9.
43. Hilz MJ, Claus D, Neurodörfer B. Early diagnosis of diabetic small fiber neuropathy by disturbed cold perception. *Diab Compl* 1988, 2 : 38-43.
44. Hilz MJ, Zimmermann P, Claus P, Neundörfer B. Thermal threshold determination in alcoholic polyneuropathy: an improvement of diagnosis. *Acta Neurol Scand* 1995, 91 : 389-393.
45. Hilz MJ, Zimmermann P, Rösl G, Seneider W, Braun J, Stemper B, Neundörfer B. Vibrometer testing facilitates the diagnosis of uremic and alcoholic polyneuropathy. *Acta Neurol Scand* 1995, 92 : 486-490.
46. Jensen K, Andersen HO, Olesen J, Lindblom U. Pressure-pain threshold in human temporal region. Evaluation of a new pressure algometer. *Pain* 1986, 25 : 313-323.

47. Jensen TS, Bach FW, Kastrup J, Dejgaard A, Brennum J. Vibratory and thermal thresholds in diabetics with and without clinical neuropathy. *Acta Neurol Scand* 1991, 84 : 326-333.
48. Koltzenburg M, Lundberg LER, Torebjork HE. Dynamic and static components of mechanical hyperalgesia in human hairy skin. *Pain* 1992, 51 : 207-219.
49. Leijon G, Boivie J, Johansson I. Central post-stroke pain – neurological symptoms and pain characteristics. *Pain* 36, 1996 : 13-25.
50. Lindblom U. Touch perception threshold in human glabrous skin in terms of displacement amplitude on stimulation with single mechanical pulses. *Brain Res* 1974, 82 : 205-210.
51. Lindblom U. Assessment of abnormal evoked pains in neurological pain patients and its relation to spontaneous pain: a descriptive and conceptual model with some analytic results. In : *Advances in pain Research and Therapy Vol 9*, HL Fields, R Dubner, F Cervero (eds), Raven Press, New York 1985, pp 409-423.
52. Lindblom U, Hansson P. Sensory dysfunction and pain after clinical nerve injury, studied by means of graded mechanical and thermal stimulation. In : JM Besson and G Guilbaud (eds), *Lesions of Primary Afferent Fibers as a Tool for the Study of Clinical Pain*, Elsevier, Amsterdam, 1991, pp 1-18.
53. Lindblom U, Tegner R. Thermal sensitivity in uremic neuropathy. *Acta Neurol Scandinavica* 1985, 71 : 290-294.
54. Lindblom U, Verillo RT. Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1979, 42 : 422-435.
55. Lipton RB, Galer BS, Dutcher JP, Portenoy RK, Pahmer V, Meller F, Arezzo JC, Wiernik PH. Larger and small type sensory dysfunction in patients with cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991, 54 : 706-709.
56. Masson EA, Hunt L, Gem JM, Boulton JM. A novel approach to the diagnosis and assessment of symptomatic diabetic neuropathy. *Pain* 1989, 38 : 25-28.
57. Melzack R. The Mac Gill Pain Questionnaire: Major properties and scoring methods. *Pain* 1975, 1 : 275-299.
58. Melzack R. The short-form McGill Pain Questionnaire. *Pain* 1987, 30 : 191-197.
59. Melzack R, Terrence C, Fromm G, Amsel R. Trigeminal neuralgia and atypical facial pain: use of the McGill Pain Questionnaire for discrimination and diagnosis. *Pain* 1986, 27 : 297-302.
60. Nurmikko T, Bowsher D. Somatosensory findings in postherpetic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990, 53 : 135-141.
61. Nurmikko T, Wells C, Bowsher D. Sensory dysfunction in postherpetic neuralgia. In : J Boivie, P Hansson, U Lindblom (eds). *Touch, Temperature and Pain in health and Disease: Mechanisms and Assessments, Progress in Pain Research and Management, Vol 13*, IASP press, Seattle 1994, pp.133-141.

62. Ochoa J. The newly recognized painful ABC syndrome: thermographic aspects. *Thermology* 1986, 2 : 65-107.
63. Ochoa JL, Verdugo RJ, Campero M. Pathophysiological spectrum of organic and psychogenic disorders in neuropathic pain patients fitting the description of causalgia or reflex sympathetic dystrophy. In : GF Gebhart, DL Hammond, TS Jensen (eds), *Proceedings of the 7th World Congress in Pain Research and Management, Vol 2*, IASP Press, Seattle 1994, pp 483-494.
64. Ochoa JL, Yarnitzky D. Mechanical hyperalgesias in neuropathic pain patients: dynamic and static subtypes. *Ann Neurol* 1993, 33 : 465-472.
65. Ochoa JL, Yarnitzky D. The triple cold syndrome. Cold hyperalgesia, cold hypoesthesia and cold skin in peripheral nerve disease. *Brain* 1994, 117 : 185-197.
66. Pappagallo M, Oaklander AL, Quatrano-Piacentini AL, Clark. Heterogenous patterns of sensory dysfunction in postherpetic neuralgia suggest multiple pathophysiological mechanisms. *Anesthesiol* 2000, 92 : 691-698.
67. Price DD, Bennett GJ, Rafil A. Psychophysical observations on patients with neuropathic pain relieved by a sympathetic block. *Pain* 1989, 36 : 237-288
68. Price DD, Long S, Huitc C. Sensory testing of pathophysiological mechanisms of pain in patients with reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1992, 49 : 163-173.
69. Price DD. Psychophysical measurement of normal and abnormal pain processing. In : J Boivie, P Hansson, U Lindblom (eds), *Touch, Temperature and Pain in Health and Disease: Mechanisms and Assessments, Progress in Pain Research and Management, Vol. 3*, IASP press, Seattle 1994, pp 3-25.
70. Quantitative sensory testing: a consensus report from the peripheral neuropathy association. *Neurology* 1993, 43 : 1050-52.
71. Rowbotham MC, Fields HL. Postherpetic neuralgia: the relation of pain complaint, sensory disturbance and skin temperature. *Pain* 1989, 39 : 129-144.
72. Rowbotham MC, Fields HL. The relationship of pain, allodynia and thermal sensation in post-herpetic neuralgia. *Brain* 1996, 119 : 347-354.
73. Samuelsson M, Samuelsson L, Lindell D. Sensory symptoms and signs and results of quantitative sensory thermal testing in patients with lacunar infarct syndromes. *Stroke* 1994, 25 : 2165-2170.
74. Verdugo RJ, Campero M, Ochoa JL. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies. II. Further questioning of the concept of « sympathetically maintained pain ». *Neurology*, 1994, 44 : 1010-1014.
75. Verdugo RJ, Ochoa JL. High incidence of placebo responders among neuropathic pain patients. *Ann Neurol* 1991, 30 : 229.
76. Verdugo R, Ochoa JL. Quantitative somatosensory thermotest. A key method for functional evaluation of small calibre afferent channels. *Brain* 1992, 115 : 893-913

77. Verdugo R, Ochoa JL. « Sympathetically maintained pain » I. Phentolamine block questions the concept. *Neurology* 1994, 44 : 1003-1010.
78. Verdugo R, Ochoa JL. Reversal of hypoesthesia by nerve block or placebo: a psychologically mediated sign in chronic pseudoneuropathic pain patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 65 : 196-203.
79. Vestegaard K, Nielsen J, Andersen G, Ingeman-Nielsen M, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. Sensory abnormalities in consecutive, unselected patients with central post-stroke pain. *Pain* 1995, 61 : 177-186.
80. Veves A, Young MJ, Manes C, Boulton AJ. Differences in peripheral and autonomic nerve function measurements in painless and painful neuropathy. A clinical study. *Diabetes Care* 1994, 17 : 1200-1202.
81. Vinik A, Suwanwalaikorn S, Stansberry KB, Holland MT, McNitt PM, Colen LE. Quantitative measurement of cutaneous perception in diabetic neuropathy. *Muscle Nerve* 1995, 18 : 574-584.
82. Wahren LK, Gordh T, Torebjork E. Effects of regional intravenous guanethidine in patients with neuralgia in the hand: a follow up study over a decade. *Pain* 1995, 62 : 379-385.
83. Wahren LK, Torebjork E, Nystrom B. Quantitative sensory testing before and after regional guanethidine block in patients with neuralgia in the hand. *Pain* 1991, 46 : 23-30.
84. Wahren LK, Torebjork E. Quantitative sensory tests in patients with neuralgia 11 to 25 years after injury. *Pain* 1992, 48 : 237-244.
85. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999, suppl 6 : S141-7.
86. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet* 1999, 35 : 1959-1964.
87. Yarnitsky D. Quantitative sensory testing. *Muscle Nerve* 1997, 20 : 198-204.
88. Yarnitsky D, Ochoa JL. Differential effects of compression-ischemia block on warm sensation and heat-induced pain. *Brain* 1991, 114 : 907-913.
89. Yarnitsky D, Ochoa JL. Warm and cold specific somatosensory systems. Psychophysical thresholds, reaction time and peripheral conduction velocities. *Brain* 1991, 114 : 1819-1826.
90. Yarnitsky D, Sprecher E. Thermal testing: normative data and repeatability for various test algorithms. *J Neurol Sci* 1994, 125 : 39-45.
91. Yarnitsky D, Sprecher E, Tamir A, Zalanski R, Hemli JA. Variance of sensory threshold measurements: discrimination of feigners from trustworthy performers. *J Neurol Sci* 1994 ; 125 : 186-189.
92. Yarnitsky D, Sprecher E, Zaslansky R, Hemli JA. Heat pain thresholds: normative data and repeatability. *Pain* 1995, 60 : 329-332.

93. Yosipovitch G, Yarnitski D, Mermelstein V, Sprecher E, Reiss J, Witenberg C, Hemli JA, Boner G. Paradoxical heat sensation in uremic polyneuropathy. *Muscle Nerve* 1995, 18 : 768-771.

6. TRAITEMENTS MÉDICAUX DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Nadine Attal

Les douleurs neuropathiques gardent encore une mauvaise réputation auprès des cliniciens, dans la mesure où elles sont en règle réfractaires aux analgésiques habituels, aspirine, paracétamol et anti-inflammatoires non stéroïdiens. Leur traitement repose pour l'essentiel sur l'utilisation de produits appartenant à d'autres classes pharmacologiques : principalement antidépresseurs, anticonvulsivants, antiarythmiques, dont l'activité antalgique a été le plus souvent mise en évidence de façon fortuite. Il n'existe pas à ce jour de consensus sur la stratégie thérapeutique à mettre en oeuvre dans les douleurs neuropathiques. L'approche classique consiste à évaluer l'efficacité globale d'un traitement sur la base d'une classification étiologique de ces douleurs (névralgie post-zostérienne, neuropathie douloureuse du diabète, etc). Cependant, ces syndromes douloureux comportent généralement, outre une douleur spontanée, des douleurs évoquées (allodynie, hyperalgésie) susceptibles de répondre de façon variable aux traitements, ce qui justifie une approche plus symptomatique de l'efficacité des traitements.

Cet article présente une mise au point sur les traitements des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales, à l'exclusion de la névralgie du trijumeau. Après un rappel de certains aspects réglementaires et généraux, nous présenterons les différentes classes pharmacologiques utilisées dans ces douleurs, puis les traitements non pharmacologiques. Nous évoquerons enfin les différentes stratégies thérapeutiques possibles devant une douleur neuropathique. Les traitements chirurgicaux sont développés dans une autre partie de cet ouvrage (chapitre 7).

1 / ASPECTS RÉGLEMENTAIRES ET GÉNÉRAUX

1.1 *Aspects réglementaires*

Avant d'initier un traitement pour une douleur neuropathique, il est important d'avoir à l'esprit que la plupart des molécules utilisées ne sont pas des analgésiques dits « conventionnels » mais sont généralement considérées comme des co-analgésiques ou des « analgésiques non conventionnels ». Ces molécules sont donc le plus souvent prescrites initialement dans d'autres indications. Or, à l'exception des antidépresseurs amitriptyline et imipramine qui possèdent l'indication « algies rebelles », de la carbamazépine et de la phénytoïne, indiquées dans le traitement de la « névralgie faciale », aucun des autres traitements pharmacologiques couramment proposés dans les douleurs neuropathiques, ne possède d'indication officielle en analgésie, en particulier dans le domaine des douleurs neuropathiques. Cette situation devrait néanmoins évoluer prochainement.

1.2 *Traitement étiologique ou préventif*

Lorsque cela est possible, un traitement préventif ou étiologique doit être envisagé. Cette notion concerne notamment les douleurs aiguës du zona. Ainsi les nouveaux traitements antiviraux, tels que le valaciclovir (Zélitrex®) et le famciclovir (Oravir®), administrés dans les 72 premières heures, atténuent la douleur aiguë du zona, mais réduisent également la durée de l'algie post-zostérienne (20, 161). En outre, il a été démontré sur la base d'une étude contrôlée versus placebo, que les patients ayant reçu de l'amitriptyline dès la phase aiguë du zona, présentaient une diminution de l'intensité de leurs douleurs post-zostériennes à 3 mois, ce qui pourrait être dû à une réduction des phénomènes de sensibilisation centrale (25). En ce qui concerne les neuropathies douloureuses du diabète, le contrôle très strict de la glycémie est généralement associé à un moindre risque de neuropathie douloureuse (24).

1.3 Règles générales de prescription des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique

Plusieurs considérations doivent être prises en compte avant d'initier un traitement pharmacologique.

- Il est indispensable de se fixer des objectifs réalistes concernant l'efficacité des traitements, qui est souvent partielle, et de bien informer les patients des possibles effets indésirables de certains traitements. À cet égard, une étude récente a montré l'importance que revêtait pour les patients la lecture des notices d'informations des médicaments, notamment celle des effets indésirables annoncés, conduisant dans la plupart des cas à ne pas débiter le traitement (45).
- Tous les traitements d'action systémique doivent être initiés à doses progressives, en effectuant une titration individuelle jusqu'à apparition d'efficacité ou d'effets indésirables.
- Dans la mesure où aucune étude n'a montré à ce jour l'intérêt d'associer d'emblée deux analgésiques dans les douleurs neuropathiques, la monothérapie devrait toujours être préférée en première intention, et les associations d'analgésiques devraient être proposées en cas d'efficacité partielle d'un traitement ou du fait de mécanismes d'action complémentaires.
- Enfin la prise en charge pharmacologique doit toujours se concevoir dans le contexte plus général d'une prise en charge globale des patients, qui inclue le traitement des conséquences psycho-affectives de leur douleur (dépression, anxiété), du handicap physique éventuel, la prise en compte des conséquences socio-professionnelles des douleurs (adaptation de poste, etc).

2 / TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES

L'ensemble des traitements ayant fait l'objet d'études contrôlées versus placebo dans les douleurs neuropathiques figure dans les tableaux 1, 2 et 3.

2.1 Les antidépresseurs

L'efficacité de l'antidépresseur imipramine dans les douleurs neuropathiques a été découverte de façon fortuite par Paoli et coll. en 1960

(118), qui en publia une courte note préliminaire dans la Revue Neurologique. L'auteur avait administré cet antidépresseur à des patients déprimés souffrant de sclérose en plaque, et remarqué que ces patients présentaient, outre une amélioration de leur état dépressif, une réduction sensible de leurs douleurs neuropathiques. Depuis lors, de nombreuses études ont confirmé l'intérêt des antidépresseurs dans le traitement des douleurs neuropathiques.

2.1.1 Les essais contrôlés

Plusieurs antidépresseurs tricycliques (imipramine, clomipramine, amitriptyline, désipramine, nortriptyline, maprotiline) ont fait la preuve de leur efficacité sur la base d'essais contrôlés dans le traitement des neuropathies douloureuses du diabète (67, 87, 100, 101, 102, 140, 141, 142, 145, 160), des névralgies post-zostériennes (83, 103, 171), des douleurs neuropathiques du cancer (49, 76), des douleurs associées à d'autres polyneuropathies (89, 117, 164), et de la douleur centrale de l'accident vasculaire cérébral (91). L'efficacité de ces molécules est dans l'ensemble similaire, comme l'ont indiqué des essais comparatifs (imipramine et amitriptyline, amitriptyline et désipramine ou nortriptyline, clomipramine et désipramine) (102, 142, 160, 170).

Les inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS), dont l'efficacité est similaire dans l'ensemble à celle des tricycliques dans le traitement des troubles de l'humeur et anxieux, ont en revanche une efficacité plus inconstante dans les douleurs neuropathiques. Dans la neuropathie douloureuse du diabète, la fluoxétine (Prozac[®]) n'est pas supérieure au placebo, sauf dans un sous-groupe de patients déprimés (102), alors que deux études ont démontré une efficacité significative de la paroxétine (Derogat[®]) et du citalopram (Seropram[®]) dans cette même indication, bien qu'inférieure à celle de l'imipramine (138, 140). Dans les douleurs centrales, l'efficacité de ces molécules s'avère décevante, avec deux essais contrôlés négatifs, l'un avec la trazodone (non disponible en France) (40), l'autre avec le citalopram (163).

Récemment, un inhibiteur sélectif mixte de la noradrénaline et de la sérotonine, la venlafaxine (Effexor[®]), a été mis sur le marché pour le traitement de la dépression, et semble prometteur dans le traitement des douleurs neuropathiques. Cette molécule atténue l'allodynie thermique dans un modèle de mononeuropathie chez le rat (88), et serait efficace dans

les neuropathies douloureuses du diabète sur la base d'études ouvertes (77). Des résultats préliminaires d'une étude contrôlée versus placebo suggèrent également son efficacité dans les douleurs neuropathiques du cancer (154).

Dans l'ensemble, les antidépresseurs présentent une efficacité comparable sur les douleurs continues et paroxystiques (83, 100, 102, 140, 142, 170, 173), même si un essai a rapporté une efficacité prédominante de la désipramine sur la sensation de brûlure continue de la neuropathie diabétique (101). Ils paraissent également efficaces sur les paresthésies et les dysesthésies (140), ainsi que l'allodynie, tout au moins telle qu'elle est évaluée subjectivement par le patient (83, 100, 170, 173). D'autre part, ni les caractéristiques qualitatives des douleurs (brûlures, morsure...), ni la durée d'évolution de la maladie ou l'étendue des lésions (mono-ou poly-neuropathies) ne semblent influencer leur efficacité (83, 100, 171).

2.1.2 Modalités d'utilisation et effets indésirables

La posologie optimale des tricycliques est souvent difficile à déterminer, car elle varie d'un sujet à l'autre. La dose analgésique moyenne utilisée dans les études est de 75 mg/jour, mais avec une gamme de doses très variable (amitriptyline : 25-150 mg/jour, imipramine : 50-350 mg/jour ; désipramine : 12.5-250 mg/jour). Plusieurs études ont rapporté une efficacité dose-réponse ou concentration plasmatique-réponse (75, 87, 91, 100, 107, 142), mais les données d'autres études concernant la relation efficacité-taux plasmatiques sont contradictoires (83, 170, 171). Il est conseillé d'initier le traitement à faibles doses (10 à 20 mg/jour), puis d'augmenter les posologies d'environ 10 mg par paliers de 5 à 7 jours jusqu'à apparition d'une efficacité ou d'effets indésirables (168). L'efficacité est observée en 4-5 jours à 1 semaine lorsque des posologies optimales sont atteintes, mais le délai peut être plus long selon la durée de la titration (jusqu'à 5 semaines). Il n'existe pas de donnée concernant la durée optimale du traitement, dans la mesure où les études contrôlées n'ont pas dépassé 6 semaines. Il est généralement préconisé de maintenir des doses stables pendant plusieurs mois après amélioration de la douleur, puis de tenter une réduction progressive des posologies.

Le principal facteur limitant l'utilisation des tricycliques est l'apparition d'effets indésirables, notamment de type anticholinergiques. La sécheresse de la bouche est de loin le symptôme le plus fréquent, et serait

selon certains auteurs presque indissociable de l'effet analgésique (167). Les autres effets indésirables notables incluent hypotension orthostatique, céphalées, constipation, sueurs, nausées, tremblement, troubles de l'accommodation, dysurie, sédation, voire confusion. Les effets anticholinergiques sont clairement dose-dépendants : dans une étude de McQuay et coll. (107), la dose de 75 mg d'amitriptyline a induit deux fois plus d'effets secondaires que celle de 25 mg (58 % versus 27 %). Du fait de ces effets indésirables, un certain nombre de patients n'obtiennent pas la dose optimale qui leur permettrait d'être soulagés. Dans une revue systématique de l'efficacité des antidépresseurs dans la douleur neuropathique, McQuay (110) conclue que sur 100 patients traités par antidépresseurs pour leur douleur, 30 auront une efficacité significative (plus de 50 % d'amélioration de leur douleur), 30 présenteront des effets secondaires, et quatre devront arrêter leur traitement en raison d'effets indésirables (les autres patients ayant une efficacité inférieure à 50 % sur leur douleur). Les molécules plus sélectives présentent généralement une meilleure tolérance. Ainsi la nortriptyline (non disponible en France), un métabolite noradrénergique de l'amitriptyline, présente une efficacité similaire, mais moins d'effets sédatifs et d'hypotension orthostatique que l'amitriptyline, et certains auteurs la recommandent en première intention (173).

Malgré leur efficacité généralement modeste, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine pourraient présenter des avantages, du fait de leur faible risque d'effets anticholinergiques, et méritent pour certains d'être prescrits en première intention, notamment chez les sujets âgés (110). Dans les essais sur les douleurs neuropathiques, leurs effets indésirables ont essentiellement consisté en des nausées, une sécheresse de la bouche, une fatigue (pour la paroxétine), une tendance à l'agitation et une insomnie (pour la fluoxétine). Les posologies utilisées dans ces études étaient égales ou supérieures à celles administrées dans la dépression (40 mg) (102, 138, 140), et une efficacité dose-réponse a été rapportée pour la paroxétine (143).

2.1.3 Mécanismes d'action

La signification de l'efficacité des antidépresseurs dans les douleurs neuropathiques - amélioration de l'humeur ou activité analgésique intrinsèque - a longtemps été débattue (57, 99, 160). Il semble cependant bien

établi aujourd'hui, sur la base des essais cliniques réalisés à ce jour et d'études chez l'animal (2), que la plupart de ces substances possèdent une activité antalgique indépendante de leur action thymoanaleptique. En effet, la quasi totalité des études ont retrouvé une amélioration des douleurs chez des patients non déprimés, et chez des patients déprimés, la régression des douleurs n'a pas été corrélée à une amélioration de l'humeur (83, 100, 101, 103, 140, 142, 171). Les doses antalgiques observées avec les tricycliques sont en moyenne plus faibles que celles permettant d'obtenir un effet antidépresseur. En outre, le délai d'apparition de l'action analgésique est en règle plus court.

Les mécanismes d'action des antidépresseurs dans les douleurs sont encore loin d'être parfaitement élucidés. L'hypothèse d'une action centrale, médiée par un blocage de la recapture des monoamines (sérotonine et/ou noradrénaline), permettant de renforcer les contrôles inhibiteurs descendants, est la plus souvent avancée. Pour certains, l'action antalgique des antidépresseurs repose essentiellement sur les mécanismes noradrénergiques (99). Ce postulat s'appuie sur le fait que la majorité des antidépresseurs tricycliques possédant une activité antalgique, sont capables d'inhiber la recapture de la noradrénaline ou ont un métabolite qui le fait. En outre, d'après une étude de Max et al (102), la désipramine qui bloque préférentiellement la recapture de la noradrénaline, est aussi efficace que l'amitriptyline dans le traitement des douleurs des neuropathies diabétiques, alors que la fluoxétine (inhibiteur très sélectif de la recapture de la sérotonine), n'est pas supérieure au placebo. Cependant, la mise en évidence d'un effet significatif d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine sur les douleurs des neuropathies diabétiques (138, 140), et d'une supériorité d'efficacité de l'amitriptyline, antidépresseur mixte, sur la maprotiline, antidépresseur noradrénergique dans la névralgie post-zostérienne (170), suggère que les mécanismes sérotoninergiques sont également impliqués dans l'action analgésique des antidépresseurs. On peut noter néanmoins que la paroxétine à doses élevées présente un faible effet inhibiteur de la recapture de la noradrénaline. Sur la base de ces études, l'intervention conjointe de mécanismes sérotoninergiques et noradrénergiques semble bien contribuer à l'effet analgésique des antidépresseurs, mais notons que d'autres mécanismes ont également été mis en avant : blocage des récepteurs adrénergiques des bourgeons de régénération au niveau périphérique ; action sur les systèmes opioïdes endogènes ; effet anti-histaminique-H1 ; blocage des récepteurs NMDA ; effet sur le méta-

bolisme de la substance P ; effet bloqueur des canaux sodiques ou calciques (71, 135 ; refs in 57, 144).

2.2 Les antiépileptiques

2.2.1 Antiépileptiques « de première génération »

Les antiépileptiques « de première génération » utilisés dans le traitement de la douleur sont représentés par la phénytoïne, la carbamazépine et le valproate de sodium. On leur associe souvent le clonazepam, benzodiazépine utilisée comme antiépileptique. Ces molécules agissent généralement comme bloqueurs des canaux sodiques (152). Leur utilisation dans les douleurs neuropathiques remonte à 1942, avec la mise en évidence d'un effet favorable de la phénytoïne dans la névralgie du trijumeau (18).

Les essais contrôlés :

En 1968, Ellenberg rapportait dans une étude ouverte, qu'environ 85 % des patients présentant des douleurs liées à une polyneuropathie diabétique étaient améliorés par la phénytoïne au bout de 48 heures (54). Quelques études contrôlées ont confirmé l'efficacité de la phénytoïne par rapport au placebo dans les douleurs de la maladie de Fabry (maladie génétique qui provoque des neuropathies avec dysautonomie) (92) et dans les polyneuropathies diabétiques (36), mais des résultats négatifs ont été rapportés dans cette dernière indication au terme de 23 semaines de traitement (134).

L'intérêt de la carbamazépine a également été suggéré dans diverses douleurs neuropathiques périphériques, mais essentiellement sur la base d'études ouvertes. Deux études contrôlées ont confirmé son efficacité dans le traitement de la neuropathie douloureuse du diabète (131, 174), mais ces études ne précisent pas si le diabète était correctement équilibré. Dans la névralgie post-zostérienne, alors que des résultats négatifs ont été rapportés sur la douleur continue (80), il a été mis en évidence une efficacité analogue à celle de l'amitriptyline (75 mg/jour) (66). Dans les douleurs centrales en revanche, l'effet de la carbamazépine semble décevant, mais cette conclusion ne repose que sur les résultats d'une seule étude contrôlée, réalisée dans les douleurs de l'accident vasculaire cérébral. Selon cette étude, la carbamazépine (800 mg/jour pendant 4 semaines) n'est pas supérieure au placebo, alors que l'amitriptyline l'est

(91). L'efficacité et la tolérance au long cours de la carbamazépine ont fait l'objet d'une étude ouverte dans la neuropathie diabétique, indiquant un maintien de l'effet de ce traitement sur un an et l'absence d'aggravation de la neuropathie (34).

Malgré son utilisation très large dans les douleurs neuropathiques, l'efficacité du clonazépam n'a fait l'objet d'aucune étude contrôlée.

Enfin, le valproate de sodium, a fait l'objet d'une seule étude contrôlée dans les douleurs centrales d'origine médullaire, rapportant des résultats négatifs (46).

Bien que les premières études aient fait état d'une amélioration sur les paresthésies, les douleurs continues et paroxystiques, ces antiépileptiques sont généralement considérés comme plus efficaces sur les douleurs paroxystiques. Ainsi leur efficacité est remarquable sur la névralgie faciale (144). Killian et Fromm (80), dans une étude contrôlée versus placebo, ont observé une efficacité significative de la carbamazépine sur les douleurs paroxystiques de la névralgie post-zostérienne et du tabès, contrastant avec une absence d'effet sur les douleurs continues. Dans une étude ouverte portant sur 170 patients, Swerdlow et Cundill (147) ont rapporté une efficacité significative de plusieurs antiépileptiques, la phénytoïne, la carbamazépine, le valproate et le clonazépam, sur les douleurs paroxystiques de lésions nerveuses périphériques et centrales. Enfin un effet significatif de la carbamazépine par rapport au placebo a été rapporté sur les douleurs paroxystiques de la sclérose en plaque chez 3 patients (58). Récemment cependant, chez des patients présentant des douleurs neuropathiques d'étiologie variée, il a été démontré une efficacité similaire de l'administration intraveineuse de phénytoïne sur la sensation de brûlure, d'engourdissement et les décharges électriques (106). Notons qu'aucune étude n'a spécifiquement étudié l'efficacité des antiépileptiques courants sur les douleurs provoquées.

Modalités d'utilisation et effets indésirables :

Les doses thérapeutiques de carbamazépine se situent en général autour de 600 - 800 mg / jour pour la carbamazépine, mais sont parfois plus élevées (1200 - 1600 mg / jour). Le schéma thérapeutique habituel consiste en une dose initiale de 100 mg / jour suivie d'une augmentation de 100 mg tous les deux ou trois jours jusqu'à obtention d'un effet thérapeutique. Pour la phénytoïne, les doses thérapeutiques se situent autour de 300 mg / jour, l'augmentation des doses étant possible jusqu'à 500 mg/jour selon la tolérance. La détermination systématique des taux

plasmatiques n'est pas utile, sauf en cas de suspicion de surdosage, s'il existe un doute sur la prise régulière du médicament ou en cas d'associations médicamenteuses. Ainsi Leijon et Boivie n'ont pas retrouvé de corrélation efficacité-taux plasmatiques avec la carbamazépine (91). De même, sur deux études réalisées avec la phénytoïne (92, 134), seule une (92) a mis en évidence une corrélation entre le soulagement de la douleur et les taux sanguins.

L'utilisation de ces anticonvulsivants est limitée par la fréquence de leurs effets indésirables (25 à 50 % sur les 20 études répertoriées dans une revue systématique de McQuay et coll (108)) pouvant souvent conduire à arrêter le traitement (16 arrêts d'études pour effets indésirables contre 2 pour le placebo). La carbamazépine, plus souvent utilisée, induit des effets indésirables nombreux, qui conduisent à interrompre le traitement dans environ 10 % des cas. Certains effets sont dose-dépendants et consistent en : somnolence, vertiges, anorexie, nausées, vomissements, sécheresse de la bouche, diplopie, ataxie, céphalées. Surtout fréquents en début de traitement, ils disparaissent en règle spontanément ou après réduction temporaire des doses. Leur apparition est réduite lorsque le traitement est introduit de façon progressive. D'autres effets dits idiosyncrasiques ou indépendants de la dose (5-6 % des cas) contraignent à l'arrêt du traitement et consistent en des signes cutanés, hématologiques, ou une atteinte hépatique et rénale. Leur survenue étant soudaine, il est important de demander au patient de signaler toute fièvre, éruption cutanée ou lésion buccale suspectes. Il est généralement conseillé de réaliser régulièrement des examens biologiques lors d'une utilisation prolongée (numération formule sanguine, enzymes hépatiques, ionogramme sanguin) au cours du 1^{er} mois puis tous les 2 à 3 mois. L'utilisation prolongée du traitement peut également aboutir à de véritables signes « d'intoxication chronique », consistant en des troubles des fonctions supérieures. Certains effets indésirables sont étroitement liés à la pathologie, comme l'aggravation des signes de dysautonomie de la maladie de Fabry (61). Enfin, rappelons ici que la carbamazépine est un inducteur enzymatique, d'où de nombreux risques d'interactions médicamenteuses, en particulier avec les antidépresseurs tricycliques, dont l'efficacité risque d'être ainsi réduite.

Des effets indésirables sont également fréquents avec la phénytoïne : effets liés à la dose (nausées, vomissement, somnolence, dysarthrie, vertiges, syndrome cérébello-vestibulaire, diplopie), effets à long terme (hypertrophie gingivale, acné, hirsutisme), plus rarement effets idiosyncrasiques (thrombopénie, agranulocytose ou hépatites). De même que

la carbamazépine, la phénytoïne est un inducteur enzymatique. Enfin, une étude contrôlée a rapporté une élévation des taux sanguins de glucose chez des diabétiques traités par phénytoïne (134).

2.2.2 Antiépileptiques de « nouvelle génération »

Ces dernières années, des antiépileptiques de « nouvelle génération » ont été commercialisés en France pour le traitement des crises comitiales réfractaires. Parmi ceux-ci, la gabapentine (Neurontin®), et à moindre degré la lamotrigine (Lamictal®) et le topiramate (Epilex®), sont de plus en plus utilisés dans le traitement de la douleur. Ces molécules ont des mécanismes d'action complémentaires de ceux des antiépileptiques plus anciens. Ainsi la gabapentine, un analogue cyclique du GABA, présente de nombreux sites d'activité, notamment au niveau du système nerveux central, dont certains sont susceptibles de rendre compte de son effet analgésique. En particulier, ce traitement induit une augmentation des taux de GABA (sans interférer avec les récepteurs GABA), et se fixe à une sous-unité des canaux calciques, la sous unité $\alpha_2\delta$, commune à tous les canaux calciques (155). La lamotrigine bloque les canaux sodiques et réduit la libération de glutamate (112). Le topiramate bloque les canaux sodiques et pourrait agir sur les récepteurs AMPA (amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxalonyl) / kainate (112).

La **gabapentine**, dont l'efficacité dans les douleurs neuropathiques a été découverte de façon empirique chez l'animal et rapportée chez l'homme depuis 1995, jouit actuellement d'une certaine popularité dans le traitement des douleurs neuropathiques (96). De nombreuses observations anecdotiques et études ouvertes ont fait état de l'efficacité de cet antiépileptique, seul ou en association, sur ces douleurs (96). L'effet de ce traitement semble particulièrement intéressant sur les douleurs paroxysmiques, comme pour les autres antiépileptiques, mais aussi sur l'allodynie au frottement et au froid (5). Son efficacité a été confirmée par rapport au placebo dans les douleurs neuropathiques du diabète (11) et l'algie post-zostérienne (129). Dans ces deux études portant sur près de 400 patients, la gabapentine, titrée jusqu'à des doses élevées (3600 mg/jour) pendant 8 semaines, a amélioré significativement la douleur spontanée continue, bien que de façon modérée (la différence entre les scores douloureux obtenus sur une échelle numérique pour le produit actif et le placebo étant de 1,2 à 1,6 sur 10), ainsi que certains paramètres de qua-

lité de vie et de sommeil. Plus récemment, il a été rapporté une efficacité similaire de la gabapentine (1800 mg/jour) et de l'amitriptyline (25 à 75 mg/jour) dans les douleurs neuropathiques du diabète (113).

La gabapentine est considérée comme mieux tolérée que les autres anti-épileptiques, mais a induit la même proportion d'effets indésirables que l'amitriptyline dans une étude comparative (113). Cet antiépileptique a l'avantage de ne pas induire d'interactions médicamenteuses et de ne pas modifier les paramètres biologiques. Les effets secondaires apparaissent essentiellement au cours de la titration et consistent généralement en une sédation, une impression vertigineuse, des céphalées (11, 129). Des effets indésirables plus sévères ont exceptionnellement été rapportés, tels que des mouvements anormaux (5), des troubles du comportement chez l'enfant (149), et un cas de polyneuropathie douloureuse (69). Il est conseillé de débiter le traitement de façon progressive, par des doses de 300 ou 400 mg/jour et d'augmenter la posologie par paliers d'une semaine jusqu'à amélioration ou apparition d'effets indésirables. La dose minimale efficace semblerait se situer autour de 1200 mg/jour. En effet, à des doses de 900 mg/jour, la gabapentine n'apparaît pas supérieure au placebo dans les douleurs neuropathiques du diabète (68).

La **lamotrigine** et le **topiramate** semblent également intéressants dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques ou centrales sur la base d'études ouvertes (13, 51, 29, 159), mais leur profil de tolérance est moins favorable. Ainsi des complications cutanées sévères ont été rapportées avec la lamotrigine, et le topiramate peut entraîner des troubles cognitifs et des lithiases rénales (notamment chez les sujets prédisposés).

Quelques études contrôlées versus placebo présentées à des congrès internationaux, ont fait état d'une efficacité de la lamotrigine dans les douleurs neuropathiques du diabète et de l'accident vasculaire cérébral (1, 94), mais des résultats négatifs ont été rapportés dans une série de 100 patients consécutifs présentant des douleurs neuropathiques périphériques d'étiologies variées, continues ou paroxystiques (105). Afin de limiter la survenue des effets indésirables cutanés, il est recommandé de débiter ce traitement par des doses faibles (25 à 50 mg/jour), puis d'augmenter les posologies de 25 mg par paliers de 2 semaines. La dose minimale efficace semble se situer autour de 200 mg/jour.

2.3 Les anesthésiques locaux et antiarythmiques

2.3.1 Anesthésiques locaux par voie systémique

En 1948, Graubard et coll. (70) ont rapporté l'efficacité antalgique de l'administration systémique de procaine, un anesthésique local. D'autres auteurs ont par la suite fait état d'une efficacité de la lidocaïne et de la procaine systémiques sur les douleurs neuropathiques (23, 121). Des études contrôlées ont depuis confirmé l'efficacité significative de la lidocaïne intraveineuse sur la douleur spontanée et l'allodynie mécanique, dans la neuropathie douloureuse du diabète, l'algie post-zostérienne, et d'autres lésions nerveuses périphériques (14, 78, 98, 130, 166), alors que les douleurs neuropathiques du cancer ne semblent pas sensibles à ce traitement (27, 53). Dans les douleurs centrales, ce traitement est considéré comme moins efficace que dans les lésions nerveuses périphériques (64). Cependant, une efficacité significative de la lidocaïne intraveineuse a été démontrée sur la douleur spontanée, l'allodynie et l'hyperalgésie mécanique de patients présentant des douleurs centrales d'origine médullaire et supra-médullaire (7), et une étude a récemment confirmé son efficacité sur les symptômes paroxystiques de la sclérose en plaque (132).

La durée de l'effet analgésique de la lidocaïne intraveineuse est controversée. Certains auteurs ont rapporté une efficacité durable de ce traitement, allant jusqu'à 21 jours dans la neuropathie douloureuse du diabète (9, 78), voire plusieurs semaines dans les douleurs centrales (12), alors que pour d'autres, la durée de l'effet de la lidocaïne n'excède pas en règle la demie-vie du produit (2 heures) (7, 65, 130), sauf pour une très faible proportion de patients.

La lidocaïne ne peut être administrée que par voie intraveineuse continue, à des doses de 1 à 5 mg/kg pendant 30 à 60 minutes. Ce traitement est donc généralement utilisé à titre de test, pour évaluer l'efficacité d'analogues de synthèse par voie orale (voir plus loin). Cependant, son administration répétée peut être intéressante chez les rares patients pour lesquels ce produit semble entraîner un bénéfice durable.

Les effets indésirables de la lidocaïne consistent généralement en une impression de tête lourde, une somnolence, des nausées, des paresthésies péribuccales, mais des complications cardio-vasculaires à type de bradycardie, ou neurologiques, comme des convulsions, constituent les risques potentiels de ce traitement.

Les mécanismes de l'effet analgésique de la lidocaïne sont encore mal connus. Ce produit se comporte comme un bloqueur des canaux sodiques, et supprime de ce fait les décharges ectopiques enregistrées au sein d'un névrome (153). Cependant, des résultats expérimentaux obtenus chez l'animal et chez l'homme, plaident également en faveur d'une action centrale (178), peut-être par l'intermédiaire d'une fixation sur des récepteurs NMDA (21).

2.3.2 Anti-arythmiques

Compte tenu des difficultés d'utilisation prolongée de la lidocaïne intraveineuse, les analogues structuraux des anesthésiques locaux, habituellement utilisés comme antiarythmiques ont été préconisés. Plusieurs études contrôlées ont rapporté une efficacité significative de la mexilétine sur les douleurs neuropathiques périphériques, notamment du diabète (33, 41, 116), mais des résultats négatifs ont été rapportés dans les neuropathies douloureuses du diabète (146, 179), du SIDA (79), et les douleurs centrales (38), ce qui tient probablement au fait, que la mexilétine présente un rapport thérapeutique défavorable (efficacité au prix d'effets indésirables gênants). Les doses analgésiques se situent entre 450 et 750 mg/day, mais une titration individuelle est nécessaire. Les effets indésirables consistent généralement en des nausées, une impression vertigineuse, des céphalées, des troubles du sommeil et une fatigue. Bien qu'aucun signe de toxicité cardiaque n'ait été rapporté dans ces études, en dehors de tachycardies transitoires, la molécule présente des effets pro-arythmogènes au long cours, pouvant même conduire au décès, ce qui justifie son utilisation prudente, après échec d'autres traitements, notamment chez le sujet âgé.

2.3.3 Topiques anesthésiques locaux

Les anesthésiques locaux peuvent également s'administrer en topiques. Plusieurs études contrôlées bien conduites réalisées dans la névralgie post-zostérienne ont démontré l'efficacité significative de l'application locale au sein de la zone douloureuse de patches ou de gels de lidocaïne, même chez des patients réfractaires (65, 127, 128). Les avantages de ce traitement sont l'absence d'effet indésirable systémique et la simplicité de son administration (une fois par jour) sans titration individuelle. Des

préparations eutectiques de lidocaïne et de prilocaïne, telles que l'EMLA (Eutectic Mixture of Local Anaesthetics) semblent particulièrement efficaces sur les douleurs paroxystiques, l'allodynie et l'hyperalgésie mécanique de la névralgie post-zostérienne (6), mais n'ont pas fait l'objet d'études contrôlées. En raison de leur bon profil de tolérance, les traitements topiques peuvent être indiqués en première intention dans la névralgie post-zostérienne, notamment chez les sujets âgés, lorsque l'aire douloureuse est peu étendue (65). Notons que les patchs de lidocaïne possèdent une AMM dans le traitement des algies post-zostériennes aux États-Unis, où ils sont commercialisés sous le nom de Lidoderm®.

2.4 Les opioïdes

L'efficacité des opioïdes dans les douleurs neuropathiques a longtemps été controversée (42, 122). Sur la base d'observations anecdotiques, et des premiers essais contrôlés de Max et al (104) et d'Arner et Meyerson (4), ces douleurs ont été initialement considérées comme réfractaires aux opioïdes. Cependant, l'étude de Max et coll. a utilisé un opioïde faible (codéine) et celle de Arner and Meyerson a utilisé une dose unique de morphine (15 mg) sans titration. D'autres auteurs ont suggéré que l'efficacité de la morphine était liée à un effet sur l'humeur (86). La plupart des auteurs considèrent actuellement que la douleur neuropathique périphérique peut être améliorée par les opioïdes, à condition d'utiliser des doses suffisantes (37, 44, 48, 75, 130, 169), déterminées de préférence au moyen d'une titration individuelle (15, 37, 44). De fait, les doses nécessaires à l'obtention d'un effet analgésique dans les douleurs neuropathiques sont plus élevées que celles utilisées habituellement pour soulager les douleurs nociceptives. Ainsi chez des patients devant subir une thoracotomie, Benedetti et coll. (15) ont comparé les doses de buprénorphine (Temgésic®) nécessaires à l'obtention d'un effet analgésique en post-opératoire immédiat et chez ceux développant ultérieurement des douleurs post-thoracotomie. Ils ont mis en évidence que des doses significativement plus élevées de buprénorphine étaient nécessaires chez les patients développant une douleur neuropathique, pour obtenir le même degré d'analgésie que lors de la période post-opératoire. L'efficacité des opioïdes est généralement considérée comme faible ou négligeable dans les douleurs centrales, mais très peu d'études systématiques ont été réalisées. Eide et coll (48) ont comparé l'efficacité du fen-

tanyl et de la kétamine au placebo chez des patients présentant des lésions médullaires traumatiques, et observé une efficacité significative des deux produits actifs sur la douleurs spontanée et l'allodynie mécanique. Dans une étude contrôlée chez 15 patients présentant des douleurs centrales médullaires et post-AVC, nous n'avons pas retrouvé d'effet significatif de la morphine intraveineuse sur la douleur spontanée, sauf dans un sous-groupe de patients, mais nous avons en revanche observé une efficacité très significative sur l'allodynie au frottement (8). Il existe peu de données sur l'efficacité et la tolérance à long terme des morphiniques dans les douleurs neuropathiques. Dans une étude ouverte portant sur 20 patients présentant une névralgie post-zostérienne, Papagallo et Campbell ont observé une efficacité persistante des morphiniques pendant 6 mois (119). Dellemijn et al (43) ont rapporté le suivi au long cours de 48 patients traités par fentanyl transdermique, préalablement traités par fentanyl intraveineux dans une étude contrôlée. Dans cette étude, 35 % des patients ont arrêté leur traitement prématurément en raison d'effets indésirables, et seuls 17 % ressentaient toujours une amélioration significative au bout de 2 ans.

Ces données indiquent que les opioïdes offrent une alternative thérapeutique possible dans le traitement des douleurs neuropathiques. Des recommandations concernant leur utilisation dans ces douleurs ont été proposées, et sont communes à l'ensemble des douleurs chroniques non cancéreuses : exclusion des patients présentant un passé de toxicomanie, nécessité de consultations régulières, initiation et suivi de la prescription par le même médecin (168).

2.5 *Le tramadol*

Le tramadol est une molécule d'action centrale, à faible risque de tolérance, dont l'efficacité analgésique est probablement liée à des mécanismes opioïdes et non opioïdes, de type monoaminergiques. Deux études contrôlées récentes réalisées dans les douleurs neuropathiques du diabète (73) et des polyneuropathies douloureuses diverses (137), ont conclu à une efficacité significative du tramadol (200 à 400 mg/jour) sur la douleur spontanée, les paresthésies, et l'allodynie au frottement. La plupart des patients sous tramadol ont présenté des effets indésirables, incluant une fatigue, une impression vertigineuse, une sécheresse de la bouche, une constipation, des troubles mictionnels et des nausées.

2.6 La capsaïcine

La capsaïcine, amide extrait du paprika, est une neurotoxine qui présente des propriétés analgésiques. Appliquée localement, elle induit initialement une sensation de brûlure intense et une hyperalgésie au chaud, qui tendent à décroître lors de la répétition des applications. Plusieurs études contrôlées ont démontré une efficacité significative de la capsaïcine (0.025 à 0.075 %) dans la neuropathie douloureuse du diabète (136, 151, 157, 158), la névralgie post-zostérienne (19) et la douleur neuropathique du cancer (55). Dans ces études, la capsaïcine était administrée en association avec d'autres analgésiques. L'efficacité de la capsaïcine a également été trouvée similaire à celle de l'amitriptyline (25 à 125 mg/jour) dans la neuropathie douloureuse du diabète (22). Cependant, des résultats négatifs ont également été rapportés (35, 93, 172). En outre, dans la mesure où la plupart des patients (60 à 70 %) présentent une sensation de brûlure et un érythème après application de capsaïcine mais non après placebo « neutre », le double aveugle est difficile à respecter. De fait, la seule étude utilisant un placebo « actif » induisant un érythème n'a pas mis en évidence d'efficacité significative de la capsaïcine dans des polyneuropathies douloureuses, en raison de l'importance de l'effet placebo (64 %) (93).

L'utilisation de la capsaïcine est limitée par les difficultés pratiques du traitement et la sensation de brûlure, responsable d'un arrêt prématuré du traitement dans près de 30 % des cas (172). La coadministration de gels de lidocaïne a été préconisée pour limiter la douleur. Les applications doivent être répétées 4 fois par jour et l'efficacité est généralement obtenue en 2 à 4 semaines. L'innocuité à long terme de la capsaïcine, notamment en ce qui concerne ses possibles effets délétères sur la sensation, n'a été évaluée que dans une étude portant sur 22 patients dans la neuropathie douloureuse du diabète. Cette étude n'a pas mis en évidence de modifications des seuils de perception au chaud et vibratoires jusqu'à 32 semaines d'administration continue de capsaïcine (150).

Les mécanismes de l'effet analgésique de la capsaïcine semblent médiés par son effet sur les fibres nociceptives C (95, 124 et refs). Il a été mis en évidence que la capsaïcine se liait avec une forte affinité sur un récepteur vanilloïde spécifique, le récepteur VR-1 cloné récemment (32), responsable d'une activation initiale (à l'origine de la sensation de brûlure) puis d'une désensibilisation des nocicepteurs.

En raison des difficultés pratiques de son utilisation et de son efficacité modérée et inconstante, la capsaïcine n'a à ce jour qu'une place limitée dans le traitement de la douleur neuropathique, et devrait donc être utilisée en tant que traitement adjuvant, après échec d'autres thérapeutiques. Les meilleures indications théoriques de ce traitement semblent représentées par les douleurs et hyperalgésies (thermiques, mécaniques) induites par une sensibilisation des fibres C. Notons que la capsaïcine est contenue en France dans plusieurs préparations vendues sans ordonnance (Capsic crème, baume Kamol) et possède une AMM aux États Unis pour le traitement de l'algie post-zostérienne (Zostrix).

2.7 Les antagonistes des récepteurs NMDA

En raison de leur rôle essentiel dans le développement des phénomènes de sensibilisation centrale après lésion nerveuse, les antagonistes des récepteurs NMDA (N-Méthyl-D-Aspartate) ont été proposés dans le traitement des douleurs neuropathiques (10, 84). La kétamine est un anesthésique qui possède des propriétés antagonistes des récepteurs NMDA en se liant de façon non compétitive au site phencyclidine du récepteur NMDA. Quelques études en double aveugle ont rapporté une efficacité significative de la kétamine intraveineuse sur la douleur spontanée, l'allodynie mécanique et les phénomènes de sommation temporelle (« wind up » pain), induits par des lésions nerveuses périphériques et centrales (10, 47, 48, 59). Cependant, l'utilisation de la kétamine est limitée par ses effets indésirables nombreux, notamment psychomimétiques, tels que sédation et hallucinations. L'expérience clinique avec la kétamine orale est dans l'ensemble décevante, probablement du fait d'un index thérapeutique défavorable (72, 115). Ainsi une étude contrôlée récente portant sur 21 patients présentant des douleurs neuropathiques, sélectionnés sur la base de leur réponse positive à la kétamine administrée en ouvert (à la dose de 100 mg/jour), a mis en évidence un bénéfice de la kétamine orale chez seulement 10 % d'entre eux, en raison d'effets indésirables, contraignant à l'arrêt du traitement dans près de la moitié des cas (115).

Trois autres antagonistes de faible affinité des récepteurs NMDA ont été étudiés dans les douleurs neuropathiques : le dextrométorphan (contenu dans divers sirops antitussifs), l'amantadine (indiqué dans le traitement de la maladie de Parkinson) et la mémantine (non disponible en France). Le dextrométorphan oral est inefficace à faibles doses (109).

L'utilisation de doses élevées obtenues par titration (près de 400 mg/jour) a permis d'obtenir un effet significatif dans la neuropathie douloureuse du diabète, mais pas la névralgie post-zostérienne (114). Il a récemment été rapporté une efficacité significative de l'amantadine intraveineuse sur la douleur spontanée et l'allodynie mécanique dans la neuropathie douloureuse du cancer (123). En revanche, la mémantine n'est pas efficace dans la névralgie post-zostérienne (528). D'autres molécules sont en phase II/III de leur développement : il s'agit d'antagonistes plus sélectifs des récepteurs NMDA, agissant sur des sites glycine, et d'antagonistes des récepteurs non NMDA, AMPA/kainate (133).

2.8 Autres traitements pharmacologiques

2.8.1 Sympatholytiques :

Les sympatholytiques sont en règle utilisés dans les syndromes douloureux régionaux complexes (SDRC) ou algodystrophies, sur la notion, suggérée chez l'animal, que ces douleurs peuvent être influencées par l'activité sympathique efférente. Les SDRC sont parfois observés après lésions nerveuses notamment traumatiques et sont alors désignés sous le terme de SDRC de type II (anciennement causalgies). Les techniques consistent à réaliser des blocs sympathiques ganglionnaire au moyen d'anesthésiques locaux, des blocs sympathiques régionaux intraveineux, utilisant notamment la guanéthidine (agent inhibiteur sélectif de la fonction sympathique post-ganglionnaire), ou à administrer des sympatholytiques par voie systémique, comme la phentolamine, agent bloquant des récepteurs adrénergiques α_1 et α_2 . Ces traitements ont essentiellement été évalués dans les algodystrophies, et non dans des douleurs neuropathiques. Plusieurs études récentes concluent dans l'ensemble en faveur de l'absence de supériorité de ces traitements, en particulier de la guanéthidine, par rapport au placebo (82, 126). Les résultats concernant la phentolamine sont contradictoires, avec une étude positive dans les algodystrophies (125), mais un essai négatif chez des patients présentant des polyneuropathies avec signes de « participation sympathique » (162). Il n'est pas exclu qu'un sous-groupe de patients présentant notamment des lésions nerveuses traumatiques puisse bénéficier des sympatholytiques, mais on ne connaît pas encore les critères prédictifs d'une éventuelle réponse positive à ces traitements.

2.8.2 Clonidine

Sur la base d'études chez l'animal, suggérant une efficacité significative des agonistes alpha₂, Max et al (104) ont utilisé la clonidine systémique dans la névralgie post-zostérienne, et rapporté une efficacité significative, bien que modeste, sur la douleur. En raison des nombreux effets indésirables de la clonidine systémique (sommolence, impression vertigineuse), d'autres types d'administration ont été proposés. Cependant, la clonidine transdermique n'est pas supérieure au placebo dans la neuropathie douloureuse du diabète (28, 180), sauf chez un sous-groupe de répondeurs, qui présenteraient notamment des douleurs paroxystiques (28). Par voie épidurale, la clonidine est significativement plus efficace qu'un placebo sur les douleurs neuropathiques du cancer (50).

2.8.3 Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et aspirine

La AINS ont une efficacité généralement négligeable dans les douleurs neuropathiques. Cependant, ils ont été trouvés plus efficaces qu'un placebo dans la neuropathie douloureuse du diabète (39). Ils sont au contraire dénués d'efficacité dans la névralgie post-zostérienne et les radiculopathies (104, refs in 82). Les topiques anti-inflammatoires sont parfois utilisés dans la névralgie post-zostérienne, mais avec une efficacité incertaine.

Dans la névralgie post-zostérienne, certains auteurs ont rapporté l'efficacité significative d'applications cutanées d'aspirine (148) ou d'aspirine et d'éther (aspirine/diéthyl ether) (16, 17), alors que des préparations à base d'aspirine et de chlorophorme ne sont pas supérieures à l'association chlorophorme placebo (26), malgré des premiers résultats encourageants (81).

2.8.4 Molécules gabaergiques

Bien que le baclofène, agoniste des récepteurs GABA-B, ait une efficacité significative dans la névralgie du trijumeau (refs in 144), son efficacité n'a pas été confirmée dans d'autres douleurs neuropathiques (156). Cependant, des études récentes ont suggéré son efficacité par voie intrathécale dans les douleurs liées à des lésions médullaires (74). D'autres

molécules anesthésiques présentant des propriétés GABAergiques, tels que le propofol (Diprivan) et l'amytal de sodium, administrées à doses infra-anesthésiques, ont fait la preuve d'une certaine efficacité dans les douleurs neuropathiques (31, 97).

2.8.5 L-dopa

L'efficacité de la L-dopa a été récemment démontrée chez 25 patients présentant une neuropathie douloureuse du diabète (56). Ce traitement pourrait agir en inhibant les influx nociceptifs au niveau médullaire, ou en agissant sur les systèmes de contrôle dopaminergique de la douleur.

3/ TRAITEMENTS NON PHARMACOLOGIQUES

Plusieurs moyens non médicamenteux peuvent être associés aux traitements pharmacologiques, mais leur efficacité dans les douleurs neuropathiques n'a pas été aussi rigoureusement étudiée que celle des traitements pharmacologiques.

3.1 Techniques de stimulations

Divers types de stimulations (applications locales de froid, de chaud, d'ultrasons ou de vibrations), assimilables aux techniques de « contre-stimulation » parfois utilisées spontanément par les patients, peuvent être mises à profit, mais leur effet antalgique est le plus souvent transitoire. On peut également citer dans ce cadre les stimulations électriques, utilisées de très longue date dans le traitement de la douleur chronique, réintroduites plus récemment dans l'arsenal thérapeutique sous le terme de neurostimulations électriques transcutanées (165). Ces techniques non invasives et sans effets indésirables, sont essentiellement efficaces sur les douleurs d'étendue limitée (de type mononeuropathiques). Leur intérêt principal réside dans le fait que la miniaturisation et la relative simplicité d'utilisation des appareils disponibles actuellement, autorisent leur auto-application par le patient. La mise en oeuvre de ce type de traitement nécessite néanmoins une séance test qui permet de sélectionner les patients répondeurs, de déterminer le site, la fréquence et l'intensité de

stimulation, et d'expliquer en détail le fonctionnement de l'appareil. En règle générale, les électrodes de stimulations sont placées en regard du tronc nerveux assurant l'innervation du territoire douloureux ou sur le métamère voisin, s'il existe des zones d'allodynie ou d'hyperalgésie. Les paramètres de stimulation permettant d'obtenir l'effet analgésique maximum sont variables. Les stimulations de fréquence élevée (80 - 100 Hz) et de faible intensité évoquent des paresthésies (fourmillements, sensation de vibration) dans la zone douloureuse et ont un effet antalgique local. Les stimulations de basse fréquence (2 - 4 Hz) et d'intensité plus élevée, qui évoquent des sensations de battement parfois à la limite de la douleur, permettent souvent d'obtenir une hypoalgésie plus diffuse. Quand il existe, l'effet antalgique peut persister plusieurs heures après l'arrêt de la stimulation. Le rythme et la durée des séances doivent être adaptés en fonction du contexte clinique. On recommande habituellement 3 à 4 séances de 30 à 40 minutes par jour. Les mécanismes sous-tendant l'action antalgique de ces techniques reposent vraisemblablement sur la mise en jeu des contrôles segmentaires et/ou des contrôles inhibiteurs descendants qui modulent la transmission médullaire des messages nociceptifs (175).

L'efficacité des stimulations électriques transcutanées utilisées avec une intensité faible ou élevée, a fait l'objet de quelques études, le plus souvent non contrôlées, dans les douleurs neuropathiques (111). Une étude contrôlée versus stimulation « sham » a indiqué le bénéfice de la stimulation électrique transcutanée à forte intensité et fréquence faible dans la douleur neuropathique du diabète (85). Dans les douleurs centrales de l'accident vasculaire cérébral, l'intérêt des TENS à haute et basse fréquence, évalué chez 15 patients, a été suggéré dans près de 50 % des cas, mais un tiers des patients ont présenté au contraire une aggravation de leur douleur (90).

3.2 *Autres traitements*

L'hypnose, les techniques de relaxation, de biofeedback, l'acupuncture, dont certaines formes (électroacupuncture) sont à rapprocher des techniques de neurostimulation, peuvent également avoir un intérêt non négligeable chez certains patients (62), mais leurs indications ne sont pas encore bien codifiées et il n'existe aucune étude démontrant formellement l'efficacité de ces techniques dans les douleurs neuropathiques. La kinésithérapie et les diverses techniques de rééducation, doivent avoir

une place importante et être envisagées le plus précocément possible, pour prévenir ou corriger le handicap fonctionnel lié à la non utilisation d'un segment de membre et les douleurs surajoutées entraînées par des attitudes vicieuses ou des contractures musculaires. Ces techniques sont réalisées au mieux et sont d'autant plus efficaces qu'une sédation, au moins partielle, des douleurs a été obtenue.

4 / STRATÉGIE THÉRAPEUTIQUE

Il n'existe pas à ce jour de consensus sur la prise en charge des douleurs neuropathiques. Les traitements pharmacologiques ont été généralement utilisés sur la base de la mise en évidence de leur efficacité chez des patients classés selon l'étiologie de leur douleur (représentée dans les essais cliniques essentiellement par l'algie post-zostérienne et la neuropathie douloureuse du diabète). Des tests thérapeutiques intraveineux ont été proposés dans certains cas, pour tenter de prédire l'efficacité des traitements par voie orale. Plus récemment, il a été proposé d'utiliser une approche symptomatique fondée, non seulement sur l'étiologie des douleurs, mais aussi sur l'analyse fine de leurs différentes composantes (douleur spontanée, allodynie, hyperalgésie) au moyen d'un examen clinique détaillé (voir chapitre 5). Certains auteurs proposent de dépasser cette évaluation purement symptomatique pour une approche plus « physiopathologique », consistant à utiliser les traitements en fonction de leurs mécanismes d'action sur les douleurs (action sur les décharges ectopiques, sur la sensibilisation centrale, etc) (176, 177).

4.1 *Évaluation globale de l'efficacité des traitements*

L'évaluation globale de l'efficacité d'un traitement analgésique s'est largement fondée ces dernières années sur l'utilisation du « Number Needed to Treat » (NNT) (44, 111). Cette formule correspond au nombre de sujets qu'il est nécessaire de traiter pour obtenir au moins un patient répondeur au produit actif (dont la douleur est améliorée d'au moins 50%). Plus la valeur du NNT est faible, plus l'efficacité d'un produit peut être considérée comme élevée. Sindrup et Jensen (144) ont récemment estimé le NNT de la plupart des traitements pharmacologiques de la douleur neuropathique, à l'exception des topiques locaux et des traitements

administrés par voie intraveineuse. Selon leur analyse, les tricycliques sont dans leur ensemble les traitements les plus efficaces dans ces douleurs, avec un NNT de 2,3 à 2,5. Les antiépileptiques et le tramadol suivent de près, avec des NNT évalués à 3,3 pour la carbamazépine, entre 3,2 et 3,7 pour la gabapentine, et à 3,4 pour le tramadol. En revanche, la capsaïcine, avec un NNT entre 5,3 et 5,9, les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, avec un NNT à 6,7, et surtout la mexilétine, avec un NNT à 10, apparaissent globalement moins efficaces. Enfin le dextrométorphan, avec un NNT à 1,9, est très efficace dans la neuropathie douloureuse du diabète, mais pas dans l'algie post-zostérienne.

Cependant, il est difficile de se baser exclusivement sur ce type d'approche pour le choix d'un traitement analgésique, compte tenu de ses limites. Ainsi, le NNT met sur le même plan des traitements dont l'efficacité n'a été établie que sur un seul essai contrôlé (portant parfois sur un faible effectif) et ceux dont l'efficacité a été évaluée par plusieurs essais, ce qui peut conduire paradoxalement à avantager ceux pour lesquels un seul essai (positif) a été réalisé. En outre, le NNT ne tient pas compte de la tolérance de ces produits, qui peut être évaluée par le « Number Needed to Harm » ou NNH (nombre de patients nécessaire pour obtenir des effets indésirables). Or le choix d'un traitement analgésique doit privilégier le rapport efficacité/tolérance des traitements, et non leur efficacité seule. Ainsi les antidépresseurs tricycliques ont une tolérance médiocre, ce qui peut conduire à leur préférer en première intention des produits mieux tolérés, tels que des topiques anesthésiques locaux, ou tels que les inhibiteurs de recapture de la sérotonine, même si ces derniers sont moins efficaces. Enfin et surtout, ce type d'approche n'apporte des informations que sur une seule dimension de l'expérience douloureuse, la douleur spontanée continue, et ne permet donc pas de distinguer les effets éventuels des traitements sur les différentes composantes de la douleur.

4.2 Tests thérapeutiques intraveineux

Plusieurs types de tests pharmacologiques intraveineux ont été proposés afin de prédire l'efficacité et la tolérance de divers analgésiques utilisables par voie orale ou transcutanée.

L'utilisation de tests à la lidocaïne intraveineuse serait pour certains prédictive de l'efficacité ultérieure de la mexilétine, sur la base d'une étude

systématique ouverte chez 9 patients présentant des douleurs neuropathiques périphériques (63). Dans les douleurs centrales, une telle valeur prédictive n'a pas été retrouvée, probablement en raison d'un rapport efficacité/tolérance défavorable de la mexilétine (7).

Les injections d'opioïdes ont également été préconisées pour déterminer les doses efficaces d'opioïdes utilisables par voie orale ou transdermique chez les patients cancéreux. Dans la douleur non cancéreuse, l'utilité de ce type de tests n'a été rigoureusement étudiée que par l'étude de Dellemijn et al (43) avec le fentanyl. Ces auteurs ont montré que les patients n'ayant pas répondu au fentanyl intraveineux ne répondaient pas non plus à la forme transdermique. Cependant, seule une minorité de ceux qui avaient répondu à l'injection initiale utilisaient encore les patches au bout de deux ans, en raison d'effets secondaires ou d'un manque d'efficacité. Ces données sont en faveur d'une bonne valeur prédictive négative, mais d'une valeur prédictive positive plus faible de l'administration aiguë d'opioïdes dans ce contexte.

Certains auteurs (3, 125) ont proposé d'utiliser des injections de phentolamine afin de prédire la réponse aux blocs sympathiques, chez les patients dont la douleur est possiblement entretenue par l'activité sympathique. Cependant, les résultats des études contrôlées sont contradictoires (voir supra).

Enfin l'utilisation de tests intraveineux aux antagonistes des récepteurs NMDA, a été proposée, notamment pour la kétamine, afin de prédire la réponse à des antagonistes NMDA par voie orale, tels que la kétamine ou l'amantadine, voire d'analogues de ces produits, tels que la lamotrigine (qui bloque la libération de glutamate) (30).

Au vu de ces données, l'utilisation de tests pharmacologiques à visée prédictive de l'efficacité ultérieure d'un traitement paraît prometteuse dans les douleurs neuropathiques, mais n'a pas été suffisamment validée par des études rigoureuses, à l'exception peut-être du test au fentanyl, pour pouvoir être recommandée en pratique clinique.

4.3 Approche symptomatique

Comme nous l'avons vu plus haut, la plupart des essais cliniques ont considéré la douleur neuropathique comme une entité globale. Or, bien que ces études soient indispensables pour confirmer l'efficacité analgésique globale d'un traitement, elles ne nous informent pas sur l'efficacité

de ces traitements sur les différents symptômes douloureux. C'est pourquoi une approche symptomatique, fondée sur une analyse plus détaillée des différents types de douleurs (douleur spontanée, allodynie, hyperalgie) et de déficits, apparaît nécessaire pour l'évaluation de l'efficacité des traitements (voir chapitre 5). Une telle analyse est actuellement au mieux réalisée par l'utilisation de techniques dites d'évaluation quantitative des troubles de la sensibilité. Ce type d'approche, déjà utilisée pour certains traitements a des implications cliniques importantes, puisque des douleurs évoquées, telles qu'une allodynie mécanique dynamique, peuvent être plus invalidantes que la douleur spontanée. Elle peut également informer sur les mécanismes d'action des traitements.

4.4 Approche physiopathogénique

Pour certains auteurs, l'approche thérapeutique symptomatique n'est pas suffisante, et il est préférable d'utiliser une approche « physiopathogénique », consistant à cibler les traitements selon les mécanismes des douleurs neuropathiques (176, 177). Ainsi on pourrait proposer des topiques locaux (capsaïcine, lidocaïne) ou des agents bloquants des canaux sodiques (mexilétine, antiépileptiques courants) lorsque les symptômes douloureux semblent maintenus par des phénomènes de sensibilisation périphérique ou des décharges d'activité ectopique (60). Au contraire, on proposera de préférence des traitements d'action essentiellement centrale, tels que la gabapentine et les antidépresseurs, chez les patients dont la douleur semble davantage dépendre de phénomènes de déshinhibition ou de sensibilisation centrale (177). L'association de plusieurs traitements peut également être intéressante, car elle permet de cibler plusieurs mécanismes, qui peuvent coexister chez un même patient. Cependant, les mécanismes d'action de la plupart des analgésiques utilisés actuellement, restent insuffisamment élucidés et les mécanismes suggérés par l'approche clinique quantifiée sont souvent approximatifs. Ainsi une telle approche paraît prometteuse pour la recherche clinique, notamment pour l'évaluation des nouveaux analgésiques, dont les mécanismes d'action sont souvent mieux connus (antagonistes des récepteurs NMDA/non NMDA, bloqueurs des canaux sodiques spécifiques, analogues de la capsaïcine, etc) mais reste encore d'utilisation difficile en pratique clinique.

4.5 Proposition de stratégie thérapeutique

Au vu de ces données, il est raisonnable de se fonder pour la mise en route d'un traitement des douleurs neuropathiques, en premier lieu sur une évaluation de leur rapport risque/bénéfice sur la base des résultats d'essais contrôlés, en second lieu sur les caractéristiques sémiologiques des douleurs. Ainsi dans les douleurs neuropathiques périphériques, on pourra proposer en première intention des stimulations électriques transcutanées ou des topiques locaux si la zone douloureuse est peu étendue, et en cas de douleurs étendues, des antidépresseurs, des antiépileptiques ou du tramadol. Le choix entre ces différents traitements peut alors tenir compte des caractéristiques de la douleur. Par exemple, en cas de douleur paroxystique, on utilisera de préférence les antiépileptiques ou les topiques anesthésiques locaux. En cas d'allodynie mécanique au frottement, les topiques anesthésiques locaux, et éventuellement certains antiépileptiques (gabapentine) peuvent être proposés. En cas d'hyperalgésie au chaud, la capsaïcine est théoriquement utile. Si les traitements précédents s'avèrent inefficaces, les opioïdes forts peuvent être proposés. Enfin, du fait de leur rapport risque/bénéfice plutôt défavorable, les anti-arythmiques ou les antagonistes des récepteurs NMDA n'ont leur place qu'après échec des traitements précédents. Notons qu'à chacune de ces étapes, des associations médicamenteuses peuvent être proposées en cas d'efficacité partielle d'un traitement utilisé seul, en tenant compte des effets indésirables cumulés éventuels de ces molécules. Une stratégie thérapeutique similaire peut être proposée pour les douleurs centrales, mais les topiques locaux sont inutiles dans ce contexte (voir figure 1 page suivante).

5 / CONCLUSION

Les traitements des douleurs neuropathiques reposent sur l'utilisation de plusieurs classes thérapeutiques dont l'efficacité a été démontrée sur la base d'essais contrôlés : les antidépresseurs, les antiépileptiques courants et de nouvelle génération, les opioïdes, les anesthésiques locaux et apparentés, la capsaïcine, les antagonistes des récepteurs NMDA. Le choix entre ces différents traitements devrait intégrer l'approche clinique classique - qui consiste à utiliser en première intention les traitements dont le rapport risque/bénéfice est le mieux établi dans des études contrôlées portant sur des groupes étiologiques de patients douloureux - à une approche plus symptomatique, reposant sur une analyse des différents symptômes douloureux neuropathiques. Ces traitements pharmacologiques peuvent être accompagnés d'une prise en charge non médicamenteuse, qui fera appel selon les cas à des techniques de stimulation électrique transcutanée, à une prise en charge psychothérapeutique, à l'utilisation de l'acupuncture ou de la rééducation.

TABLEAU 1 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : les antidépresseurs et les antiépileptiques.

Classe : Antidépresseurs				
TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Diabète	Gomez-Perez, 1985	Nortriptyline ⁽¹⁾	16	
	Kvinesdal, 1984	Imipramine*	12	
	Max, 1987 ⁽²⁾	Amitriptyline*	29	
	Sindrup, 1989	Imipramine	9	
	Sindrup, 1990	Imipramine	20	
	Sindrup, 1990	Clomipramine*	19	
	Sindrup, 1990	Désipramine*	19	
	Max, 1991 ⁽²⁾	Désipramine	20	
	Sindrup, 1992	Imipramine	18	
	Sindrup, 1990	Paroxétine*	20	
	Max, 1992 ⁽²⁾	Fluoxétine*	46	
	Sindrup, 1992	Citalopram*	15	
	Sindrup, 1992	Miansérine*	18	
Zona	Watson, 1982	Amitriptyline	24	
	Max, 1988 ⁽²⁾	Amitriptyline	58	
	Kishore-Kumar, 90	Désipramine	26	
Lésions nerv.	Paneraï, 1990	Clomipramine	39	
	Paneraï, 1990	Nortriptyline	39	
	Verthem, 1997	Amitriptyline	33	
Cancer	Kalso, 1995	Amitriptyline	15	
	Eija et al, 1996	Amitriptyline	15	
Doul. centrale	Leijon, 1989	Amitriptyline	15	
	Davidoff, 1987	Trazodone		
	Vestegaard, 1996	Citalopram	13	

	Doses mg (moy) /j	Voie	Méthodologie	Résultats
	20	orale	cross over	nor > Pbo
	100	orale	cross over	imi > Pbo
	25-150 (90)	orale	cross over	ami > Pbo
	125-200	orale	cross over	imi > Pbo
	25-350 (200)	orale	cross over	imi > Pbo
	50-75	orale	cross over	clomi > Pbo
	50-200	orale	cross over	dési > Pbo
	87,5-250 (201)	orale	cross over	dési > Pbo
	25-350 (150)	orale	cross over	imi > Pbo
	40	orale	cross over	parox > Pbo
	40	orale	cross over	fluox = Pbo
	40	orale	cross over	cital > Pbo
	60	orale	cross over	mians = Pbo
	25-137,5 (75)	orale	cross over	ami > Pbo
	12,5-150 (65)	orale	cross over	ami > Pbo
	12,5-250 (167)	orale	cross over	dési > Pbo
	25-100	orale	cross over	clomi > Pbo
	25-100	orale	cross over	nor > Pbo
	75	orale	cross over	ami > Pbo
	100	orale	cross over	ami > Pbo
	25-100	orale	cross over	ami > Pbo
	75	orale	cross over	ami > Pbo
	100	orale	cross over	trazo = Pbo
	10-40	orale	parallèles	cital = Pbo

TABLEAU 1 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : les antidépresseurs et les antiépileptiques (suite).

Classe : Antiépileptiques				
TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Diabète	Rull, 1968	Carbamazépine*	30	
	Wilton, 1974	Carbamazépine	40	
	Saudek, 1977	Phénytoïne*	12	
	Chadda, 1978	Phénytoïne	40	
	Backonja, 1998	Gabapentine*	165	
	Killian, 1968	Carbamazépine	6	
	Rowbotham, 1998	Gabapentine	225	
Zona	Lockard, 1977	Phénytoïne	8	
	McLeane, 1999	Phénytoïne	20	
Lésions nerv.	McLeane, 1999	Lamotrigine*	100	
	Leijon, 1989	Carbamazépine	14	
Doul. centrale	Drewes, 1994	Valproate*	20	

	Doses mg (moy) /j	Voie	Méthodologie	Résultats
	200-600	orale	cross over	carb > Pbo
	600	orale	cross over	carb > Pbo
	300	orale	cross over	phén = Pbo
	300	orale	cross over	phén > Pbo
	900-3600	orale	parallèles	gaba > Pbo
	400-1000	orale	cross over	carb = Pbo
	900-3600	orale	parallèles	gaba > Pbo
	300	orale	cross over	phén > Pbo
	15 mg/kg	iv	parallèles	phén > Pbo
	200	orale	cross over	lam = Pbo
	800	orale	cross over	carb = Pbo
	1800 (moy)	orale	cross over	valp = Pbo

REMARQUES :

(1) Association nortriptyline-fluphénazine (neuroleptique).

(2) Les études de Max et coll ont toutes utilisé un placebo "actif", la benzotropine, aux effets anticholinergiques.

* Noms de marque correspondants : imipramine (Tofranil®), amitriptyline (Laroxyl®), clomipramine (Anafranil®), désipramine (Pertofran®), miansérine (Athytil®), paroxétine (Déroxat®), fluoxétine (Prozac®), citalopram (Séropram®), carbamazépine (Tégréto®), phénytoïne (Dihydant®), gabapentine (Neurontin®), valproate (Dépakine®).

TABLEAU 2 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : les anesthésiques locaux et apparentés, et les opioïdes.

Classe : Anesthésiques locaux				
TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Diabète	Kastrup, 1987	Lidocaine*	15	
	Baranowski, 1999	Lidocaine	24	
Zona	Rowbotham, 1991	Lidocaine	19	
	Rowbotham, 1995	Lidocaine gel	39	
	Rowbotham, 1996	Lidocaine patch	35	
	Galer, 1999	Lidocaine patch	32	
Cancer	Bruera, 1992	Lidocaine	10	
	Ellemann, 1989	Lidocaine	10	
Lésions nerv.	Marchettini, 1992	Lidocaine	10	
	Wallace, 1996	Lidocaine	11	
Doul. centrale	Attal, 2000	Lidocaine	16	
SEP	Sakurai, 1999	Lidocaine	30	
Classe : Antiarythmiques				
TYPE DEDOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Diabète	Dejgaard, 1988	Mexilétine*	16	
	Chabal, 1992	Mexilétine	11	
	Stracke, 1992	Mexilétine	94	
	Wright, 1997	Mexilétine	29	
	Oskarsson, 1997	Mexilétine	126	
SIDA	Kemper	Mexilétine	22	
Doul. centrale	Chiou-Tan, 1996	Mexilétine	11	

	Doses mg (moy) /j	Voie	Méthodologie	Résultats
	5 mg/kg	iv	cross over	lido > Pbo
	1 et 5 mg/kg	iv	cross over	lido > Pbo
	4,2mg/kg	iv	cross over	lido > Pbo
	5 % lidocaine	cutanée	cross over	lido > Pbo
	5 % lidocaine	cutanée	cross over	lido > Pbo
	5 % lidocaine	cutanée	cross over	lido > Pbo
	5 mg/kg	iv	cross over	lido = Pbo
	5 mg/kg	iv	cross over	lido = Pbo
	1,5mg/kg	iv	cross over	lido > Pbo
	taux plasmat	iv	cross over	lido > Pbo
	5 mg/kg	iv	cross over	lido > Pbo
	2-3 mg/kg/h	iv	cross over	lido > Pbo

	Doses mg (moy) /j	Voie	Méthodologie	Résultats
	10 mg/kg	orale	cross over	mex > Pbo
	450-750 mg	orale	cross over	mex > Pbo
	225/450/675	orale	parallèles	mex = Pbo
	600 mg	orale	parallèles	mex = Pbo
	225/450/675	orale	parallèles	mex > Pbo
	600 mg	orale	cross over	mex = Pbo
	450 mg	orale	cross over	mex = Pbo

TABLEAU 2 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : les anesthésiques locaux et apparentés, et les opioïdes (suite).

Classe : Opioides				
TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Diabète	Max, 1988	Codéine	40	
	Harati, 1998	Tramadol*	131	
Zona	Rowbotham, 1991	Morphine	19	
	Eide, 1994	Morphine	8	
	Watson, 1998	Oxycodone	38	
Cancer	Cherny, 1994	Morphine	49/168	
Lésions nerv.	Cherny, 1994	Héroïne	49/168	
	Cherny, 1994	Héroïne	49/168	
	Arner, 1988	Morphine	8	
	Kupers, 1991	Morphine	8/20	
	Jadad, 1992	Morphine	7/13	
	Dellemijn, 1997	Fentanyl	53	
	Sindrup, 1999	Tramadol	34	
Douleur centrale	Kupers, 1991	Morphine	6/20	
	Eide, 1996	Alfentanyl	9	

Doses mg (moy) /j	Voie	Méthodologie	Résultats
120 mg ⁽¹⁾	orale	cross over	cod = Pbo
100-400 mg	orale	parallèles	tram > Pbo
0,3 mg/kg	iv	cross over	mor > Pbo
0,075 mg/kg	iv	cross over	mor = Pbo ⁽²⁾
20-60	orale	parallèles	oxy > Pbo
8 ou 16 mg	IM	cross over	mor > Pbo
4 ou 8 mg	IM	cross over	hér > Pbo
20 ou 40 mg	orale	cross over	hér > Pbo
15 mg	iv	cross over	mor = Pbo
0,3 mg	iv	cross over	mor = Pbo ⁽³⁾
PCA	iv	cross over	mor > Pbo
873 µg	iv	cross over	fent > Pbo
200-400	orale	cross over	tram > Pbo
0,3 mg/kg	iv	cross over	mor = Pbo ⁽³⁾
0,6 µg/kg/mn	iv	cross over	alf > Pbo

REMARQUES :

(1) Dans cette étude, la morphine n'était efficace que sur le caractère désagréable de la douleur mais pas sur son intensité.

(2) Dans cette étude, une dose unique de chaque produit était administrée versus placebo.

(3) Dans ces deux études, la morphine n'était pas plus efficace que le placebo sur la douleur spontanée continue (échelle visuelle analogique), mais améliorait significativement l'allodynie mécanique au frottement.

* noms de marque correspondants : lidocaïne (Xylocaïne®), mexilétine (Mexitil®), tramadol (Topalgic®, Contramal®, Zamudol®).

TABLEAU 3 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : la capsaïcine, les antagonistes des récepteurs NMDA et les autres traitements.

TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N	
Classe : Capsaïcine				
Diabète	Chad, 1990	Capsaïcine	36	
	Scheffer, 1991	Capsaïcine	31	
	Caps group, 1991	Capsaïcine	202	
	Tandan, 1992	Capsaïcine	10	
Zona	Bernstein, 1989	Capsaïcine	32	
	Watson, 1992	Capsaïcine	143	
Polyneurop	Low, 1995	Capsaïcine	39	
Cancer	Ellison, 1997	Capsaïcine	99	
Classe : Antagonistes NMDA				
Diabète	Nelson, 1997	Dextrométhorphan	13	
Zona	Eide, 1994	Kétamine	8	
	Nelson, 1997	Dextrométhorphan	13	
	Eisenberg, 1998	Mémantine	24	
Lésions nerv.	Backonja, 1987	Kétamine	6	
	Felsby, 1996	Kétamine	39	
	Haines, 1999	Kétamine	9/21	
Cancer	Pud, 1998	Amandatine	10	
Doul. centrale	McQuay, 1994	Dextrométhorphan	9	
	Eide, 1996	Kétamine	15	
Classe : 2 agonistes				
Diabète	Max, 1988	Clonidine*	40	
	Zeigler, 1992	Clonidine patch	24	
	Byas-Smith, 1995	Clonidine patch	45	
Cancer	Eisenach, 1995	Clonidine	85	

Doses (moy)	mg /j	Voie	Méthodologie	Résultats
0,075 %		cutanée	parallèles	caps = Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps > Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps > Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps > Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps > Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps > Pbo
0,075 %		cutanée	parallèles	caps = Pbo
0,075 %		cutanée	cross over	caps > Pbo

381 mg (moy)		orale	cross over	dex > Pbo
0,15mg/kg		iv	cross over	két > Pbo
439 mg (moy)		orale	cross over	dex = Pbo
24mg		orale	parallèles	mém = Pbo
250 mcg/kg		iv	cross over	két > Pbo
0,2mg/kg		iv	cross over	két > Pbo
20-100		orale	cross over	két > Pbo
200 mg		iv	cross over	két = Pbo
81mg		orale	cross over	amant > Pbo
6 µg/kg/mn		iv	cross over	dex = Pbo

0,2 mg ⁽¹⁾		orale	cross over	clon > Pbo
0,3 mg		cutanée	cross over	clon = Pbo ⁽²⁾
0,1-0,3 mg		cutanée	cross over	clon = Pbo ⁽²⁾
30 µg/h		épidural	cross over	clon > Pbo

TABLEAU 3 : Études contrôlées en double aveugle versus placebo dans les douleurs neuropathiques : la capsaïcine, les antagonistes des récepteurs NMDA et les autres traitements (suite).

TYPE DE DOULEUR	Premier auteur	Molécules actives	N
Classe : Sympatholytiques			
Lésions nerv.	Verdugo,1994	Phentolamine*	14
Classe : GABA-agonistes			
Lésions nerv.	Mailis,1997	Amytal	17
Doul. centrale	Canavero,1994	Propofol*	16
Classe : Levodopa			
Diabète	Ertas,1998	L-Dopa*	25
Classe : AINS			
Diabète	Cohen,1987	Ibuprofène*	18
	Cohen,1987	Sulindac	18
Zona	Max,1988	Ibuprofène	40
Classe : Aspirine			
Zona	Benedettis,1990	Diéthyl éther	11

	Doses mg /j	Voie	Méthodologie	Résultats
	35mg	iv	cross over	phentol = Pbo
		iv	cross over	amyt > Pbo
	0,3 mg/kg/h	iv	cross over	propofol > Pbo
	300 mg	orale	cross over	L-dopa > Pbo
	2400 mg	orale	cross over	ibu > Pbo
	400 mg	orale	cross over	sul > Pbo
	120 mg ⁽¹⁾	orale	cross over	ibu = Pbo
	Crème	cutanée	cross over	diéthyl > Pbo

REMARQUES :

(1) Dans cette étude, une dose unique était administrée versus placebo.

(2) Dans ces deux études, la clonidine n'a été efficace que chez un sous-groupe de patients douloureux.

* Noms de marque correspondants : amantadine (Mantadix®), clonidine (Catapressan®), phentolamine (Régatine®), propofol (Diprivan®), L-dopa (Modopar®, Sinémet®), ibuprofène (Nurofen, Nuréfex, Advil...).

Références

1. Anderson G, Vestegaard K, Kristensen BT, Gottrup H, Jensen TS. The analgesic efficacy of lamotrigine in central post-stroke pain. Abstract 193, 9th World Congress on Pain 1999, p.434.
2. Ardid D, Guilbaud G. Antinociceptive effects of acute and « chronic » injections of tricyclic antidepressant drugs in a new model of mononeuropathy in rats. *Pain* 1992, 49 : 279-287
3. Arner S. Intravenous phentolamine test: diagnostic and prognostic use in reflex sympathetic dystrophy. *Pain* 1991, 46 : 17-22
4. Arner S, Meyerson B. Lack of analgesic effect of opioids on neuropathic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1988, 33 : 11-23.
5. Attal N, Brasseur B, Parker F, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of the anticonvulsant gabapentin on peripheral and central neuropathic pain: a pilot study. *Europ Neurol* 1998, 40 : 191-200.
6. Attal N, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Effects of EMLA cream on spontaneous and evoked pains in post-herpetic neuralgia. *Pain* 1999, 81 : 203-10.
7. Attal N, Gaude V, Dupuy M, Brasseur L, Guirimand F, Parker F, Bouhassira D. Intravenous lidocaine in central pain. A double-blind placebo controlled psycho-physical study. *Neurology* 2000, 54 : 564-574.
8. Attal N, Guirimand F, Dupuy M, Gaudé V, Brasseur L, Bouhassira D. Effects of intravenous morphine on central pain: a double blind randomized placebo controlled study. European Federation of the Iasp Chapters, Nice, sept. 2000.
9. Bach FW, Jensen TS, Kastrup J, Sitsgsby B, Dejgard A. The effect of intravenous lidocaine on nociceptive processing in diabetic neuropathy. *Pain* 1990, 40 : 29-34.
10. Backonja M, Arndt G, Gombar KA, Check B, Zimmermann M. Responses of chronic neuropathic pain syndromes to ketamine: a preliminary study. *Pain* 1994, 56 : 51-57.
11. Backonja M, Beydoyn A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes MS, LaMoreaux LK, Garofalo E, for the Gabapentin Diabetic Neuropathy Study Group. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus. *JAMA* 1998, 280 : 1831-6.
12. Backonja M, Gombar K. Response of central pain syndromes of intravenous lidocaine. *J Pain Symptom Manage* 1992, 7 : 172-178.
13. Bajwa ZH, Sami N, Warfield CA, Wootton J. Topiramate relieves refractory intercostal neuralgia. *Neurology* 1999, 52 : 1917.
14. Baranowski AP, De Coursey J, Bonello EA. A trial of intravenous lidocaine on the pain and allodynia of postherpetic neuralgia. *J Pain Symptom Manage* 1999, 17 : 429-434.

15. Benedetti F, Vighetti S, Amanzio M, Casadio C, Olirao A, Bergamasco B, Maggi G. Dose-response relationship of opioids in nociceptive and neuropathic postoperative pain. *Pain* 1998, 74 : 205-211.
16. Benedittis G, Besana F, Lorenzetti A. A new topical treatment for acute herpetic neuralgia and post-herpetic neuralgia: the aspirin/diethyl ether mixture. *Pain* 1992, 48 : 383-390.
17. Benedittis GD, Lorenzetti A. Topical aspirin/diethylether versus indomethacin and diclofenac/diethylether mixtures in postherpetic neuralgia: a double blind placebo controlled study. *Pain* 1996, 65 : 45-51.
18. Bergouignan M. Cures heureuses de névralgies faciales essentielles par le diphenylhydantoinate de soude. *Rev Laryngol Oto Rhinol (Bordeaux)* 1942, 63 : 34-41.
19. Bernstein JE, Korman NJ, Bickers DR, Dahl MV, Lawrence LE. Topical capsaicin treatment post-herpetic neuralgia. *J Am Acad Dermatol* 1989, 21 : 265-270.
20. Beutner KR, Friedman DJ, Fozzaniak C, Andersen PL, Wood MJ. Valaciclovir compared with acyclovir for herpes zoster in immunocompetent adults. *Antimicrob Agents Chemother* 1995, 39 : 1546-1553.
21. Biella G, Sotgiu ML. Central effects of systemic lidocaine mediated by glycine spinal receptors: an iontophoretic study in the rat spinal cord. *Brain Res* 1993, 603 : 201-206.
22. Biesbroeck R, Bril V, Hollander P, Kabadi U, Schwartz S, Singh SP, Ward WK, Berstein JE. A double blind comparison of topical capsaicin and oral amitriptyline in painful diabetic neuropathy. *Adv Ther* 1995, 12 : 111-120.
23. Boas RA, Covino RB, Shahnarian A. Analgesic responses to IV lidocaine. *Br J Anaesth* 1982, 54 : 501-505.
24. Boulton AJM, Drury J, Clarke B, Ward JD. Continuous subcutaneous insulin infusion in the management of painful diabetic neuropathy. *Diab care* 1982, 5 : 386-390.
25. Bowsher D. The effects of preemptive treatment of postherpetic neuralgia with amitriptyline: a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Pain Symptom Manage* 1997, 13 : 327-331.
26. Bowsher D, Gill H. Aspirin in chlorophorm for the topical treatment of postherpetic neuralgia: a double blind trial. *J Pain Soc* 1991, 9 : 16-17.
27. Bruera E, Ripamonti C, Brennis C, MacMillan K, Hanson J. A randomised double blind cross over trial of intravenous lidocaine in the treatment of neuropathic cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1992, 7 : 138-141.
28. Byas-Smith MG, Max MB, Muir J, Kingman A. Transdermal clonidine compared to placebo in painful diabetic neuropathy using a two-stage « enriched enrollment » design. *Pain* 1995, 60 : 267-274.
29. Canavero S, Bonicalzi V. Lamotrigine control of central pain. *Pain* 1996, 68 : 179-181.
30. Canavero S, Bonicalzi V. The neurochemistry of central pain: evidence from clinical studies, hypothesis and therapeutic implications. *Pain* 1998, 74 : 109-114.

31. 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 : 561-567.
32. Caterina MJ, Schumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997, 389 : 816-24.
33. Chabal C, Jacobson L, Mariano A, Chaney E, Britell CW. The use of oral mexiletine for the treatment of pain after peripheral nerve injury. *Anesthesiology* 1992, 76 : 513-517.
34. Chakrabarti AK, Samantaray SK. Diabetic peripheral neuropathy: nerve conduction studies before, during and after carbamazepine therapy. *Aust NZJ Med* 1976, 6 : 5665-568.
35. Chad A, Aronin N, Lundstrom R, McKeon P, Ross D, Molitch M, Schimper HM, Stall G, Dyess E, Tarsy D. Does capsaicin relieve the pain of diabetic neuropathy? *Pain* 1990, 42 : 387-388.
36. Chadda VS, Mathur MS. Double blind study of the effects of diphenylhydantoin sodium on diabetic neuropathy. *J Ass Phys Ind* 1978, 26 : 403-406.
37. Cherny NI, Thaler HT, Friedlander-Klar H, Lapin J, Foley KM, Houde R, Portenoy RK. Opioid responsiveness of cancer pain syndromes caused by neuropathic or nociceptive mechanisms. *Neurology* 1994, 44 : 857-861.
38. 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 : 84-87.
39. Cohen KL, Harris S. Efficacy and safety of non steroidal anti-inflammatory drugs in the therapy of diabetic neuropathy. *Arch Intern Med* 1987, 147 : 1142-1144.
40. 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.
41. Dejgaard A, Petersen P, Kastrop J. Mexiletine for treatment of chronic painful diabetic neuropathy. *Lancet* 1988, 2 : 9-11.
42. Dellemijn PLI. Are opioids effective in relieving neuropathic pain? *Pain* 1999, 80 : 453-462.
43. Dellemijn PLI, VanDuijn H, Vanneste JAL. Prolonged treatment with transdermal fentanyl in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 1998, 16 : 220-229.
44. Dellemijn PLI, Vanneste JAL. Randomised double-blind active-placebo-controlled crossover trial of intravenous fentanyl in neuropathic. *Lancet* 1997, 340 : 753-758.
45. Desmeules J. Traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. Société Française de la Douleur, nov 1999, Lille.
46. Drewes AM, Andreasen A, Poulsen LH. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury: a double-blind cross-over study. *Paraplegia* 1994, 32 : 565-569.
47. Eide PK, Jorum E, Stubhaug A, Bremmes J, Breivik H. Relief of post-herpetic neuralgia with the N-methyl-D-aspartic acid receptor antagonist ketamine: a double-blind, cross-over comparison with morphine and placebo. *Pain* 1994, 58 : 347-354.

48. Eide PK, Stubhaug A, Stenehjem AE. Central dysesthesia pain after traumatic spinal cord injury is dependent on N-methyl-D-aspartate receptor activation. *Neurosurg* 1996, 37 : 1080-1087.
49. Eija K, Tiina T, Pertti NJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain treatment of breast cancer. *Pain* 1996, 64 : 293-302.
50. Eisenach JC, Dupen S, Dubois M, Miguel R, Allin D. Epidural clonidine analgesia for intractable cancer pain. The Epidural Clonidine Study Group. *Pain* 1995, 61 : 391 : -399.
51. Eisenberg E, Alon N, Ishay A, Daoud D, Yarnitski D. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy. *Europ J Neurol* 1998, 5 : 167-73.
52. Eisenberg E, Kleiser A, Dortort A, Haim T, Yarnitsky D. The NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist memantine in the treatment of postherpetic neuralgia: a double-blind placebo controlled study. *Eur J Pain* 1998, 2 : 231-259.
53. Ellemann K, Sjøgren P, Banning AM, Jensen RS, Smith T, Geertsen P. Trial of intravenous lidocaine on painful neuropathy in cancer patients. *Clin J Pain* 1989, 5 : 291-294.
54. Ellenberg M. Treatment of diabetic neuropathy with diphenylhydantoin. *N Y State J Med* 1968, 68 : 2653-2655.
55. Ellison N, Loprinzi CL, Kugler J, Hatfield AK, Miser A, Sloan JA et al. Phase III placebo-controlled trial of capsaicin cream in the management of surgical neuropathic pain in cancer patients. *J. Clin. Oncol* 1997, 15 : 2974-2980.
56. Ertas M, Sagduyu A, Arac N, Uludag B, Ertekin C. Use of levodopa to relieve pain from painful symmetrical diabetic polyneuropathy. *Pain* 1998, 75 : 257-259.
57. Eschalièr A, Mestre C, Dubray C et al. Why are antidepressants effective as pain relief? *CNS Drugs* 1994, 2 : 261-267.
58. Espir MLE, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1970, 33 : 528-531.
59. Felsby S, Nielsen J, Arendt-Nielsen L, Jensen TS. NMDA receptor blockade in chronic neuropathic pain: a comparison of ketamine and magnesium chloride. *Pain* 1996, 64 : 283-291.
60. Fields H, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998, 5 : 209-227.
61. Filling-Katz MR, Merrick HE, Fink JK, Miles RB, Sokol J, Barton NW. Carbamazepine in Fabry's disease: effective analgesia with dose-dependant exacerbation of autonomic dysfunction. *Neurology* 1989, 39 : 598-600.
62. Filshie J. The non-drug treatment of neuralgic and neuropathic pain of malignancy. *Cancer Surveys* 1988, 7 : 161-193.
63. Galer BS, Harle J, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion predicts subsequent response to oral mexiletine: a prospective study. *J Pain Symptom Manage* 1996, 12 : 161-167.

64. Galer BS, Miller KV, Rowbotham MC. Response to intravenous lidocaine infusion differs based on clinical diagnosis and site of nervous system injury. *Neurology* 1993, 43 : 1233-1235.
65. Galer BS, Rowbotham MC, Perander J, Friedman E. Topical lidocaine patch relieves post-herpetic neuralgia more effectively than a vehicle topical patch: results of an enriched enrollment study. *Pain* 1999, 80 : 533-538.
66. Gomez-Perez FJ, Choza R, Rios JM, Reza A, Huerta A, Aguilar CA, Rull JA. Nortriptyline-fluphenazine versus carbamazepine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. *Arch Med Res* 1996, 27 : 525-529.
67. Gomez-Perez FJ, Rull JA, Dies H, Rodriguez-Rivera G, Gonzalez-Barranco J, Lazaan-Castaeda O. Nortriptyline and fluphenazine in the symptomatic treatment of diabetic neuropathy. A double-blind cross-over study. *Pain* 1985, 23 : 395-400.
68. Gorson KC, Schott C, Herman R, Ropper AH, Rand WM. Gabapentin in the treatment of painful diabetic neuropathy: a placebo controlled, double blind crossover design. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998, 66 : 251-252.
69. Gould HJ. Gabapentin induced polyneuropathy. *Pain* 1998, 74 : 341-343.
70. Graubard DJ, Robertazzi RW, Peterson MC. One year's experience with intravenous procaine. *Anesth Analg* 1948, 27 : 222-226.
71. Gray AM, Spencer PS, Sewell RD. The involvement of opioidergic system in the antinociceptive mechanism of action of antidepressant compounds. *Br J Pharmacol* 1998, 124 : 669-674.
72. Haines DR, Gaines SP. N of 1 randomised controlled trials of oral ketamine in patients with chronic pain. *Pain* 1999, 83 : 283-287.
73. Harati Y, Glooch C, Edelmann S, Greene D, Raskin P, Donofrio P, Cornblath D, Sachdeo R, Siu CO, Kamin M. Double blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology* 1998, 50 : 1842-1846.
74. Herman RM, Luzunski SC, Ippolito R, Intrathecal baclofen suppresses central pain in patients with spinal lesions. A pilot study. *Clin J Pain* 1992, 8 : 338-45.
75. Jadad AR, Carroll D, Glynn CJ, Moore RA, McQuay HJ. Morphine responsiveness of chronic pain: double blind randomised crossover study with patient-controlled analgesia. *Lancet* 1992, 339 : 1367-1371.
76. Kalso E, Tasmuth T, Neuvonen PJ. Amitriptyline effectively relieves neuropathic pain following treatment of breast cancer. *Pain* 1995, 64 : 293-302.
77. Kaminski-Price C, Rey J, Bowen S, Cruz W, Estrep P. Venlafaxine use in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. Abstract 214, 9th World Congress on Pain 1999, p.66.
78. Kastrup J, Petersen P, Dejgard A, Angelo H, Hilsted J. Intravenous lidocaine infusion. A new treatment of chronic painful diabetic neuropathy? *Pain* 1987, 28 : 69-75.

79. Kemper CA, Kent G, Burton S, Deresinski SC. Mexiletine for HIV-infected patients with painful peripheral neuropathy: a double-blind placebo-controlled crossover trial. *J Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirol* 1998, 19 : 367-372.
80. Killian JM, Fromm GH. Carbamazepine in the treatment of neuralgia. *Arch Neurol* 1968, 19 : 129-136.
81. King RB. Topical aspirin in chloroform and the relief of pain due to herpes zoster and post-herpetic neuralgia. *Arch Neurol* 1993, 50 : 1046-1053.
82. Kingery WS. A critical review of controlled clinical trials for peripheral neuropathic pain and complex regional pain syndromes. *Pain* 1997, 73 : 123-40.
83. Kishore-Kumar R, Max MB, Schafer SC, Gaughan AM, Smoller B, Gracely RH, Dubner R. Desipramine relieves postherpetic neuralgia. *Clin Pharmacol Ther* 1990, 47 : 305-312.
84. Kristensen JD, Svensson B, Gordh T. The NMDA-receptor antagonist CCP abolishes neurogenic « wind-up » pain after intrathecal administration in humans. *Pain* 1992, 51 : 249-253.
85. Kumar D, Marshall HJ. Diabetic peripheral neuropathy: amelioration of pain with transcutaneous electrostimulation. *Diabetes Care* 1997, 20 : 1702-5.
86. Kupers RC, Konings H, Adriensen H, Gybels JM. Morphine differentially affects the sensory and affective pain ratings in neurogenic and idiopathic forms of pain. *Pain* 1991, 47 : 4-12.
87. Kvinesdal B, Molin J, Froland A, Gram LE. Imipramine treatment of painful diabetic neuropathy. *JAMA* 1984, 251 : 1727-1730.
88. Lang E, Hord AH, Denson D. Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain* 1996, 68 : 151-155.
89. Langohr HD, Stör M, Petrucci E. An open and double-blind cross-over study on the efficacy of clomipramine (Anafranil) in patients with painful mono- and polyneuropathies. *Eur Neurol* 1982, 21 : 309-317.
90. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain: the effect of high and low frequency TENS. *Pain* 1989, 38 : 187-191.
91. Leijon G, Boivie J. Central post-stroke pain – a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* 1989, 36 : 27-36.
92. Lockman IA, Hunninghake DB, Krivit W, Desnick R. Relief of pain of Fabry's disease by diphenylhydantoin. *Neurology* 1973, 23 : 873-875.
93. Low PA, Opfer-Gehrking TL, Litchy PJ, O'Brien PC. Double blind placebo controlled study of the application of capsaicin cream in chronic distal painful polyneuropathy. *Pain* 1995, 62 : 163-168.
94. Luria Y, Brecker C, Daoud D, Ihsay A, Eisenberg E. Lamotrigine in the treatment of painful diabetic neuropathy: a randomized, placebo-controlled trial. Abstract 199, 9th World Congress on Pain 1999, p 188.

95. Lynn B. Capsaicin: actions on nociceptive C fibres and therapeutic potential. *Pain* 1990, 41 : 61-9.
96. Magnus L. Non epileptic uses of gabapentin. *Epilepsia* 1999, 40 suppl 6 : S66-S72.
97. Mailis A, Amani N, Umana M, Basur R, Roe S. Effect of intravenous sodium amyltal on cutaneous sensory abnormalities, spontaneous pain and algometric pain pressure thresholds in neuropathic pain patients: a placebo-controlled study. *Pain* 1997, 70 : 69-81.
98. Marchettini P, Lacerenza M, Marangoni C, Pellegata G, Sotgiu ML, Smirne S. Lidocaine test in neuralgia. *Pain* 1992, 48 : 377-382.
99. Max MB. Antidepressants as analgesics. In : *Progress in Pain Research and Therapy*, Fields and Liebeskind (eds), IASP Press 1994, 229-46.
100. Max MB, Culnane M, Schafer SC, Gracely RH, Walther DJ, Smoller B, Dubner R. Amitriptyline relieves diabetic neuropathy pain in patients with normal or depressed mood. *Neurology* 1987, 37 : 589-596.
101. Max MB, Kishore-Kumar R, Schafer SC, Meister B. Efficacy of desipramine in painful diabetic neuropathy: a placebo-controlled trial. *Pain* 1991, 45 : 3-9.
102. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R. Effects of desipramine, amitriptyline and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *New Engl J Med* 1992, 326 : 1250-1256.
103. Max MB, Schaffer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH, Smoller B. Amitriptyline, but not lorazepam, relieves postherpetic neuralgia. *Neurology* 1988, 38 : 1427-1432.
104. Max MB, Schaffer SC, Culnane M, Dubner R, Gracely RH. Association of pain relief with drug side effects in post-herpetic neuralgia: a single-dose study of clonidine, codeine, ibuprofen and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1988, 43 : 363-371.
105. McCleane GJ. 200 mg daily of lamotrigine has no analgesic effect in neuropathic pain: a randomised, double-blind, placebo controlled trial. *Pain* 1999, 83 : 105-107.
106. McCleane GJ. Intravenous infusion of phenytoin relieves neuropathic pain : a randomized, double-blinded, placebo-controlled, crossover study. *Anesth Analg* 1999, 89 : 985-998.
107. McQuay HJ, Caroll D, Glynn CJ. Dose-response for analgesic effect of amitriptyline in chronic pain. *Anaesthesia* 1993, 48 : 281-285.
108. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Wiffen P, Moore A. Anticonvulsant drugs for management of pain: a systematic review. *British Med J* 1995, 311 : 1047-1052.
109. McQuay HJ, Carroll D, Jadad AR, Glynn CJ, Jack T, Moore RA, Wiffen PJ. Dextrometorphan for the treatment of neuropathic pain: a double-blind randomised crossover trial with integral n-of-1 design. *Pain* 1994, 59 : 127-133.
110. McQuay HJ, Tramer M, Nye BA, Carroll D, Wiffen PJ, Moore RA. A systematic review of antidepressants in neuropathic pain. *Pain* 1996, 68 : 217-227.
111. McQuay HJ, Moore RA, Eccleston C, Morley S, Williams AC. Systematic review of outpatient services for chronic pain control. *Health Technol Assess* 1997, 1 : 1-135.

112. Meldrum BS. Update on the mechanism of action of antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1996, 37 : suppl 6 : S4-S11.
113. Morello CM, Leckband SG, Stoner CP, Moorhose DF, Sahagian GA. Randomized double blind study comparing the efficacy of gabapentin with amitriptyline on diabetic peripheral neuropathy pain. *Arch Inter Med* 1999, 139 : 1931-1937.
114. Nelson KA, Park KM, Robinovitz E, Tsigos C, Max MB. High dose oral dextrometoprophan versus placebo in painful diabetic neuropathy and postherpetic neuralgia. *Neurology* 1997, 48 : 1212-1218.
115. Nicolajsen L, Hansen PO, Jensen TS. Oral ketamine therapy in the treatment of post-amputation stump pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997, 41 : 329-331.
116. Oskarsson P, Ljunggren JG, Lins PE. Efficacy and safety of mexiletine in the treatment of painful diabetic neuropathy. The mexiletine study group. *Diabetes Care* 1997, 20 : 1594-1597.
117. Panerai AE, Monza G, Movilia P, Bianchi M, Francucci BM, Tiengo M. A randomized, within patient, cross-over, placebo-controlled trial on the efficacy and tolerability of the tricyclic antidepressants chlorimipramine and nortriptyline in central pain. *Acta Neurol Scand* 1997, 82 : 34-38.
118. Paoli F, Darcourt G, Cossa P. Note préliminaire sur l'action de l'imipramine dans les états douloureux. *Rev Neurol (Paris)* 1960, 102 : 503-504.
119. Pappagallo M, Campbell JN. Chronic opioid therapy as alternative treatment for post-herpetic neuralgia. *Ann Neurol* 1994, 35:549-556.
120. Peikert A, Henrich M, Ochs G. Topical 0.025 % capsaicin in chronic post-herpetic neuralgia: efficacy, predictors of response and long-term course. *J Neurol* 1991, 238 : 452-456.
121. Peterson CG. Neuropharmacology of procaine. I Peripheral nervous actions. *Anesthesiology* 1955, 16 : 678-698.
122. Portenoy RK. Opioid therapy for chronic nonmalignant pain: a review of the critical issues. *J Pain Symptom Manage* 1996, 11 : 203-16.
123. Pud D, Eisenberg E, Spitzer A, Adler R, Fried G, Yarnitsky D. The NMDA receptor antagonist amantadine reduces surgical neuropathic pain in cancer patients: a double-blind randomized, placebo controlled trial. *Pain* 1998, 75 : 349-354.
124. Rains C, Bryson HM. Topical capsaicin. A review of its pharmacological properties and therapeutic potential in postherpetic neuralgia, diabetic neuropathy and osteoarthritis. *Drugs Aging* 1995, 7 : 317-328.
125. Raja SN, Treede RD, Davis KD, Campbell JN. Systemic alpha-adrenergic blockade with phentolamine: a diagnostic test for sympathetically maintained pain. *Anesthesiol* 1991, 74 : 691-698.
126. Ramamurthy S, Hoffman I. Intravenous regional guanethidine in the treatment of reflex sympathetic dystrophy/causalgia: a randomized, double-blind study. Guanethidine study group. *Anesth Analg* 1995, 81 : 718-723.

127. Rowbotham MC, Davies PS, Fields HL. Topical lidocaine gel relieves postherpetic neuralgia. *Ann. Neurol.* 1995, 37 : 246-253.
128. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for postherpetic neuralgia. *Pain* 1996, 65 : 38-46.
129. Rowbotham MC, Harden N, Stacey B, Bernstein P, Magnus-Miller L, for the Gabapentin Postherpetic Neuralgia Study Group. Gabapentin in the treatment of postherpetic neuralgia. *JAMA* 1998, 280 : 1837-1842.
130. Rowbotham MC, Reisner-Keller LA, Fields HL. Both intravenous lidocaine and morphine reduce the pain of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1991, 41 : 1024-1028.
131. Rull JA, Quibera R, Gonzalez-Millan Castaneda OL. Symptomatic treatment of peripheral diabetic neuropathy with carbamazepine (Tegretol). Double Blind Crossover trial. *Diabetologia* 1969, 5 : 215-218.
132. Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis; their treatment with sodium channel blocker, lidocaine and mexiletine. *J Neurol Sci* 1999, 162 : 162-168.
133. Sang CN, Hostetter MP, Gracely RH, Chappell AS, Schoepp DD, Lee G, Whitcup S, Caruso R, Max MB. AMPA/kainate antagonist LY293558 reduces capsaicin-evoked hyperalgesia but not pain in normal skin in humans. *Anesthesiol* 1998, 89 : 1060-7.
134. Saudek CD, Werns S, Reidenberg MM. Phenytoin in the treatment of diabetic symmetrical polyneuropathy. *Clin Pharmacol Ther* 1977, 22 : 196-199.
135. Sawinok J, Esser MJ, Reid AR. Peripheral antinociceptive actions of desipramine and fluoxetine in an inflammatory and neuropathic pain test in the rat. *Pain* 1999, 82 : 149-58.
136. Scheffler NM, Sheitel PL, Lipton MN. Treatment of painful diabetic neuropathy with capsaicin 0.075 %. *J Am Podiatr Med Assoc* 1991, 81 : 288-293.
137. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brosen K, Jensen TJ. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised double blind controlled trial. *Pain* 1999, 83 : 85-90.
138. Sindrup SH, Bjerre U, Dejgaard A, Brosen K, Aaes-Jones, Gram LE. The selective serotonin reuptake inhibitor citalopram relieves the symptoms of diabetic neuropathy. *Clin. Pharmacol.* 1992, 52 : 547-552.
139. Sindrup SH, Ejlersen B, Froland A, Sindrup EH, Brosen K, Gram LE. Imipramine treatment in diabetic neuropathy: relief of subjective symptoms without changes in peripheral and autonomic nerve function. *Eur J Clin Pharmacol* 1987, 37 : 151-153.
140. Sindrup SH, Gram LE, Bosen K, Eshoj O, Mogensen E. The selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine is effective in the treatment of diabetic neuropathy. *Pain* 1990, 42 : 135-144.
141. Sindrup SH, Gram LE, Skjold T, Froland A, Beck-Nielsen H. Concentration-response relationship in imipramine treatment of diabetic neuropathy symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1989, 47 : 509-515.

142. Sindrup SH, Gram LE, Skjold T, Grodum E, Brosen K, Beck-Nielsen H. Clomipramine vs desipramine vs placebo in the treatment of diabetic neuropathy symptoms. A double blind cross over study. *J. Clin. Pharmacol.* 1990, 30 : 683-691.
143. Sindrup SH, Grodum E, Gram LE, Beck-Nielsen H. Concentration response relationship of paroxetine treatment in diabetic neuropathy. A patient-blinded dose escalation study. *J Monit* 1991, 13 : 408-414.
144. Sindrup SH, Jensen TS. Efficacy of pharmacological treatment of neuropathic pain: an update and effect related to mechanism of drug action. *Pain* 1999, 81 : 389-400.
145. Sindrup SH, Tuxen C, Gram LE, Grodum D, Skjold T, Beck-Nielsen H. The effect of mianserin on the symptoms of diabetic neuropathy. *Eur J. Clin Pharmacol* 1992, 43 : 251-255.
146. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K. Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diab Care* 1992, 15 : 1550-1555.
147. Swerdlow M, Cundill JG. Anticonvulsant drugs used in the treatment of lancinating pain. A comparison. *Anaesthesia* 1981, 36 : 1129-1132.
148. Tajti J, Szok D, Vecsei L. Topical acetylsalicylic acid versus lidocaine for postherpetic neuralgia: results of a double-blind comparative trial. *Neurobiol* 1999, 7 : 103-108.
149. Tallian KB, Nahata MC, Lo W, Tsao CY. Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures. *Epilepsia*, 1996, 37 : 501-502.
150. Tandan R, Lewis GA, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Effects on sensory function. *Diabetes Care* 1992, 15 : 15-18.
151. Tandan R, Lewis GA, Krusinski PB, Badger GB, Fries TJ. Topical capsaicin in painful diabetic neuropathy. Controlled study with long-term follow-up. *Diabetes Care* 1992, 15 : 8-13.
152. Tanelian DL, Brose WG. Neuropathic pain can be relieved by drugs that are use-dependent sodium channel blockers: lidocaine, carbamazepine, and mexiletine. *Anesthesiol* 1991, 74 : 949-51.
153. Tanelian DL, Mc Iver MB. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C-fiber discharges produced by acute injury. *Anesthesiol* 1991, 74 : 934-936.
154. Tasmoush T, Kalso E. 21st Annual Meeting of the Scandinavian Association of the study of Pain, 1998.
155. Taylor CP, Gee NS, Su TZ, Kocsis JD, Welty DE, Brown JP, Dooley DJ, Boden P, Singh L. A summary of mechanistic hypotheses of gabapentin pharmacology. *Epilepsy Res* 1998, 29 : 233-49.
156. Terrence CF, Fromm GH. Baclofen as an analgesic in chronic peripheral nerve disease. *Eur Neurol* 1985, 24 : 380-385.
157. The Capsaicin study group. Effect of treatment with capsaicin on daily activities of patients with painful diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1991, 15 : 159-165.

158. The Capsaicin study group. Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Int Med* 1991, 151 : 2225-2229
159. Timberlake C, Chong S, Fung M, Smith T, Hanna M. Topiramate, a novel antiepileptic drug, in neuropathic pain. Abstract 210, 9th World Congress on Pain 1999, p.65.
160. Turkinton RW. Depression masquerading as diabetic neuropathy. *JAMA* 1980, 243 : 1147-1150.
161. Tyring S, Barbarash RA, Bahlik JE, Cunningham A, Marley J, Heng M, Jones T, Rea T, Boon R, Salzman R. Famciclovir for the treatment of acute herpes zoster: effects on acute disease and postherpetic neuralgia. A randomised, double blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1995, 123 : 89-96.
162. Verdugo RJ, Campero M, Ochoa JL. Phentolamine sympathetic block in painful polyneuropathies. II. Further questioning of the concept of « sympathetically maintained pain ». *Neurology* 1994, 44 : 1010-1014.
163. Vestegaard K, Andersen G, Jensen TS. Treatment of central post-stroke pain with a selective serotonin reuptake inhibitor. *Eur J Neurol* 1996, 3 (suppl 5) : 169.
164. Vrethem M, Boivie J, Arqvist H, Holmgren H, Lindstrom T, Thorell LH. A comparison of amitriptyline and maprotiline in the treatment of painful polyneuropathy in diabetics and non-diabetics. *Clin J Pain* 1997, 13 : 313-323.
165. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science* 1967, 155 : 108-109.
166. Wallace MS, Dyck JB, Rosi SR, Yaksh TL. Computer-controlled lidocaine infusion for the evaluation of neuropathic pain after peripheral nerve injury. *Pain* 1996, 66 : 69-77.
167. Watson CPN. Antidepressant drugs as adjuvant analgesics. *J Pain Symptom Manag* 1994, 9 : 392-405.
168. Watson CPN. The treatment of postherpetic neuralgia. *Neurology* 1995, 45 (suppl 8) : S58-S60.
169. Watson CPN, Babul N. Efficacy of oxycodone in neuropathic pain: a randomized trial in postherpetic neuralgia. *Neurology* 1998, 50 : 1837-1841.
170. Watson CPN, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomised, double blind, cross over study. *Pain* 1992, 48 : 29-36.
171. Watson CPN, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in post-herpetic neuralgia. *Neurology* 1982, 32 : 671-673.
172. Watson CPN, Tyler KL, Biczjers DR, Millikin LE, Smith S, Coleman E. A randomized vehicle controlled trial of topical capsaicin in the treatment of postherpetic neuralgia. *Clin. Therap* 1993, 15 : 510-526.
173. Watson CPN, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology*, 1998, 51 : 1166-1171.

174. Wilton TD. Tegretol in the treatment of diabetic neuropathy. *South Afr Med J* 1974, 48 : 869-872.
175. Woolf CJ. Transcutaneous and implanted nerve stimulation. In : R Melzack, PD Wall (eds), *Textbook of Pain*, Edinburgh, Churchill Livingstone 1984, pp.679-690.
176. Woolf CJ, Decosterd I. Implications of recent advances in the understanding of pain pathophysiology for the assessment of pain in patients. *Pain* 1999, Suppl. 6 : S141-S147.
177. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms and management. *Lancet*, 1999, 35 : 1959-1964.
178. Woolf CJ, Wiesenfeld-Hallin Z. The systemic administration of local anesthetics produces a selective depression of C-afferent fiber evoked activity in the spinal cord. *Pain* 1985, 23 : 361-374.
179. Wright JM, Oki JC, Graves L. Mexiletine in the symptomatic treatment of diabetic peripheral neuropathy. *Ann Pharmacother* 1997, 31 : 29-34.
180. Zeigler D, Lynch SA, Muir J, Benjamin J, Max MB. Transdermal clonidine versus placebo in painful diabetic neuropathy. *Pain* 1992, 48 : 403-408.

7. LA NEUROCHIRURGIE DANS LE TRAITEMENT DES DOULEURS NEUROPATHIQUES

Serge Blond, Nadia Buisset, Nicolas Reyns et Gustavo Touzet

De manière générale, le traitement de la douleur est avant tout un défi lancé à la pharmacologie. Une telle affirmation signifierait donc que la neurochirurgie ne dispose que d'une place très restreinte dans la prise en charge de la douleur persistante. Il est certain que, durant ces dernières années, une meilleure utilisation des antalgiques (non opioïdes, opioïdes faibles et forts) associés à des coanalgésiques, a entraîné une réduction significative des indications neurochirurgicales, notamment dans le domaine des douleurs par excès de stimulation nociceptive et plus particulièrement des douleurs liées à une évolutivité cancéreuse. En revanche, à l'heure actuelle, la gestion thérapeutique des douleurs neuropathiques ne s'avère pas aussi satisfaisante. Si celles-ci sont nettement mieux reconnues, tant sur le plan séméiologique que physiopathogénique, il convient de reconnaître que leur prise en charge thérapeutique demeure décevante, malgré la définition de spécificités médicamenteuses, faisant notamment appel aux antidépresseurs tricycliques, aux anticonvulsivants, aux bloqueurs des canaux sodiques de type anti-arythmique, ou encore plus récemment aux antagonistes des récepteurs N-Méthyl-D-Aspartate (NMDA). En effet, ces différentes possibilités médicamenteuses ne permettent en général qu'un contrôle partiel de ces douleurs, et sont parfois responsables d'effets indésirables, témoignant de leur manque de spécificité et ne permettant donc pas leur prescription au long cours dans les douleurs persistantes. Ce constat un peu sévère pourrait être nuancé ces prochaines années avec le développement de nouvelles molécules, directement lié à l'évolution des connaissances concernant notamment la nature des perturbations cellulaires et moléculaires consécutives aux lésions nerveuses périphériques ou centrales. L'on peut dès lors s'interroger sur la place qu'occupera la neuro-

chirurgie fonctionnelle dans le traitement des douleurs neuropathiques. En effet, après s'être assuré de leur intensité et de leur caractère réellement handicapant dans la vie quotidienne, on peut éventuellement proposer une solution neurochirurgicale, qui tienne notamment compte de leur topographie et de leur tonalité. La prise en compte des mécanismes intervenant dans la genèse des douleurs neuropathiques a été à l'origine d'une profonde modification des techniques neurochirurgicales actuelles à visée antalgique, mais la sélection des indications demeure difficile et impose toujours une analyse interactive des différentes données, cliniques, étiologiques, anatomiques et physiopathologiques. En outre, une collaboration étroite entre neurochirurgiens et chercheurs permet de mieux discerner les modalités du dysfonctionnement neurologique à l'origine de ces algies persistantes. C'est ainsi qu'au cours de certaines interventions neurochirurgicales, des explorations électrophysiologiques ont pu être réalisées, tant au niveau de la corne dorsale de la moelle qu'au sein du thalamus sensitif, permettant ainsi de mieux comprendre les conséquences fonctionnelles spinales et/ou supraspinales d'une lésion nerveuse et de les corrélérer ensuite à d'autres perturbations, notamment cellulaires, moléculaires et biochimiques, de mieux en mieux appréhendées.

À la suite d'un renouvellement important de nos connaissances concernant la transmission et la modulation des messages nociceptifs, le neurochirurgien a progressivement abandonné le bistouri au profit de l'aiguille, de l'électrode de stimulation ou de coagulation, ou du cathéter relié à un site d'accès ou à une pompe libérant la substance active directement au contact de ses récepteurs. Ainsi, parallèlement à la « chirurgie d'interruption- » évoluant vers une plus grande sélectivité lésionnelle, se sont développées une « chirurgie neuromodulatrice » visant à modifier le fonctionnement de certaines structures du système nerveux central, et une « neurochirurgie chimique », véritable pharmacothérapie locale intrathécale ou intracérébroventriculaire. De destructrice, cette chirurgie fonctionnelle est devenue conservatrice. Cette évolution est la conséquence directe du transfert des connaissances fondamentales vers l'application clinique (14, 50).

Le bon choix thérapeutique suppose au préalable une distinction essentielle et parfois difficile entre douleurs par excès de stimulations nociceptives liées à un stimulus nocif persistant, et douleurs neuropathiques par désafférentation sensitive liées à un mauvais fonctionnement du système nerveux central et/ou périphérique. Il faut cependant préciser que

d'une part, ces deux types de douleurs peuvent être parfois associées et qu'il conviendra alors de distinguer l'élément physiopathogénique prépondérant, et que, d'autre part, dans le vaste cadre des douleurs neuropathiques, un démemberement séméiologique s'avère indispensable afin de mieux discerner la nature et la topographie exactes des perturbations fonctionnelles et ainsi de mieux définir la stratégie thérapeutique, qu'elle soit d'ailleurs médicale ou chirurgicale.

1 / LA CHIRURGIE FONCTIONNELLE, LES MÉTHODES DE NEUROSTIMULATION

Leur but est classiquement de renforcer les mécanismes intrinsèques de contrôle inhibiteur du message nociceptif, sans créer la moindre lésion ou agression du système nerveux. Directement fondées sur le concept du contrôle des voies extralaminaires par les voies lamineuses (voir chapitre 3), que ce soit au niveau de la corne dorsale de la moelle (« théorie du Portillon » de Wall et Melzack), ou au niveau thalamique (théorie de Head et Holmes), elles ont pour objectif d'accentuer le potentiel des interneurons inhibiteurs et ainsi de fermer la porte aux messages douloureux, conséquence d'un déséquilibre entre activités excitatrices et inhibitrices. Ces techniques de stimulation ne doivent être proposées qu'en cas de douleurs neuropathiques, par désafférentation sensitive partielle d'origine périphérique ou centrale. Cette désafférentation, évoquée sur la base des données séméiologiques, anamnestiques et anatomiques, peut éventuellement être confirmée par des explorations neurophysiologiques comportant soit une étude des seuils de perception sensitive, soit une analyse des potentiels évoqués somesthésiques permettant d'apprécier le degré de dégénérescence lamineuse, soit une étude des potentiels évoqués nociceptifs par stimulation laser. Dans certains cas, la sévérité de la dégénérescence lamineuse aura une valeur prédictive quant à l'efficacité de telle ou telle technique de stimulation, notamment en fonction de son site d'action. Celui-ci, de la périphérie vers le centre, peut être : la peau, les nerfs sensitifs périphériques, les cordons postérieurs de la moelle, les noyaux sensitifs spécifiques du thalamus, et plus récemment la stimulation du gyrus central.

Le choix de la méthode thérapeutique doit être raisonnable, méthodique et progressif. Dans ce contexte, la **neurostimulation transcutanée** à haute fréquence, et à basse intensité peut parfaitement se concevoir en

première intention dans la mesure où la désafférentation sensitive est modérée, de topographie mono ou biradiculaire, là où les anticonvulsivants et les antidépresseurs tricycliques s'avèrent insuffisants ou générateurs d'effets néfastes (6, 19,49). La qualité des résultats est liée à plusieurs facteurs : une sélection précise des indications par une analyse diagnostique minutieuse, confortée éventuellement par des données anatomiques et neurophysiologiques, une sélection des patients « répondeurs » à partir d'une approche multifactorielle globale comportant notamment une évaluation précise du vécu douloureux, une éducation régulière du patient (but et limites de la méthode, initiation à la manipulation de l'appareil), un choix approprié du site d'emplacement des électrodes de stimulation, une sélection correcte des paramètres de stimulation, et enfin un suivi régulier assuré en consultation afin de dépister toute erreur d'utilisation, de réévaluer la méthode ainsi que la qualité de l'effet thérapeutique, et de vérifier l'absence de toute complication (allergies, eczéma de contact). Sous couvert de ces quelques précautions, plusieurs facteurs déterminent très certainement l'efficacité de la neurostimulation : la topographie des douleurs, le degré de « perméabilité » lemniscale, l'importance quantitative et qualitative des perturbations de la sensibilité, l'intensité de la douleur, et enfin le degré d'adhésion du patient. Ainsi, ce traitement peut-il être, sous certaines conditions, considéré comme suffisant et il ne s'avère donc pas nécessaire de recourir à des techniques neurochirurgicales. Par ailleurs, la neurostimulation transcutanée à visée analgésique a démontré son intérêt mais doit être poursuivie de façon très régulière pour obtenir un contrôle satisfaisant des douleurs : c'est alors que l'on peut s'interroger sur l'intérêt de recourir à un geste neurochirurgical de stimulation.

1.1 La stimulation cordonale postérieure

À la suite de la publication initiale de Shealy et al. (43), cette méthode thérapeutique a connu un développement considérable, voire même un peu désordonné. Les résultats ont longtemps été décevants, soit du fait d'insuffisances techniques, soit en raison d'une mauvaise sélection des indications directement liée à une méconnaissance des données physiopathogéniques (42). Parmi les gestes neurochirurgicaux actuels à visée antalgique, ce traitement peut désormais être considéré comme une technique de routine qui, toutefois, ne peut être retenue qu'au terme

d'une analyse minutieuse du contexte clinique, confrontée aux données anatomiques et électrophysiologiques.

1.1.1 Données fondamentales

Les bases fondamentales de ce traitement demeurent incertaines et, en particulier, l'on ne peut que s'interroger à propos de la dénomination exacte de cette intervention. Initialement, elle fut décrite sous le terme de « stimulation cordonale postérieure » puisque l'application des électrodes à la face postérieure du cordon médullaire devait électivement provoquer une stimulation des fibres sensibles de gros calibre, regroupées au sein des cordons postérieurs et donc entraîner une inhibition des fibres C selon les données classiques de la théorie du « Gate Control ». Cette explication s'avère probablement un peu trop discriminative et, en fonction de la topographie exacte et de la configuration spatiale des électrodes actuellement disponibles, on peut se demander si d'autres structures intraspinales ne sont pas directement impliquées dans la genèse de l'effet antalgique : racines postérieures, jonction radicello-médullaire, voire même corne dorsale de la moelle, considérée comme un filtre, un véritable relais, une authentique plaque tournante de la transmission du message nociceptif vers les centres supérieurs. C'est pour cette raison qu'à l'heure actuelle il semble préférable de décrire cette méthode thérapeutique sous le terme de « stimulation médullaire chronique ».

Plusieurs théories neurophysiologiques ont été avancées afin d'expliquer l'effet antalgique induit par la stimulation médullaire. Lindblom et al. (26) ont évoqué l'hypothèse d'une inhibition directe des neurones convergents de la corne dorsale de la moelle, tandis que, plus tard, Dubuisson (9) a proposé que l'effet antalgique était en fait lié à une activation des interneurons inhibiteurs de la substance gélatineuse de Rolando. Plus récemment, on a avancé l'hypothèse d'une activation d'un mécanisme de contrôle, non pas segmentaire, mais plutôt supraspinal par l'intermédiaire d'une activation d'un système inhibiteur descendant, présent dans le funiculus dorso latéral, et prenant naissance à partir du noyau prétectal antérieur.

Quoi qu'il en soit, un effet antalgique au niveau médullaire ne peut se concevoir sans un support biochimique et là aussi plusieurs hypothèses, parfois convergentes, ont été proposées. Duggan et Foong (10) ont sug-

géré que l'effet antalgique de la stimulation médullaire pouvait être liée à une libération de GABA (acide gamma-amino-butérique), tandis qu'ultérieurement plusieurs travaux (7) ont suggéré l'implication potentielle d'un médiateur sérotoninergique. En particulier, Linderoth (28) a d'abord montré que la stimulation médullaire induit une libération significative de sérotonine et de substance P, mais ses travaux les plus récents (29) sont également en faveur d'une libération de GABA, puissante substance inhibitrice au niveau de la corne dorsale de la moelle, susceptible d'atténuer l'allodynie mécanique dynamique observée chez le rat neuropathique. Si les mécanismes d'action de la stimulation médullaire demeurent encore imprécis, son effet antalgique a été clairement démontré. Elle entraîne une réduction de l'amplitude du réflexe nociceptif dans des modèles expérimentaux de douleurs neuropathiques, caractérisées notamment par une allodynie et une hyperalgésie. Chez l'homme, dans un contexte de douleurs neurogènes, Garcia Larrea et al. (12) et Lazorthes et al. (21) ont montré que la stimulation médullaire provoquait une dépression de la composante nociceptive du réflexe spinal de flexion (le réflexe RIII) sollicitée par stimulation électrique du nerf sural, à tel point que ces modifications objectives pouvaient être considérées comme un critère quantitatif de l'efficacité de la stimulation médullaire.

1.1.2 Les aspects techniques

L'efficacité d'un tel traitement suppose le respect de certaines contraintes techniques. En premier lieu, il convient d'insister sur la nécessité d'effectuer un test de stimulation épidurale, confirmant habituellement la présélection clinique si celle-ci a été minutieuse. Il s'agit de l'implantation percutanée, guidée à l'aide d'un amplificateur de brillance, d'une électrode soit monopolaire, soit quadripolaire, dans l'espace épidural postérieur, de telle sorte que les paresthésies induites par la stimulation recouvrent la topographie de la zone douloureuse. Si au terme de cette période de test le patient signale une atténuation significative de la douleur, l'on procède ensuite à l'implantation définitive, soit par méthode percutanée (électrode monopolaire Pisces® ou quadripolaire), soit par technique ouverte à la faveur d'une laminotomie « à minima », soit cervicale, soit dorsale basse (D10 D12), permettant l'implantation d'une électrode quadripolaire « Resume » ou « Symmix® » de Medtronic, voire même octopolaire. L'objectif essentiel est d'induire des paresthé-

sies dans le territoire des douleurs, en sachant que leur répartition bilatérale s'avère souvent difficile, d'autant qu'existe un piège naturel puisque la ligne médiane anatomique d'un canal vertébral ne se superpose pas à la ligne médiane neurophysiologique d'un sillon médullaire postérieur. Ce problème technique est actuellement résolu grâce à l'utilisation d'électrodes dédoublant d'une manière asymétrique les contacts (symmix® de Medtronic) ou encore en ayant recours à deux électrodes quadripolaires sur deux canaux parallèles. Les électrodes sont ensuite reliées à un pacemaker neurologique, soit à radiofréquence, soit totalement implantable et programmé par télémetrie.

1.2 La stimulation des noyaux sensitifs spécifiques du thalamus

Cette méthode thérapeutique, mise au point par Mazars (33) puis largement reprise, notamment par Siegfried (45) et Young (55), garde quelques indications dans un contexte de douleurs neuropathiques sévères, non contrôlées par les différents moyens médicamenteux, là où la dégénérescence lemniscale est extensive jusqu'aux noyaux de Goll et Burdach, ne permettant donc pas le recours à une stimulation médullaire.

1.2.1 Données fondamentales

Une fois encore, le mécanisme d'action de cette possibilité thérapeutique n'est pas complètement élucidé. Dès 1983, Gerhart et al. (13) ont démontré que la stimulation du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus chez le singe provoquait une inhibition des réponses des neurones spino-thalamiques évoquées par une stimulation cutanée douloureuse. Plus tard, Benabid et al. (3) ont signalé que la stimulation de ce même noyau chez le rat pouvait provoquer une inhibition non naloxone réversible de l'activité neuronale enregistrée au sein du Centre Médian - Parafasciculaire du thalamus, considéré comme une structure de projection spécifique et non exclusive des influx nociceptifs. En outre, de nombreux travaux électrophysiologiques per opératoires ont mis en évidence d'importantes modifications des signaux électriques au sein du thalamus sensitif chez des patients souffrant de douleurs chroniques.

Ainsi, Hirayama et al. (15) ont décelé une activité électrique anormale (« firing ») au sein du noyau ventro-postéro-latéral, tandis que Lenz et Tasker (24) ont confirmé l'existence d'une activité électrique anormale spontanée et évoquée au niveau des neurones désafférentés de cette même structure thalamique. Enfin, Rinaldi et al. (41), dans les suites des travaux de Albe-Fessard, ont révélé une activité électrique anormale au sein du centre médian et du noyau parafasciculaire, apparemment libérée du contrôle habituellement exercé par le thalamus latéral chez des patients souffrant le plus souvent de douleurs chroniques de type neuropathique.

1.2.2 Les aspects techniques

En-dehors de la nécessité d'une sélection minutieuse des indications, la qualité des résultats est essentiellement liée à une méthodologie particulièrement rigoureuse. Après pose d'un référentiel stéréotaxique, le repérage de la cible est habituellement fourni à partir des données d'une ventriculographie, permettant ainsi une bonne définition de la ligne bicommissurale, commissure antérieure - commissure postérieure. Habituellement, cette cible se situe 3 mm en avant de CP, 3 mm en-dessous de la ligne CA-CP, 8 à 15 mm en-dehors de la ligne médiane anatomique selon que l'on souhaite sélectionner le noyau ventro-postéro-médian ou le noyau ventro-postéro-latéral. Ce repérage anatomique peut être affiné par une analyse électrophysiologique per opératoire comportant d'une part des potentiels évoqués somesthésiques, d'autre part des micro-enregistrements à la recherche de neurones kinesthésiques et d'une hyperactivité neuronale de désafférentation, et enfin des microstimulations dans le but d'induire des paresthésies électriques correspondant exactement au territoire des douleurs habituelles. Au terme de ce repérage anatomique et électrophysiologique, une électrode mono ou quadripolaire de Stimulation Cérébrale Profonde est implantée selon une approche le plus souvent en double obliquité, frontale antérieure, de telle sorte que le plot le plus distal se superpose exactement à la cible préalablement définie. L'électrode est ensuite fixée à la boîte crânienne et tunnelisée sous le cuir chevelu jusqu'à une contre-incision rétro-auriculaire permettant à ce niveau la connexion d'un prolongateur externe et donc la réalisation de tests en milieu hospitalier. Si au terme de cette période de test les paresthésies électriques induites par la stimulation se situent bien dans le territoire de la douleur, et si les premières données

recueillies sont en faveur d'un effet antalgique significatif, sans effet secondaire indésirable, l'on procède ensuite à l'implantation d'un pace-maker neurologique en région sous-claviculaire, les paramètres de stimulation étant définis par télémétrie de telle sorte que le patient ressent des paresthésies régulières, mais non douloureuses, dans le territoire habituel des douleurs. Le recours à une telle méthode thérapeutique suppose un suivi clinique et technique très régulier, ne serait-ce que pour permettre une évaluation correcte des résultats et une nouvelle programmation des paramètres en fonction de la situation clinique et du degré d'utilisation de la pile.

1.3 La stimulation chronique du cortex moteur

Dès 1991, cette méthode thérapeutique a été préconisée par Tsubokawa (51,52,53,54) pour le traitement des douleurs neuropathiques d'origine centrale, notamment là où la lésion responsable, qu'elle soit d'origine ischémique ou hémorragique, intéresse les noyaux sensitifs spécifiques du thalamus. Mais aujourd'hui, à la suite notamment des travaux de Meyerson et al. (36), Peyron et al. (40) et de N'Guyen et al. (37), les indications de cette intervention se sont élargies à d'autres types d'algies neuropathiques, notamment celles consécutives à une lésion plexique ou médullaire post-traumatique, sans omettre le délicat problème des douleurs intégrées dans un contexte de neuropathie trigéminal (désafférentation post-tumorale, post-chirurgicale, post-zonateuse, ou en rapport avec une pathologie démyélinisante).

1.3.1 Données fondamentales

Le mécanisme exact de l'effet antalgique provoqué par la stimulation du cortex précentral demeure incertain, malgré quelques données expérimentales anciennes suggérant l'existence de nombreuses interactions au sein du complexe sensori-moteur. Ainsi, dès 1974, Coulter et al. (8) ont montré qu'une stimulation électrique du gyrus pré ou post-central affecte l'activité des neurones du faisceau spino-thalamique, tandis que, plus tard, Shin et Chapin (44) ont montré que la stimulation du cortex prémoteur du rat entraîne une inhibition de l'activation des neurones thalamiques, elle-même évoquée par une stimulation périphérique de la

voie lemniscale. Enfin, plus récemment, des travaux semblent indiquer que la stimulation du cortex prémoteur peut inhiber l'hyperactivité thalamique provoquée soit par une section expérimentale du faisceau spinothalamique chez le chat, soit par une section radiculaire cervicale chez le rat.

À l'heure actuelle, les bases physiologiques de ce traitement développé de manière un peu empirique demeurent incertaines mais constituent un vaste champ de recherches, fondées notamment sur l'analyse des conséquences de ce type de stimulation au moyen de la tomographie par émission de positons. Nous savons qu'il existe au sein du complexe sensori-moteur d'importantes interactions intervenant d'une part dans les processus d'analyse spatiale d'un stimulus périphérique, mais également dans les mécanismes d'organisation et de programmation séquentielle du mouvement. Ainsi, une stimulation périphérique non douloureuse entraîne une activation d'un groupe de neurones situés au sein d'une zone limitée du cortex sensitif, tout en entraînant une inhibition d'autres neurones regroupés au sein d'une aire corticale située à proximité immédiate de la précédente. C'est ce champ récepteur inhibiteur qui interviendrait préférentiellement dans l'analyse sensori-discriminative d'un stimulus périphérique, mais qui pourrait également atténuer l'activation de neurones nociceptifs. Certaines douleurs neuropathiques pourraient en fait être la conséquence du développement de connexions aberrantes entre système sensitif nociceptif et non nociceptif (voir chapitre 3), susceptibles d'entraîner une disparition de cette aire corticale inhibitrice. Dans ce contexte, la stimulation du cortex moteur pourrait, par activation orthodromique ou antidromique, réactiver cette aire inhibant les neurones nociceptifs hyperactifs au niveau cortical.

Parallèlement, les études en tomographie par émission de positons (11) ont montré qu'au décours d'une stimulation du cortex moteur il existe une augmentation du débit sanguin cérébral, notamment au niveau du thalamus ipsi-latéral, du gyrus cingulaire antérieur, de l'insula, et de la partie supérieure du tronc cérébral incluant certaines structures classiquement impliquées dans la nociception (notamment la substance grise péri-aqueducale et la formation réticulaire). Toutes ces constatations sont actuellement en cours d'analyse, mais, l'augmentation du débit sanguin cérébral observé au niveau du thalamus pourrait être la conséquence d'une réactivation d'éléments inhibiteurs, susceptibles de contrôler l'hyperactivité thalamique intralaminare, constatée dans un contexte de douleurs neuropathiques sévères.

1.3.2 Les aspects techniques

La qualité des résultats obtenus semble liée à un excellent repérage anatomique et électrophysiologique du cortex moteur, en sachant que l'objectif est de positionner l'électrode sur la dure-mère, à l'aplomb de la zone correspondant sur un plan somatotopique à la région du corps où siègent les douleurs habituelles. À cet égard, les travaux initiaux de Penfiled et Rasmussen gardent tout leur intérêt, même si des publications plus récentes ont légèrement modifié l'organisation du classique homunculus motor. Pratiquement, cela signifie une bonne définition de la position et de l'orientation du sillon central à partir des données fournies par l'IRM, replacées ensuite dans l'espace réel grâce au procédé actuel de neuronavigation. Après réalisation d'un trou de trépan ou d'un petit volet, le repérage de la scissure de Rolando est complété par l'étude per opératoire des potentiels évoqués somesthésiques à la recherche d'une inversion du potentiel N20 - P20, recueilli sur l'électrode corticale environ 20 mm après stimulation du nerf médian au poignet. Après s'être assuré d'une bonne concordance entre les données cliniques, anatomiques, et électrophysiologiques, une électrode définitive à 4 contacts (Resume) est implantée, suturée à la face externe de la dure-mère, puis tunnelisée sous le cuir chevelu jusqu'à une contre-incision permettant l'adaptation d'un prolongateur externe. Après une période de tests, cette électrode est ensuite connectée à un pacemaker neurologique, placé en sous-cutané dans la région sous-claviculaire.

2 / LA CHIRURGIE LÉSIONNELLE

Compte-tenu de la physiopathogénie des douleurs neuropathiques, les méthodes ablatives ne se conçoivent pas dans un tel contexte, déjà caractérisé par une lésion du système nerveux périphérique ou central, à l'origine de modifications du fonctionnement neuronal, habituellement décrit sous le terme de « sensibilisation centrale ». Celle-ci est en fait la conséquence d'une série de réactions en cascade et, dans ces conditions, toute nouvelle lésion du système nerveux, effectuée dans un but « thérapeutique » ne paraît pas logique car elle ne ferait qu'aggraver un fonctionnement neuronal déjà très perturbé. Cependant, dans un contexte de désafférentation sensitive sévère, il convient de mentionner l'intérêt

potentiel de deux techniques : la DREZotomie Micro-chirurgicale et la thalamotomie « médiale ».

2.1 La DREZotomie Micro-chirurgicale

Il s'agit d'une lésion effectuée au niveau de la zone d'entrée des racines dorsales dans la moelle (Dorsal Root Entry Zone), comprenant la portion ventrale des racines dorsales, le tractus de Lissauer, et les couches les plus postérieures de la corne dorsale, là où les fibres sensibles afférentes primaires font relais sur les cellules d'origine de la voie spino-thalamique (47).

2.1.1 Données fondamentales

Cette proposition thérapeutique découle des connaissances concernant les mécanismes de contrôle et de modulation du message nociceptif, notamment au niveau de la corne postérieure de la moelle, ainsi devenue une cible préférentielle pour la chirurgie de la douleur. Les travaux successifs d'Albe-Fessard (1), Loeser (31,32) et Jeanmonod (17), ont montré que, dans un contexte de désafférentation sensitive sévère, les neurones à convergence de la corne postérieure de la moelle étaient le siège d'une hyperactivité (« pseudo-burst ») susceptible d'expliquer les paroxysmes douloureux ressentis par certains patients, notamment après avulsion du plexus brachial. Dans ce contexte, il a paru logique d'envisager une lésion au niveau des couches les plus dorsales de la corne postérieure afin d'inhiber cette hyperactivité neuronale, intervenant dans la genèse des douleurs neuropathiques.

2.1.2 Les aspects techniques

L'intervention effectuée sous anesthésie générale consiste, après réalisation d'une laminectomie et d'une ouverture du fourreau dural, en une individualisation minutieuse du versant antéro-latéral des radicelles postérieures, correspondant au territoire habituel des douleurs, le plus souvent étendues sur plusieurs métamères, en sachant que, d'une part, notamment lors d'avulsion radiculaire, l'individualisation de la zone putative d'entrée des racines dorsales dans la moelle peut être particulière-

ment délicate et que, par ailleurs, la lésion chirurgicale, pour être réellement efficace, doit être étendue au niveau immédiatement adjacent. À cet égard, dans un contexte de remaniements post-traumatiques, le repérage des radicelles supérieures et inférieures peut faciliter la définition de la cible et de la lésion chirurgicale à travers le sillon dorso-latéral en s'aidant des techniques microchirurgicales. Dans les cas les plus difficiles, certaines équipes préconisent le recours aux potentiels évoqués somesthésiques avec enregistrement per opératoire des potentiels de corne dorsale, à l'aide d'électrodes de surface placées au niveau de la cible chirurgicale, permettant ainsi l'identification des niveaux C6C7 par stimulation du nerf médian, C8D1 par stimulation du nerf cubital ou encore L5S1 par stimulation du nerf sciatique poplité interne.

Le geste chirurgical consiste en une incision longitudinale réalisée au niveau du sillon dorso-latéral, antéro-latéralement à l'entrée des radicelles dans le sillon, complétée par des micro-coagulations à la pince à coaguler bipolaire, réalisées de façon continue à l'intérieur du sillon jusqu'à l'apex de la corne dorsale. Cette lésion pénètre de 2 à 3 mm à l'intérieur de la moelle, selon un angle de 40° par rapport au plan des cordons postérieurs de la moelle. L'importance de la lésion doit notamment tenir compte de l'existence ou non d'une perte fonctionnelle dans le territoire désafférenté (48).

2.2 La thalamotomie médiale

Le rôle du thalamus, dans la genèse et la transmission du message nociceptif, est connu de longue date, et a encore été confirmé récemment par différentes études effectuées à l'aide de la tomographie par émission de positons. À la suite de la première thalamotomie effectuée au niveau du noyau dorso-médian par Spiegel et Wycis (56) en 1947, de nombreux auteurs se sont intéressés au thalamus dans le but de contrôler certaines douleurs irréductibles. Plusieurs cibles ont été successivement préconisées afin d'agir, soit sur la composante sensori-discriminative, soit sur la composante émotionnelle de la douleur : noyaux ventro-postérieurs, noyau parvi-cellulaire ventro-caudal, thalamus médian incluant centre médian, noyau para-fasciculaire, noyaux intralaminaires, pulvinar et même noyaux antérieurs.

D'emblée, il convient d'affirmer très clairement que, dans les douleurs neuropathiques, le recours à un geste « lésionnel », au sein de la structure

thalamique, suscite de nombreuses réserves compte-tenu des incertitudes physiopathogéniques et du caractère irréversible du geste thérapeutique. Celui-ci peut en effet être à l'origine d'effets secondaires indésirables susceptibles d'affecter non seulement la sensibilité mais également la programmation du mouvement, sans omettre le risque de perturbations cognitives et comportementales particulièrement sévères. Néanmoins, Jeanmonod (16) n'exclut pas l'intérêt d'une thalamotomie médiale stéréotaxique dans certaines douleurs neuropathiques extrêmement sévères, en se basant notamment sur les données des enregistrements électrophysiologiques per opératoires ayant révélé l'existence d'une activité électrique franchement anormale au sein du centre médian et du noyau parafasciculaire, apparemment libérée du contrôle exercé par le thalamus latéral chez des patients souffrant de douleurs neuropathiques. L'intervention a donc pour objectif l'interruption du faisceau réticulo-thalamique au niveau de sa terminaison dans le thalamus. Rappelons à cet égard que la voie afférente spinothalamique nociceptive bifurque avant son arrivée au sein du thalamus, la portion la mieux organisée sur le plan somatotopique se dirigeant vers le noyau ventral postérieur, tandis que la portion non spécifique constitue une voie polysynaptique au niveau de la formation réticulaire mésencéphalique, se terminant dans les noyaux médians du thalamus.

3 / LES PHARMACOTHÉRAPIES LOCALES INTRATHÉCALES

Au niveau médullaire, les conséquences biochimiques d'une désafférentation sensitive sont de mieux en mieux appréhendées. Schématiquement, elles se caractérisent par un déséquilibre entre substances actives et inhibitrices, l'ensemble aboutissant à une sensibilisation fonctionnelle, notamment au niveau des neurones convergents, à l'origine du faisceau spino-réticulo-thalamique. La possibilité d'agir directement au niveau de ce filtre médullaire est connue depuis plusieurs années, et, à cet égard, on peut rappeler l'intérêt indiscutable de la morphinothérapie intrathécale lombaire dans le traitement de certaines douleurs sévères par excès de nociception, ainsi que de l'administration du baclofène dans l'espace périmédullaire après implantation d'un cathéter et d'une pompe multiprogrammable, permettant ainsi la diffusion de ce produit

actif à proximité immédiate de ses récepteurs, notamment en cas de spasticité diffuse, sévère, et douloureuse d'origine médullaire.

Ces deux méthodes thérapeutiques, couramment utilisées en pratique clinique, démontrent l'intérêt d'agir directement au niveau de la corne dorsale de la moelle dans le but de modifier un fonctionnement neuronal et ainsi d'atténuer une perturbation fonctionnelle. Dans les douleurs neuropathiques, la tentation est grande d'intervenir également à ce niveau, selon une méthodologie identique. Ceci suppose au préalable une parfaite reconnaissance de la substance chimique susceptible d'intervenir efficacement et sélectivement à ce niveau dans un contexte extrêmement complexe de sensibilisation fonctionnelle à l'origine de très nombreuses perturbations cellulaires et/ou moléculaires. À cet égard, la place de l'acide gamma-amino-butérique est parfaitement reconnue en tant qu'acide aminé inhibiteur, mais, jusqu'à présent, les cliniciens ont été globalement déçus par les résultats observés après injection de baclofène dans le cadre des douleurs neuropathiques sévères. D'autres essais thérapeutiques doivent être poursuivis avec cette substance, sans omettre l'intérêt potentiel d'autres substances administrées par voie intrathécale ou péridurale (clonidine ou encore antagonistes des récepteurs NMDA).

4 / LES INDICATIONS

D'une manière générale, un geste chirurgical à visée antalgique peut se concevoir en cas d'algies neuropathiques sévères, non contrôlées par les antidépresseurs tricycliques et les anticonvulsivants, après vérification de l'intensité et de la réalité des douleurs. Ceci ne peut s'envisager sans une approche globale dans le cadre d'une consultation spécialisée pluridisciplinaire.

Le type d'intervention est fonction d'une part des caractéristiques sémiologiques de la douleur neuropathique, d'autre part de sa topographie, mais, à ce stade de la prise en charge thérapeutique, il est absolument nécessaire de confronter les données cliniques, anatomiques, et électrophysiologiques. En particulier, l'analyse des potentiels évoqués somesthésiques est essentielle car elle permet non seulement d'authentifier la désafférentation sensitive, mais également de définir un pronostic et de prédire l'efficacité potentielle de telle ou telle technique neurochirurgicale. En outre, il convient d'insister sur l'absolue nécessité d'une

meilleure identification des douleurs neuropathiques parmi lesquelles il convient de distinguer celles par atteinte des grosses fibres sensitives et celles davantage liées à une atteinte préférentielle des petites fibres sensitives. À cet égard, il convient d'insister sur l'importance de l'analyse sémiologique permettant une meilleure évaluation des douleurs neuropathiques, ainsi que sur l'intérêt de l'étude des potentiels évoqués nociceptifs par stimulation thermique (voir chapitres 3 et 5). Ainsi, au cours des prochaines années, on pourra procéder à un véritable démembrement des douleurs neuropathiques, susceptible de déboucher sur des attitudes thérapeutiques mieux codifiées, qu'elles soient médicamenteuses ou neurochirurgicales.

4.1 *La stimulation médullaire* est essentiellement indiquée en cas de douleurs neuropathiques sévères, liées à une lésion nerveuse distale par rapport au ganglion spinal. Dans ce cas, la désafférentation sensitive ne dépasse pas le protoneurone avec, comme conséquence, une « perméabilité » lemniscale préservée au sein des cordons postérieurs de la moelle jusqu'au noyau de Goll et Burdach. Ainsi, la stimulation médullaire intervient-elle sur un système fonctionnellement intact, laissant espérer un effet antalgique significatif.

Le choix d'une telle méthode thérapeutique doit toujours être effectué par l'intermédiaire d'une Consultation d'Évaluation et de Traitement de la Douleur, assurant ainsi une évaluation réellement pluridisciplinaire d'un événement considéré comme plurifactoriel au terme d'une démarche médicale souvent longue, aboutissant à une véritable situation d'échec. Le caractère neuropathique de la douleur a été affirmé par l'analyse sémiologique et anamnestique, parfois confirmé par un bilan neurophysiologique. Tous ces patients doivent être soumis à une évaluation globale visant à s'assurer de la réalité et de l'intensité des douleurs, mais également à éliminer toute contre-indication d'ordre psychologique, qu'il s'agisse de perturbations sévères de la personnalité, d'une conduite toxicomaniaque, ou encore d'une recherche effreignée de bénéfices secondaires évoluant volontiers dans un contexte de litige d'ordre socio-professionnel.

L'analyse des données de la littérature (20, 22, 39, 46) démontre que, parmi les douleurs neuropathiques susceptibles d'être soulagées par cette méthode thérapeutique, les meilleurs résultats sont habituellement obtenus dans les douleurs secondaires aux amputations, aux lésions nerveuses périphériques, et surtout celles en rapport avec une fibrose

arachno-épidurale spinale. C'est certainement dans ce dernier cadre que la stimulation médullaire est actuellement le plus souvent utilisée et s'avère le plus efficace sous couvert d'une sélection rigoureuse des indications et d'une bonne discrimination des problèmes posés par le classique « failed back surgery syndrom », volontiers cité par les auteurs anglo-saxons (38). En effet, cet ensemble syndromique peut prêter à confusion dans la mesure où il associe, à des degrés divers, des lombalgies mécaniques d'origine éminemment variable (musculaire, ligamentaire, articulaire postérieure, discale...) et des douleurs persistantes en rapport avec une souffrance radiculaire chronique classiquement mises sur le compte d'une fibrose péri-durale post-opératoire. En d'autres termes, cette entité contestable associe des algies persistantes liées, pour une part, à un excès de stimulation nociceptive, pour une autre part à une désafférentation sensitive, de telle sorte qu'il paraît difficile d'admettre que la seule stimulation médullaire, quel que soit le procédé technique (notamment utilisation d'électrodes octopolaires), puisse s'avérer efficace sur les deux composantes d'un même syndrome, correspondant chacune à une physiopathogénie différente.

Parmi toutes ces indications, la sciatgie neuropathique (2, 4, 5, 46) est très certainement celle qui répond le mieux à la stimulation médullaire, sous couvert d'une sélection rigoureuse des indications basée sur 4 items essentiels : les données sémiologiques, les constatations anatomiques, les résultats du bilan électrophysiologique, et le contexte psychologique. Ainsi, sur une série personnelle de 308 patients souffrant de sciatgie neuropathique, avec un recul moyen d'observation de 93 mois, la qualité de l'analgésie induite par la stimulation médullaire a été considérée comme excellente dans 49 % des cas, bonne dans 28 % des cas, modérée dans 18,4 % des cas, et nulle dans 4,6 % des cas, les critères d'évaluation étant essentiellement représentés par l'Echelle Visuelle Analogique, le score fonctionnel et la prise d'antalgiques. Dans cette série, la stimulation médullaire permet souvent une réduction, voire l'arrêt des anticonvulsifs et des antidépresseurs tricycliques. En revanche, 250 patients signalent la persistance de lombalgies, justifiant encore le recours à des antalgiques usuels, associés à une prise en charge rééducative adaptée en fonction de l'intensité des douleurs mais aussi de l'ensemble des facteurs intervenant dans leur genèse. Enfin, il convient de noter que 121 patients ont pu reprendre une activité professionnelle au décours de la stimulation médullaire. Cependant, une analyse plus précise des résultats permet de constater qu'avec le temps il existe un « tassement » de la qualité de

l'effet antalgique. Ainsi, dans une série de 60 patients étudiée sur 5 ans, un effet antalgique excellent de 60,3 % a été rapporté, alors que dans une série de 308 patients suivis pendant plus de 7 ans, l'effet antalgique n'a été considéré comme excellent que dans la moitié des cas. Des résultats comparables ont été publiés notamment par Lazorthes et Siegfried, mais également par North et al. (38,39), qui ont rapporté à partir d'une série homogène de 50 patients, 53 % de succès à 2 ans et 47 % après un suivi de 5 ans.

Parmi les autres indications de la stimulation médullaire, il convient notamment de retenir les douleurs neuropathiques sévères, parfois associées à des phénomènes vasosympathiques, consécutives à des lésions nerveuses périphériques. Pour Siegfried (22), c'est dans cette indication que l'effet antalgique paraît le plus net. Sur une série de 132 patients, le pourcentage de succès à court terme est de 92 %, et à long terme de 90 %. Parmi les autres indications, il convient également de retenir les douleurs neurogènes post-amputation, alors que les douleurs neuropathiques consécutives à une lésion médullaire en rapport avec un traumatisme rachidien, une lésion iatrogène post opératoire, ou secondaire à l'exérèse d'une tumeur intra-médullaire, s'avèrent peu sensibles à cette méthode thérapeutique en raison de la sévérité de la dégénérescence lemniscale.

4.2 La stimulation des noyaux sensitifs spécifiques du thalamus peut se concevoir dans certains cas, inaccessibles à une stimulation médullaire du fait de la topographie de la lésion causale ou de la sévérité de la dégénérescence lemniscale. C'est notamment le cas de douleurs consécutives à une plexopathie post-traumatique ou encore d'algies extrêmement sévères évoluant dans un contexte de paraplégie. Ce traitement peut également être préconisé dans certains cas d'anesthésie douloureuse de la face (douleurs post-zostériennes, post-traumatiques, ou consécutives à plusieurs thermocoagulations du nerf trijumeau), en sachant que, dans ce contexte, la stimulation stéréotaxique devra intéresser préférentiellement le noyau ventro-postéro-médian du thalamus. Enfin, il convient également de souligner l'intérêt de ce traitement en cas de douleurs neuropathiques sévères d'origine centrale, consécutives à un accident vasculaire cérébral le plus souvent de type ischémique, là où les bilans anatomiques ont révélé des séquelles parenchymateuses situées soit en-dessous des structures thalamiques, notamment au niveau

du tronc cérébral (syndrome de Wallenberg), soit dans le trajet thalamo-cortical mais épargnant le thalamus sensitif.

D'une manière générale, les meilleurs résultats ont été obtenus dans les cas d'anesthésie douloureuse de la face et pour les douleurs plexiques post-traumatiques (34, 55), essentiellement en cas de fond douloureux permanent, le plus souvent à type de brûlures, alors qu'habituellement cette méthode thérapeutique est sans effet lorsque la plainte douloureuse est essentiellement faite de paroxysmes hyperalgiques itératifs.

Cette technique garde un intérêt indiscutable, d'autant qu'elle semble se fonder sur des bases physiologiques apparemment intéressantes. Cependant, là encore, de nombreuses incertitudes persistent et il convient de plaider en faveur d'une meilleure coordination entre neurophysiologistes et cliniciens en vue d'une évaluation plus précise des mécanismes de contrôle de la nociception, notamment au sein du thalamus sensitif. Au stade actuel de nos connaissances et en se rappelant les efforts actuellement entrepris, tant sur le plan clinique, qu'anatomique ou électrophysiologique dans le cadre de la chirurgie de la maladie de Parkinson, faisant appel à une méthodologie sensiblement identique, ne serait-il pas possible de définir une méthodologie tout aussi rigoureuse ? Cette nécessaire réévaluation des données fondamentales, cliniques et techniques, paraît d'autant plus nécessaire que parallèlement se développe une autre méthode thérapeutique, la stimulation chronique du gyrus central. La discrimination des indications en fonction des deux types de traitement s'avère plus que jamais indispensable.

4.3 La stimulation chronique du cortex moteur primaire est en cours d'évaluation et suscite de nombreux espoirs, notamment là où les autres techniques s'avèrent difficiles ou encore inefficaces. Si initialement cette méthode thérapeutique a été uniquement préconisée pour des algies faciales neuropathiques, on assiste actuellement à une extension prudente des indications, incluant non seulement la neuropathie trigéminalle mais également les douleurs neurologiques centrales après accident vasculaire cérébral, hémorragique ou ischémique, notamment lorsque la lésion séquellaire se développe à proximité et/ou dépend du thalamus sensitif. On peut y ajouter les douleurs secondaires à des avulsions traumatiques du plexus brachial, certaines douleurs évoluant dans un contexte de paraplégie, d'autres liées à une affection démyélinisante ou encore certaines douleurs liées à une atteinte neurologique purement périphérique.

Selon l'expérience de N'Guyen et al. (37), les meilleurs résultats sont obtenus pour les douleurs neuropathiques d'origine centrale et les douleurs faciales neuropathiques. La qualité des résultats est liée à une position très précise de l'électrode, le contact stimulé devant se situer à l'aplomb de la partie du cortex moteur, correspondant somatotopiquement à la partie du corps où se situent les douleurs habituelles. C'est dire l'importance d'un repérage extrêmement minutieux du gyrus central en s'aidant de l'étude simultanée des données anatomiques et électrophysiologiques per opératoires.

4.4 La drézotomie microchirurgicale doit être considérée comme une excellente solution thérapeutique en cas de douleurs neuropathiques liées à une plexopathie post traumatique. Dans un tel contexte, il existe assez fréquemment, en-dehors du fond douloureux constant à type de brûlures et d'une potentielle algo-hallucinose, des paroxysmes douloureux parfois extrêmement intenses, particulièrement fréquents, diurnes et nocturnes, non contrôlés par les anti-convulsivants. Il convient alors d'évoquer cette possibilité thérapeutique, en sachant que la lésion chirurgicale doit intéresser non seulement les segments médullaires avulsés mais être élargie au niveau adjacent. Le repérage des radicules situées au-dessus et en-dessous de la zone avulsée aide à la définition du sillon dorso-latéral, souvent très remanié au décours des avulsions radicaires. Cette intervention peut être envisagée en cas de douleurs neuropathiques consécutives à une lésion médullaire, notamment post traumatique. Cependant, dans ce cas, la drézotomie microchirurgicale ne s'avère le plus souvent efficace que sur les douleurs radiculo métamériques, et est sans effet sur les douleurs sous-lésionnelles. Enfin, on peut également retenir parmi les indications, certaines douleurs neuropathiques liées à une lésion nerveuse périphérique, non contrôlées par la stimulation médullaire. Si la composante paroxystique, allodynique ou hyperalgésique de la douleur est prépondérante, on peut comprendre l'intérêt d'une telle technique (48).

4.5 Les pharmacothérapies intrathécales ne se conçoivent actuellement que dans le cadre de recherches cliniques et fondamentales. Néanmoins, il convient de mentionner ici l'intérêt potentiel du baclofène, diffusé de manière continue dans l'espace intrathécal lombaire par l'intermédiaire d'une pompe à débit continu. Cette éventualité thérapeutique ne doit pas être méconnue, notamment pour les douleurs neu-

ropathiques d'origine médullaire. En effet, ces dernières sont parfois associées à une hypertonie pyramidale sévère et, dans quelques cas, le recours à une pharmacothérapie intrathécale lombaire à base de baclofène a permis de contrôler non seulement les différents symptômes liés à la spasticité médullaire, mais également les douleurs neuropathiques sous-lésionnelles à type de brûlures. Cependant, ces résultats sont inconstants et le recours à un tel traitement ne doit se concevoir qu'après une période de tests particulièrement minutieuse, effectuée après implantation d'un cathéter lombaire, relié à un site d'accès placé sous la peau, afin d'éviter les ponctions lombaires itératives. À ce jour, les résultats s'avèrent inconstants et dans ces conditions il convient d'être extrêmement prudent avant de recourir à une telle technique. Certains envisagent également le recours à la clonidine, administrée par voie intrathécale, mais là encore les résultats s'avèrent éminemment variables. En outre, rappelons également qu'à ce jour, on ne connaît pas les conséquences anatomiques d'un tel traitement au long cours, susceptible d'être à l'origine d'effets secondaires indésirables.

5 / CONCLUSION

L'exposé des possibilités neurochirurgicales à l'égard des douleurs neuropathiques illustre l'évolution considérable et récente des techniques dans le sens d'une vaste multiplicité et d'une plus grande sélectivité. Indiscutablement, les techniques de neurostimulation paraissent prioritaires, mais doivent toujours être précédées d'un test permettant d'évaluer la qualité du résultat, avant d'entériner l'indication par l'implantation d'un pace-maker neurologique. L'intervention au niveau de la jonction radiculo-médullaire paraît logique, essentiellement en cas de douleurs spontanées paroxystiques subintrantes, habituellement liées à une hyperactivité de dénervation au sein de la corne postérieure de la moelle. Les autres méthodes « ablatives » n'ont aucun intérêt dans un tel contexte, d'autant que, par ailleurs, elles ne sont pas dénuées de risques. Dans un proche avenir, l'on peut espérer le développement de pharmacothérapies locales intrathécales, conséquence d'une meilleure évaluation des perturbations biochimiques impliquées dans la genèse d'une hypersensibilisation centrale. Le baclofène intrathécal peut avoir un effet antalgique sur certaines douleurs neuropathiques, associées ou non à des troubles spastiques. Plus récemment, des travaux expérimentaux ont

révélé que la clonidine ou la tizanidine, injectées par voie intrathécale, pourraient également avoir des effets bénéfiques sur les douleurs neuropathiques. Enfin, de nombreuses études ouvertes ont été menées avec les antagonistes des récepteurs NMDA administrés par voie intrathécale. Quoi qu'il en soit, il convient de retenir que le traitement des douleurs neuropathiques demeure un défi lancé à la pharmacologie.

Références

1. Albe-Fessard D, Lombard MC. Use of an animal model to evaluate the origin of and protection against deafferentation pain. In : Bonica JJ et al, eds. Pain Res. Ther., vol.5, New York, Raven Press, pp 69 -700, 1983.
2. Assaker R, Blond S, Armignies Ph, et al. Spinal cord stimulation in chronic neuropathic sciatalgia. A study of 150 patients. European Society for stereotactic and functional neurosurgery. Abstract selected for presentation at the 11th congress of Antalya. September 24 - 27, 1994. Acta Neurochir. (Wien) 1994 : 129-136
3. Benabid AL, Henriksen SL, Mc Ginty, et al. Thalamic nucleus ventro-postero-lateralis inhibits nucleus para fascicularis response to noxious stimuli through a non-opioid pathway. Brain Res 1983, 280 : 217-231.
4. Blond S, Armignies Ph, Parker F, Dupard T, Guieu JD, Duquesnoy B, Christiaens JL. Sciatalgies chroniques par désafférentation sensitive après chirurgie de la hernie discale lombaire : aspects cliniques et thérapeutiques. À propos de 110 patients. Neurochirurgie 1991, 37 : 86-95.
5. Blond S, Armignies P, Veys B, Duneton O, Buisset N, Touzet G. La Sciatalgie neuropathique post-opératoire : prise en charge diagnostique et thérapeutique. Doul Analg 1998, 3 : 120-130.
6. Brochet B. La Neurostimulation transcutanée dans le traitement des douleurs chroniques. Doul Analg 1996, 2 : 39-43.
7. Broggi G, Franzini A, Parati E, Parenty M, Flauto C, Servello D. Neurochemical and structural modifications related to pain control induced by spinal cord stimulation. In : Lazorthes Y, Upton A. (Eds) Neurostimulation an overview. New York, Futura, 1985 : 87-95.
8. Coulter JD, Maunz RA, Willis WD. Effects of stimulation of sensorimotor cortex on primate spinothalamic neurons. Brain research 1974, 65 : 351-356.
9. Dubuisson D. Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. J Neurosurg 1989, 70 : 257-265.

10. Duggan AW, Foong FW. Bicuculline and spinal inhibition produced by dorsal column stimulation in the cat. *Pain* 1985, 22 : 249-259.
11. Garcia-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Grégoire MC, Lavenne F, Bonnefoi F, Maugière F, Laurent B, Sindou M. Positron emission tomography during motor cortex stimulation for pain control. *Stereotact Funct Neurosurg* 1997, 68 : 141-148.
12. Garcia-Larrea L, Sindou M, Mauguier E. Nociceptive flexion reflexes during analgesic neurostimulation in man. *Pain* 1990, 39 : 145-156.
13. Gerhart KD, Yezierski RP, Fang ZR, Willis WD. Inhibition of primate tract neurons by stimulation in ventral posterior lateral thalamic nucleus : possible mechanisms. *J Neurophysiol* 1983, 59 : 406-423.
14. Gybels JM, Sweet WH. Neurosurgical treatment of persistent pain. In *Pain and Headache*. PL Gildenberg (ed) 1989, Basel Karger, pp 1- 442.
15. Hirayama T, Dostrovsky JO, Goreski J et al. Recordings of abnormal activity in patients with deafferentation and central pain. *Proceedings of the microelectrode meeting, Stereotact Funct Neurosurg* 1989, 52 : 120-126.
16. Jeanmonod D, Schweiz R. Chronic neurogenic pain and the medial thalamotomy. *Schweiz Rundsch med Prax* 1994, 83 : 702-707.
17. Jeanmonod D, Sindou M, Magnin M, Baudet, M. Intra-operative unit recordings in the human dorsal horn with a simplified floating microelectrode. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1989, 72 : 450-454.
18. Katayama Y, Tsubokawa T, Yamamoto T. Chronic motor cortex stimulation for central deafferentation pain. *Stereotact Funct Neurosurg* 1994, 62 : 295-299.
19. Keravel Y, Sindou M. Anatomical conditions of efficiency of transcutaneous electrical neurostimulation in deafferentation pain. *Adv Pain Res Ther* 1983, 5 : 763-767.
20. Keravel Y, Sindou M, Blond S. Stimulation and ablative neurosurgical procedures in the peripheral nerves and the spinal cord for deafferentation and neuropathic pain. In : *Lesion of primary efferent fibers as a tool for the study of clinical pain*. JM Besson, G Guilbaud (eds), Elsevier Science Publishers, 1991 : 315-334.
21. Lazorthes Y, Marahnao R, Sonilhac F, Lazorthes E. Effects of spinal cord stimulation on the RIII spinal nociceptive reflex in humans. *Pain* 1990, 5 : 162.
22. Lazorthes Y, Siegfried J, Verdier JC, Casaux J. La Stimulation médullaire chronique dans le traitement des douleurs neurogènes. Étude comparative et rétrospective sur 20 ans de suivi. *Neurochirurgie* 1995, 41 : 73-88.
23. Lazorthes Y, Verdier JC, Lagarrigue J et al. Place de la stimulation électrique cutanée dans l'indication d'implantation d'un stimulateur analgésique. *Neurochirurgie* 1975, 21 : 191-204.
24. Lenz FA, Tasker RR, Dostrovsky JO et al. Abnormal single-unit activity recorded in the somatosensory thalamus of a quadriplegic patients with central pain. *Pain* 1987, 31 : 225-236.

25. Lindblom U, Meyerson BA. Mechano receptive and nociceptive shresholds during dorsal column stimulation in man. In :Advances and pain research and therapy. JJBonica, D Albe-Fessard (Eds), Raven Press, New York, 1976, 1 : 469-474.
26. Lindblom U., Tapper N, Wiesenfeld Z. The effect of dorsal column stimulation on the nociceptive response of dorsal horn cells and its relance for pain suppression. Pain 1977, 4 : 133-144.
27. Linderoth B, Fedorcak I, Meyerson BA. Peripheral vasodilatation after spinal cord stimulation : animal studies of putative effector mechanisms. Neurosurgery 1991, 28 : 187-195.
28. Linderoth B, Gazelius B, Franck J, Brodin E. Dorsal column stimulation induces release of serotonin and substance P in the cat dorsal horn. Neurosurgery 1992, 31 : 289-297
29. Linderoth B, Stiller C, Gunasekera L et al. Gamma-aminobutyric acid is released in the dorsal horn by electrical spinal cord stimulation: an in vivo microdialysis study in the rat. Neurosurgery 1994, 34 : 484-489.
30. Linderoth B, Meyerson BA. Dorsal column stimulation: modulation of somatosensory and autonomic function. Neuroscience 1995, 7 : 263-277.
31. Loeser JD, Ward AA Jr, White LE Jr. Some effects of deafferentation of neurons. J Neurosurg, 17 : 629-636 : 1967.
32. Loeser JD, Ward AA JR, White LE Jr. Chronic deafferentation of human spinal cord neurons. J Neurosurg 1968, 29 : 48-50.
33. Mazars G. Intermittent stimulation of nucleus ventralis posterolateralis for intractable pain. Surg Neurol 1975, 4 : 93-95.
34. Mazars G, Merienne L, Cioloca C. Treatment of certain types of pain by implantable thalamic stimulators. Neurochirurgie 1974, 20 : 117-124.
35. Mertens P, Sindou M, Gharios B et al. Spinal cord stimulation for pain treatment: prognostic value of somesthetic evoked potential. Acta Neurochir (Wien) 1992, 117 : 90.
36. Meyerson BA, Lindblom U, Linderoth B, Lind G, Herregodts P. Motor cortex stimulation as treatment of trigeminal neuropathic pain. Acta Neurochir (Wien) 1993, 58 : 150-153.
37. N'Guyen JP, Lefaucheur JP, Decq P, Uchiyama T, Carpentier A, Fontaine D, Brugières P, Pollin B, Feve A, Rostaing S, Cesaro P, Kervel Y. Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data. Pain 1999, 82 : 245-251.
38. North RB, Ewend MG, Lawton MT, Kidd DH, Piantadosi S. Failed back surgery syndrom - 5-year follow-up after spinal cord stimulator implantation. Neurosurgery 1991, 28 : 692-699.
39. North RB, Kidd DH, Zahurak M, James C, Long DM. Spinal cord stimulation for chronic intractable pain : experience over two decades. Neurosurgery 1993, 32 : 384-395.
40. Peyron R, Garcia-Larrea L, Deiber MP, Cinotti L, Convers P, Sindou M, Mauguiere F, Laurent B. Electrical stimulation of precentral cortical area in the treatment of central pain: electrophysiological and PET study. Pain 1995, 62 : 275-286.

41. Rinaldi PC, Young RF,Albe-Fessard D et al. Spontaneous neuronal hyperactivity in the medial and intralaminar thalamic nuclei of patients with deafferentation pain. *J Neurosurg* 1991, 74 : 415-421.
42. Sedan R., Lazorthes Y. La Neurostimulation électrique thérapeutique. *Neurochirurgie* 1978,24 : 1-125.
43. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB. Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal column: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 1967, 46 : 489-491.
44. Shin HC, Chapin JK. Mapping the effects of motor cortex stimulation on somatosensory relay neurons in the rat thalamus:direct responses and afferent modulation. *Brain research bull* 1990, 24 : 257-265.
45. Siegfried J. Long term results of intermittent stimulation of the sensory thalamic nuclei in 67 cases of deafferent pain. In : Lazorthes Y., Upton Arm (eds) : *Neurostimulation:an overview*. Mt Kisco, New York : Futura,1985 : 129-143.
46. Siegfried J, Lazorthes Y. Long term follow up of dorsal cord stimulation for chronic pain syndrome after multiple lumbar-operations. *Appl Neurophysiol* 1982, 45 : 201- 204.
47. Sindou M. Étude de la jonction radiculo-médullaire postérieure : la radicellotomie postérieure sélective dans la chirurgie de la douleur. Lyon,Thèse méd 1972, 182 p.
48. Sindou M. Microsurgical DREZotomy. In : « Operative Neurosurgical Techniques » Schmidek MM and Sweet WH (Eds). Vol 2, Saunders, Philadelphia, 1994, pp : 1613-1621.
49. Sindou M, Keravel Y. Analgésie par la méthode d'électrostimulation transcutanée : résultats dans les douleurs d'origine neurologique à propos de 180 cas. *Neurochirurgie* 1980,26 : 153-157.
50. Sindou M, Mertens P, Keravel Y. Neurochirurgie de la douleur (II). *Encycl.Med.Chir.* (Elsévier, Paris), Neurologie, 17-700 - B - 15, 1996, 14 p.
51. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir* 1991, suppl.52 : 137-139.
52. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1988, 78 : 393-401.
53. Tsubokawa T. Motor cortex stimulation for deafferentation pain relief in various clinical syndromes and its possible mechanism. In : Besson JM, Guilbaud G, Ollat H (eds) *Forebrain areas involved in pain processing*, Libbey, Eurotext, Paris, 1995, pp 261-276.
54. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J Neurosurg* 1993, 78 : 393-401.
55. Wycis HT, Spiegel EA. Long range results in the treatment of intractable pain by stereotaxic midbrain surgery. *J Neurosurg* 1962, 19 : 101-107.
56. Young RF, Kroening G, Fulton W et al. Electrical stimulation of the brain in treatment of chronic pain. *J Neurosurg* 1985, 62 : 289-296.

Didier Bouhassira

Les données présentées dans les différents chapitres de cet ouvrage témoignent de l'importance acquise par l'étude des douleurs neuropathiques au cours de ces dernières années. Mais s'il a incontestablement constitué un facteur de progrès, ce regain d'intérêt a aussi permis de mesurer l'ampleur de la tâche qu'il reste à accomplir. Force est de constater en effet que ces travaux n'ont pas encore débouché sur des évolutions ou innovations thérapeutiques majeures, même si ces douleurs sont aujourd'hui beaucoup mieux reconnues et analysées que par le passé. Une telle situation, qui révèle probablement l'inadaptation de certains modèles expérimentaux, résulte aussi à nos yeux d'un développement encore insuffisant de la recherche clinique dans ce domaine et d'un manque d'interactions entre cliniciens et chercheurs. De fait, si la recherche clinique doit s'appuyer sur les données fondamentales, il est important de souligner, qu'en retour, elle fournit des informations indispensables pour identifier les véritables problèmes, formuler de nouvelles questions scientifiques, adapter les modèles expérimentaux et, in fine, valider ou infirmer les hypothèses ou concepts physiopathologiques. Il paraît donc urgent que s'engage une réflexion générale et approfondie associant cliniciens et chercheurs pour tenter de réaliser une synthèse des données disponibles et définir de nouvelles priorités et voies de recherche susceptibles de déboucher sur un véritable renouvellement de la prise en charge des patients

Une des principales difficultés, nous semble-t-il, tient à la définition même des douleurs neuropathiques. L'insuffisance, tout du moins jusqu'à ces dernières années, d'informations cliniques et expérimentales a conduit à créer cette vaste catégorie regroupant l'ensemble des douleurs consécutives à une lésion du système nerveux, et surtout à traiter de façon uniforme des syndromes en réalité extrêmement variés. Or, les données expérimentales concernant la multiplicité des mécanismes physiopathologiques, les données cliniques concernant la spécificité des

réponses thérapeutiques ou encore les observations quotidiennes, qui indiquent que ces patients peuvent présenter diverses associations de symptômes comprenant des douleurs spontanées et/ou évoquées, montrent que ce terme générique n'est pas satisfaisant et que ces douleurs doivent faire l'objet d'une nouvelle classification. Cependant, si un nombre croissant d'auteurs s'accordent à reconnaître la nécessité et l'importance d'un tel démembrement nosographique, les critères pertinents pour l'établir ne sont pas définis à ce jour : doit-on prendre en compte l'étiologie, la localisation de la lésion, ou encore se fonder uniquement sur la symptomatologie ?

D'un point de vue scientifique, les meilleurs critères de classification seraient bien entendu des critères physiopathogéniques. Nous avons vu que les études expérimentales ont permis de proposer plusieurs mécanismes périphériques et centraux et d'en préciser les bases cellulaires et moléculaires. Mais qu'en est-il de leur signification clinique ? Sur le plan théorique, certains de ces mécanismes (les décharges ectopiques, les phénomènes de sensibilisation périphérique ou centrale, par exemple) pourraient rendre compte d'une ou plusieurs composantes des douleurs neuropathiques. Or, dans la mesure où dans les études expérimentales ces mécanismes physiopathologiques n'ont pas été mis en relation avec les manifestations comportementales que présentent les animaux, nous ne savons pas si chaque symptôme répond à un mécanisme spécifique, si plusieurs de ces mécanismes sous-tendent un même symptôme, ou encore si un même mécanisme peut rendre compte de plusieurs symptômes. Certains mécanismes ont été mis directement en évidence chez l'homme (c'est le cas notamment des décharges ectopiques et des phénomènes de sensibilisation des nocicepteurs), mais ces études ont concerné trop peu de patients pour avoir une portée générale et permettre de valider les données obtenues chez l'animal. Dans ces conditions il paraît très difficile aujourd'hui d'extrapoler ces hypothèses physiopathologiques dans le domaine clinique. En d'autres termes, nous manquons aujourd'hui de données expérimentales et surtout cliniques nous permettant de vérifier ces résultats et hypothèses physiopathologiques et, de façon plus générale, de proposer une classification physiopathogéniques des douleurs neuropathiques.

Les études physiopathologiques ont néanmoins contribué à définir, sur une base rationnelle, de nouvelles cibles pour le développement d'agents pharmacologiques. Parmi les voies de recherche les plus explorées aujourd'hui, on peut citer, en ce qui concerne les molécules agissant sur

les mécanismes périphériques : les inhibiteurs des canaux sodiques insensibles à la tétrotoxine, qui permettraient d'agir spécifiquement et sélectivement sur les mécanismes générateurs des décharges ectopiques. En ce qui concerne les mécanismes centraux, divers molécules pourraient permettre de réduire les phénomènes de sensibilisation centrale, qu'il s'agisse des antagonistes des récepteurs NMDA, dont nous avons vu l'importance dans le déclenchement de ces phénomènes (voir chapitre 2), ou de molécules intervenant sur la cascade d'événements intracellulaires déclenchées par la mise en jeu des récepteurs NMDA (inhibiteurs des protéines kinases C ou de la NO-synthétase, par exemple). L'ensemble de ces molécules possèdent des propriétés antinociceptives chez l'animal, ce qui tend à corroborer les hypothèses concernant les mécanismes physiopathologiques. De très nombreuses autres molécules ont également fait la preuve d'une certaine efficacité chez l'animal : les cannabinoïdes (10, 20), les bloqueurs des canaux calciques (2, 3, 16, 18, 19), le magnésium (17), le lithium (14), la trimebutine (11), la fenfluramine (15), les agonistes nicotiques (1), la clonidine (12), la nociceptine (9), les anti-NGF (13), les implants par voie intrathécale de cellules chromaffines ou de cellules génétiquement modifiées pour synthétiser de la galanine, du GABA (4-6, 8). Bien que leurs mécanismes d'action ne soient pas toujours élucidés, ces molécules pourraient elles-aussi offrir de nouvelles possibilités thérapeutiques. Mais, là encore, l'extrapolation et les prévisions ou prédictions à partir des données expérimentales sont extrêmement délicates dans la mesure où nous ne savons pas très précisément à quelle(s) entité(s) clinique(s) peuvent être rattachés les très nombreux modèles animaux de douleurs neuropathiques.

Il paraît absolument nécessaire aujourd'hui de mettre davantage en relation les résultats fondamentaux et les données cliniques. Pour ce faire, il semble capital de réaliser de nouvelles études cliniques visant à caractériser de façon beaucoup plus précise ces douleurs. Ces études devront notamment viser à déterminer l'influence des facteurs liés à l'étiologie ou la localisation de la lésion sur la symptomatologie. Elles devront être réalisées chez des patients répartis en plusieurs groupes sur la base de l'étiologie ou de la topographie de la lésion et s'appuyer sur une analyse sémiologique rigoureuse reposant sur l'utilisation des techniques d'évaluation quantitative des troubles de la sensibilité (voir chapitre 5). Ces méthodes dérivées de la psychophysique, permettent d'analyser les différentes composantes de ces douleurs et notamment de caractériser de façon beaucoup plus précise les phénomènes d'allodynie et d'hyperal-

gésie. Elles permettent en outre de « quantifier » les déficits sensoriels et ainsi d'établir des corrélations entre leur importance, leur distribution et les différents symptômes douloureux. Ces études pourraient notamment conduire à mettre en évidence des associations symptomatiques préférentielles et ainsi contribuer à définir de nouveaux syndromes. Les résultats d'ores et déjà disponibles dans ce domaine (voir chapitre 6) confirment l'intérêt de ce type d'approche. Des molécules antalgiques couramment utilisées dans le traitement de ces douleurs agissent de façon préférentielle ou sélective sur certaines de leurs composantes. Outre leur intérêt clinique, ces données suggèrent que les différents symptômes (douleurs spontanées, allodynie/hyperalgésie thermique ou mécanique) font intervenir des mécanismes distincts, ce qui tend à infirmer les tentatives d'explications unicistes des douleurs neuropathiques.

Afin de préciser plus avant les bases physiopathologiques de ces douleurs, une des stratégies envisageables repose sur l'utilisation de tests pharmacologiques visant à faire la part des différents mécanismes périphériques et centraux suggérés par les travaux réalisés chez l'animal. Ce type d'approche a été envisagé par certains auteurs (7) et a conduit à proposer de subdiviser les patients présentant des algies post-zostériennes en plusieurs sous groupes en se fondant sur l'analyse sémiologique (importance du déficit thermique, présence ou non d'une allodynie). En se fondant sur l'analyse des effets de l'application locale d'anesthésiques locaux ou de capsaïcine, ces auteurs ont tenté de déduire les mécanismes sous-jacents de façon à proposer une thérapeutique adaptée à ces mécanismes. Ces hypothèses, qui devront être validées au moyen d'études contrôlées, illustrent le type de réflexion dont font aujourd'hui l'objet les douleurs neuropathiques.

Les futures études cliniques devront également tenter de s'appuyer sur différentes méthodes psychophysiologiques permettant une exploration globale des processus nociceptifs. L'IRMf et l'enregistrement des potentiels corticaux évoqués par un stimulus laser, paraissent les plus intéressantes à cet égard. À ce jour, ces techniques sont restées cantonnées dans le domaine de la recherche à visée physiopathologique chez les volontaires sains ou les patients (voir chapitre 3), mais l'intérêt de leur application dans le contexte clinique n'a pas été réellement évalué. La mise en oeuvre de ce type d'investigations pourrait fournir des critères plus objectifs pour définir de nouvelles catégories au sein des différentes populations de patients douloureux.

Ces méthodes relativement sophistiquées ne pourront sans doute pas être appliquées à l'ensemble des patients. Il paraît donc également important de valider de nouvelles échelles d'évaluation spécifiquement adaptées aux douleurs neuropathiques et facilement utilisables par le clinicien. Le développement de ce type d'instrument représente en effet un préalable à la réalisation d'essais thérapeutiques ou encore d'études épidémiologiques sur de larges populations de patients qui font encore largement défaut aujourd'hui.

Bien qu'elles s'inscrivent dans un programme de longue haleine, ces quelques propositions n'ont rien d'utopique aujourd'hui. En effet, un nombre croissant d'équipes s'intéressent à ces douleurs et une large part de ces programmes de recherche sont déjà engagés. La prise en charge des patients présentant des douleurs neuropathiques devrait donc connaître une profonde évolution au cours des toutes prochaines années.

Références

1. Bannon AW, Decker MW, Holladay MW, Curzon P, Donnelly-Roberts D, Puttfarcken PS et al. Broad-spectrum, non-opioid analgesic activity by selective modulation of neuronal nicotinic acetylcholine receptors. *Science* 1998, 279 : 77-81.
2. Bowersox SS, Gadbois T, Singh T, Pettus M, Wang YX, Luther RR. Selective N-type neuronal voltage-sensitive calcium channel blocker, SNX-111, produces spinal antinociception in rat models of acute, persistent and neuropathic pain. *J Pharmacol Exp Ther* 1996, 279 : 1243-1249.
3. Chaplan SR, Pogrel JW, Yaksh TL. Role of voltage-dependent calcium channel subtypes in experimental tactile allodynia. *J Pharmacol Exp Ther* 1994, 269 : 1117-1123.
4. Decosterd I, Buchser E, Gilliard N, Saydoff J, Zurn AD, Aebischer P. Intrathecal implants of bovine chromaffin cells alleviate mechanical allodynia in a rat model of neuropathic pain. *Pain* 1998, 76 : 159-66.
5. Eaton MJ, Karmally S, Martinez MA, Plunkett JA, Lopez T, Cejas PJ. Lumbar transplant of neurons genetically modified to secrete galanin reverse pain-like behaviors after partial sciatic nerve injury. *J Peripher Nerv Syst* 1999, 4 : 245-257.
6. Eaton MJ, Martinez MA, Karmally SA. Single intrathecal injection of GABA permanently reverses neuropathic pain after nerve injury. *Brain Res* 1999 ; 835 : 334-339.
7. Fields H, Rowbotham M, Baron R. Postherpetic neuralgia: irritable nociceptors and deafferentation. *Neurobiol Dis* 1998, 209-227.

8. Hama AT, Sagen J. Reduced pain-related behavior by adrenal medullary transplants in rats with experimental painful peripheral neuropathy. *Pain* 1993, 52 : 223-231.
9. Hao JX, Xu IS, Wiesenfeld-Hallin Z, Xu XI. Anti-hyperalgesic and anti-allodynic effects of intrathecal nociceptin/orphanin FQ in rats after spinal cord injury, peripheral nerve injury and inflammation. *Pain* 1998, 76 : 385-393.
10. Herzberg U, Eliav E, Bennett GJ, Kopin IJ. The analgesic effects of R(+)-WIN 55,212-2 mesylate, a high affinity cannabinoid agonist, in a rat model of neuropathic pain. *Neurosci Lett* 1997, 221 : 157-160.
11. Kayser V, Christensen D, Guilbaud G, Roman F. Antinociceptive effect of (S)-N-desmethyl trimebutine against a mechanical stimulus in a rat model of peripheral neuropathy. *Life Sci* 2000, 66 : 433-9.
12. Pan HL, Chen SR, Eisenach JC. Intrathecal clonidine alleviates allodynia in neuropathic rats : interaction with spinal muscarinic and nicotinic receptors. *Anesthesiology* 1999, 90 : 509-514.
13. Ro LS, Chen ST, Tang LM, Jacobs JM. Effect of NGF and anti-NGF on neuropathic pain in rats following chronic constriction injury of the sciatic nerve. *Pain* 1999 ; 79 : 265-274.
14. Shimizu T, Shibata M, Wakisaka S, Inoue T, Mashimo T, Yoshiya I. Intrathecal lithium reduces neuropathic pain responses in a rat model of peripheral neuropathy. *Pain* 2000, 85 : 59-64.
15. Wang YX, Bowersox SS, Pettus M, Gao D. Antinociceptive properties of fenfluramine, a serotonin reuptake inhibitor, in a rat model of neuropathy. *J Pharmacol Exp Ther* 1999, 291 : 1008-1016.
16. White DM, Cousins MJ. Effect of subcutaneous administration of calcium channel blockers on nerve injury-induced hyperalgesia. *Brain Res* 1998 ; 801 : 50-58.
17. Xiao WH, Bennett GJ. Magnesium suppresses neuropathic pain responses in rats via a spinal site of action. *Brain Res* 1994, 666 : 168-72.
18. Xiao WH, Bennett GJ. Synthetic omega-conopeptides applied to the site of nerve injury suppress neuropathic pains in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 1995 ; 274 : 666-672.
19. Yamamoto T and Sakashita Y. Differential effects of intrathecally administered N- and P-type voltage-sensitive calcium channel blockers upon two models of experimental mononeuropathy in the rat. *Brain Res* 1998, 794 : 329-332.
20. Zeltser R, Seltzer Z, Eisen A, Feigenbaum JJ, Mechoulam R. Suppression of neuropathic pain behavior in rats by a non-psychotropic synthetic cannabinoid with NMDA receptor-blocking properties. *Pain* 1991, 47 : 95-103.

