



UNIVERSITÉ DE LILLE
FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG

Année : 2023

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Étude du bénéfice apporté par la radiofréquence pulsée-dosée dans
le traitement des douleurs neuropathiques : analyse rétrospective
des pratiques au CETD de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille**

Présentée et soutenue publiquement le 16 octobre 2023 à 18h00

au Pôle Formation

par **Eric DABALA**

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs :

Monsieur le Docteur Serge DALMAS

Madame le Docteur Florence BEAUCAMP

Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Jean-Michel WATTIER

AVERTISSEMENT

La Faculté de médecine de Lille n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans cette thèse. Ces dernières sont propres à l'auteur.

DÉCLARATIONS ET CONFLITS D'INTÉRÊTS

L'auteur ne déclare aucun conflit d'intérêt.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	14
INTRODUCTION.....	17
Histoire de la douleur	17
Physiologie de la douleur :	23
Classification de la douleur :	29
Epidémiologie de la douleur :.....	31
Thérapeutiques pharmacologiques des douleurs neuropathiques :.....	34
Les antidépresseurs :	35
Les gabapentinoïdes :.....	36
Les emplâtres de lidocaïne :.....	37
Thérapeutiques opioïdes :	37
Le piment rouge (capsaïcine) :.....	38
La toxine botulinique de type A :.....	39
Les dérivés cannabinoïdes :	39
Thérapeutiques anti-hyperalgésique intraveineuses :	39
Thérapeutiques non-pharmacologiques des douleurs neuropathiques :	40
La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) :.....	40
La stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) :.....	41
La stimulation par courant électrique direct (tDCS) :.....	42
La stimulation médullaire :	42

Autres thérapeutiques non-pharmacologiques :.....	43
La radiofréquence :.....	45
Types d'utilisations :.....	48
Modes d'applications :.....	49
MATÉRIELS ET MÉTHODES	51
Description de la procédure de bloc test :.....	52
Caractéristiques du bloc test :.....	53
Description de la procédure de radiofréquence :.....	55
Description du test de sensibilité par neurostimulation :.....	56
Cadre légal de l'utilisation des données médicales :.....	56
Modalités d'évaluation de la durée d'efficacité :.....	57
Analyse statistique :.....	58
RÉSULTATS	60
Tous sites confondus :.....	60
Racine C2 :.....	61
Les facettes articulaires vertébrales :.....	62
Nerf cutané latéral de la cuisse (NCLC) :.....	63
Nerfs géniculés :.....	64
Nerf pudendal :.....	65
Comparaison entre la 1 ^{ère} , la 2 ^{cnd} et la 3 ^{ème} séance de radiofréquence :.....	66

Comparaison entre les hommes et les femmes :.....	67
Comparaison entre la radiofréquence seule ou associée à l'ALR :.....	68
Corrélation entre le bloc test et radiofréquence :.....	69
Tolérance de la procédure :	70
DISCUSSION	71
CONCLUSION.....	75
RÉFÉRENCES	76

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AIVOC : Anesthésie intraveineuse à objectif de concentration

ALR : Anesthésie locorégionale

AMM : Autorisation de mise sur le marché

AMPA : α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid

ASA (score) : Score american society of anesthesiologists

ASIC : Acid-sensing ion channel

BT : Bloc test

CaMKII : Protéine kinases Ca^{2+} /calmoduline-dépendantes

CCL2 : Chemokine ligand 2

CGRP : Calcitonin gene-related peptide

CIDN : Contrôles inhibiteurs diffus neuronaux

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

CoRF : Cooled radiofrequency

CREB : C-AMP response element-binding protein

CRF : Continuous radiofrequency

DN4/iDN4 : Questionnaire douleur neuropathique 4 / Douleur neuropathique interview

DRt (noyau) : Noyau réticulé dorsal

ERK : Extracellular signal-regulated kinases

EVA : Échelle visuelle analogique

GABA : Acide gamma-aminobutyrique

HAD : Hospital anxiety and depression scale

HAS : Haute autorité de santé

IASP : International association for the study of pain

IQ : Espace interquartile

IRSNa : Inhibiteurs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

LANSS (questionnaire) : Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs

MAPK : Mitogen-activated protein kinases

NaV : Canal sodique voltage-dépendant

NCLC : Nerf cutané latéral de cuisse

NGF : Nerve growth factor

NMDA : Acide N-méthyl-D-aspartique

NPQ : Neurophysiology of pain questionnaire

PAG : Periaqueductal gray matter

PCS : Pain catastrophizing scale

PDRF : Radiofréquence pulsée-dosée

RF : Radiofréquence

PRF : Radiofréquence pulsée

PRO : Patient reported outcomes

SDRC : Syndrome douloureux régionale complexe

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SSPI : Salle de surveillance post interventionnelle

STP : Sluijter-Teixera-Poisson

TCC : Thérapie cognitivo-comportementale

tDCS : Stimulation transcrânienne à courant direct

TENS : Transcutaneous electrical nerve stimulation

rTMS : Repetitive transcranial magnetic stimulation

TRPM8 : Transient receptor potential cation channel subfamily M (melastatin) member 8

TRPV (1,2 ,3 ,4) : Transient receptor potential vanilloid (1,2 ,3 ,4)

STOPNEP : Study of the prevalence of neuropathic Pain

RVM : Rostro-ventral medulla

VPL (noyau) : Noyau ventro-postéro-latéral

WDR : Wide dynamic range

INTRODUCTION

Histoire de la douleur :

La douleur est essentielle à l'évolution du vivant par la force de sa sélection naturelle. Elle sert de système de détection sensorielle et d'alarme pour la fuite et la survie lorsque le corps est blessé ou menacé. Cependant, la douleur est préjudiciable à la santé lorsqu'elle devient persistante ou chronique dans un état pathologique.

Les premières références à la douleur se trouvent dans les textes médicaux de l'ancienne Égypte, de la Grèce et de la Chine, où l'on reconnaissait déjà la douleur comme une expérience subjective pouvant causer une souffrance physique et psychologique. Cependant, ces civilisations antiques avaient une compréhension limitée des mécanismes sous-jacents de la douleur et se fiaient souvent à des croyances religieuses ou magiques pour expliquer et traiter les maux. Dans les pays occidentaux, la description de la douleur apparaît pour la première fois dans les épopées d'Homère, « l'Iliade et l'Odyssée », aux alentours du VIII^{ème} siècle avant J.-C (1). Le terme de douleur apparaît dans la littérature de la médecine occidentale qui remonte à l'époque d'Hippocrate (Ve siècle av. J.-C.), qui publia avec ses disciples « la Collection hippocratique » (1) . Selon le postulat d'Aristote, le cœur était considéré comme le siège des sensations, des émotions et des fonctions mentales. En fait, l'idée que le cerveau fût le siège de la perception avait été postulée par quelques philosophes et médecins, tels que Pythagore (VI^{ème} siècle av JC), Anaxagore (V^{ème} siècle av JC) et Galien (129-201) dans l'Antiquité, et Avicenne au Moyen-Âge (980-1037) (1–3).

En observant attentivement des patients souffrant de diverses douleurs, Avicenne a supposé que cette modalité sensorielle soit une caractéristique spécifique de la sensation tactile qui correspond au phénomène d'allodynie (aujourd'hui, le terme correspond à une situation pathologique de douleur neuropathique). Avicenne a donc proposé pour la première fois que la douleur soit une sensation indépendante, dissociée du toucher ou de la température, dans son ouvrage le « Kitab Al Qanûn fi Al-Tibb » (Le Livre de la Loi concernant la médecine) connu plus simplement en Occident sous le nom de « Qanûn » et en français sous celui de « Canon » (2,4). Avicenne est considéré comme le premier homme à avoir formulé la théorie de la spécificité (4). Cependant, le cerveau n'a pas été considéré comme le siège de la sensation de douleur jusqu'à la Renaissance (XIV^e-XVII^e siècles), lorsque des autopsies systématiques ont été pratiquées. Cette étude a été réalisée par Andreas Vesalius (1514-1564), le fondateur de l'anatomie humaine moderne, qui a publié l'ouvrage de référence sur le sujet, « De Humani Corporis Fabrica » (1-3) . Au XVII^e siècle, les fonctions du cerveau ont été considérablement mises en avant par Thomas Willis, Thomas Sydenham ou encore René Descartes qui a fourni au XVII^e siècle, un célèbre dessin hypothétique, montrant la transmission de l'information douloureuse via les nerfs (1,2). Selon sa théorie, les stimuli douloureux étaient perçus par des récepteurs spécifiques dans le corps, puis transmis au cerveau par des fibres nerveuses. Cette théorie a jeté les bases de la compréhension moderne de la douleur.

Au XIX^e siècle, de nouvelles découvertes scientifiques ont contribué à approfondir la compréhension de la douleur. Le physiologiste allemand Johannes Müller a formulé la théorie de la spécificité des nerfs, suggérant que des types spécifiques de fibres nerveuses transmettaient la sensation de douleur. Cette théorie a été contestée par la suite, mais elle a ouvert la voie à d'autres recherches sur les mécanismes de la douleur.

Le concept de douleur a été progressivement façonné grâce au développement des sciences expérimentales depuis les années 1800 (4). La principale controverse porte sur la question de savoir si la douleur est médiée par une voie spécifique ou par une voie non spécifique dans le système nerveux.

On identifie dans l'histoire quatre grandes théories :

- La théorie de la spécificité
- La théorie de l'intensité
- La théorie du schéma
- La théorie du « gate control »

Aucune de ces théories n'a été généralement acceptée comme étant exclusivement correcte. La théorie de la spécificité a été l'une des théories de la douleur les plus influentes de l'histoire. En 1811, Charles Bell, médecin et anatomiste écossais, a décrit dans son livre « An Idea of a New Anatomy of the Brain », que les racines dorsales et ventrales des nerfs spinaux remplissaient des fonctions différentes (3,4) . Cependant, il souligne l'implication des racines ventrales dans le contrôle de la contraction musculaire, mais sans décrire clairement les fonctions des racines dorsales. En 1822, soit 11 ans plus tard, François Magendie, physiologiste français, a vérifié la caractéristique sensorielle des fibres de la racine dorsale (3,4). Il y en résulta une dispute et une rivalité permanente entre eux, chacun s'attribuant l'origine de cette découverte. Scellant un compromis, cette loi a finalement été appelée la « loi Bell-Magendie », stipulant que les racines antérieures des nerfs rachidiens ne contiennent que des fibres motrices et les racines postérieures que des fibres sensibles. Ces découvertes ont fourni une base fondamentale pour l'étude scientifique des questions liées à la douleur.

La théorie de la spécificité a été affinée par Moritz Schiff, élève de Magendie, qui a démontré, par ses expériences chez le chien en 1849, que les voies véhiculant l'information sur la température et la douleur diffèrent de celles d'autres sensations telles que le toucher ; qu'elles croisent dans la moelle épinière et ne remontent pas dans les colonnes dorsales (1,3,4).

La proposition de Schiff a été confirmée par son contemporain Charles-Édouard Brown-Séquard, qui a publié dans les années 1860 une série de résultats chez l'animal et des cas humains présentant une perte de sensibilité à la douleur et à la température controlatérale, consécutive à une hémisection transversale de la moelle épinière. Entité clinique connue aujourd'hui sous le nom de « syndrome de Brown-Séquard » (3,4). Comme exemple de preuve de concept de cette « dissociation » des voies ascendantes, Spiller et Edward Martin ont publié leur premier résultat clinique en 1912, dans lequel ils ont obtenu un bon soulagement de la douleur chez l'un de leurs patients en coupant les quadrants antérolatéraux de la moelle épinière (3,4).

En 1874, le neurologue allemand Wilhelm Heinrich Erb a proposé la « théorie de l'intensité de la douleur », qui affirmait que la douleur était produite par une activation plus forte des nerfs par un stimulus intense, tandis qu'un stimulus faible produisait une sensation non douloureuse (4). La découverte de neurones « Wide Dynamic Range » (WDR) dans la corne dorsale de la moelle épinière et les caractéristiques stimulus-réponse du système sensoriel viscéral au XXe siècle ont étayé la théorie de l'intensité de la douleur. Sur le plan anatomique, le développement des techniques histologiques et électrophysiologiques ont permis d'identifier différents types de fibres. Ont été décrites les fibres de gros diamètre fortement myélinisées : appelées A α et A β et des fibres de plus faible diamètre peu ou pas myélinisées : les fibres A δ et C.

L'enregistrement de l'activité de ces fibres pour différents stimulus (tact, pique, chaleur, ...) a permis de constater également une dissociation au niveau du type d'information véhiculé par ces différentes fibres (4) . Ces résultats ont conduit à la formulation de la « pattern theory » proposée par John Paul Nafe, en 1929 (5). Cette théorie a été reprise puis complétée par Ronald Melzack et Patrick D. Wall donnant naissance à la théorie du « gate control » en 1965 (6). Cette théorie a prévalu et orienté le développement de la recherche sur la douleur dans le monde entier au cours des quarante-cinq années suivantes.

Parmi les autres événements marquants, figurent les découvertes des systèmes de modulation descendants de la douleur, des peptides opioïdes endogènes ainsi que de leurs récepteurs dans le système nerveux central. Ces découvertes ont été considérées comme capitales pour la théorie du « gate control » car elles ont, pour la première fois, clairement proposé des origines centrales de la modulation de la douleur au niveau de la moelle épinière. Par ailleurs, un an avant la publication de la théorie du « gate control », Tsou et Jang en 1964, ont découvert que la micro-injection de morphine dans la substance grise périaqueducale (PAG) du mésencéphale entraînait une puissante analgésie chez le lapin (7). Cette découverte a permis de présumer de l'existence de récepteurs endogènes de la morphine et a eu une forte influence dans le domaine de la recherche sur la douleur, conduisant à la découverte entre 1970 et 1990, des récepteurs μ , δ et κ et de peptides opioïdes (tels que l'enkephaline, l'endorphine, la dynorphine et l'endomorphine) (2).

Par la suite, les travaux d'Edward R. Perl en 1967 (4) puis de Torebjörk ont permis de vérifier que la sensation de douleur pouvait être évoquée par l'activation de récepteurs spécifiques appelés « nocicepteurs », et non par des mécanorécepteurs à faible seuil. E.R Perl et Christensen (8) ont identifié par la suite une classe de neurones centraux appelés neurones nociceptifs spécifiques (NS) dans la lamina I de la corne dorsale de la moelle épinière.

Cette classe ne peut être activée que par des stimuli nociceptifs, ce qui diffère considérablement des caractéristiques des neurones WDR. Le récepteur TRPV1, le récepteur de la capsaïcine (principe actif du piment rouge) a été identifié par D. Julius et ses collègues en 1997, ce qui a constitué un pivot majeur dans l'histoire de la recherche sur la douleur pour la compréhension des mécanismes moléculaires et cellulaires (9).

Bien que l'histoire de la douleur soit aussi longue que celle des êtres humains, la compréhension des mécanismes de la douleur est loin d'être acquise ni suffisante.

De nos jours, la douleur est considérée comme une entité complexe et multidimensionnelle. Les avancées de la recherche en neurosciences, en psychologie et en pharmacologie ont permis de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents à la douleur et de développer des approches de traitements plus ciblés et individualisés.

Actuellement, bien que de nombreux aspects restent à éclaircir, notre compréhension de la physiologie du phénomène de douleur s'est considérablement renforcée et a permis l'identification de mécanismes rendant compte des différentes présentations cliniques retrouvées.

Physiologie de la douleur :

Aujourd'hui la douleur a été définie en 1979 par l'Association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) comme « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite en termes de cette lésion* ». Cependant, au vu des progrès de la recherche et de notre compréhension de la douleur, il était apparu nécessaire de modifier cette définition. C'est la raison pour laquelle, en 2020, le Conseil de l'IASP a validé une nouvelle définition de la douleur comme étant « *une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable associée ou ressemblant à celle associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle* » (10). Cet apport signifie que la douleur est toujours une expérience personnelle qui est influencée par des facteurs biologiques, psychologiques et sociaux. La douleur et la nociception sont des phénomènes différents, elles ne peuvent être réduites uniquement à l'activité des neurones sensoriels. Bien que la douleur joue généralement un rôle d'adaptation, elle peut avoir des effets négatifs sur le fonctionnement et le bien-être social et psychologique. La description verbale n'est qu'un des nombreux comportements permettant d'exprimer la douleur (l'individu non communiquant ou l'animal ressentent également la douleur). Cette nouvelle définition ajoute désormais la notion que la lésion n'est plus nécessaire au développement d'une douleur au sens large et qu'un dysfonctionnement des différents systèmes, d'origine multifactorielle, peut suffire.

La douleur comme toute modalité sensorielle est sous tendue par un substrat morpho-fonctionnel. La transmission d'un message nociceptif de la périphérie vers le système nerveux central peut-être appréhendé de la façon suivante : les récepteurs nociceptifs sont situés sur les terminaisons des fibres particulières de petits calibres peu ou pas myélinisées (A δ et C). Ces fibres véhiculent l'information de multiples sites (peau, muscles, articulations...).

Des récepteurs spécifiques situés sur ces fibres répondent à différentes modalités comme la chaleur (TRPV 1,2,3,4), le froid (TRPA1, TRPM8), les stimulations mécaniques ou chimiques (ASIC, P2X, P2Y). L'activation de ces récepteurs conduit à la genèse d'un potentiel d'action lié à l'activation de canaux sodiques spécifiques voltage dépendants (11). La transmission du signal électrique dépend ensuite de neuf sous-types de canaux sodiques et plus de quarante sous-types de canaux potassiques. Les principaux canaux sodiques exprimés de manière spécifique sur les fibres nociceptives sont les canaux NaV 1.7, 1.8 et 1.9. Le message est alors intégré au niveau du corps cellulaire du neurone nociceptif de type pseudo-unipolaire, situé dans le ganglion spinal de la racine dorsale. Le message est ensuite relayé au niveau du système nerveux central avec une première synapse au niveau des couches superficielles de la corne dorsale (couches I et II de Rexed) où se trouvent les neurones nociceptifs spécifiques, mais également au niveau des couches plus profondes comme la couche IV, V et VI où se trouvent les neurones « Wide Dynamic Range » ou « WDR », qui répondent à la fois à des stimulations nociceptives et non nociceptives (11,12). Les neurones centraux appelés également « neurones de second ordre » vont à leur tour donner une fibre qui va décussier en avant du canal de l'épendyme pour rejoindre le quadrant ventro-latéral controlatéral et former principalement, le faisceau spinothalamique. Ce dernier peut être partagé selon une distinction phylogénétique en faisceau néo-spinothalamique, latéral et en paléo-spinothalamique, médial. Le faisceau spinothalamique forme ensuite le lemnisque spinal avant de rejoindre la partie dorsale du lemnisque médian. Cette disposition est parfois nommée « système extra-lemniscal ». Le deuxième relais s'effectue ensuite au niveau du noyau ventro-postéro-latéral du thalamus ou VPL (13). Ce noyau projette ensuite principalement vers le cortex somesthésique primaire et secondaire SI et SII selon une disposition somatotopique. Ce système permet de localiser la provenance d'un stimulus douloureux via une cartographie corticale formant l'Homunculus sensitif de Penfield et Rasmussen (14).

Le faisceau paléo-spinothalamique fait relais dans plusieurs noyaux du thalamus dont les projections concernent le cortex cingulaire antérieur, le cortex limbique et le cortex insulaire rostral. L'ensemble de ces structures est impliqué dans la composante émotionnelle de la douleur. D'autres faisceaux spinoréticulaires tels que les faisceaux spino-parabrachioamygdalien, spino-annulaire, spino-DRt, spino-hypothalamique, sont également impliqués dans les réactions neuroendocrines et neurovégétatives aux stimulations douloureuses (15). Un certain nombre de ces structures est également impliqué dans la genèse des contrôles inhibiteurs descendants de la douleur. Le concept de « Pain matrix » intègre l'ensemble des zones impliquées dans le phénomène de la douleur consciente au niveau cérébral. Cette dernière rend compte des divers aspects de la douleur comme l'anticipation, la discrimination, la perception affective ... On regroupe dans cette « Pain Matrix » les cortex somatosensoriel primaire et secondaire, cingulaire antérieur et postérieur, préfrontal, pariétal postérieur, insulaire, le thalamus, l'hypothalamus, l'amygdale, la substance grise périaqueducale, les noyaux parabrachiaux et les ganglions de la base (16).

La stimulation des différentes zones cérébrales active un certain nombre de systèmes modulateurs de la douleur. La théorie du portillon ou « Gate Control » décrite par R.Melzack et P.D Wall ; rend compte du blocage de l'information douloureuse par un stimulus non douloureux entre le neurone périphérique et le neurone central. Ce phénomène résulte de l'inhibition du neurone nociceptif par les interneurons inhibiteurs de la corne dorsale activés par les fibres non nociceptives. Ainsi, les fibres A β myélinisées activent les interneurons inhibiteurs, qui à leur tour inhibent les neurones nociceptifs. L'inhibition descendante dite « supra-segmentaire » est également sous tendue par un certain nombre de voies anatomiques.

La substance grise périaqueducale, le bulbe rostro-ventral, le locus coeruleus, le gyrus cingulaire antérieur, l'amygdale et l'hypothalamus sont l'ensemble des zones impliquées dans la modulation du signal douloureux ascendant. L'ensemble de ces systèmes implique un certain nombre de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline, la dopamine et les opioïdes endogènes. Parmi ces systèmes, l'un des plus notables est le système substance grise périaqueducale- bulbe rostro-ventro-médian (PAG-RVM) qui permet d'activer en particulier le noyau B3 de la rétículo médiane également appelé *raphe magnus*, qui est le siège de contrôles descendants médiés par la sérotonine. Par ailleurs, les contrôles inhibiteurs diffus nociceptifs ou CIDN siègent au niveau du sous-noyau rétículo dorsal et permet d'inhiber un stimulus nociceptif par un autre stimulus nociceptif de plus forte intensité.

Lorsque la douleur se prolonge, se met en place un certain nombre de mécanismes menant à une sensibilisation périphérique et centrale du système nociceptif. Deux mécanismes physiopathologiques principaux sous-tendent le développement de la douleur chronique en tant que maladie :

- **La sensibilisation périphérique :** lors d'une lésion tissulaire, les cellules lésées vont libérer plusieurs types de médiateurs constituant ce qu'on appelle « la soupe inflammatoire ». Cette dernière comprend un certain nombre de prostaglandines (PGE 1 et PG2), de l'ADP, de l'ATP, de la sérotonine, de la bradykinine, du NGF... L'ensemble de ces médiateurs vont aboutir à une diminution du seuil de sensibilité des nocicepteurs (17). L'information nociceptive générée va non seulement se diriger vers la terminaison centrale mais également revenir en périphérie de façon antidromique constituant ce qu'on appelle le « réflexe d'axone ». Ce dernier va permettre la libération d'un certain nombre de neuromédiateurs, de substance P et de CGRP, responsable d'une inflammation d'origine neurogène.

L'action de ces médiateurs va engendrer le chimiotactisme de cellules inflammatoires, la dégranulation des mastocytes, augmenter la perméabilité de l'endothélium vasculaire et activer les cellules dendritiques responsables de la différenciation des lymphocytes T. A terme, la lésion tissulaire initiale va induire des modifications d'expression génique au niveau du ganglion de la racine dorsale qui va modifier la réponse des fibres afférentes au stimulus nociceptif. L'expression des canaux sodiques sera par ailleurs augmentée avec une diminution de l'expression des canaux potassiques. L'ensemble des canaux sodiques proche de la lésion vont participer à engendrer une activité ectopique au niveau des nerfs lésés et des nerfs non lésés adjacents. Ce phénomène entretenant la sensibilisation périphérique et contribuant à la sensibilisation centrale (17,18).

- **La sensibilisation centrale :** l'activation des récepteurs ionotropiques au glutamate de type AMPA provoque l'entrée rapide de sodium dans le neurone de second ordre. Lors d'une dépolarisation membranaire post-synaptique soutenue, le récepteur NMDA est activé par libération de l'ion magnésium obstruant initialement le canal à l'état basal (19). L'activation de ce récepteur combinée à la libération d'un certain nombre de facteurs trophiques et de neurotransmetteurs comme la substance P, le CGRP ou le BDNF vont aboutir à une entrée massive de calcium dans le secteur intracellulaire. Ce mécanisme permet l'activation de protéines kinases A et C, de la CaMKII et de la voie MAPK à laquelle appartient le complexe ERK. L'activation de ces différentes protéines va aboutir à la phosphorylation activatrice d'un certain nombre de récepteurs post-synaptiques et notamment les récepteurs ionotropiques (AMPA et NMDA) au glutamate (20–22). L'activation du complexe ERK va quant à lui activer le facteur transcriptionnel CREB qui va permettre la modification de l'expression de nombreux gènes conduisant à des modifications de longue durée des propriétés des neurones nociceptifs.

Ce mécanisme rend compte du rôle central de ce facteur transcriptionnel dans l'initiation et dans la pérennisation de la sensibilisation centrale (23).

S'associent à ces phénomènes des modifications pathologiques allant dans le sens d'une majoration des voies pronociceptives et une altération des systèmes de modulation de la douleur. Ainsi, l'hypothèse d'une désinhibition segmentaire liée à une perte par apoptose ou par excitotoxicité des neurones inhibiteurs GABAergique et glycinergique a été avancée mais sans être strictement validée (24). Une autre hypothèse est une altération qualitative des récepteurs des neuromédiateurs inhibiteurs, liés à une altération de co-transporteurs spécifiques ne permettant pas la réalisation des flux ioniques impliqués dans les mécanismes d'inhibition liés à leur activation (25). A également été avancée l'hypothèse d'une désinhibition supra-segmentaire liée à l'altération des différents contrôles descendants ayant un rôle de modulation (facilitateur ou inhibiteur) du signal douloureux (26). Enfin, un rôle important des cellules gliales a été avancé dans les mécanismes de sensibilisation centrale. Les cellules microgliales représentent environ 5 et 10 % de la glie et sont considérées comme appartenant au système immunitaire du système nerveux central. Une lésion nerveuse périphérique entraîne l'activation de la microglie et des astrocytes du côté homolatéral à la lésion. Cette activation induit un certain nombre de transformations morphologiques et d'expressions géniques conduisant à la production de médiateurs pro-inflammatoires et de cytokines. Les différentes interactions qui peuvent exister entre la microglie et les neurones nociceptifs ne sont à ce stade, pas complètement élucidées. Toutefois, ces dernières pourraient passer par la surexpression d'un certain nombre de récepteurs (la protéine kinase p38, le récepteur P2Y et P2X4, le récepteur au CCL2 et à la fractaline, ...) lors de l'activation microgliale à la suite d'une lésion nerveuse (27–29). Ces différents mécanismes ont permis une classification nosologique de la douleur en fonction du mécanisme physiopathologique impliqué.

Classification de la douleur :

La douleur peut se distinguer selon la durée ou le type.

Ainsi, nous pouvons distinguer (30) :

- La douleur aiguë dont la durée est inférieure à 1 mois
- La douleur subaiguë dont la durée est comprise entre 1 et 3 mois
- La douleur chronique dont la durée est supérieure à 3 mois.

Mais également 4 types de douleurs (31) :

- Les douleurs « physiologiques »
- Les douleurs neuropathiques
- Les douleurs inflammatoires
- Les douleurs nociplastiques (anciennement dysfonctionnelles)

Les douleurs « physiologiques » représentent les douleurs les plus ordinaires qui constituent le système d'alarme de l'organisme.

Les douleurs inflammatoires sont liées à une hyperexcitabilité des nocicepteurs. Ce phénomène est lié à leur sensibilisation due aux médiateurs de l'inflammation. Cette sensibilisation entraîne un excès d'activité des nocicepteurs lors d'un stimulus douloureux. Ces douleurs sont également appelées « douleurs par excès de nociception » (32).

Les douleurs neuropathiques sont liées à une lésion du système nerveux, soit au niveau central, soit au niveau périphérique. Il s'agit donc d'une véritable pathologie du système nerveux lui-même (33). Ce type de douleur répondra de manière peu satisfaisante aux thérapeutiques antalgiques classiques.

Les douleurs nociplastiques sont des douleurs qui ne sont ni liées à un processus inflammatoire ni à une lésion du système nerveux (34). Ce groupe nosologique regroupe entre autres : la fibromyalgie, le syndrome de l'intestin irritable, le syndrome douloureux régional complexe de type 1 (ancienne algoneurodystrophie). Le mécanisme physiopathologique de ce type de douleur n'est pas encore complètement élucidé. Ce dernier inclut une dysfonction d'origine centrale des contrôles modulateurs descendants de la douleur, sans lésion du système nerveux. Certaines hypothèses suggèrent également le rôle d'une sensibilisation centrale dans le développement de ce type de douleur (35–38). A l'instar des douleurs neuropathiques, les douleurs nociplastiques répondent également mal aux thérapeutiques antalgiques classiques et partagent certaines similarités thérapeutiques avec les douleurs neuropathiques (39–41) mais non systématisées à un territoire nerveux. Cette similarité peut parfois rendre difficile l'établissement d'un diagnostic nosologique précis.

Par ailleurs, de nombreuses situations cliniques comme le cancer, le traumatisme nerveux, la lombosciatique chronique, font coexister les différents groupes de douleurs entre eux. Dans la lombosciatalgie chronique, on retrouve des caractéristiques de douleur nociceptives ou inflammatoires responsables des lombalgies et des mécanismes neuropathiques représentés par les douleurs radiculaires. Ces situations sont décrites sous le terme de douleur « mixte » (42). Toutes ces situations constituent un problème de santé publique en raison de leur prévalence.

Épidémiologie de la douleur :

L'étude de l'épidémiologie et de la prévalence des douleurs neuropathiques a fait l'objet d'une large étude publiée en 2008 sous le nom de « STOPNEP » (Study Of the Prevalence of NEuropathic Pain). Cette étude représentait une enquête postale qui a porté sur environ 30 000 individus en France. Le questionnaire était adressé aux participants et comportait 11 questions dont les deux premières avaient pour but d'identifier les personnes souffrant de douleurs chroniques. Le caractère neuropathique des douleurs était évalué par la version raccourcie du DN4 appelé « DN4 interview » ou « iDN4 ». Les résultats principaux de cette étude retrouvaient une prévalence de douleurs chroniques en France de 31,7 % \pm 0,6 avec une prédominance du sexe féminin ; 35 % \pm 0,6 contre 28,2 % \pm 0,6. Parmi les patients présentant des douleurs chroniques, 6,9 % \pm 0,3 avaient des caractéristiques neuropathiques et 5,1 % \pm 0,3 avaient un niveau modéré de douleur (défini par une EN supérieure ou égale à 4 sur 10). La prédominance féminine dans ce sous-groupe de population était également retrouvée avec un pic de prévalence entre 50 et 64 ans. Ces différents résultats ont fourni une première estimation à grande échelle de la prévalence des douleurs chroniques en France. Cette conclusion souligne le problème majeur de santé publique que cette situation représente (43)

Au cours des vingt dernières années plusieurs travaux ont contribué au développement d'outils de dépistage spécifique des douleurs neuropathiques. Cinq questionnaires ont été développés pour l'identification d'une douleur neuropathique au sens large. Le point commun de ces différents questionnaires repose notamment sur la qualité de la douleur plus que sur les résultats de l'examen clinique. Dès 1980, certaines études utilisant le questionnaire de McGill avaient suggéré que certains descripteurs pouvaient avoir une valeur diagnostique permettant de faire la différence entre une douleur d'origine neuropathique et non neuropathique (44,45).

L'un des outils le plus souvent utilisé aujourd'hui est le questionnaire DN4. Ce questionnaire se compose à la fois d'éléments d'interrogatoire et d'examen clinique. La validation de ce questionnaire repose sur une large étude multicentrique française. Par ailleurs, le questionnaire DN4 est le seul outil de dépistage à avoir été validé dans les douleurs neuropathiques centrales. Ce questionnaire comporte 10 items non quantifiés, dichotomiques, répartis en quatre séries de questions. Les deux premières reposant sur des éléments d'interrogatoire à la recherche de 7 symptômes présents dans un territoire donné, les deux dernières reposent sur les résultats d'un examen clinique à la recherche de 3 signes. En cas de présence d'un élément d'interrogatoire ou de l'examen clinique, est attribuée à chaque item la valeur de 1 avec un seuil retenu de 4 sur 10 pour le diagnostic d'une douleur neuropathique. Ce seuil est associé à une spécificité de 89,9 % et une sensibilité de 82,9% (46). Le questionnaire DN4 a également été validé dans sa forme simplifiée en ne retenant que les éléments d'interrogatoire permettant également le diagnostic d'une douleur neuropathique en cas d'impossibilité d'accès à un examen clinique. Cette version raccourcie porte le nom de « DN4-interview » ou « iDN4 » et est associé à une sensibilité de 78 % et une spécificité de 80 % pour un seuil fixé à 3 sur 7. Cette version raccourcie a également été validée pour une utilisation en auto-questionnaire (46). Le questionnaire DN4 a l'avantage d'une grande simplicité d'utilisation et d'un emploi rapide avec une traduction réalisée dans 25 langues avec des études de revalidation effectuées pour plusieurs d'entre elles (47–53). En comparaison aux autres questionnaires existants comme le LANSS, le NPQ, le ID-Pain et le PainDetect ; le questionnaire DN4 est l'outil reconnu et recommandé en France par la Haute Autorité de Santé (HAS) et plusieurs sociétés savantes pour son utilisation dans le diagnostic d'une douleur neuropathique périphérique ou centrale (54–56). En revanche l'utilisation de ces questionnaires ne doit pas remplacer le jugement clinique puisque le taux de faux-positifs et de faux-négatifs est compris entre 10 et 20 % indépendamment du questionnaire utilisé (57).

Ainsi, certains signes peu discriminants avec les douleurs nociceptives comme la sensation d'étau ou de compression nécessiteront probablement un examen clinique plus poussé à la recherche de lésion nerveuse potentielle voire le recours à des examens complémentaires (58). Par ailleurs, chaque questionnaire n'est valable que pour une aire douloureuse donnée, il nécessite donc d'être utilisé de manière successive en cas de présence de plusieurs sites douloureux. Ces outils s'adaptent mal aux douleurs très diffuses comme celles retrouvées lors de certaines douleurs nociplastiques avec des caractéristiques communes aux douleurs neuropathiques, comme la fibromyalgie (59). Ces situations rendant le diagnostic moins évident, elles nécessiteront l'utilisation d'outils adaptés. Il est important de préciser que l'ensemble de ces questionnaires, en particulier le DN4, restent des outils de diagnostic et non de suivi d'une douleur neuropathique. Ainsi, ces derniers ne sont pas conçus afin de juger de l'efficacité d'une thérapeutique au cours du temps.

Thérapeutiques pharmacologiques des douleurs neuropathiques :

L'ensemble des avancées des connaissances fondamentales citées a été suivi en parallèle de la mise en place de différents traitements.

L'utilisation de l'opium, obtenu par incision des capsules non mûres du *Papaver somniferum*, remonte à l'Antiquité préclassique. Les cultures d'Asie Mineure et d'Égypte utilisaient l'opium à des fins religieuses et comme médicament. Les Sumériens nommaient le pavot « plante de la joie » et l'utilisaient pour soulager la douleur (60,61). L'électricité pour soulager la douleur dans la polyarthrite rhumatoïde était utilisée dans l'Égypte ancienne, ainsi que par les Grecs et les Romains. Les patients devaient placer le membre douloureux dans un bol contenant un poisson électrique du Nil vivant, un poisson torpille ou une raie électrique (1,62). Selon la théorie d'Hippocrate (460-360 av. J.-C.), la douleur est causée par un déséquilibre des quatre humeurs : le sang, le flegme, la bile jaune et la bile noire. La douleur n'était pas considérée comme un symptôme isolé, mais plutôt comme un élément de situation globale du patient (63). Outre différents médicaments (comme la jusquiame, la mandragore, les solanacées, l'opium), l'application de chaleur, de froid, les bains et les saignées étaient des méthodes permettant de soulager la douleur. Le jus de peuplier et l'écorce de saule, qui contiennent des salicylates, étaient recommandés pour traiter les maladies oculaires, les douleurs liées au travail et pour faire baisser la fièvre (1,64,65).

Aujourd'hui chaque catégorie de douleur répond à un traitement spécifique. Concernant les douleurs neuropathiques, plusieurs lignes de traitement ont été proposées.

Les antidépresseurs :

L'efficacité antalgique des antidépresseurs, au même titre que leur action thymorégulatrice, ont été découvertes de manière fortuite. Le premier représentant de cette classe est l'imipramine. Il est aujourd'hui bien connu que leur effet sur les douleurs neuropathiques est bien dissocié de leur indication psychiatrique (66,67). Que ce soient les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la noradrénaline et de la sérotonine (ISRSNa) ou bien les antidépresseurs tricycliques, leur action passe par un renforcement des contrôles inhibiteurs descendants de la douleur. Le renforcement de ces différents contrôles passe plus volontiers par le renforcement du tonus noradrénergique que sérotoninergique.

En effet, les contrôles inhibiteurs descendants noradrénergiques sont purement inhibiteurs tandis que la composante sérotoninergique peut à la fois être facilitatrice ou inhibitrice sur le signal douloureux. Ainsi, les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont une efficacité relativement faible sur les douleurs neuropathiques (66,67). En pratique, les antidépresseurs tricycliques sont représentés par l'amitriptyline (LAROXYL[®]), la clomipramine (ANAFRANIL[®]) et l'imipramine (TOFRANIL[®]) (68–70). L'amitriptyline est de loin la molécule qui possède le plus haut niveau de preuve dans les douleurs neuropathiques (71–73). Ces thérapeutiques doivent être initiées à faible posologie, de préférence le soir, puis incrémentées de manière progressive afin de diminuer l'incidence des effets indésirables notamment à type de somnolence. L'efficacité de ces thérapeutiques peut être lente (environ 5 jours à la posologie optimale mais peut-être retardé jusqu'à 6 semaines) (74). Cependant, les antidépresseurs tricycliques sont sujet à de nombreux effets indésirables limitant leur utilisation chez les sujets âgés ou fragiles (75,76). Les inhibiteurs plus spécifiques de la noradrénaline comme la désipramine ou la nortriptyline présentant moins d'effets anticholinergiques et une meilleure tolérance ne sont pas disponibles en France.

Concernant les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, la duloxétine a l'AMM pour les douleurs neuropathiques du diabète chez l'adulte, bien que très modeste, son efficacité a été démontrée dans trois études contrôlées, randomisées, double aveugle et multicentriques (77–79). Plus récemment, la venlafaxine a également montré une efficacité à des doses élevées dans les douleurs neuropathiques des polyneuropathies sensitives (66,80). L'initiation de ce traitement doit également être effectuée à faible dose avec une incrémentation progressive afin d'éviter des effets indésirables notamment digestifs et sédatifs.

Les gabapentinoïdes :

La gabapentine et la prégabaline représentent la deuxième classe pharmacologique indiquée dans les douleurs neuropathiques. Elles agissent notamment sur les phénomènes de sensibilisation centrale par inhibition de la sous-unité $\alpha 2\delta$ des canaux calciques présynaptiques (81).

Concernant la gabapentine, son efficacité sur les douleurs neuropathiques a également été découverte de manière fortuite dans les années 1995, puis confirmée dans plusieurs études (82–84). En pratique, son introduction nécessite des doses initiales faibles puis une incrémentation progressive afin d'en limiter les effets indésirables principalement à type de somnolence, de sensations vertigineuses et de troubles gastro-intestinaux.

Concernant la prégabaline, sa structure et son mécanisme d'action sont similaires à la gabapentine (85–87). En pratique, cette thérapeutique doit également être introduite à dose minimale puis incrémentée de manière progressive. Les récentes modifications des modalités de prescription, notamment en ville, pourraient diminuer le recours à cette thérapeutique (88).

Les emplâtres de lidocaïne :

L'effet des anesthésiques locaux est probablement lié à leur effet sur les activités neuronales ectopiques via le blocage des canaux sodiques. Les patchs de lidocaïne à 700 mg (VERSATIS® - lidocaïne 5 %) ont surtout prouvé leur efficacité dans les douleurs post-zostériennes (89–91). Cette thérapeutique a été particulièrement étudiée chez les sujets présentant une allodynie mécanique. En pratique, cette thérapeutique est à initier à la posologie de 1 patch pendant 12h avec un intervalle libre de 12h. L'étendue de la surface douloureuse et à prendre en compte puisque cette dernière ne doit pas dépasser la surface de 3 patchs soit environ 420 cm².

Thérapeutiques opioïdes :

Certains opioïdes forts comme la morphine et l'oxycodone ont prouvé leur efficacité dans un certain nombre de situations de douleurs neuropathiques avec une efficacité comparable à celle des tricycliques et de la gabapentine (82,92). Cependant, au vu des doses élevées qu'il est nécessaire d'atteindre afin d'obtenir une efficacité et du risque du syndrome de sevrage, leur utilisation n'est pas recommandée en première intention pour traiter une douleur neuropathique (93). De plus, une exposition au long cours et à de fortes doses d'opioïdes constitue un risque de développement d'une hyperalgésie induite aux opiacées nécessitant la diminution puis le sevrage de ces thérapeutiques (94).

Le tramadol est un agoniste partiel des récepteurs μ et un inhibiteur de la recapture des monoamines. Son efficacité a été rapportée aux doses thérapeutiques notamment dans les polyneuropathies (95,96). En pratique, son utilisation reste recommandée en deuxième intention avec des posologies efficaces entre 200 et 400 mg par jour (93). Il est recommandé d'introduire cette thérapeutique à faible dose puis réaliser une augmentation progressive de la posologie.

Cette thérapeutique doit être utilisée avec prudence en particulier chez le sujet âgé au vu des nombreux effets indésirables qu'elle peut provoquer (97). Par ailleurs, l'efficacité du tramadol passe en partie par la présence de son métabolite actif le desmethyl-tramadol via sa métabolisation par le cytochrome P450 2D6. Dans la population générale, ce cytochrome est soumis à un polymorphisme génétique avec plusieurs profils de métaboliseurs, rendant la prédictibilité de l'efficacité thérapeutique du tramadol peu précise (98,99).

Le piment rouge (capsaïcine) :

La capsaïcine est le principe actif du piment. Son mécanisme d'action est lié à l'activation d'un récepteur particulier sur les fibres nociceptives appelé récepteur à potentiel transitoire vanilloïde de type 1 (TRPV1). Cette activation des fibres nociceptives rend compte de la sensation de brûlure ressentie lors de la consommation de piment rouge (100). Cette propriété est également utilisée dans les douleurs neuropathiques par l'application de capsaïcine sous forme de patch. L'activation importante des récepteurs TRPV1 conduit à une désensibilisation des nocicepteurs après un intervalle libre de quelques jours pour constater l'efficacité de cette thérapeutique (101,102). La capsaïcine est disponible en France sous forme de patch dosé à 8% soit 179mg de capsaïcine (QUTENZA[®]). En pratique, ces patchs sont appliqués pour une durée pouvant varier de 30 à 60 minutes pour une surface corporelle ne dépassant pas 4 patchs soit 1120 cm². Cette thérapeutique peut être renouvelée tous les 90 jours environ selon l'évolution de la douleur. Ce traitement reste de réserve hospitalière et nécessite une application suivi d'une surveillance post-procédurale notamment de la tension artérielle (103).

La toxine botulinique de type A :

La toxine botulinique de type A a initialement été utilisée dans le traitement de la spasticité focale, de la dystonie, ainsi qu'en médecine esthétique. Elle a également trouvé une efficacité dans les neuropathies douloureuses associées à une allodynie (104). Cette efficacité est vraisemblablement indépendante de l'effet sur le tonus musculaire avec une action probable sur l'inflammation neurogène (104). En pratique, cette thérapeutique présente un excellent profil de tolérance et certaines indications retiennent également son utilisation dans les céphalées chroniques quotidiennes (105,106).

Les dérivés cannabinoïdes :

Les dérivés cannabinoïdes ont également été étudiés dans le traitement des douleurs neuropathiques (107,108). Bien qu'une certaine efficacité ait été rapportée, leur utilisation n'est pas recommandée actuellement dans le traitement de ces dernières (93).

Thérapeutiques anti-hyperalgésique intraveineuses :

Certains traitements comme la kétamine et la lidocaïne intraveineuse ont obtenu des résultats positifs dans un certain nombre de douleurs neuropathiques périphériques et centrales (109–111). Cependant, leur utilisation est limitée à une prise en charge spécialisée en centre de référence dans le cadre de douleur réfractaires.

Il est souvent nécessaire d'associer à ces thérapeutiques, un traitement non pharmacologique. En effet, le traitement pharmacologique seul est souvent trop peu efficace, se heurte à la mauvaise tolérance ou encore à la réticence du patient quant aux effets indésirables.

Thérapeutiques non-pharmacologiques des douleurs neuropathiques :

La neurostimulation électrique transcutanée (TENS) :

Une des thérapeutiques non pharmacologiques est la neurostimulation électrique transcutanée ou TENS (112). Son mécanisme d'action repose principalement sur deux types de stimulation en fonction de la fréquence et de l'intensité. La TENS « conventionnelle » ou « gate control » utilise des stimulations de fréquence élevées (70- 100 Hz) et de faible intensité induisant une sensation de fourmillement et de paresthésie dans la zone douloureuse. Ce mode agirait par stimulation des fibres afférentes de gros calibre de type A β permettant une activation des interneurons inhibiteurs sur les fibres de plus petit calibre (A δ et C) selon la théorie de Ronald Melzack et Patrick.D Wall (6). Un deuxième mode dit « endorphinique » repose sur des stimulations de basse fréquence (2-5 Hz) et d'intensité élevée induisant des sensations de battements. Ce mode agirait davantage sur la libération de substances opioïdes endogènes et sur la mise en jeu des contrôleurs descendants (113). Cette thérapeutique a surtout été étudiée dans des douleurs non neuropathiques pour laquelle plusieurs revues systématiques ne retrouvent pas d'efficacité significative (114,115). Concernant la douleur neuropathique, plusieurs études ont rapporté une efficacité supérieure à une stimulation de contrôle ou "sham" (116,117). Bien que l'ensemble des études soit relativement hétérogènes avec un niveau de preuve qui reste faible (niveau C), le profil de tolérance de cette thérapeutique est excellent avec une balance bénéfice risque favorable dans le traitement d'une douleur neuropathique localisée (116). En pratique, cette thérapeutique nécessite une séance test afin d'identifier les patients répondeurs et le mode optimal pour la situation clinique. Le patient bénéficie par la suite de plusieurs consultations dédiées afin d'être formé à son utilisation au domicile. Sont recommandées habituellement 3 à 4 séances de 30 à 60 minutes par jour avec une adaptation de ces séances en fonction du contexte clinique (118,119).

La stimulation magnétique transcrânienne (rTMS) :

Dans les années 1985 a été développée la technique de stimulation magnétique transcrânienne (120). Cette dernière consiste à générer un courant électrique à travers une bobine en regard d'une région corticale spécifique. Ce courant électrique crée par la suite un courant électromagnétique qui induit un second courant électrique permettant de dépolariser une population spécifique de neurones corticaux situés sous la bobine (121,122). Au début des années 1990, des améliorations techniques ont permis de réaliser des stimulations répétitives (rTMS) permettant de stimuler ou d'inhiber une population neuronale donnée. Cette thérapie a initialement été proposée dans le traitement des troubles anxieux et de la dépression sévère (123). Par la suite, son utilisation a été appliquée dans le domaine de la douleur avec une efficacité de la stimulation du cortex moteur primaire sur la perception douloureuse chez le sujet sain, puis chez le patient douloureux chronique. La cible prioritaire de stimulation est le cortex moteur M1 dont le repérage est réalisé au moyen de technique de neurophysiologie ou de neuronavigation (124,125). La stimulation est réalisée en dessous du seuil moteur avec une fréquence recommandée supérieure à 5 Hz et un nombre d'impulsions supérieur à 1200 par séance pour une durée de séance d'environ 20 minutes (93). Le mécanisme d'action de cette technique présente des similitudes avec la stimulation corticale implantée (126). Les effets analgésiques de la stimulation du cortex moteur primaire M1 sont liés à la modulation des régions cérébrales à distance ayant avec ce dernier des connexions fonctionnelles et non via l'activation des voies pyramidales. Ainsi, les différents effets analgésiques obtenus ne présentent pas de répartition somatotopique (127). L'effet de la rTMS passe probablement par la modulation de l'intégration corticale de l'expérience douloureuse et d'un renforcement des contrôles inhibiteurs intra-corticaux voire de la libération d'opioïdes endogènes (128–130).

Un certain nombre d'études suggère également un effet sur le système limbique pouvant expliquer les effets plus importants sur la composante affective de la douleur que la composante sensorielle de cette thérapeutique (131). L'efficacité de la rTMS a également été établie dans les douleurs neuropathiques. Les effets analgésiques se manifestent en général quelques jours après la stimulation et peuvent durer jusqu'à plusieurs semaines (132). L'efficacité de cette thérapeutique semble dépendre des paramètres de stimulation avec des protocoles, le nombre de séances et la fréquence de leur réalisation qui restent variables selon les centres (133,134).

La stimulation par courant électrique direct (tDCS) :

La stimulation par courant électrique direct ou tDCS est une technique de neurostimulation non invasive du cortex à l'aide de courant électrique direct au moyen d'électrodes. Les électrodes sont placées afin de stimuler le cortex M1 qui permet la modulation d'activité des aires corticales à distance (135). Cette modulation induit un effet analgésique persistant même après une stimulation brève durant quelques minutes (136).

La stimulation médullaire :

On distingue deux types de neuromodulation : la stimulation cordonale postérieure et la stimulation du ganglion rachidien. Les deux techniques ayant une approche neurochirurgicale ou percutanée permettant un abord de l'espace épidural.

La stimulation cordonale postérieure a été proposée dès 1967. Cette dernière vise à une stimulation des colonnes dorsales de la moelle en plaçant une électrode de stimulation dans l'espace épidural postérieur. Son efficacité a été initialement basée sur la théorie du « *Gate control* » de R.Melzack et P.D.Wall (6).

Il semblerait aujourd'hui que les mécanismes de son efficacité soient plus complexes, pouvant inclure l'activation des fibres A β , des interneurons inhibiteurs et des mécanismes supra-spinaux pouvant comprendre les modulations descendantes (137).

La stimulation du ganglion rachidien vise à stimuler spécifiquement une zone douloureuse selon une disposition métamérique. L'électrode est directement placée dans le foramen intervertébral, au contact du ganglion de la racine dorsale (138).

Autres thérapeutiques non-pharmacologiques :

Parmi les autres techniques non médicamenteuses, on peut citer la rééducation motrice et somatosensorielle (139), la rééducation cognitive (140), le feedback visuel (141) et la psychothérapie (142). L'ensemble de ces thérapeutiques ont montré un intérêt dans certaines indications comprenant notamment le syndrome douloureux régional complexe (SDRC) et les douleurs du membre fantôme. La psychothérapie quant à elle joue un rôle majeur dans la problématique de douleur chronique compte tenu de la comorbidité fréquente avec les troubles anxiodépressifs et des difficultés de coping face à la douleur (143). Les techniques psychothérapeutiques les mieux validées sont les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) bien que la psychothérapie de soutien garde un intérêt certain dans le domaine de la douleur chronique.

Enfin, l'hypnose est très souvent utilisée comme technique complémentaire que ce soit en douleur aiguë ou en douleur chronique chez l'adulte ou chez l'enfant. Plusieurs études ont mis en évidence un bénéfice antalgique de cette technique (144,145).

L'hypnose pourrait avoir un effet sur la modulation douloureuse par le biais d'une défocalisation du patient de sa douleur et d'une meilleure gestion des troubles émotionnels associés. Cette technique peut volontiers être associée aux autres thérapeutiques pharmacologiques ou non pharmacologiques, avec la possibilité de réaliser des séances d'auto-hypnose par le patient, après formation adéquate par le thérapeute.

Des techniques comme l'acupuncture ou l'électro-acupuncture peuvent s'assimiler aux différentes techniques de neurostimulation (146). Ces dernières peuvent avoir un intérêt dans les douleurs aiguës ou chroniques. Cependant, peu d'études valident leur indication dans les douleurs neuropathiques du fait du faible niveau de preuve. Une étude de relative bonne qualité a étudié son efficacité dans la neuropathie douloureuse du SIDA mais avec des résultats négatifs (147).

La relaxation et les massages antalgiques ont davantage d'indications dans les douleurs musculo-squelettiques comme les lombalgies communes ou les syndrome myofasciaux. Leur recours peut être utile en cas de douleur mixte à composante neuropathique et musculo-squelettique (148,149).

Le traitement des douleurs neuropathiques et des douleurs chroniques au sens large, repose sur une prise en charge multidisciplinaire nécessaire à l'obtention d'un bénéfice thérapeutique satisfaisant. Cette dernière doit être optimisée sur le plan pharmacologique, psychologique et physique. Ce schéma s'inscrit dans une vision globale du patient et dans le concept de prise en charge « biopsychosociale » (32).

La radiofréquence :

Plusieurs théories sur les mécanismes physiopathologiques ont été émises au cours de notre Histoire. Ces théories ont mené au développement de différents traitements ciblant chacun une partie des phénomènes (synapses, nocicepteurs, système nerveux central...). La théorie du « nerf » remonte au XVII^{ème} siècle avec comme conception une « connexion » établie entre la périphérie et le système nerveux central. Aujourd'hui, nous assistons à l'émergence de l'algologie interventionnelle dans le traitement des douleurs chroniques (150). Cette discipline invite à agir directement, par des moyens physiques, sur le substrat anatomique du phénomène de douleur. L'action directe sur le nerf dans cette discipline est représentée par la radiofréquence.

Les premiers appareils de radiofréquence ont été construits par la compagnie Cosman-Medical[®] dans les années 1950. Néanmoins, ce n'est que dans les années 1974 que cette technique a été appliquée pour le traitement des douleurs chroniques (151). La première indication se limitait à l'utilisation de la radiofréquence régionale continue chez les patients présentant un syndrome facettaire. Puis, dans les années 1980, le développement de canules de radiofréquence de plus petit calibre (22 Gauge) a permis d'accéder à des régions anatomiques plus précises et de mieux contrôler la taille des lésions. Le corollaire principal de l'utilisation de cette technique régionale était l'endommagement accidentel de nerfs mixtes avec le risque de déficit moteur ou de douleurs de désafférentation. Dans ce contexte, a été développée la radiofréquence pulsée dans laquelle la température de l'aiguille ne dépasse pas 45°C permettant d'éviter des effets lésionnels. La radiofréquence pulsée a été utilisée pour la première fois en 1998 au niveau des ganglions de la racine dorsale lombaire dans la cadre de radiculalgies (152).

Par la suite, cette technique a été appliquée dans de nombreux syndromes douloureux chroniques comprenant le syndrome facettaire, les douleurs radiculaires, les douleurs faciales et céphaliques, les douleurs inguinales, les scapulalgies chroniques et les douleurs chroniques post-opératoires avec un territoire nerveux identifié (151).

Le principe de cette technique repose sur l'administration de courtes séries d'impulsions à haute fréquence espacées par des périodes de silence permettant l'élimination de la chaleur. Ce nouveau mode d'administration des ondes électromagnétiques permettrait d'influer sur la membrane neuronale et sur la transmission synaptique via des mécanismes d'électroporation (152). Cet effet est attribué à l'effet thermique et au champ électrique à haut voltage voire à l'effet combiné des deux. La production de chaleur pendant une séance de radiofréquence pulsée dépend de la résistance tissulaire, du temps d'exposition et de l'ampérage délivré. Les différents équipements disponibles sur le marché délivrent une durée d'impulsion généralement comprise entre 5 et 50 ms, une fréquence entre 1 et 10 Hz et une association d'ondes intrinsèques à une fréquence de l'ordre de 420 kHz (151). Des expériences *in vitro* ont néanmoins mis en évidence des pics de chaleur variant de 45°C à 50°C en fonction de l'impédance tissulaire, à la pointe de la sonde de radiofréquence. L'amplitude de ces pics étant réduite lorsque la longueur d'impulsion est diminuée aux alentours de 10ms. L'effet lésionnel de ces pics intermittents de chaleur reste encore à explorer. Chez l'animal, différentes études histologiques des ganglions spinaux traités par radiofréquence pulsée n'ont mis en évidence qu'un œdème transitoire de l'endoneurme (153). Les études en microscopie électronique ont identifié des modifications structurales au niveau des membranes cellulaires, des mitochondries ainsi qu'une désorganisation des microtubules et des microfilaments. Des études comportementales chez l'animal ont mis en évidence des bénéfices de la radiofréquence pulsée sur l'allodynie mécanique et thermique dans plusieurs modèles animaux de douleurs neuropathiques (154,155).

La réalisation de l'une ou l'autre de ces techniques ne nécessite pas de changement de matériel mais uniquement la modification des paramètres d'application des ondes électromagnétiques.

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à l'utilisation de la radio fréquence comparée aux autres techniques d'algologie interventionnelle.

Néanmoins, il est intéressant de noter que la radiofréquence pulsée n'entraîne pas de déficit moteur, de névrite ou de douleurs de désafférentation contrairement à la radiofréquence continue. Les deux techniques gardent cependant un bon profil de tolérance et ne nécessitent pas de surveillance particulière au long cours.

Types d'utilisations :

Parmi les différentes utilisations possibles nous pouvons citer (156–160) :

1. **Neurotomie par radiofréquence** : Cette technique vise à détruire sélectivement les nerfs responsables de la douleur en utilisant une électrode de radiofréquence. L'objectif est de créer une lésion thermique permanente sur les fibres nerveuses, ce qui réduit la transmission de la douleur.
2. **Rhizotomie par radiofréquence** : Cette technique vise spécifiquement les racines nerveuses responsables de la douleur. L'électrode de radiofréquence est placée près de la racine nerveuse ciblée, et une lésion thermique est créée pour bloquer la transmission de la douleur.
3. **Gangliolyse par radiofréquence** : Cette technique vise à détruire sélectivement les ganglions sympathiques responsables de la douleur dans certaines conditions telles que le syndrome de douleur régionale complexe (SDRC) ou la douleur viscérale. L'électrode de radiofréquence est placée près du ganglion sympathique ciblé, et une lésion thermique est créée pour bloquer la transmission de la composante végétative de la douleur.
4. **Neuromodulation par radiofréquence** : Contrairement aux techniques précédentes, la neuromodulation par radiofréquence n'implique pas la destruction des nerfs, mais plutôt la modulation de leur activité électrique. L'électrode de radiofréquence est placée près des nerfs ciblés, et un courant électrique à haute fréquence est appliqué pour modifier la transmission de l'information douloureuse.

Modes d'applications :

Ces différentes applications utilisent des modes de radiofréquence différents. Nous pouvons identifier aujourd'hui plusieurs modes :

1. **Radiofréquence continue (Continuous Radiofrequency, CRF)** : La radiofréquence continue implique l'application d'un courant continu à la zone cible. Ce dernier entraîne une élévation de la température locale, provoquant une lésion thermique. Cette lésion thermique peut détruire sélectivement les fibres nerveuses responsables de la douleur et interrompre sa transmission (161).
2. **Radiofréquence refroidie (Cooled Radiofrequency, CoRF)** : La radiofréquence refroidie est une variante de la radiofréquence continue qui intègre un système de refroidissement actif dans la sonde de radiofréquence. Ce système de refroidissement permet de maintenir une température plus basse à la surface de la sonde et dans les tissus environnants, créant ainsi une lésion thermique plus contrôlée, plus importante et mieux délimitée (162).
3. **Radiofréquence pulsée (Pulsed Radiofrequency, PRF)** : La radiofréquence pulsée consiste à appliquer des impulsions de courant de radiofréquence à des fréquences plus basses que celles utilisées dans la radiofréquence continue. Ces impulsions sont généralement de courte durée et sont suivies de périodes de repos. La PRF vise à moduler l'activité des nerfs et à réduire la transmission des signaux de douleur sans provoquer de destruction thermique des tissus. Elle est souvent utilisée pour le traitement des douleurs neuropathiques (163).

4. **La radiofréquence pulsée-dosée (Pulsed-dose Radiofrequency, PDRF)** est une technique spécifique de radiofréquence pulsée. Dans la radiofréquence pulsée-dosée, des impulsions de courant de radiofréquence sont appliquées de manière pulsée à la zone cible, mais avec une amplitude et une durée spécifique. Contrairement à la radiofréquence pulsée classique, la PDRF utilise des paramètres précisément dosés pour atteindre une température sublétales constante de 42°C (164).

La PDRF vise à moduler l'activité des nerfs et à réduire la transmission des signaux de douleur, tout en minimisant les effets thermiques destructeurs. Elle offre donc une alternative aux traitements par radiofréquence traditionnels en évitant la création d'une lésion thermique étendue.

Dans ce travail, nous nous intéresserons plus spécifiquement au bénéfice apporté par la technique de radiofréquence pulsée-dosée dans le traitement d'une douleur neuropathique chronique.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Ce travail est une étude rétrospective monocentrique, portant sur l'ensemble des patients suivis dans le centre d'évaluation et de traitement de la douleur (CETD) du centre hospitalier Claude Huriez à Lille et ayant bénéficiés d'une thérapie par radiofréquence pulsée-dosée.

Critères d'inclusion : étaient inclus les patients âgés d'au moins 18 ans, suivis dans le centre d'évaluation et le traitement de la douleur de l'hôpital Claude Huriez et ayant bénéficié d'une radiofréquence pulsée-dosée précédée d'un bloc test positif aux anesthésiques locaux efficace au moins 24h.

Critères de non inclusion : n'étaient pas inclus les patients âgés de moins de 18 ans, qui ont refusé l'utilisation de leur données médicales anonymisées ou n'étant pas en capacité d'exprimer leur consentement à l'utilisation de ces données.

Le critère d'évaluation principal était la comparaison de la durée d'efficacité d'antalgie entre le bloc test et la séance de radiofréquence pulsée-dosée tous sites confondus et pour chaque site.

Les critères d'évaluation secondaires étaient :

- **La corrélation entre la durée d'antalgie du bloc test et l'efficacité de la radiofréquence.**
- **La comparaison de l'efficacité moyenne entre 3 séances de radiofréquence.**
- **La comparaison de l'efficacité moyenne de la radiofréquence selon le sexe tous sites confondus.**

- La comparaison de l'efficacité moyenne de la radiofréquence seule à la radiofréquence associée à une anesthésie loco-régionale.
- La tolérance des séances de radiofréquence.

Poids (kg)	Taille (cm)	IMC (kg/m ²)	Age (années)	Sex ratio (F/H)	Score ASA
78,6 (IC 95% 80,0 – 84,3) [50 – 150]	168 (IC 95% 165-170) [154-190]	27,8 (IC 95% 26,3 – 29,4) [19,5 – 46,3]	52 (IC 95% 48 – 55) [28 – 81]	2,8 (H = 13 [25,5%] et F = 38 [74,5%])	ASA I = 2 (3,9%) ASA II = 39 (76,5%) ASA III = 10 (19,6%) ASA ≥ IV = 0 (0%)

Tableau 1 : Caractéristiques de la population d'étude. Les données sont représentées par leur pourcentage, leur intervalle de confiance à 95% et leurs valeurs minimales et maximales.

Description de la procédure de bloc test : La procédure de bloc test était réalisée sous sédation au bloc opératoire. Cette dernière était effectuée à l'aide du système AIVOC (Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration) avec des cibles cérébrales comprises entre 0.5 ng/ml et 2 ng/ml de PROPOFOL (DIPRIVAN©) 10 mg/ml et de REMIFENTANIL (ULTIVA©) 50 µg/ml. La zone douloureuse était repérée au préalable avec le patient dans la salle d'intervention. La bonne position de l'aiguille était vérifiée par contrôle échographique ou bien par radioscopie lorsque l'échoguidage n'était pas réalisable. L'anesthésique local utilisé était la ROPIVACAINE (NAROPEINE ©). Les adjuvants utilisés étaient la CLONIDINE (CATAPRESSAN©), la BETAMETHASONE (DIPROSTENE©) ou le CORTIVAZOL (ALTIM©). Leur utilisation était laissée à la discrétion de l'opérateur. Une fois la procédure terminée, la sédation était arrêtée et le patient était transféré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) selon les recommandations en vigueur (165).

L'évaluation de l'efficacité de la procédure était effectuée lors de la visite post-opératoire en hôpital de jour et l'évaluation de la durée d'analgésie lors de la consultation d'algologie de contrôle.

Caractéristiques du bloc test (Figure 1) : La concentration moyenne de ropivacaïne utilisée lors du bloc test était de 3,69 mg/ml ($\sigma = 1,19$). La concentration moyenne de ropivacaïne utilisée lors de la radiofréquence était de 3,22 mg/ml ($\sigma = 1,12$). Il n'y avait pas de différence significative entre la concentration de ropivacaïne utilisé lors du bloc test et lors de la radiofréquence ($p = 0,058$).

La dose moyenne de ropivacaïne utilisée lors du bloc test était 44,8 mg ($\sigma = 29,83$). La dose moyenne de ropivacaïne utilisée lors de la radiofréquence était de 38,4 mg ($\sigma = 20,66$). Il n'y avait pas de différence significative dans la dose de ropivacaïne utilisée lors du bloc test et lors de la radiofréquence ($p = 0,23$).

Le volume moyen de ropivacaïne utilisé lors du bloc test était de 12,38 ml ($\sigma = 6,66$). Le volume moyen de ropivacaïne utilisé lors de la radiofréquence était de 11,83 ml ($\sigma = 5,1$). Il n'y avait pas de différence significative dans la dose de ropivacaïne utilisée lors du bloc test et lors de la radiofréquence ($p = 0,65$).

La dose moyenne de corticoïdes en équivalent cortisone utilisée lors du bloc test était de 206,8 mg ($\sigma = 70,35$). Seul un patient a reçu une dose équivalente à 62,5 mg de cortisone lors de la radiofréquence

La dose moyenne de clonidine utilisée lors de la réalisation du bloc test était 220,6 μg ($\sigma = 45,28$). La dose moyenne de clonidine utilisée lors de la réalisation de la radiofréquence était de 92,64 μg ($\sigma = 49,36$). La dose de clonidine utilisée lors de la réalisation du bloc test était significativement plus élevée que celle utilisée lors de la radiofréquence ($p = 0,013$).

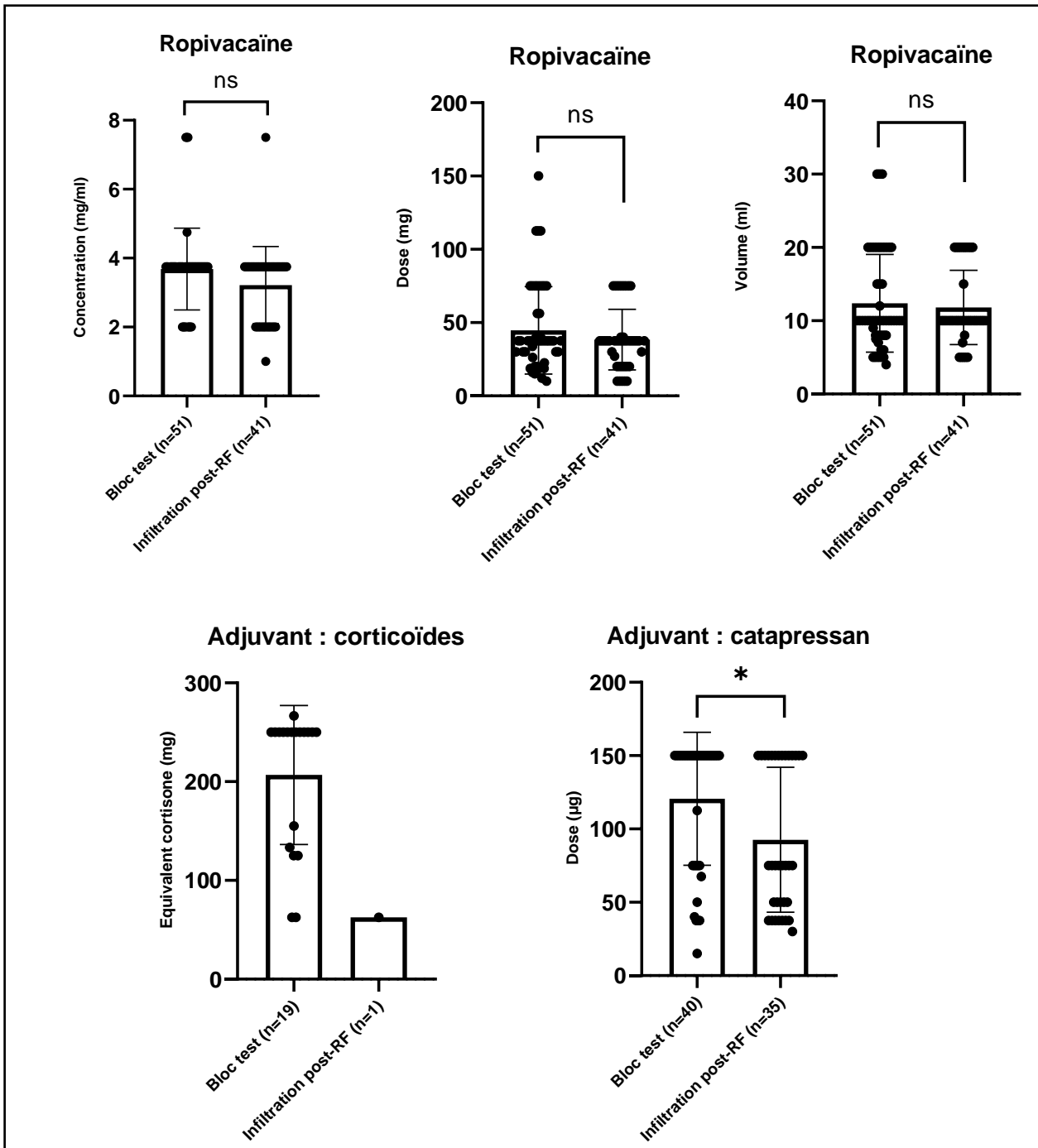


Figure 1 : Caractéristiques du bloc test avant la séance de radiofréquence et de l'infiltration post-radiofréquence lorsque celle-ci était réalisée. Sont représentées les données individuelles. La comparaison a été effectuée à l'aide d'un test t de Welch.

Description de la procédure de radiofréquence : La procédure de radiofréquence était réalisée sous sédation au bloc opératoire. Cette dernière était effectuée à l'aide du système AIVOC (Anesthésie Intra-Veineuse à Objectif de Concentration) avec des cibles cérébrales comprises entre 0.5 ng/ml et 2 ng/ml. L'appareil de radiofréquence utilisé était un *IonicRF Générateur Model RFG-IONIC Abbott*. La bonne position de l'électrode était vérifiée par contrôle échographique, par radioscopie ou bien par la réalisation de tests de sensibilité par neurostimulation si l'échoguidage n'était pas réalisable avec dans ce cas, un réveil peropératoire.

La résistance des tissus environnants devait être inférieure à 500 Ω . Le patient bénéficiait alors d'une nouvelle sédation en cas de test de neurostimulation, puis la séance de radiofréquence était réalisée.

Les paramètres fixés étaient :

- Une température de 42°C
- Un nombre de 240 impulsions
- Une longueur d'impulsion de 20 ms
- Une tension de 45V
- Une fréquence de 2 Hz

Une fois la procédure terminée, un nouveau test de sensibilité était effectué avec pour objectif minimal un doublement du seuil initial. Si le nouveau seuil n'atteignait pas cet objectif, un deuxième traitement était réalisé. Une infiltration au terme de la séance était réalisée à l'appréciation de l'opérateur, afin de diminuer les douleurs liées à la procédure. La sédation était ensuite arrêtée et le patient était transféré en salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI) selon les recommandations en vigueur (165).

L'évaluation de l'efficacité de la procédure était effectuée lors de la visite post-opératoire en hôpital de jour et l'évaluation de la durée d'analgésie lors de la consultation d'algologie de contrôle.

Description du test de sensibilité par neurostimulation : Le test de sensibilité était effectué après réveil per-opératoire du patient dès que ce dernier répondait aux ordres simples. Les paramètres de neurostimulation étaient les suivants :

- Seuil de sensibilité fixé à 0,4V

- Longueur d'impulsion de 1ms

- Fréquence de 50 Hz

Cadre légal de l'utilisation des données médicales : les données ont été anonymisées selon la méthode MR 004 de la Commission Nationale de l'Informatique et de liberté (CNIL). La non opposition à l'utilisation des données médicales pour ce travail a été recueillie par consentement oral pour chaque participant. La période d'inclusion s'étendait entre le 01/01/2020 et le 31/07/2023. Le recueil des données a été effectué via le dossier informatisé SILLAGE[®], ainsi que le dossier papier non informatisé du patient. Ce dernier étant conservé aux archives du centre d'évaluation et du traitement de la douleur de l'hôpital Claude Huriez.

Une note concernant l'utilisation des données des patients figurait sur chaque courrier de consultation. Cette dernière stipulait : « *Vos données médicales recueillies lors de votre consultation ou hospitalisation sont nécessaires à votre prise en charge par le CHU de Lille. Ces données peuvent également être utilisées de façon non nominative à des fins de recherche médicale. Conformément au Règlement Européen relatif à la Protection des Données du 25 mai 2018 et à la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés du 6 janvier 1978, vous trouverez les informations relatives aux projets de recherche nécessitant la réutilisation de vos données et les modalités pour vous opposer à cette réutilisation à l'adresse suivante : <https://www.chu-lille.fr/rgpd-recherche>.*

Pour en savoir plus sur le traitement de vos données et exercer vos droits rendez-vous sur <https://www.chu-lille.fr/RGPD> ou sur <https://www.cnil.fr> ».

Modalités d'évaluation de la durée d'efficacité : La durée d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence était laissée à l'appréciation du patient. Ce dernier donnait une durée en nombre de jours correspondant à ce qu'il considérait comme une durée d'efficacité satisfaisante. Cette durée était recueillie lors de la consultation de suivi ou bien par appel téléphonique si le patient n'était pas revenu avant la fin de la période d'inclusion.

Analyse statistique : Les analyses statistiques ont été réalisées par un statisticien diplômé à l'aide du logiciel « R » version 4.3.1. Les différentes iconographies ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism version 9.5.0. Les variables qualitatives ont été représentées par leur effectif, leur pourcentage, leur intervalle de confiance, leur valeur minimale et maximale. Les variables quantitatives ont été représentées par leur moyenne, leur déviation standard (σ), leur médiane, leur espaces interquartiles (IQ25% et IQ75%), leur valeur minimale et maximale.

Les conditions d'applications ont été vérifiées pour chaque test. La répartition normale des données pour les groupes d'effectif inférieur à trente individus a été vérifié à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov. Dans le cas d'une répartition normale des données, des tests paramétriques ont été réalisés. Dans le cas contraire, des tests non paramétriques ont été réalisés. L'homoscedasticité des variances était vérifiée à l'aide du test de Levene et un test t de Welch était utilisé dans le cas de variances significativement différentes dans deux groupes indépendants. L'ensemble des tests a été réalisé avec un risque alpha (α) égal à 5%.

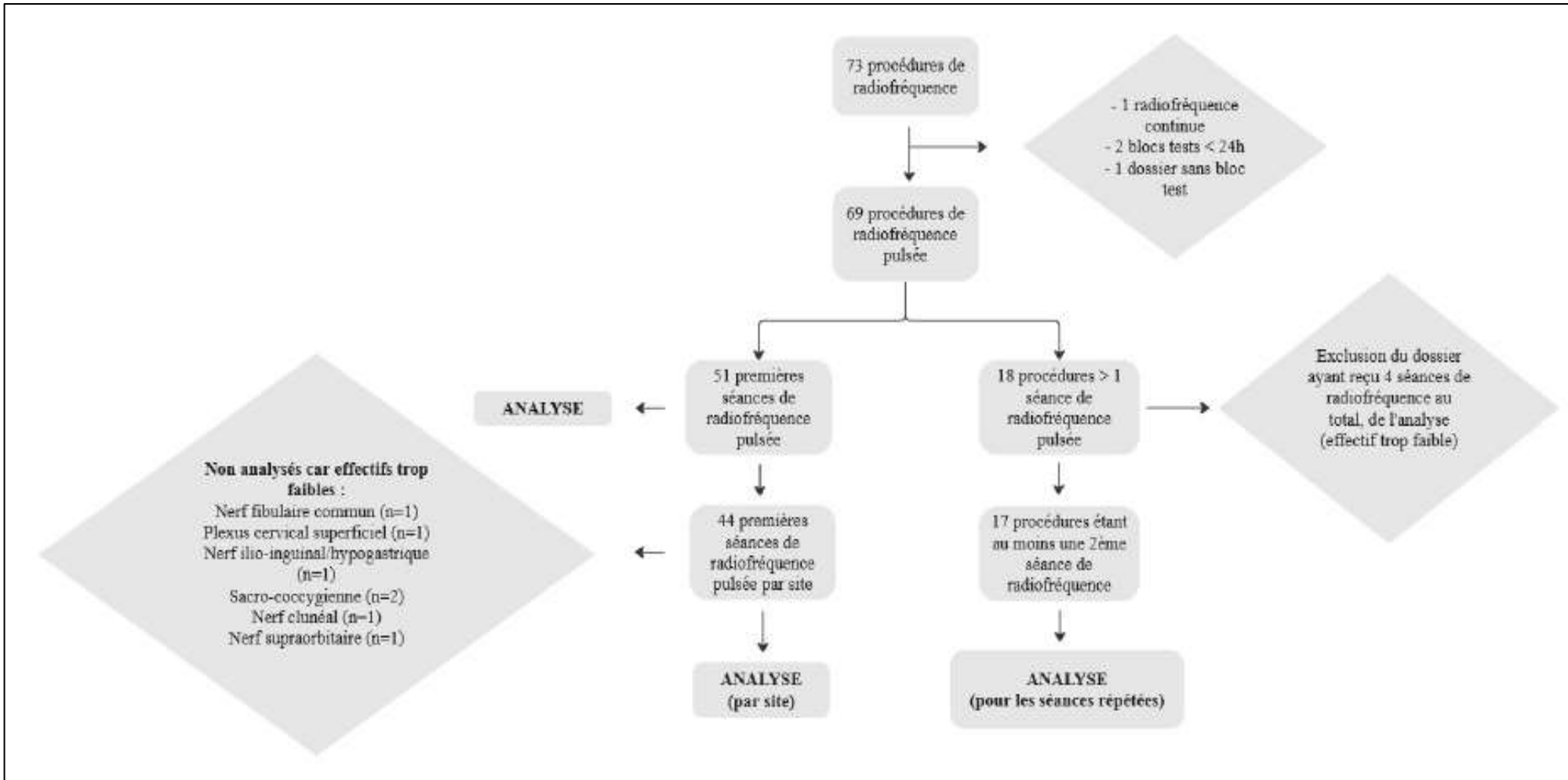


Figure 2 : Flow Chart de la sélection des données inclues dans l'analyse.

RÉSULTATS

Tous sites confondus (Figure 3): la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 4,25 semaines ($\sigma = 6,65$; $n = 51$). La durée médiane d'efficacité du bloc test était de 1 semaine (IQ25 = 0,29 ; IQ75 = 6 ; min = 0,14 ; max = 36). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 10,14 semaines ($\sigma = 11,18$; $n = 51$). La durée médiane d'efficacité de la radiofréquence était de 8 semaines (IQ25 = 1 ; IQ75 = 16 ; min = 0,14 ; max = 48). La comparaison de la durée moyenne de l'efficacité entre le bloc test et la radiofréquence a été réalisée à l'aide d'un test t de Student pour données appariées. La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était significativement plus élevée que celle du bloc test ($p < 0,0001$).

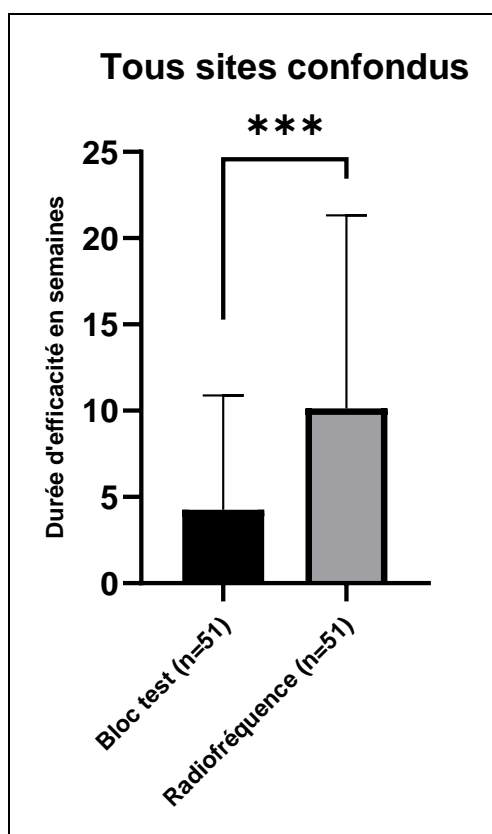


Figure 3 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence tous sites confondus. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Racine C2 (Figure 4) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 5,59 semaines ($\sigma = 5,98$; $n = 21$). La durée médiane d'efficacité du bloc test était de 3 semaines (IQ25 = 0,71 ; IQ75 = 8 ; min = 0,14 ; max = 24). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 10,53 semaines ($\sigma = 11,1$; $n = 21$). La durée médiane d'efficacité de la radiofréquence était de 8 semaines (IQ25 = 0,86 ; IQ75 = 16 ; min = 0,14 ; max = 36). La comparaison de la durée d'efficacité moyenne entre le bloc test et la radiofréquence a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était significativement plus élevée que celle du bloc test ($p = 0,011$).

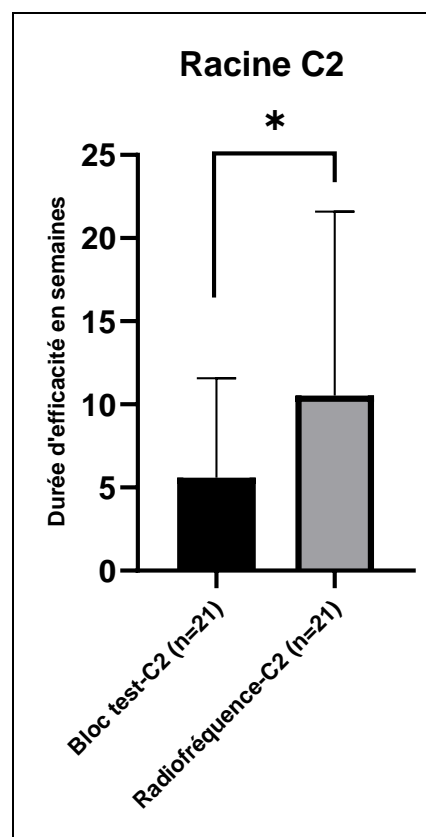


Figure 4 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence sur la racine C2. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Les facettes articulaires vertébrales (Figure 5) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 7,48 semaines ($\sigma = 12,7$; $n = 8$). La durée médiane du bloc test était de 2 semaines (IQ25 = 0,29 ; IQ75 = 12,75 ; min = 0,29 ; max = 36). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 21,25 semaines ($\sigma = 16,1$; $n = 8$). La durée médiane d'efficacité de la radiofréquence était de 18 semaines (IQ25 = 6,25 ; IQ75 = 33 ; min = 2 ; max = 49). La comparaison de la durée d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était significativement plus élevée que celle du bloc test ($p = 0,039$).

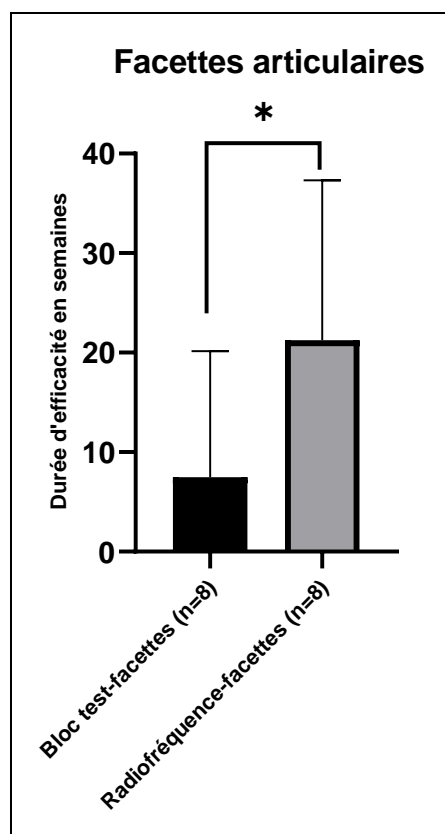


Figure 5 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence sur les facettes articulaires vertébrales. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Nerf cutané latéral de la cuisse (NCLC) (Figure 6) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 2,37 semaines ($\sigma = 2,89$; $n = 6$). La durée médiane était de 0,71 semaine (IQ25 = 0,45 ; IQ75 = 5,5 ; min = 0,29 ; max = 7). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 7,2 semaines ($\sigma = 7,1$; $n = 6$). La durée médiane était de 4,5 semaines (IQ25 = 1,23 ; IQ75 = 15,5 min = 0,43 ; max = 17). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était significativement plus élevée que celle du bloc test ($p = 0,03$).

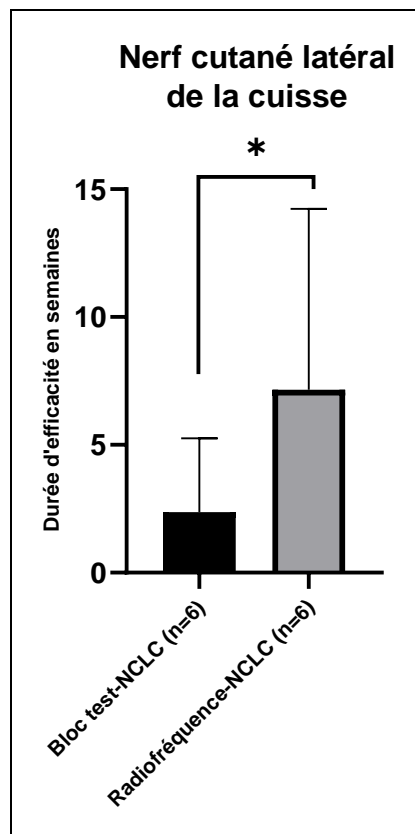


Figure 6 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence sur le nerf cutané latéral de la cuisse. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Nerfs genicules (Figure 7) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 1,51 semaines ($\sigma = 2,5$; $n = 5$). La durée d'efficacité médiane était de 0,29 semaine (IQ25 = 0,14 ; IQ75 = 3,5 ; min = 0,14 ; max = 6). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 6,89 semaines ($\sigma = 8,1$; $n = 5$). La durée médiane était de 6 semaines (IQ25 = 0,22 ; IQ75 = 14 ; min = 0,14 ; max = 20). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. La durée moyenne d'efficacité du bloc test n'était pas significativement différente de la durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence ($p = 0,5$).

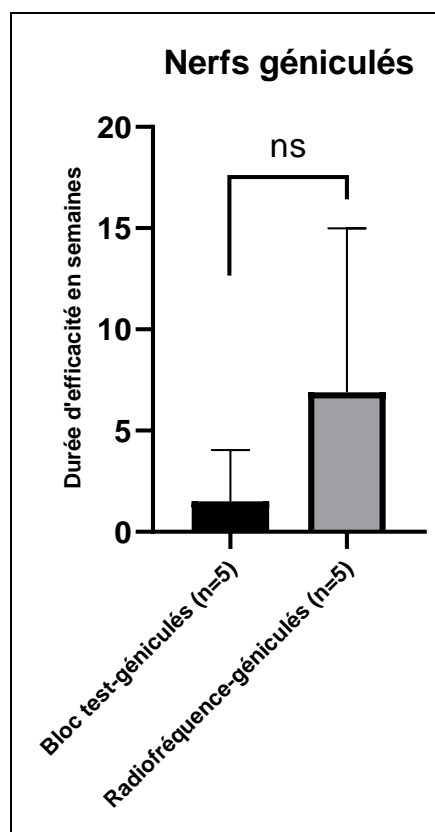


Figure 7 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence sur les nerfs genicules. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Nerf pudendal (Figure 8) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test était de 1,1 semaines ($\sigma = 1,35$; $n = 4$). La durée d'efficacité médiane était de 0,57 semaine (IQ25 = 0,14 ; IQ75 = 2,5 ; min = 0,14 ; max = 3). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence était de 3,36 semaines ($\sigma = 3,47$; $n = 4$). La durée médiane était de 2,5 semaines (IQ25 = 0,57 ; IQ75 = 7 ; min = 0,43 ; max = 8). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence a été réalisée à l'aide du test de Wilcoxon. La durée moyenne d'efficacité du bloc test n'était pas significativement différente de la durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence ($p = 0,25$).

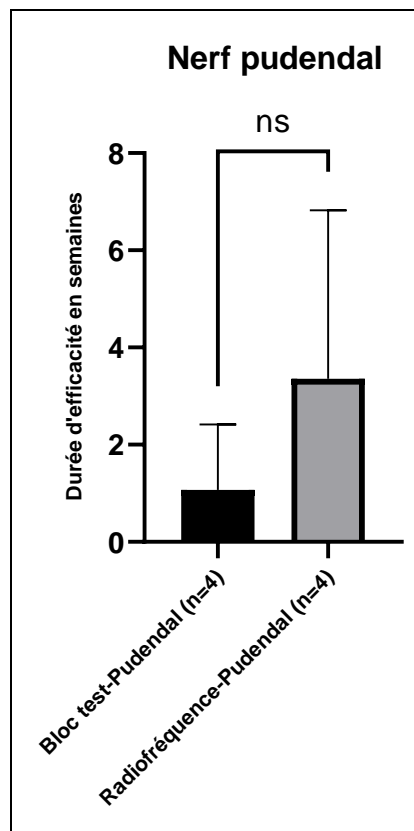


Figure 8 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre le bloc test et la radiofréquence sur le nerf pudendal. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Comparaison entre la 1^{ère}, la 2nd et la 3^{ème} séance de radiofréquence (Figure 9) : l'efficacité moyenne de la première séance de radiofréquence était de 13,86 semaines ($\sigma = 10,0$; $n = 12$). La durée médiane d'efficacité était de 12 semaines (IQ25 = 8 ; IQ75 = 17,5 ; min = 0,29 ; max = 32). La durée moyenne d'efficacité de la deuxième séance de radiofréquence était de 8,9 semaines ($\sigma = 10,3$; $n = 12$). La durée médiane était de 5 semaines (IQ25 = 0,78 ; IQ75 = 15 ; min = 0,29 ; max = 32). La durée moyenne d'efficacité de la troisième séance de radiofréquence était de 12,2 semaines ($\sigma = 12,97$; $n = 5$). La durée médiane était de 10,0 semaines (IQ25 = 2,5 ; IQ75 = 23 ; min = 1 ; max = 34). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité entre les trois séances de radiofréquence a été réalisée à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA). La répartition normale a été vérifiée à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov ($KS_{RF1} = 0,22$; $p > 0,10$; $KS_{RF2} = 0,20$; $p > 0,10$; $KS_{RF3} = 0,31$; $p > 0,1$). L'homoscédasticité des variances a été vérifiée à l'aide du test de Levene ($F = 0,12$; $p = 0,89$). La durée moyenne d'efficacité entre les trois séances de radiofréquence n'était pas significativement différente ($p = 0,53$).

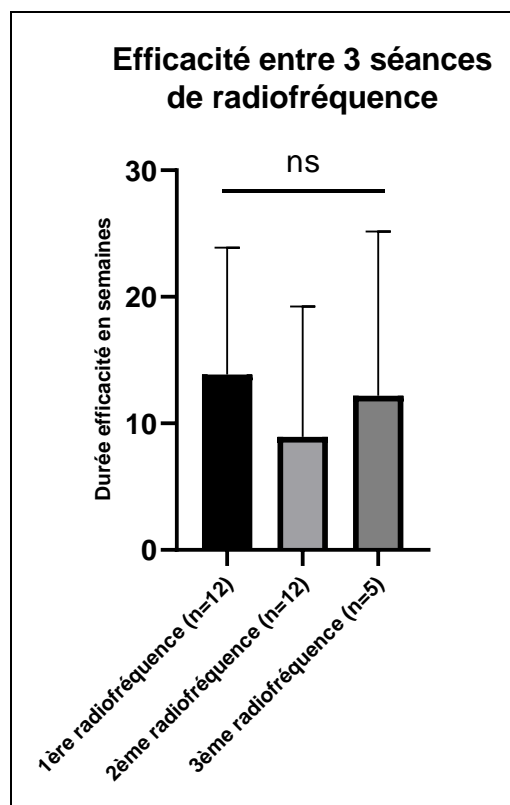


Figure 9 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre la 1^{ère}, la 2nd et la 3^{ème} séance de radiofréquence. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Comparaison entre les hommes et les femmes (Figure 10) : la durée moyenne d'efficacité du bloc test chez les hommes était de 2,72 semaines ($\sigma = 3,78$; $n = 13$). La durée médiane était de 1 semaine (IQ25 = 0,22 ; IQ75 = 5,0 ; min = 0,14 ; max = 12). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence chez les hommes était de 8,79 semaines ($\sigma = 10,8$; $n = 13$). La durée médiane était de 8 semaines (IQ25 = 0,29 ; IQ75 = 16 ; min = 0,14 ; max = 36). La durée moyenne d'efficacité du bloc test chez les femmes était de 4,78 semaines ($\sigma = 7,35$; $n = 38$). La durée médiane était de 2 semaines (IQ25 = 0,39 ; IQ75 = 8 ; min = 0,14 ; max = 36). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence chez les femmes était de 10,63 semaines ($\sigma = 11,4$; $n = 38$). La durée médiane était de 8 semaines (IQ25 = 1,75 ; IQ75 = 16 ; min = 0,14 ; max = 48). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité du bloc test entre les hommes et les femmes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney. La durée moyenne d'efficacité du bloc test chez les hommes n'était pas significativement différente de la durée moyenne d'efficacité du bloc test chez les femmes ($p = 0,33$). La comparaison de la durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence chez les hommes et les femmes a été réalisée à l'aide du test de Mann-Whitney. La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence chez les hommes n'était pas significativement différente de la durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence chez les femmes ($p = 0,35$).

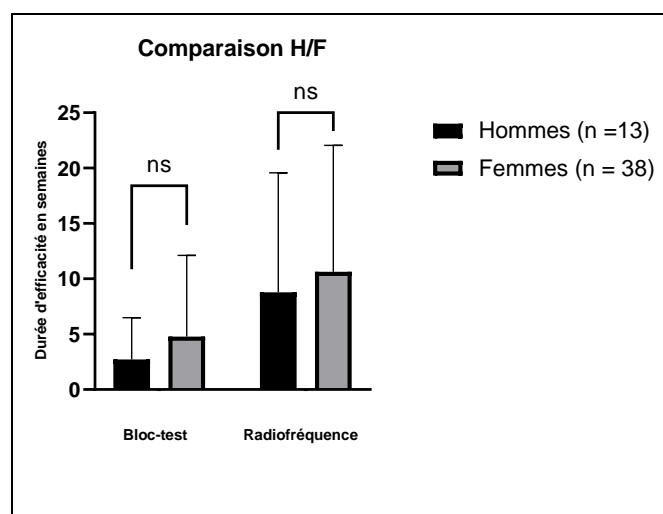


Figure 10 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie du bloc test et des séances de radiofréquences entre les hommes et les femmes tous sites confondus. Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Comparaison entre la radiofréquence et la radiofréquence associée à l'anesthésie-locorégionale (Figure 11) : la durée moyenne d'efficacité des séances de radiofréquence associée à une anesthésie locorégionale était de 8,52 semaines ($\sigma = 10,5$; $n = 41$). La durée médiane était de 6 semaines (IQ25% = 0,61 ; IQ75% = 13 ; min = 0,14 ; max = 48). La durée moyenne d'efficacité des séances de radiofréquence seule était de 16,77 semaines ($\sigma = 12,9$; $n = 10$). La durée médiane était de 16 semaines (IQ25% = 6,25 ; IQ75% = 32 ; min = 0,71 ; max = 36). La comparaison de la durée d'efficacité de la radiofréquence seule avec celle de la radiofréquence associée à une anesthésie locorégionale a été réalisé à l'aide du test t de Welch. La répartition normale était vérifiée par le test de Kolmogorov-Smirnov pour l'échantillon d'effectif inférieur à 30 individus (KS = 0,18 ; $p > 0,10$). La durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence seule n'était pas significativement différente de la durée moyenne d'efficacité de la radiofréquence associée à une anesthésie locorégionale ($p = 0,085$).

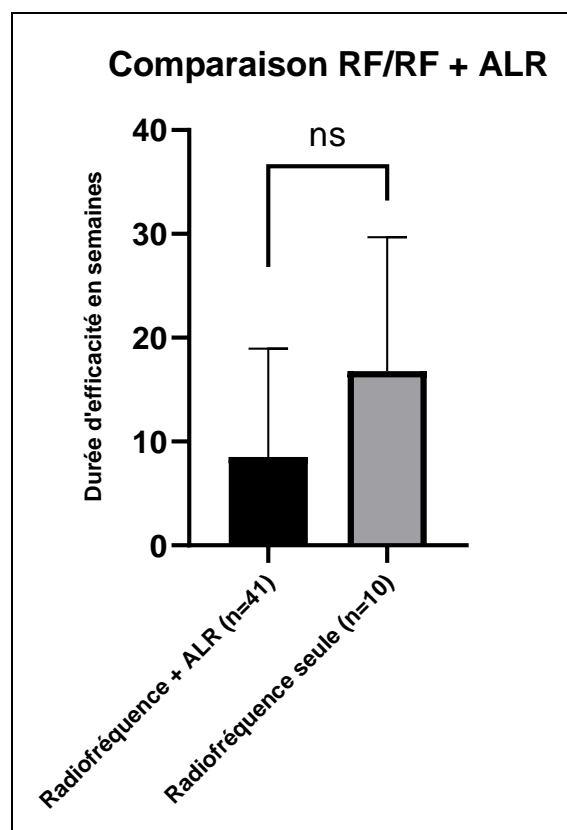


Figure 11 : Comparaison des durées moyennes d'antalgie entre une séance de radiofréquence seule et associée à une anesthésie locorégionale (ALR). Données représentées par leur moyenne avec leur écart-type.

Corrélation entre le bloc test et radiofréquence (Figure 12) : un test de corrélation a été réalisé entre la durée d'efficacité du bloc test et la durée d'efficacité de la radiofréquence afin d'estimer si la durée d'efficacité de la radiofréquence augmentait avec la durée d'efficacité du bloc test associé. Le test de corrélation a été réalisé à l'aide du test de Pearson. Le coefficient de corrélation R^2 était à 0,28. Ce dernier était significativement différent de 0 ($R^2 = 0,28$; $R = 0,53$; $p < 0,001$).

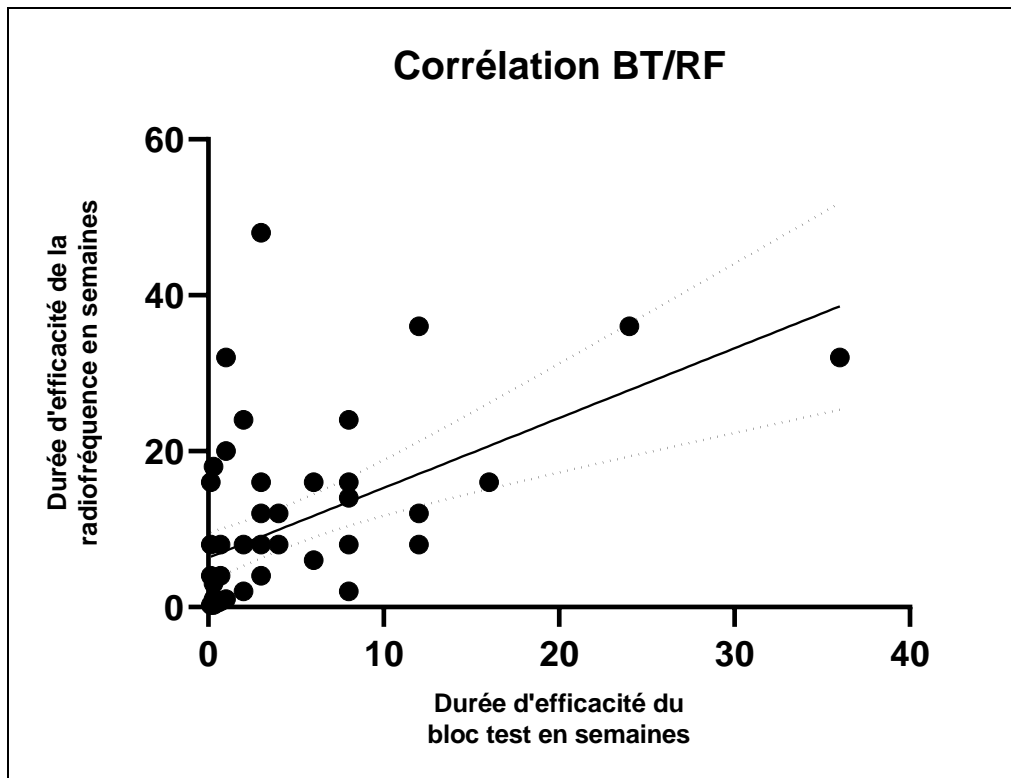


Figure 12 : Corrélation entre les durées d'antalgie du bloc test et de la radiofréquence tous sites confondus. Données représentées individuellement avec la courbe de corrélation associées à son intervalle de confiance à 95%.

Tolérance de la procédure : Au total 4 patients ont rapporté des effets indésirables significatifs et liés spécifiquement à la technique de radiofréquence :

- 3 cas de douleurs persistantes au point de ponction après la séance de radiofréquence, spontanément résolutive en une semaine.
- 1 cas de sensation de décharge électrique au niveau de l'hallux et du pli de l'aîne homolatéral à la procédure de radiofréquence du nerf cutané latéral de la cuisse a été rapporté. Cet effet indésirable a été résolutif en quatre mois.

Par ailleurs, aucun autre effet indésirable significatif spécifiquement lié à la procédure de radiofréquence n'a été rapporté.

DISCUSSION

Dans ce travail nous avons retrouvé une efficacité supérieure de la radiofréquence pulsée-dosée dans le traitement des douleurs neuropathiques, sur plusieurs sites de réalisation, par rapport au bloc test. Cette efficacité est également retrouvée lors de la répétition des séances de radiofréquence. Ce travail constitue un premier retour sur les résultats de l'activité de radiofréquence réalisée à l'hôpital Claude Huriez, au CHR de Lille. Les différents résultats concernant la durée d'efficacité restent comparables à ceux retrouvés dans la littérature (166). Cette comparaison doit rester cependant prudente du fait d'une hétérogénéité méthodologique des études disponibles (93). Ainsi, nous pouvons retrouver des durées d'efficacité jusqu'à un an mais avec des critères d'évaluation différents (diminution des scores d'EVA, amélioration de scores fonctionnels de l'arthrose, ...) ou bien dans d'autres types de douleurs (douleurs mécaniques) (164).

Les principales limites de ce travail résident notamment dans la taille de l'échantillon. Ainsi, pour le résultat concernant la durée d'efficacité de la radiofréquence sur les nerfs géniculés et le nerf pudendal, l'association d'un effectif faible (respectivement $n = 5$ et $n = 4$) et l'application d'un test non paramétrique, ont probablement contribué à un manque de puissance n'ayant pas permis de mettre en évidence une différence. A la lecture graphique, il semble néanmoins exister une tendance en faveur de la radiofréquence. Ce résultat reste à confirmer dans le futur à la faveur d'un recrutement plus important dans cette indication. Par ailleurs, le caractère monocentrique de ce travail restreint l'extrapolation de nos résultats aux autres centres.

Bien que l'évaluation ait été laissée à l'appréciation du patient et a donc permis à ce dernier d'évaluer, selon ses propres critères, le bénéfice obtenu par la technique de radiofréquence, cette évaluation manquait de standardisation.

Ainsi, il est difficile d'analyser avec précision les différents aspects pouvant entrer dans la définition d'une efficacité selon le patient. L'établissement d'un questionnaire standardisé comprenant une évaluation d'une échelle numérique de la douleur mais également d'autres paramètres comprenant la qualité de vie et les *Patient Reported Outcome* (PRO) aurait permis une analyse plus fine de l'efficacité de la technique. En effet, il est difficile dans ce travail de savoir ce que le patient considère comme étant efficace et les différentes attentes que ce dernier avait vis-à-vis de cette thérapeutique. Il n'est donc pas exclu qu'un soulagement partiel de la symptomatologie douloureuse, que ce soit sur le versant de son intensité ou de l'amélioration de la qualité de vie par exemple, ait été jugé inefficace par le patient du fait d'un objectif observé en inadéquation avec l'objectif attendu.

Certains patients avaient bénéficié de leur première séance de radiofréquence il y'a plus de 3 ans, l'évaluation de la durée d'efficacité par ces derniers était probablement soumise à un biais de mémorisation important.

Il n'a pas été réalisé d'évaluation psychologique standardisée avant la réalisation de la technique de radiofréquence. Différents questionnaires sont envoyés préalablement par courrier au patient. Ces derniers comprenaient l'échelle de Beck, l'échelle HAD (*Hospital Anxiety and Depression scale*) et l'échelle PCS (*Pain Catastrophizing Scale*). Ces dernières n'ont été réalisées que lors de la première consultation d'algologie avec une part non négligeable de données manquantes. Il était donc difficile de rendre compte de la modification probable des paramètres mesurés au cours du temps et donc de l'état psychologique du patient avant la séance de radiofréquence. Une nouvelle évaluation de ces caractéristiques pourra dans le futur être implémentée dans l'évaluation standardisée pré- et post-thérapeutique des douleurs neuropathiques par radiofréquence. Cette stratégie permettra une meilleure appréhension des caractéristiques de la population d'étude.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative en terme de durée d'efficacité lorsqu'une séance de radiofréquence était complétée par une anesthésie locorégionale. A la lecture graphique, il semblerait même avoir une tendance à une diminution de l'efficacité de la radiofréquence lorsqu'elle est combinée à une anesthésie locorégionale. Ce résultat peu cohérent est probablement lié au déséquilibre important en termes d'effectif entre les deux groupes (n = 41 contre n = 10). Cette comparaison devra être affinée dans le futur en comparant des groupes d'effectifs proches et d'une taille d'échantillon plus importante afin de pouvoir en tirer une conclusion.

Le bloc test était globalement similaire en terme de type d'anesthésique local, de volume, de concentration et de dose administrée, comparé à l'anesthésie locorégionale réalisée après une séance de radiofréquence. Cependant, on retrouvait une différence significative dans les adjuvants utilisés, avec une plus grande utilisation des corticoïdes périnerveux et de la clonidine, lors de la réalisation du bloc test. Cette différence pourrait être de nature à augmenter la durée d'efficacité du bloc test et ainsi à minimiser les différences de durée d'efficacité entre les deux techniques dans notre travail. Il serait intéressant dans le futur d'effectuer une standardisation des différents bloc test afin de pouvoir conclure sur cette interrogation.

Enfin, il y avait peu d'effets indésirables rapportés par les patients avec une résolution toujours complète lorsque ces derniers étaient présents. Cette relative bonne tolérance de la technique de radiofréquence pulsée-dosée se retrouve dans la littérature (164). Bien que les recommandations françaises de 2020 ne retiennent l'utilisation de la radiofréquence pulsée que pour les douleurs post-zostériennes à l'étage thoracique (niveau de preuve faible), l'argument de la tolérance reste pertinent quant à la proposition de la radiofréquence pulsée-dosée dans le cadre de douleurs neuropathiques, au vu d'une balance bénéfico-risque positive.

Il serait intéressant dans l'avenir de reprendre ces différentes analyses en regard d'un échantillon de taille supérieure, voire d'étudier d'autres sites de réalisation de radiofréquence.

Par ailleurs, il pourrait être intéressant de réaliser une étude d'efficacité concernant la réalisation de techniques de radiofréquence pulsée-dosée en préopératoire, associée ou non à l'anesthésie locorégionale, afin de juger l'impact sur l'incidence des douleurs neuropathiques post-opératoires à l'instar de ce qui est réalisé avec d'autres techniques de neuromodulation comme la Cryoneurolyse (167). Enfin, de nouveaux modes de stimulation semblent émerger et mériteraient d'être investigués dans les douleurs neuropathiques comme le mode STP (Sluijter-Teixera-Poisson) (168).

CONCLUSION

Dans ce travail, a été retrouvée une durée d'efficacité antalgique supérieure de la radiofréquence pulsée-dosée comparée à une anesthésie locorégionale (bloc test). Ce résultat se retrouvait pour tous les sites confondus et pour chaque site, en dehors du nerf pudendal et des nerfs géniculés. Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de différence dans la durée d'efficacité de la répétition jusqu'à la troisième séance de radiofréquence tous sites confondus. Il n'a pas été mis en évidence de différence de durée d'efficacité du bloc test ou de la radiofréquence entre les hommes et les femmes. La durée d'efficacité de la radiofréquence seule n'était pas significativement différente de la durée d'efficacité de la radiofréquence associée à une anesthésie locorégionale. La durée d'efficacité du bloc test semble peu corrélée à la durée d'efficacité de la radiofréquence, avec seulement 27 % de la variance de la durée d'efficacité de la radiofréquence expliqué par la durée d'efficacité du bloc test.

RÉFÉRENCES

1. Roselyne Rey, History of pain, translated by Louise Elliott Wallace and by J. A. and S. W. Cadden, Paris, Éditions La Découverte, 1993, pp. 409, FF198.00 (paperback 2-7071-2256-4). | Medical History | Cambridge Core [Internet]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.cambridge.org/core/journals/medical-history/article/rey-roselyne-history-of-pain-translated-by-louise-elliott-wallace-and-by-j-a-and-s-w-cadden-paris-editions-la-decouverte-1993-pp-409-ff19800-paperback-2707122564/F64768865F00DFE800724856CA123DDD>
2. Merskey H, Loeser JD, Dubner R. The paths of pain 1975-2005. Seattle WA: IASP Press; 2006.
3. Finger S. Origins of Neuroscience: A History of Explorations Into Brain Function. Oxford University Press; 2001. 484 p.
4. Perl ER. Ideas about pain, a historical view. Nat Rev Neurosci. janv 2007;8(1):71-80.
5. Nafe JP. A Quantitative Theory of Feeling. The Journal of General Psychology. 1 juill 1929;2(2-3):199-211.
6. Melzack R, Wall PD. Pain Mechanisms: A New Theory. Science. 19 nov 1965;150(3699):971-9.
7. Tsou K, Jang CS. STUDIES ON THE SITE OF ANALGESIC ACTION OF MORPHINE BY INTRACEREBRAL MICRO-INJECTION. Sci Sin. juill 1964;13:1099-109.

8. Christensen BN, Perl ER. Spinal neurons specifically excited by noxious or thermal stimuli: marginal zone of the dorsal horn. *Journal of Neurophysiology*. mars 1970;33(2):293-307.
9. 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*. oct 1997;389(6653):816-24.
10. Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, et al. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*. 1 sept 2020;161(9):1976-82.
11. Aguggia M. Neurophysiology of pain. *Neurol Sci*. mai 2003;24 Suppl 2:S57-60.
12. Messlinger K, Handwerker HO. [Physiology of pain]. *Schmerz*. oct 2015;29(5):522-30.
13. Hodge CJ, Apkarian AV. The spinothalamic tract. *Crit Rev Neurobiol*. 1990;5(4):363-97.
14. Schott GD. Penfield's homunculus: a note on cerebral cartography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. avr 1993;56(4):329-33.
15. Dabala E, Guédon A, Ficheux G, Béal L, Moxham B, Plaisant O. Homologies of spinal ascending nociceptive pathways between rats and macaques: can we transpose to human? A review and analysis of the literature. *Surg Radiol Anat*. 28 juill 2023;
16. Garcia-Larrea L, Bastuji H. Pain and consciousness. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 déc 2018;87(Pt B):193-9.
17. Kuner R, Flor H. Neural Circuits of Chronic Pain. *Neuroscience*. 1 sept 2018;387:1-3.

18. Kuner R, Flor H. Structural plasticity and reorganisation in chronic pain. *Nat Rev Neurosci.* 15 déc 2016;18(1):20-30.
19. Ma QP, Woolf CJ. Noxious stimuli induce an N-methyl-D-aspartate receptor-dependent hypersensitivity of the flexion withdrawal reflex to touch: implications for the treatment of mechanical allodynia. *Pain.* juin 1995;61(3):383-90.
20. Kawasaki Y, Kohno T, Zhuang ZY, Brenner GJ, Wang H, Van Der Meer C, et al. Ionotropic and metabotropic receptors, protein kinase A, protein kinase C, and Src contribute to C-fiber-induced ERK activation and cAMP response element-binding protein phosphorylation in dorsal horn neurons, leading to central sensitization. *J Neurosci.* 22 sept 2004;24(38):8310-21.
21. Slack SE, Pezet S, McMahon SB, Thompson SWN, Malcangio M. Brain-derived neurotrophic factor induces NMDA receptor subunit one phosphorylation via ERK and PKC in the rat spinal cord. *Eur J Neurosci.* oct 2004;20(7):1769-78.
22. Pa H, Gr L. BDNF but not NT-4 is required for normal flexion reflex plasticity and function. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* [Internet]. 7 mars 2001 [cité 4 août 2023];98(14). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11438749/>
23. Ji RR, Gereau RW, Malcangio M, Strichartz GR. MAP kinase and pain. *Brain Res Rev.* avr 2009;60(1):135-48.
24. Lin Q, Peng YB, Willis WD. Inhibition of primate spinothalamic tract neurons by spinal glycine and GABA is reduced during central sensitization. *J Neurophysiol.* août 1996;76(2):1005-14.

25. Coull JAM, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, S k A, et al. Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature*. 21 ao t 2003;424(6951):938-42.
26. Lin Q, Peng YB, Willis WD. Possible role of protein kinase C in the sensitization of primate spinothalamic tract neurons. *J Neurosci*. 1 mai 1996;16(9):3026-34.
27. Kawasaki Y, Zhang L, Cheng JK, Ji RR. Cytokine mechanisms of central sensitization: distinct and overlapping role of interleukin-1beta, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in regulating synaptic and neuronal activity in the superficial spinal cord. *J Neurosci*. 14 mai 2008;28(20):5189-94.
28. Svensson CI, Hua XY, Protter AA, Powell HC, Yaksh TL. Spinal p38 MAP kinase is necessary for NMDA-induced spinal PGE(2) release and thermal hyperalgesia. *Neuroreport*. 11 juin 2003;14(8):1153-7.
29. Honore P, Rogers SD, Schwei MJ, Salak-Johnson JL, Luger NM, Sabino MC, et al. Murine models of inflammatory, neuropathic and cancer pain each generates a unique set of neurochemical changes in the spinal cord and sensory neurons. *Neuroscience*. 2000;98(3):585-98.
30. Treede RD, Rief W, Barke A, Aziz Q, Bennett MI, Benoliel R, et al. Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases (ICD-11). *Pain*. janv 2019;160(1):19-27.
31. Costigan M, Scholz J, Woolf CJ. Neuropathic pain: a maladaptive response of the nervous system to damage. *Annu Rev Neurosci*. 2009;32:1-32.

32. Cohen SP, Vase L, Hooten WM. Chronic pain: an update on burden, best practices, and new advances. *Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2082-97.
33. Merskey H, éditeur. Classification of chronic pain: Descriptions of chronic pain syndromes and definitions of pain terms. *Pain*. 1986;Suppl 3:226-226.
34. Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, Littlejohn G, Usui C, Häuser W. Nociceptive pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 29 mai 2021;397(10289):2098-110.
35. Bradley LA. Pathophysiologic mechanisms of fibromyalgia and its related disorders. *J Clin Psychiatry*. 2008;69 Suppl 2:6-13.
36. Coffin B, Bouhassira D, Sabaté JM, Barbe L, Jian R. Alteration of the spinal modulation of nociceptive processing in patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. oct 2004;53(10):1465-70.
37. Marinus J, Moseley GL, Birklein F, Baron R, Maihöfner C, Kingery WS, et al. Clinical features and pathophysiology of complex regional pain syndrome. *Lancet Neurol*. juill 2011;10(7):637-48.
38. Sarchielli P, Di Filippo M, Nardi K, Calabresi P. Sensitization, glutamate, and the link between migraine and fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep*. oct 2007;11(5):343-51.
39. Arnold LM, Clauw D, Wang F, Ahl J, Gaynor PJ, Wohlreich MM. Flexible dosed duloxetine in the treatment of fibromyalgia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Rheumatol*. déc 2010;37(12):2578-86.

40. Häuser W, Petzke F, Üçeyler N, Sommer C. Comparative efficacy and acceptability of amitriptyline, duloxetine and milnacipran in fibromyalgia syndrome: a systematic review with meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)*. mars 2011;50(3):532-43.
41. Houghton LA, Fell C, Whorwell PJ, Jones I, Sudworth DP, Gale JD. Effect of a second-generation alpha2delta ligand (pregabalin) on visceral sensation in hypersensitive patients with irritable bowel syndrome. *Gut*. sept 2007;56(9):1218-25.
42. Attal N, Perrot S, Fermanian J, Bouhassira D. The neuropathic components of chronic low back pain: a prospective multicenter study using the DN4 Questionnaire. *J Pain*. oct 2011;12(10):1080-7.
43. Bouhassira D, Lantéri-Minet M, Attal N, Laurent B, Touboul C. Prevalence of chronic pain with neuropathic characteristics in the general population. *Pain*. juin 2008;136(3):380-7.
44. Boureau F, Doubrère JF, Luu M. Study of verbal description in neuropathic pain. *Pain*. août 1990;42(2):145-52.
45. Dubuisson D, Melzack R. Classification of clinical pain descriptions by multiple group discriminant analysis. *Exp Neurol*. mai 1976;51(2):480-7.
46. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain*. mars 2005;114(1-2):29-36.

47. Harifi G, Ouilki I, El Bouchti I, Ouazar MA, Belkhou A, Younsi R, et al. Validity and reliability of the Arabic adapted version of the DN4 questionnaire (Douleur Neuropathique 4 Questions) for differential diagnosis of pain syndromes with a neuropathic or somatic component. *Pain Pract.* 2011;11(2):139-47.
48. Santos JG, Brito JO, de Andrade DC, Kaziyama VM, Ferreira KA, Souza I, et al. Translation to Portuguese and validation of the Douleur Neuropathique 4 questionnaire. *J Pain.* mai 2010;11(5):484-90.
49. Perez C, Galvez R, Huelbes S, Insausti J, Bouhassira D, Diaz S, et al. Validity and reliability of the Spanish version of the DN4 (Douleur Neuropathique 4 questions) questionnaire for differential diagnosis of pain syndromes associated to a neuropathic or somatic component. *Health Qual Life Outcomes.* 4 déc 2007;5:66.
50. Van Seventer R, Vos C, Meerding W, Mear I, Le Gal M, Bouhassira D, et al. Linguistic validation of the DN4 for use in international studies. *Eur J Pain.* janv 2010;14(1):58-63.
51. Chaudakshetrin P, Prateepavanich P, Chira-Adisai W, Tassanawipas W, Leechavengvongs S, Kitisomprayoonkul W. Cross-cultural adaptation to the Thai language of the neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *J Med Assoc Thai.* sept 2007;90(9):1860-5.
52. Sykioti P, Zis P, Vadalouca A, Siafaka I, Argyra E, Bouhassira D, et al. Validation of the Greek Version of the DN4 Diagnostic Questionnaire for Neuropathic Pain. *Pain Pract.* sept 2015;15(7):627-32.
53. Matsuki Y, Sukenaga N, Miyagi K, Tsunetoh T, Mizogami M, Shigemi K, et al. Reliability and validity of the Japanese translation of the DN4 Diagnostic Questionnaire in patients with neuropathic pain. *J Anesth.* juin 2018;32(3):403-8.

54. Martinez V, Attal N, Bouhassira D, Lantéri-Minet M. Les douleurs neuropathiques chroniques : diagnostic, évaluation et traitement en médecine ambulatoire. Recommandations pour la pratique clinique de la Société française d'étude et de traitement de la douleur. Douleurs : Evaluation - Diagnostic - Traitement. 1 févr 2010;11(1):3-21.
55. Hartemann A, Attal N, Bouhassira D, Dumont I, Gin H, Jeanne S, et al. Prise en charge de la polyneuropathie diabétique douloureuse. Médecine des Maladies Métaboliques. 1 sept 2011;5(5, Supplement 1):1-34.
56. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 5 août 2023]. Prise en charge diagnostique des neuropathies périphériques (polyneuropathies et mononeuropathies multiples). Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_598221/fr/prise-en-charge-diagnostique-des-neuropathies-peripheriques-polyneuropathies-et-mononeuropathies-multiples
57. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J, CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). Pain. août 2010;150(2):250-6.
58. Haanpää M, Attal N, Backonja M, Baron R, Bennett M, Bouhassira D, et al. NeuPSIG guidelines on neuropathic pain assessment. Pain. janv 2011;152(1):14-27.
59. Martínez-Lavin M, López S, Medina M, Nava A. Use of the leeds assessment of neuropathic symptoms and signs questionnaire in patients with fibromyalgia. Seminars in Arthritis and Rheumatism. 1 juin 2003;32(6):407-11.
60. el-Ansary MM. History of pain relief by ancient Egyptians. Middle East J Anaesthesiol. 1 juin 1989;10(2):99-105.

61. und Realität-Drogen VGR. im Kulturvergleich. Rautenstrauch-Joest Museum: Köln.
1981;
62. Schechter DC. Origins of electrotherapy. I. N Y State J Med. 1 mai 1971;71(9):997-1008.
63. Pain Treatment: A Historical Overview: Ingenta Connect [Internet]. [cité 29 mai 2023].
Disponible sur:
<https://www.ingentaconnect.com/content/ben/cpd/2004/00000010/00000007/art00003>
64. Bonica JJ. History of pain concepts and pain therapy. Mt Sinai J Med. 1 mai
1991;58(3):191-202.
65. R VJ. History of aspirin and its mechanism of action. Stroke. 1990;21:12-23.
66. Sindrup SH, Bach FW, Madsen C, Gram LF, Jensen TS. Venlafaxine versus imipramine
in painful polyneuropathy: A randomized, controlled trial. Neurology. 22 avr
2003;60(8):1284-9.
67. Sindrup SH, Otto M, Finnerup NB, Jensen TS. Antidepressants in the treatment of
neuropathic pain. Basic Clin Pharmacol Toxicol. juin 2005;96(6):399-409.
68. Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, et al. EFNS guidelines
on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. sept
2010;17(9):1113-e88.
69. Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, Farrar JT, Finnerup NB, Jensen TS, et al.
Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. Pain.
5 déc 2007;132(3):237-51.

70. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, Baron R, Gourlay GK, Haanpää ML, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc.* mars 2010;85(3 Suppl):S3-14.
71. Watson CP, Evans RJ, Reed K, Merskey H, Goldsmith L, Warsh J. Amitriptyline versus placebo in postherpetic neuralgia. *Neurology.* juin 1982;32(6):671-3.
72. Watson PNC, Chipman M, Reed K, Evans RJ, Birkett N. Amitriptyline versus maprotiline in postherpetic neuralgia: a randomized, double-blind, crossover trial. *Pain.* janv 1992;48(1):29-36.
73. Watson CP, Vernich L, Chipman M, Reed K. Nortriptyline versus amitriptyline in postherpetic neuralgia: a randomized trial. *Neurology.* oct 1998;51(4):1166-71.
74. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 20 juill 2005;(3):CD005454.
75. Ray WA, Meredith S, Thapa PB, Hall K, Murray KT. Cyclic antidepressants and the risk of sudden cardiac death. *Clin Pharmacol Ther.* mars 2004;75(3):234-41.
76. Roose SP. Considerations for the use of antidepressants in patients with cardiovascular disease. *Am Heart J.* oct 2000;140(4 Suppl):84-8.
77. Wernicke JF, Pritchett YL, D'Souza DN, Waninger A, Tran P, Iyengar S, et al. A randomized controlled trial of duloxetine in diabetic peripheral neuropathic pain. *Neurology.* 24 oct 2006;67(8):1411-20.
78. Raskin J, Pritchett YL, Wang F, D'Souza DN, Waninger AL, Iyengar S, et al. A double-blind, randomized multicenter trial comparing duloxetine with placebo in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Pain Med.* 2005;6(5):346-56.

79. Goldstein DJ, Lu Y, Detke MJ, Lee TC, Iyengar S. Duloxetine vs. placebo in patients with painful diabetic neuropathy. *Pain*. juill 2005;116(1-2):109-18.
80. Rowbotham MC, Goli V, Kunz NR, Lei D. Venlafaxine extended release in the treatment of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain*. août 2004;110(3):697-706.
81. Bauer CS, Nieto-Rostro M, Rahman W, Tran-Van-Minh A, Ferron L, Douglas L, et al. The increased trafficking of the calcium channel subunit alpha2delta-1 to presynaptic terminals in neuropathic pain is inhibited by the alpha2delta ligand pregabalin. *J Neurosci*. 1 avr 2009;29(13):4076-88.
82. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Weaver DF, Houlden RL. Morphine, gabapentin, or their combination for neuropathic pain. *N Engl J Med*. 31 mars 2005;352(13):1324-34.
83. Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*. 10 oct 2009;374(9697):1252-61.
84. Backonja M, Beydoun A, Edwards KR, Schwartz SL, Fonseca V, Hes M, et al. Gabapentin for the symptomatic treatment of painful neuropathy in patients with diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2 déc 1998;280(21):1831-6.
85. Dworkin RH, Corbin AE, Young JP, Sharma U, LaMoreaux L, Bockbrader H, et al. Pregabalin for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomized, placebo-controlled trial. *Neurology*. 22 avr 2003;60(8):1274-83.

86. Lesser H, Sharma U, LaMoreaux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 14 déc 2004;63(11):2104-10.
87. Sabatowski R, Gálvez R, Cherry DA, Jacquot F, Vincent E, Maisonobe P, et al. Pregabalin reduces pain and improves sleep and mood disturbances in patients with post-herpetic neuralgia: results of a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Pain*. mai 2004;109(1-2):26-35.
88. ANSM [Internet]. [cité 10 juill 2023]. Actualité - Prégabaline (Lyrica et génériques) : modification des conditions de prescription et délivrance pour limiter le mésusage. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/actualites/pregabaline-lyrica-et-generiques-modification-des-conditions-de-prescription-et-delivrance-pour-limiter-le-mesusage>
89. Binder A, Bruxelles J, Rogers P, Hans G, Bösl I, Baron R. Topical 5% lidocaine (lignocaine) medicated plaster treatment for post-herpetic neuralgia: results of a double-blind, placebo-controlled, multinational efficacy and safety trial. *Clin Drug Investig*. 2009;29(6):393-408.
90. Galer BS, Jensen MP, Ma T, Davies PS, Rowbotham MC. The lidocaine patch 5% effectively treats all neuropathic pain qualities: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled, 3-week efficacy study with use of the neuropathic pain scale. *Clin J Pain*. 2002;18(5):297-301.
91. Rowbotham MC, Davies PS, Verkempinck C, Galer BS. Lidocaine patch: double-blind controlled study of a new treatment method for post-herpetic neuralgia. *Pain*. avr 1996;65(1):39-44.

92. Eisenberg E, McNicol ED, Carr DB. Efficacy and safety of opioid agonists in the treatment of neuropathic pain of nonmalignant origin: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*. 22 juin 2005;293(24):3043-52.
93. Moisset X, Bouhassira D, Avez Couturier J, Alchaar H, Conradi S, Delmotte MH, et al. Pharmacological and non-pharmacological treatments for neuropathic pain: Systematic review and French recommendations. *Rev Neurol (Paris)*. mai 2020;176(5):325-52.
94. Lee M, Silverman SM, Hansen H, Patel VB, Manchikanti L. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*. 2011;14(2):145-61.
95. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, Vorsanger GJ, Jordan DM, Xiang J, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin*. janv 2007;23(1):147-61.
96. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P, et al. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. juin 1998;50(6):1842-6.
97. Sindrup SH, Andersen G, Madsen C, Smith T, Brøsen K, Jensen TS. Tramadol relieves pain and allodynia in polyneuropathy: a randomised, double-blind, controlled trial. *Pain*. oct 1999;83(1):85-90.
98. Lee J, Yoo HD, Bae JW, Lee S, Shin KH. Population pharmacokinetic analysis of tramadol and O-desmethyltramadol with genetic polymorphism of CYP2D6. *Drug Des Devel Ther*. 2019;13:1751-61.
99. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43(13):879-923.

100. Sharma SK, Vij AS, Sharma M. Mechanisms and clinical uses of capsaicin. *Eur J Pharmacol.* 15 nov 2013;720(1-3):55-62.
101. Backonja M, Wallace MS, Blonsky ER, Cutler BJ, Malan P, Rauck R, et al. NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia: a randomised, double-blind study. *Lancet Neurol.* déc 2008;7(12):1106-12.
102. Irving GA, Backonja MM, Duntzman E, Blonsky ER, Vanhove GF, Lu SP, et al. A multicenter, randomized, double-blind, controlled study of NGX-4010, a high-concentration capsaicin patch, for the treatment of postherpetic neuralgia. *Pain Med.* janv 2011;12(1):99-109.
103. VIDAL [Internet]. [cité 10 juill 2023]. QUTENZA 179 mg patch cutané + gel nettoyant. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/qutenza-179-mg-patch-cutane-gel-nettoyant-93564.html>
104. Ranoux D, Attal N, Morain F, Bouhassira D. Botulinum toxin type A induces direct analgesic effects in chronic neuropathic pain. *Ann Neurol.* sept 2008;64(3):274-83.
105. Attal N, de Andrade DC, Adam F, Ranoux D, Teixeira MJ, Galhardoni R, et al. Safety and efficacy of repeated injections of botulinum toxin A in peripheral neuropathic pain (BOTNEP): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* mai 2016;15(6):555-65.
106. Becker WJ. Botulinum Toxin in the Treatment of Headache. *Toxins (Basel).* 17 déc 2020;12(12):803.
107. Lynch ME, Campbell F. Cannabinoids for treatment of chronic non-cancer pain; a systematic review of randomized trials. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2011;72(5):735-44.

108. Rog DJ, Nurmikko TJ, Friede T, Young CA. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology*. 27 sept 2005;65(6):812-9.
109. Eide PK, Stubhaug A, Øye 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*. mai 1995;61(2):221-8.
110. Eide PK, Jørum E, Stubhaug A, Bremnes 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*. sept 1994;58(3):347-54.
111. Attal N, Rouaud J, Brasseur L, Chauvin M, Bouhassira D. Systemic lidocaine in pain due to peripheral nerve injury and predictors of response. *Neurology*. 27 janv 2004;62(2):218-25.
112. Wall PD, Sweet WH. Temporary abolition of pain in man. *Science*. 6 janv 1967;155(3758):108-9.
113. Johnson MI, Paley CA, Jones G, Mulvey MR, Wittkopf PG. Efficacy and safety of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for acute and chronic pain in adults: a systematic review and meta-analysis of 381 studies (the meta-TENS study). *BMJ Open*. 10 févr 2022;12(2):e051073.
114. Brosseau L, Milne S, Robinson V, Marchand S, Shea B, Wells G, et al. Efficacy of the transcutaneous electrical nerve stimulation for the treatment of chronic low back pain: a meta-analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 15 mars 2002;27(6):596-603.

115. Carroll D, Moore RA, McQuay HJ, Fairman F, Tramèr M, Leijon G. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(3):CD003222.
116. Cruccu G, Aziz TZ, Garcia-Larrea L, Hansson P, Jensen TS, Lefaucheur JP, et al. EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur J Neurol.* sept 2007;14(9):952-70.
117. Johnson MI, Bjordal JM. Transcutaneous electrical nerve stimulation for the management of painful conditions: focus on neuropathic pain. *Expert Rev Neurother.* mai 2011;11(5):735-53.
118. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW. An in-depth study of long-term users of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). Implications for clinical use of TENS. *Pain.* mars 1991;44(3):221-9.
119. Johnson MI, Ashton CH, Thompson JW. The consistency of pulse frequencies and pulse patterns of transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) used by chronic pain patients. *Pain.* mars 1991;44(3):231-4.
120. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, et al. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* avr 2004;75(4):612-6.
121. Ciampi De Andrade D, Attal N, Bouhassira D. Les perspectives thérapeutiques non médicamenteuses : place et intérêt de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive dans le traitement des douleurs neuropathiques. *Douleur analg.* juin 2010;23(2):105-11.

122. Kobayashi M, Pascual-Leone A. Transcranial magnetic stimulation in neurology. *Lancet Neurol.* mars 2003;2(3):145-56.
123. Pascual-Leone A, Rubio B, Pallardó F, Catalá MD. Rapid-rate transcranial magnetic stimulation of left dorsolateral prefrontal cortex in drug-resistant depression. *Lancet.* 27 juill 1996;348(9022):233-7.
124. Kanda M, Mima T, Oga T, Matsushashi M, Toma K, Hara H, et al. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the sensorimotor cortex and medial frontal cortex modifies human pain perception. *Clin Neurophysiol.* mai 2003;114(5):860-6.
125. Hirayama A, Saitoh Y, Kishima H, Shimokawa T, Oshino S, Hirata M, et al. Reduction of intractable deafferentation pain by navigation-guided repetitive transcranial magnetic stimulation of the primary motor cortex. *Pain.* mai 2006;122(1-2):22-7.
126. Tsubokawa T, Katayama Y, Yamamoto T, Hirayama T, Koyama S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1991;52:137-9.
127. Lefaucheur JP, Hatem S, Nineb A, Ménard-Lefaucheur I, Wendling S, Keravel Y, et al. Somatotopic organization of the analgesic effects of motor cortex rTMS in neuropathic pain. *Neurology.* 12 déc 2006;67(11):1998-2004.
128. Lefaucheur JP, Drouot X, Ménard-Lefaucheur I, Keravel Y, Nguyen JP. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology.* 14 nov 2006;67(9):1568-74.

129. Enomoto H, Ugawa Y, Hanajima R, Yuasa K, Mochizuki H, Terao Y, et al. Decreased sensory cortical excitability after 1 Hz rTMS over the ipsilateral primary motor cortex. *Clin Neurophysiol.* nov 2001;112(11):2154-8.
130. André-Obadia N, Mertens P, Gueguen A, Peyron R, Garcia-Larrea L. Pain relief by rTMS: differential effect of current flow but no specific action on pain subtypes. *Neurology.* 9 sept 2008;71(11):833-40.
131. García-Larrea L, Peyron R, Mertens P, Gregoire MC, Lavenne F, Le Bars D, et al. Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain.* nov 1999;83(2):259-73.
132. Lefaucheur JP, Aleman A, Baeken C, Benninger DH, Brunelin J, Di Lazzaro V, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014-2018). *Clin Neurophysiol.* févr 2020;131(2):474-528.
133. Khedr EM, Kotb H, Kamel NF, Ahmed MA, Sadek R, Rothwell JC. Longlasting antalgic effects of daily sessions of repetitive transcranial magnetic stimulation in central and peripheral neuropathic pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* juin 2005;76(6):833-8.
134. Defrin R, Grunhaus L, Zamir D, Zeilig G. The effect of a series of repetitive transcranial magnetic stimulations of the motor cortex on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* déc 2007;88(12):1574-80.
135. Lang N, Siebner HR, Ward NS, Lee L, Nitsche MA, Paulus W, et al. How does transcranial DC stimulation of the primary motor cortex alter regional neuronal activity in the human brain? *Eur J Neurosci.* juill 2005;22(2):495-504.

136. Boggio PS, Zaghi S, Lopes M, Fregni F. Modulatory effects of anodal transcranial direct current stimulation on perception and pain thresholds in healthy volunteers. *Eur J Neurol.* oct 2008;15(10):1124-30.
137. Meyerson BA, Linderoth B. Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage.* avr 2006;31(4 Suppl):S6-12.
138. Krames ES. The dorsal root ganglion in chronic pain and as a target for neuromodulation: a review. *Neuromodulation.* janv 2015;18(1):24-32; discussion 32.
139. Oerlemans HM, Oostendorp RA, de Boo T, Goris RJ. Pain and reduced mobility in complex regional pain syndrome I: outcome of a prospective randomised controlled clinical trial of adjuvant physical therapy versus occupational therapy. *Pain.* oct 1999;83(1):77-83.
140. Flor H, Denke C, Schaefer M, Grüsser S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet.* 2 juin 2001;357(9270):1763-4.
141. Diers M, Christmann C, Koeppe C, Ruf M, Flor H. Mirrored, imagined and executed movements differentially activate sensorimotor cortex in amputees with and without phantom limb pain. *Pain.* mai 2010;149(2):296-304.
142. Evans S, Fishman B, Spielman L, Haley A. Randomized trial of cognitive behavior therapy versus supportive psychotherapy for HIV-related peripheral neuropathic pain. *Psychosomatics.* 2003;44(1):44-50.
143. Chen H, Lamer TJ, Rho RH, Marshall KA, Sitzman BT, Ghazi SM, et al. Contemporary management of neuropathic pain for the primary care physician. *Mayo Clin Proc.* déc 2004;79(12):1533-45.

144. Jensen MP. Hypnosis for chronic pain management: a new hope. *Pain*. déc 2009;146(3):235-7.
145. Jensen MP, Hakimian S, Sherlin LH, Fregni F. New insights into neuromodulatory approaches for the treatment of pain. *J Pain*. mars 2008;9(3):193-9.
146. Madsen MV, Gøtzsche PC, Hróbjartsson A. Acupuncture treatment for pain: systematic review of randomised clinical trials with acupuncture, placebo acupuncture, and no acupuncture groups. *BMJ*. 27 janv 2009;338:a3115.
147. Shlay JC, Chaloner K, Max MB, Flaws B, Reichelderfer P, Wentworth D, et al. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Bein Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA*. 11 nov 1998;280(18):1590-5.
148. van Tulder MW, Koes B, Malmivaara A. Outcome of non-invasive treatment modalities on back pain: an evidence-based review. *Eur Spine J*. janv 2006;15 Suppl 1(Suppl 1):S64-81.
149. Furlan AD, Giraldo M, Baskwill A, Irvin E, Imamura M. Massage for low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 1 sept 2015;2015(9):CD001929.
150. Raj PP, Erdine S. Pain-relieving procedures: the illustrated guide. Vol. 1. Wiley Online Library; 2012.
151. Byrd D, Mackey S. Pulsed radiofrequency for chronic pain. *Curr Pain Headache Rep*. janv 2008;12(1):37-41.
152. Sluijter ME, Cosman E, Rittman W, et al :The effect of pulsed radiofrequency fields applied to the dorsal root ganglion. *Pain Clin* 1998, 11:109–117.

153. Rj P, Y S, S K, Rr M. The histologic effects of pulsed and continuous radiofrequency lesions at 42 degrees C to rat dorsal root ganglion and sciatic nerve. *Spine* [Internet]. 5 janv 2005 [cité 5 août 2023];30(9). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15864151/>
154. Ozsoylar O, Akçali D, Cizmeci P, Babacan A, Cahana A, Bolay H. Percutaneous pulsed radiofrequency reduces mechanical allodynia in a neuropathic pain model. *Anesth Analg.* oct 2008;107(4):1406-11.
155. N T, M Y, S T, T U, I T, M T. The effect of pulsed radiofrequency current on mechanical allodynia induced with resiniferatoxin in rats. *Anesthesia and analgesia* [Internet]. sept 2010 [cité 5 août 2023];111(3). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20601454/>
156. Vanneste T, Van Lantschoot A, Van Boxem K, Van Zundert J. Pulsed radiofrequency in chronic pain. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 1 oct 2017;30(5):577-82.
157. Rashbaum RF, Ohnmeiss DD, Lindley EM, Kitchel SH, Patel VV. Sacroiliac Joint Pain and Its Treatment. *Clin Spine Surg.* mars 2016;29(2):42-8.
158. Edlich RF, Winters KL, Britt L, Long WB. Trigeminal neuralgia. *J Long Term Eff Med Implants.* 2006;16(2):185-92.
159. Hernández-González L, Calvo CE, Atkins-González D. Peripheral Nerve Radiofrequency Neurotomy: Hip and Knee Joints. *Phys Med Rehabil Clin N Am.* févr 2018;29(1):61-71.

160. Manjunath PS, Jayalakshmi TS, Dureja GP, Prevost AT. Management of lower limb complex regional pain syndrome type 1: an evaluation of percutaneous radiofrequency thermal lumbar sympathectomy versus phenol lumbar sympathetic neurolysis--a pilot study. *Anesth Analg.* févr 2008;106(2):647-9, table of contents.
161. Kapural L, Mekhail N. Radiofrequency ablation for chronic pain control. *Curr Pain Headache Rep.* déc 2001;5(6):517-25.
162. Gupta A, Huettner DP, Dukewich M. Comparative Effectiveness Review of Cooled Versus Pulsed Radiofrequency Ablation for the Treatment of Knee Osteoarthritis: A Systematic Review. *Pain Physician.* mars 2017;20(3):155-71.
163. Snidvongs S, Mehta V. Pulsed radio frequency: a non-neurodestructive therapy in pain management. *Curr Opin Support Palliat Care.* juin 2010;4(2):107-10.
164. Ojango C, Raguso M, Fiori R, Masala S. Pulse-dose radiofrequency treatment in pain management-initial experience. *Skeletal Radiol.* mai 2018;47(5):609-18.
165. Admin B. Décret sécurité - 8/12/1994 - La SFAR [Internet]. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation. 1994 [cité 31 juill 2023]. Disponible sur: <https://sfar.org/decret-securite-8121994/>
166. Wang C, Dou Z, Yan M, Wang B. Efficacy and Safety of Pulsed Radiofrequency in Herpes Zoster Related Trigeminal Neuralgia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pain Res.* 2 févr 2023;16:341-55.
167. Elmallah RK, Chughtai M, Khlopas A, Newman JM, Stearns KL, Roche M, et al. Pain Control in Total Knee Arthroplasty. *J Knee Surg.* juill 2018;31(6):504-13.

168. Filippiadis D, Tsochatzis A, Petsatodis E, Galanis S, Velonakis G, Giankoulof C, et al. Intra-Articular Application of Sluijter-Teixera Poisson Pulsed Radiofrequency in Symptomatic Patients with Knee Osteoarthritis: Focus upon Clinical Efficacy and Safety. *Pain Research and Management*. 20 févr 2021;2021:e5554631.

AUTEUR : Nom : DABALA

Prénom : Eric

Date de soutenance : lundi 16 octobre 2023

Titre de la thèse :

Étude du bénéfice apporté par la radiofréquence pulsée-dosée dans le traitement des douleurs neuropathiques : analyse rétrospective des pratiques au CETD de l'hôpital Claude Huriez du CHU de Lille

Thèse - Médecine - Lille 2023

Cadre de classement : Anesthésie – Algologie

DES + FST/option : DES : Anesthésie-Réanimation-Médecine péri-opératoire ; FST : Douleur

Mots-clés : douleur chronique, radiofréquence pulsée-dosée, douleurs neuropathiques

Résumé :

Introduction : La douleur chronique reste un problème majeur de santé publique. La douleur neuropathique définie par un score DN4 $\geq 4/10$, est une sous-catégorie de douleur chronique nécessitant des traitements spécifiques.

Objectifs : L'objectif de cette étude était d'évaluer le bénéfice et la tolérance du traitement des douleurs neuropathiques par radiofréquence pulsée-dosée au CETD de l'hôpital Claude Huriez au CHU de Lille.

Matériel et méthode : A été réalisé une étude monocentrique et rétrospective sur l'ensemble des patients ayant bénéficié d'une séance de radiofréquence pulsée-dosée au CETD de l'hôpital Claude Huriez entre le 01/01/2020 et le 31/07/2023. Le critère de jugement principal était la comparaison de la durée d'efficacité entre le bloc test et la radiofréquence. Les critères de jugement secondaires comprenaient une analyse en sous-groupe par site du critère de jugement principal, de la durée d'efficacité entre plusieurs séances de radiofréquence, de l'association à une anesthésie locorégionale et selon sexe, une étude de la corrélation entre la durée d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence ainsi qu'une analyse de la tolérance.

Résultats principaux : 51 patients ont été inclus dans l'analyse principale. La durée d'efficacité de la radiofréquence était significativement supérieure à celle du bloc test : 10,14 vs 4,25 semaines ($p < 0,0001$). Un résultat similaire était retrouvé lors de l'analyse en sous-groupe en dehors du nerf pudendal et géniculés. Il n'a pas été retrouvé de corrélation forte entre la durée d'efficacité du bloc test et de la radiofréquence ($R^2 = 0,28$; $p < 0,001$). Au total 4 cas d'effets indésirables d'évolution favorable ont été rapportés dans ce travail.

Conclusion : La procédure de radiofréquence pulsée-dosée semble être d'une durée d'efficacité supérieure aux techniques d'analgésie locorégionales sur plusieurs sites de réalisation différents. Cette efficacité ne semble pas se modifier avec la réalisation de plusieurs séances ni selon le sexe ou l'association avec une anesthésie locorégionale. La balance bénéfice-risque était positive. La durée d'efficacité du bloc test semble peu prédictif de celle de la radiofréquence.

Composition du Jury :

Président : Professeur Gilles LEBUFFE

Assesseurs : Docteur Serge DALMAS ; Docteur Florence BEAUCAMP

Directeur de thèse : Docteur Jean-Michel WATTIER