

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2015

2015 TOU3 1601

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Benjamin BRISSEBRAT

le 12 OCTOBRE 2015

PRISE EN CHARGE EN MEDECINE PHYSIQUE ET DE
READAPTATION DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CENTRALES
PAR STIMULATIONS CEREBRALES NON INVASIVES ET THERAPIE
MIROIR

Directeur de thèse : Dr Evelyne CASTEL-LACANAL

JURY

| | |
|--|---------------|
| Monsieur le Professeur MARQUE Philippe | Président |
| Monsieur le Professeur Jean Christophe SOL | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Patrick CHAYNES | Assesseur |
| Monsieur le Professeur Xavier de BOISSEZON | Assesseur |
| Madame le Docteur Evelyne CASTEL-LACANAL | Suppléant |
| Madame le Docteur CANTAGREL Nathalie | Membre invité |

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 12 |
| ETAT DE LA QUESTION | 14 |
| I-EPIDEMIOLOGIE | 14 |
| I-1-Données épidémiologiques de l'AVC..... | 14 |
| I-1-1- Généralités | 14 |
| I-1-2-Douleurs et AVC | 14 |
| I-1-3-Douleurs centrales et AVC | 16 |
| I-1-4-Impact sur la qualité de vie | 17 |
| I-2-Epidémiologie de la SEP | 19 |
| I-2-1-Généralités | 19 |
| I-2-2-SEP et douleurs | 19 |
| I-2-3-Impact des douleurs sur la qualité de vie | 20 |
| I-3-Epidémiologie chez le blessé médullaire | 22 |
| I-3-1-Généralités | 22 |
| I-3-2-Blessés médullaires et douleurs | 22 |
| I-3-3-Impact sur la qualité de vie | 23 |
| II-RAPPEL NEURO-ANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES DE LA DOULEUR | 25 |
| II-1-Transmission du message nociceptif | 25 |
| II-1-1- De la périphérie à la moelle | 25 |
| II-1-2- Au niveau médullaire | 26 |
| II-1-3- Le thalamus..... | 27 |
| II-1-3-1 Le thalamus latéral | 27 |
| II-1-3-2-Le thalamus médian | 27 |
| II-2-Voies inhibitrices de la douleur..... | 28 |
| II-2-1- Au niveau spinal | 28 |
| II-2-2- Au niveau supra spinal | 29 |
| II-2-2-1-La substance grise péri-aqueducule et voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques..... | 29 |
| II-2-2-2- Contrôle inhibiteur diffus par stimulation nociceptive | 29 |

| | |
|---|----|
| II-2-2-3- Projections directes cortico-spinales | 30 |
| II-2-2-4- Thalamus | 30 |
| II-2-2-5- Le cortex cingulaire antérieur | 30 |
| III- LES DOULEURS NEUROPATHIQUES D'ORIGINE CENTRALE | 32 |
| III-1-Physiopathologie | 32 |
| III-1-1-Définition | 32 |
| III-1-2-Physiopathologie | 33 |
| III-1-2-1- Hypersensibilisation centrale | 34 |
| III-1-2-2- Réorganisation corticale | 35 |
| III-1-2-3- Désinhibition centrale | 37 |
| III-1-2-4- Implication de ces phénomènes à plusieurs niveaux du SNC | 38 |
| III-1-2-4-1- Le thalamus | 38 |
| III-1-2-4-2- Dysfonctionnement du faisceau spinothalamique | 39 |
| III-1-2-4-3- Autres modifications centrales | 40 |
| III-2-Présentation clinique | 42 |
| III-2-1-Introduction | 42 |
| III-2-2- Symptomatologie clinique | 42 |
| III-2-3- Spécificités du patient présentant un AVC | 43 |
| III-2-4- Spécificités du patient blessé médullaire | 44 |
| III-2-5-Spécificités du patient porteur d'une SEP | 46 |
| III-2-6-Echelle d'évaluation : DN4 | 47 |
| III-2-7-Brief Pain Inventory (BPI) | 48 |
| III-3-Traitements des douleurs neuropathiques d'origine centrale | 49 |
| III-3-1-Traitements pharmacologiques | 49 |
| III-3-1-1- Les anti-dépresseurs | 49 |
| III-3-1-1-1-Les tricycliques : L'Amitriptyline | 49 |
| III-3-1-1-2- Les IRS et IRSNa | 51 |
| III-3-1-1-3- Les anti-épileptiques | 52 |
| III-3-1-1-3-1- La prégabaline | 52 |
| III-3-1-1-3- 2- La gabapentine | 53 |
| III-3-1-1-3- 3- Autres : Lamotrigine et Carbamazépine | 54 |
| III-3-1-1-4- Le tramadol | 55 |
| III-3-1-1-5- Les opioïdes | 55 |
| III-3-1-1-6- Les Cannabinoïdes | 56 |
| III-3-1-1-7- Topiques de lidocaïne | 57 |

| | |
|--|----|
| III-3-2- Techniques de stimulations | 58 |
| III-3-2-1- TENS | 59 |
| III-3-2-2- Stimulations médullaires | 59 |
| III-3-2-3- Stimulations cérébrales profondes | 61 |
| III-3-2-4- Stimulations corticales | 62 |
| III-3-2-5- TDCS | 63 |
| IV- rTMS | 64 |
| IV-1-Généralités..... | 64 |
| IV-1-1-Loi de Faraday | 64 |
| IV-1-2- Matériel utilisé | 65 |
| IV-1-3- Rappels électrophysiologiques..... | 67 |
| IV-1-3-1- Le potentiel évoqué moteur = PEM | 67 |
| IV-1-3-2- Hot spot..... | 67 |
| IV-1-3-3- Seuils moteurs | 68 |
| IV-1-3-4- Courant monophasique vs biphasique | 68 |
| IV-1-3-5- Etude du mécanisme de recrutement du faisceau cortico spinal par Lazzaro | 69 |
| IV-1-3-6- sICI (short Intracortical stimulation) et ICF (Intracortical Facilitation) | 71 |
| IV-1-3-7- Basse fréquence vs haute fréquence | 73 |
| IV-1-3-8- Post effet, LTP et LTD | 73 |
| IV-2-Utilisation de la rTMS et douleurs neuropathiques | 75 |
| IV-2-1-Etudes de Tsubokawa et al sur les stimulations du cortex moteur | 75 |
| IV-2-2-Champs d'application en MPR | 76 |
| IV-2-2-1-rTMS et récupération motrice | 77 |
| IV-2-2-2- rTMS et aphasie | 78 |
| IV-2-2-3- rTMS et héminégligence | 78 |
| IV-2-3- mécanismes d'action de la rTMS dans les douleurs neuropathiques | 79 |
| IV-2-3-1-Action corticale..... | 80 |
| IV-2-3-1-1-Action via les interneurons inhibiteurs gabaergique..... | 80 |
| IV-2-3-1-2-Action via les récepteurs NMDA | 80 |
| IV-2-3-1-3- Action au niveau du cortex cingulaire | 81 |
| IV-2-3-1-4- Action via les voies opioïdes, activation des voies cortico sous corticale | 82 |
| IV-2-3-1-5- Action au niveau du thalamus | 83 |
| IV-2-4-Application dans les douleurs neuropathiques..... | 87 |
| IV-2-4-1-Exemples d'études évaluant la rTMS à haute fréquence dans les douleurs neuropathiques | 87 |

| | |
|---|-----|
| IV-2-4-1-1- Etude de Defrin et al, Archives MPR 2007 | 88 |
| IV-2-4-1-2- Etude Khedr et al en 2005 | 99 |
| IV-2-5-Précautions d'utilisation, contre-indications et effets indésirables | 91 |
| IV-2-6-Conclusion | 93 |
| V-IMAGERIE MOTRICE ET THERAPIE | 94 |
| V-1-Programme de Moseley | 94 |
| V-2-Thérapie miroir et syndrome du membre fantôme | 95 |
| V-2-1-Plasticité corticale chez l'amputé | 95 |
| V-2-2-Thérapie miroir chez l'amputé | 96 |
| V-3-Thérapie miroir et douleurs neuropathiques | 97 |
| V-4- Mécanisme d'action | 99 |
| METHODE | 101 |
| I-Patients | 101 |
| I-1-Critères d'inclusion et de non inclusions | 101 |
| I-2-Recrutement des patients | 102 |
| I-2-1-Consultation de pré-inclusion | 102 |
| I-2-2 Consultation d'inclusion | 102 |
| II-1 ^{ère} évaluation..... | 103 |
| II-1-Evaluation médicale | 103 |
| II-1-1-Echelles utilisées pour l'évaluation médicale | 103 |
| II-1-1-1- Echelles de douleur : DN-4 et BPI | 103 |
| II-1-1-2- Score ASIA | 104 |
| II-1-1-3- Echelle de limitations d'activités..... | 104 |
| II-1-1-4- Echelle de qualité de vie : la SF-36 | 105 |
| II-2-Evaluation psychologique | 106 |
| II-2-1-Echelles utilisées pour l'évaluation psychologique | 106 |
| II-2-1-1- Score de dépression : HADS | 106 |
| II-2-1-2- Score WCC | 107 |
| II-2-1-3- Score CSQ | 107 |
| II-2-1-4- Score ICPD | 108 |
| II-3 Evaluation kinésithérapique | 109 |
| II-2-1-Echelles utilisées pour l'évaluation kinésithérapique | 109 |
| II-3-1-1- Le KVIQ : Questionnaire d'imagerie visuelle et kinesthésique | 109 |
| II-3-1-2- Le Fugl Meyer sensitif | 109 |
| II-3-1-3- L'échelle d'Ashworth | 110 |

| | |
|---|-----|
| II-4-La session de rTMS | 110 |
| III-Evaluation à 48h | 110 |
| IV-Prise en charge..... | 111 |
| IV-1- Prise en charge médicale | 111 |
| IV-2- Prise en charge en kinésithérapie | 112 |
| IV-3- Entretiens avec la psychologue | 113 |
| IV-4-Phase d'auto-rééducation | 113 |
| V- Le suivi | 114 |
| V-1- Evaluation à 1 mois | 114 |
| V-2- Evaluation à 3 mois | 114 |
| V-3- Evaluation à 6 mois | 114 |
| VI- Analyse statistique | 117 |
| RESULTATS | 118 |
| I-Nombre et caractéristiques des patients inclus..... | 119 |
| II-Résultats obtenus aux différents stades de la prise en charge..... | 124 |
| II-1-A 48h de la rTMS | 124 |
| II-1-1- Evolution du BPI sévérité et des 4 items le composant | 124 |
| II-1-1-1- Evolution du BPI sévérité | 124 |
| II-1-1-2- Evolution de la question 3 du BPI | 125 |
| II-1-1-3- Evolution de la question 4 du BPI | 126 |
| II-1-1-4- Evolution de la question 5 du BPI | 126 |
| II-1-1-5- Evolution de la question 6 du BPI | 126 |
| II-1-2- Evolution du BPI interference..... | 127 |
| II-1-3- Amélioration ressentie à H48 de la rTMS..... | 127 |
| II-1-4- Evolution du score DN4..... | 127 |
| II-2 Résultats à 1 mois de la prise en charge | 131 |
| II-2-1-Evolution du score BPI sévérité et de ses 4 composantes..... | 131 |
| II-2-2-Evolution du BPI interférence | 133 |
| II-2-3-Amélioration ressentie à 1 mois de la prise en charge..... | 134 |
| II-2-4-Evolution du DN4 | 134 |
| II-2-5- Evolution des différents scores de la SF36..... | 135 |
| II-2-6- Evolution du score HAD | 137 |
| II-3- Résultats à 3 mois de la prise en charge..... | 138 |
| II-3-1-Evolution du score BPI sévérité et de ses 4 composantes..... | 138 |
| II-3-2-Evolution du score BPI interférence..... | 139 |
| II-3-3-Amélioration ressentie par le patient | 140 |

| | |
|---|-----|
| II-3-4- Evolution du DN4 à M3 | 140 |
| II-3-5- Evolution de la SF36..... | 141 |
| II-3-6- Evolution du score HADS à M3..... | 141 |
| III-Recherche de facteurs associés prédictifs chez les patients répondeurs | 142 |
| III-1-Définition des patients répondeurs | 142 |
| III-2 Résultats à H48 | 142 |
| III-2-1-Relation entre réponse et pathologie | 142 |
| II-2-2-Relation entre réponse et localisation de la douleur | 143 |
| II-2-3-Relation entre réponse et durée des douleurs..... | 143 |
| III-3- Résultats à M1 | 144 |
| III-3-1-Relation réponse et pathologie..... | 144 |
| III-3-2-Relation réponse et localisation de la douleur | 145 |
| III-3-3-Relation réponse et ancienneté des douleurs | 145 |
| III-3-4-Relation réponse à H48 et réponse à M1 | 145 |
| III-3-5-Observance..... | 145 |
| IV-Corrélations obtenues entre les différents scores..... | 146 |
| IV-1-Corrélations entre variations des items du BPI et observance | 146 |
| IV-2- Corrélations entre variations des items du BPI et scores psychologiques | 146 |
| IV-2-1-Corrélations avec HADS | 146 |
| II-2-2-Corrélations avec scores de coping | 147 |
| IV-2-2-1-Evolution BPI sévérité et scores de coping | 147 |
| IV-2-2-2-Evolution BPI 3 et scores de coping | 147 |
| IV-2-2-3- Evolution BPI 4 et scores de coping | 148 |
| IV-2-2-4- Evolution BPI 5 et scores de coping | 148 |
| IV-2-2-5- Evolution BPI 6 et scores de coping | 148 |
| IV-2-2-6- Evolution BPI interférence et scores de coping | 149 |
| IV-2-2-7- Amélioration ressentie et scores de coping | 149 |
| IV-2-2-8- Evolution DN4 et scores de coping | 149 |
| V-Evènements indésirables..... | 150 |
| DISCUSSION | 151 |
| I- Résultats à H48..... | 151 |
| I-1- Définition des patients répondeurs et non répondeurs | 151 |
| I-2-Effets de la rTMS à H48..... | 152 |
| I-2-1- Effets de la rTMS sur le niveau des douleurs..... | 152 |
| I-2-2- Effets de la rTMS sur le BPI interférence | 153 |
| I-2-3- Effets de la rTMS sur le DN4..... | 154 |

| | |
|---|-----|
| I-2-4- Relations retrouvées à H48 de la rTMS..... | 154 |
| II- Résultats à M1 de la prise en charge par rTMS et thérapie miroir | 156 |
| II-1- Evolution des scores de douleurs | 156 |
| II-2- Influence de l'ancienneté des douleurs | 157 |
| III- Relation entre réponse à H48 et réponse à M1 | 159 |
| IV- Corrélation avec les échelles de coping..... | 161 |
| IV-1- A H48 | 161 |
| IV-2- A M1 | 161 |
| V- Les limites | 163 |
| V-1- Nombre de patients..... | 163 |
| V-2- Critères d'inclusion | 163 |
| V-3- Définition du J0 par rapport à M1..... | 163 |
| V-4- Techniques utilisées | 164 |
| IV-4-1- Thérapie miroir | 164 |
| IV-4-2- rTMS | 165 |
| IV-4-3- Approche physiopathologique de l'utilisation de ces 2 techniques..... | 166 |
| V-5- Choix du membre douloureux | 167 |
| V-6- Mesure de la sensibilité thermoalgique | 168 |
| V- Perspectives..... | 169 |
| CONCLUSION | 171 |
| BIBLIOGRAPHIE | 173 |
| ANNEXES | 190 |

ILLUSTRATIONS

| | |
|---|----|
| Figure 1: Fréquence des différents types de douleurs chez le patient ayant présenté un AVC par rapport à la population générale..... | 15 |
| Figure 2: Représentation schématique des différents types de douleur et de leur proportion dans les suites d'un AVC..... | 18 |
| Figure 3: Impact des différentes fonctions sur la qualité de vie des patients porteurs d'une SEP par rapport à la population générale..... | 20 |
| Figure 4: Score ajusté des moyennes obtenues dans les différents domaines du SF-36 chez des patients SEP par rapport à des patients de la population générale..... | 21 |
| Figure 5: pourcentage de patients blessés médullaires présentant des douleurs selon le type de douleur et la durée suivant la lésion..... | 23 |
| Figure 6: Illustration des systèmes médian et latéral des voies de la douleur..... | 28 |
| Figure 7: Illustration des voie de la nociception et des systèmes de contrôle..... | 31 |
| Figure 8: Illustration des activités cérébrales provoquées lors d'une allodynie mécanique et lors d'une allodynie au froid..... | 35 |
| Figure 9: Réorganisation corticale dans le syndrome douloureux régional complexe..... | 36 |
| Figure 10: Hyper activation ipsilatérale lors d'une allodynie par rapport à une stimulation douloureuse du membre sain..... | 38 |
| Figure 11: Illustration de l'hyperactivité thalamique controlatérale à la douleur lors d'une allodynie..... | 39 |
| Figure 12: Lexique de la symptomatologie des douleurs neuropathiques..... | 43 |
| Figure 13: Critères diagnostics permettant l'identification des patients présentant un CPSP..... | 44 |
| Figure 14: Classification des douleurs selon la SCIP-IASP selon le type de douleur, le système mis en cause et les structures en cause..... | 44 |
| Figure 15: Types et fréquences des douleurs neuropathiques dans la SEP, mécanismes,traitements..... | 46 |
| Figure 16: Echelle DN4..... | 47 |
| Figure 17: Résultats étude de Siddall et al Neurology 2006..... | 52 |
| Figure 18: Présentation de 4 études ayant évalué l'efficacité de la Gabapentine dans les douleurs neuropathiques chez des patients blessés médullaires..... | 53 |
| Figure 19: Etudes randomisées en double aveugle dans les douleurs neuropathiques chez le blessé médullaire..... | 57 |
| Figure 20: illustration des différentes zones et techniques de stimulation possibles chez un patient présentant des douleurs neuropathiques réfractaires..... | 58 |

| | |
|---|-----|
| Figure 21: niveau de recommandation des stimulations médullaires dans les atteintes centrales, issue de Cruccu et al 2007..... | 60 |
| Figure 22: principe de la rTMS..... | 65 |
| Figure 23: Générateur électrique et bobine..... | 66 |
| Figure 24: Illustration d'une bobine en figure de 8..... | 66 |
| Figure 25: le PEM..... | 67 |
| Figure 26: Enregistrement des ondes D et I selon différents paramètres de stimulation..... | 69 |
| Figure 27: Modes de recrutement du faisceau cortico-spinal selon l'orientation de la bobine et de l'intensité de la stimulation..... | 71 |
| Figure 28: Inhibition intra-corticale (sICI) et Facilitation Intra-corticale (ICF) selon la méthode par stimulation magnétique transcrânienne double choc décrite par Kujirai et al. (1993)..... | 72 |
| Figure 29: rTMS et récupération motrice après AVC selon le délai de l'AVC, le type de stimulation et l'hémisphère stimulé..... | 77 |
| Figure 30: Tiré de Lefaucheur et al 2014 : stimulation inhibitrice en cTBS du cortex pariétal postérieur gauche..... | 79 |
| Figure 31 : Importance du couple cortex cingulaire-Substance grise periacqueducle. Ce sont les 2 structures cérébrales toujours activées à distance de la stimulation (entre 30 et 45 minutes)..... | 81 |
| Figure 32: : Représentation sur une coupe d'IRM de l'augmentation du flux sanguin de certaines régions cérébrales (thalamus, cortex cingulaire antérieur, tronc cérébral, insula) lors d'une stimulation du cortex moteur..... | 83 |
| Figure 33: Activations cérébrales au cours d'une stimulation corticale..... | 84 |
| Figure 34: Moyenne du seuil de température déclenchant une allodynie à la chaleur avant et après rTMS..... | 89 |
| Figure 35 : Evolution de l'EVA et du LANNIS SHAM vs rTMS..... | 90 |
| Figure 36: Classification selon niveau de baisse de l'EVA en 3 catégories..... | 90 |
| Figure 37: Résumé des effets indésirables de la rTMS..... | 92 |
| Figure 38 : Evolution de l'EVA dans les 3 groupes puis après le crossover vers la thérapie miroir...97 | 97 |
| Figure 39 : Résultats de l'étude de Cacchio, évolution de l'EVA dans les 3 groupes et après crossover vers la thérapie miroir..... | 98 |
| Figure 40 : Schéma de la prise en charge, partie 1..... | 115 |
| Figure 41 : Schéma de la prise en charge, partie 2..... | 116 |
| Figure 42 : Nombre de patients inclus à chaque étape..... | 119 |
| Figure 43 : Caractéristiques de 18 premiers patients inclus..... | 121 |
| Figure 44 : Caractéristiques et traitements des patients inclus..... | 122 |
| Figure 45 : Evolution du score BPI sévérité à H48..... | 125 |
| Figure 46 : Evolution des 4 items du BPI sévérité à H48..... | 127 |

| | |
|---|-----|
| Figure 47 : Evolution de la question 9 du BPI à H48..... | 128 |
| Figure 48 : Evolution du DN4 à H48..... | 129 |
| Figure 49 : Résumé des résultats à H48..... | 130 |
| Figure 50 : Caractéristiques des 8 patients revus à M1..... | 131 |
| Figure 51 : Evolution du BPI sévérité à H48 et M1..... | 132 |
| Figure 52 : Evolution à H48 et M1 des 4 items du BPI sévérité..... | 133 |
| Figure 53 : Evolution de la question 9 du BPI à H48 et M1..... | 134 |
| Figure 54 : Evolution du DN4 à H48 et M1..... | 135 |
| Figure 55 : Evolution des 8 dimensions de la SF36 à M1..... | 136 |
| Figure 56 : Evolution des scores résumés physique et mental à M1..... | 136 |
| Figure 57 : Evolution des scores d'anxiété et de dépression sur la HADS à M1..... | 137 |
| Figure 58 : Evolution du BPI sévérité à M3..... | 138 |
| Figure 59 : Evolution des 4 items du BPI sévérité à M3..... | 139 |
| Figure 60 : Evolution de la question 9 du BPI à M3..... | 139 |
| Figure 61 : Evolution du DN4 à M3..... | 140 |
| Figure 62 : Evolution des 8 dimensions de la SF36 à M3..... | 141 |
| Figure 63 : Evolution des scores anxiété et dépression sur la HADS I à M3..... | 141 |
| Figure 64 : Caractéristiques des 3 patients répondeurs à M1..... | 144 |
| Figure 65 : Résumé des corrélations retrouvées avec les scores de coping..... | 150 |
| Figure 66 : revue de littérature de Lefaucheur 2014, stimulation à haute fréquence de M1 controlatéral au membre douloureux..... | 152 |
| Figure 67 : résultat de l'étude de Kobayashi et al 2015, évolution de l'EVA douleur au cours des 12 semaines de prise en charge hebdomadaire par rTMS à haute fréquence..... | 160 |

GLOSSAIRE DES ABREVIATIONS

- rTMS** : repetitive transcranial magnetic stimulation
- AVC** : Accident Vasculaire Cérébral
- SEP** : Sclérose en plaques
- CPSP** : Central post stroke Pain = Douleurs centrales post-AVC
- SGPA** : Substance grise péri-aqueducule
- NRM** : Noyau Raphé-Magnus
- VPL** : Noyau Ventro-postérolatéral
- VMPo** : noyau ventro-médian postérieur
- CIDN** : contrôle inhibiteur diffus par stimulation nociceptive
- IRS/IRSNa** : Inhibiteurs de recapture de la Serotonine/ et de la Noradrénaline
- BPI** : Brief Pain Inventory
- BPI sévérité** : somme des questions 3, 4, 5 et 6 du BPI
- BPI interférence** : question 9 du BPI = BPI-Q9
- TENS** : Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation
- PEM** : Potentiel Evoqué Moteur
- SHAM** : Placebo de la rTMS
- DLPFC** : Cortex pré frontal dorso-latéral
- EN** : Echelle Numérique
- M1** : Aire motrice primaire
- S1** : Aire sensitive primaire
- Score AIS**: American Spinal Injury Association International Score
- HADS**: Hospital Anxiety and Depression Scale
- WCC**: Ways of Coping Checklist
- CSQ**: Coping Stratégies Questionnaires
- ICPD**: Inventaire des Croyances et des Perceptions associées à la Douleur

INTRODUCTION

La fréquence et le retentissement fonctionnel des douleurs neuropathiques et du syndrome douloureux régional complexe de type 1 chez les patients présentant des affections du système nerveux central rendent leur bonne prise en charge indispensable, tout particulièrement dans les services de Médecine Physique et de Réadaptation. Ces douleurs ont un impact délétère dans la récupération fonctionnelle car, comme nous le verrons plus loin, elles apparaissent précocement dans les suites d'une lésion du système nerveux central et pourront interférer avec une prise en charge rééducative optimale. D'autre part, ces douleurs vont avoir au long cours, une répercussion sur la qualité de vie des patients ainsi que sur leur réinsertion professionnelle et sociale.

Les douleurs neuropathiques, dans 30 à 40% des cas sont résistantes aux thérapeutiques médicamenteuses¹, même lors d'associations médicamenteuses adaptées et sur des périodes assez longues. C'est pour cela qu'il est nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

En MPR, différentes thérapies manuelles ou thérapies utilisant des courants électriques, comme le TENS, sont déjà utilisées pour la prise en charge de ce type de douleurs.

La thérapie miroir et les techniques d'imagerie motrice se sont développées au début des années 1990, dans la prise en charge des douleurs du membre fantôme chez les patients amputés. Ramachandran et al ont montré une bonne efficacité de ces techniques². Le mécanisme permettant de diminuer les douleurs serait le rétablissement d'une représentation corticale sensitivomotrice du membre concerné adaptée³. Ces techniques permettent donc une neuromodulation corticale, ce qui rend intéressant leur application aux patients présentant des lésions du système nerveux central.

L'autre technique de neuromodulation que nous avons évalué dans cette étude est la répétitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS). Les techniques de stimulation transcrânienne sont en plein essor en MPR.

Des effets positifs ont déjà été publiés dans la récupération motrice après un accident vasculaire cérébral (AVC), la prise en charge de certains troubles cognitifs et également sur les douleurs chroniques. En effet, plusieurs revues de littérature récentes concluent à l'efficacité avec un niveau de recommandation A de la rTMS à haute fréquence en regard de l'aire motrice primaire dans les douleurs chroniques dont les douleurs neuropathiques d'origine centrales⁴⁻⁶.

Dans notre étude, nous évaluons l'efficacité de l'association de ces deux techniques de neuromodulation que sont la rTMS et l'imagerie motrice (thérapie miroir et imagination du mouvement) dans la prise en charge des douleurs neuropathiques d'origine centrale. Il s'agit de patients pris en charge dans le cadre d'une activité nouvelle « prise en charge en médecine physique et de réadaptation des douleurs neuropathiques centrales par stimulations cérébrales non-invasives et thérapie miroir ». Des patients présentant un syndrome douloureux régional complexe peuvent également être inclus du fait de la proximité des profils physiopathologiques et cliniques dans ces deux types de syndrome.

Dans une première partie « ETAT DE LA QUESTION », nous exposerons les données épidémiologiques, physiopathologiques et cliniques des douleurs neuropathiques d'origine centrale chez les patients blessés médullaires, victimes d'AVC et porteurs de sclérose en plaques (SEP). Nous développerons également l'état actuel des connaissances concernant leur prise en charge. Là seront développés les mécanismes d'action de la rTMS et des techniques d'imagination du mouvement ainsi que les preuves existantes concernant leur utilisation dans les douleurs d'origine centrale

Puis, dans une deuxième partie « METHODE », nous exposerons notre protocole et les échelles cliniques utilisées.

Dans une troisième partie « RESULTATS », nous exposerons les résultats obtenus dans la cohorte de patients inclus dans notre étude.

Enfin, nous terminerons par la « DISCUSSION » des résultats obtenus et les perspectives ouvertes par ce travail dans la prise en charge des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

ETAT DE LA QUESTION

I-EPIDEMIOLOGIE

I-1-Données épidémiologiques de l'AVC

I-1-1-Généralités

Chaque année en Europe, 1,1 million de personnes sont victimes d'un accident vasculaire cérébral⁷. Selon le rapport publié en 2013 par le Ministère de la santé français, 130 000 AVC ont été recensés en France en 2013.

Les AVC représentent la première cause de mortalité chez la femme devant les cardiopathies ischémiques et le cancer du sein et la 3^{ème} cause de mortalité chez l'homme.

C'est la première cause d'handicap dans notre pays. De multiples facteurs sont à l'origine de ce handicap selon les zones cérébrales atteintes. Les déficits sensitivomoteurs, la spasticité, les troubles de l'équilibre, les troubles du langage et les autres troubles cognitifs sont au premier plan des déficiences présentées par les patients ayant présenté un AVC. Toutefois, des études publiées récemment ont montré l'impact des douleurs dans le retentissement fonctionnel et sur la qualité de vie de ces patients.

I-1-2-Douleurs et AVC

Dans la revue de littérature de Klit et al 2009, les douleurs toutes causes confondues dans la population des AVC représentent 11 à 55% des malades⁸. Ces douleurs sont diverses et sous tendent des mécanismes physiopathologiques différents.

Par exemple, les douleurs d'épaule touchant 30 à 40% des ces patients pourront être secondaires à la spasticité des muscles de la coiffe des rotateurs, à une subluxation de l'articulation gléno-humérale, à une pathologie articulaire dégénérative préexistante, un syndrome douloureux régional complexe ou des douleurs neuropathiques d'origine centrales que les anglo-saxons regroupent sous le terme de central post stroke pain.

Les mêmes auteurs ont étudié en 2011, la prévalence des douleurs à 2 ans d'un AVC chez 600 patients par rapport à un groupe comparable de sujets sains. Les résultats de cette étude montraient que 39% de patients vont présenter des nouvelles douleurs à 2 ans de l'AVC contre 28,9% dans le groupe « sain ». Dans ces douleurs, les douleurs d'épaule représentent 15.1%, les céphalées 10,3% et les douleurs par raideur ou spasmes musculaires 32,8%. 22,9% des patients développeront « d'autres types de douleurs » dans les deux ans post AVC contre 13,5% dans le groupe sain. Dans ces « autres types douleurs », des caractéristiques de douleurs neuropathiques sont plus présentes dans le groupe « AVC »⁹

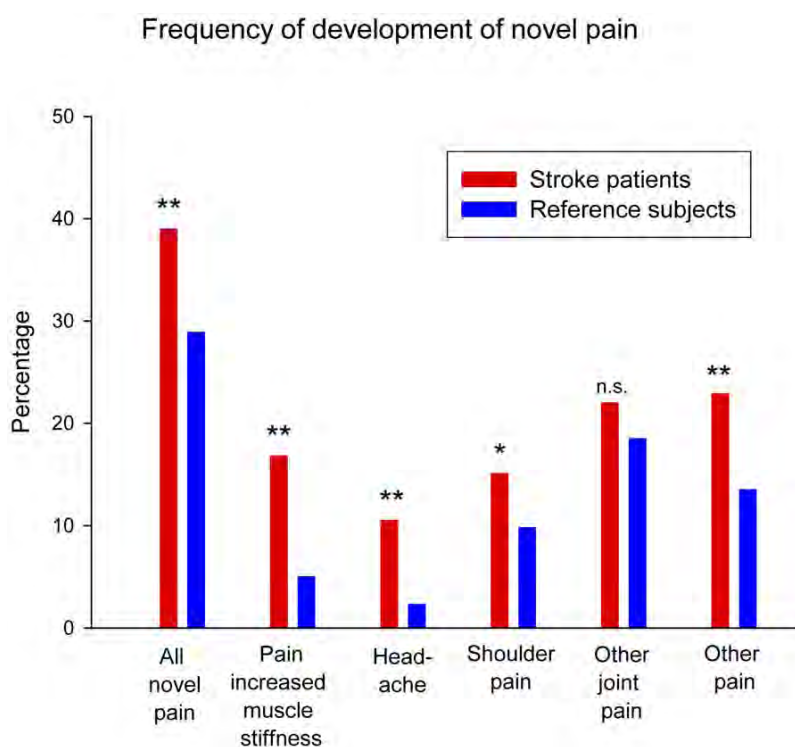


Figure 1 : fréquence de différents types de douleurs chez des patients victimes d'AVC par rapport à la population générale

Les douleurs dans les suites d'un AVC, en plus de leur fréquence, vont également être caractérisées par une intensité importante. Jönsson et al en 2006, ont suivi 297 patients victimes d'un AVC et ont observé la prévalence, à 4 mois et à 16 mois, de patients rapportant des douleurs modérées à sévères (définies comme une EVA comprise entre 40 et 100). A 4 mois, 32% des patients ont des douleurs avec une EVA moyenne à 60/100, alors qu'à 16 mois cette proportion baisse à 21% mais avec des douleurs plus sévères (EVA moyenne de ces patients à 70/100)¹⁰.

I-1-3-Douleurs centrales et AVC

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés à un type particulier de douleur que sont les douleurs neuropathiques, que les anglo-saxons regroupent sous le terme « central post stroke pain » (= CPSP). Elles sont caractérisées par des douleurs de fond à type de brûlure, de paresthésies, de décharges électriques, de picotements, associées à des dysesthésies de certaines aires du corps à type d'hyperalgésie, d'allodynie mécanique, d'allodynies au froid et/ou au chaud. Elles surviennent à la suite d'une lésion sur les voies de la sensibilité thermoalgique. Les caractéristiques cliniques et les moyens permettant de poser le diagnostic et de suivre leur évolution seront développés plus loin dans ce travail.

Elles ont une prévalence peu importante mais elles vont survenir à un stade précoce à un moment où la récupération est la plus importante. En effet, comme l'a montré Andersen et al dans leur étude, la majorité de ces douleurs s'installent dans les 3 premiers mois. Chez les 16 patients de leur étude, 10 avait développé ce syndrome dans le premier mois suivant l'AVC, 3 entre le 1^{er} et le 3^{ème} mois, 3 après le 3^{ème} mois ¹¹.

Dans cette étude, la prévalence de ce type de douleur dans une population de 200 patients victimes d'un AVC était de 8%. L'étude de Klit et al, menée sur une plus large cohorte de patients (964 patients) retrouve une estimation de ces douleurs d'origine centrales de 7,3% ¹². Cette prévalence d'un peu moins de 10% retrouvée dans ces études devient beaucoup plus importante selon la localisation cérébrale de la lésion. En effet, on note la surreprésentation des atteintes thalamiques et latéro-bulbaires (Syndrome de Wallenberg) chez les patients développant ce type de douleurs. Dans l'étude de MacGowan et al, 25% des syndromes de Wallenberg et 18% des patients présentant un AVC thalamique développent un CPSP ¹³.

Dans l'étude de Lampl et al, la prévalence du CPSP chez les patients présentant un AVC thalamique est de 21% ¹⁴. Le caractère hémorragique ou ischémique de la lésion n'a pas d'influence sur l'apparition de ces douleurs.

I-1-4-Impact sur la qualité de vie

La survenue de douleurs dans les suites d'un AVC va entraîner une limitation d'activité et une altération de la qualité de vie chez les patients, au même titre que les autres déficiences rencontrées dans les AVC).

Choi-Kwon et al ont publié une étude rapportant les facteurs qui affectent la qualité de vie des patients à 3 ans de leur AVC. Les 3 facteurs qui sont associés à une faible qualité de vie sont une forte dépendance dans les actes de la vie quotidienne, un faible niveau socio-économique et la présence de douleurs neuropathiques ¹⁵.

D'autres études rapportent également une baisse de la qualité de vie significative des patients présentant ce type de douleurs par rapport à des patients victimes d'AVC ne présentant pas de douleurs ¹⁶.

Les douleurs dans les suites d'un AVC sont fréquentes, pouvant concerner jusqu'à 55% des patients selon les études, et ont des origines variées (musculosquelettique, spasticité, douleur d'épaule, céphalées).

Les douleurs neuropathiques centrales après un AVC sont relativement peu fréquentes, 7 à 8% de l'ensemble des AVC, mais vont concerner 18 à 25% des patients présentant des lésions thalamiques ou latéro-bulbaires.

La présence de douleurs après un AVC est corrélée à une plus grande dépendance pour les actes de la vie quotidienne et à une altération de la qualité de vie.

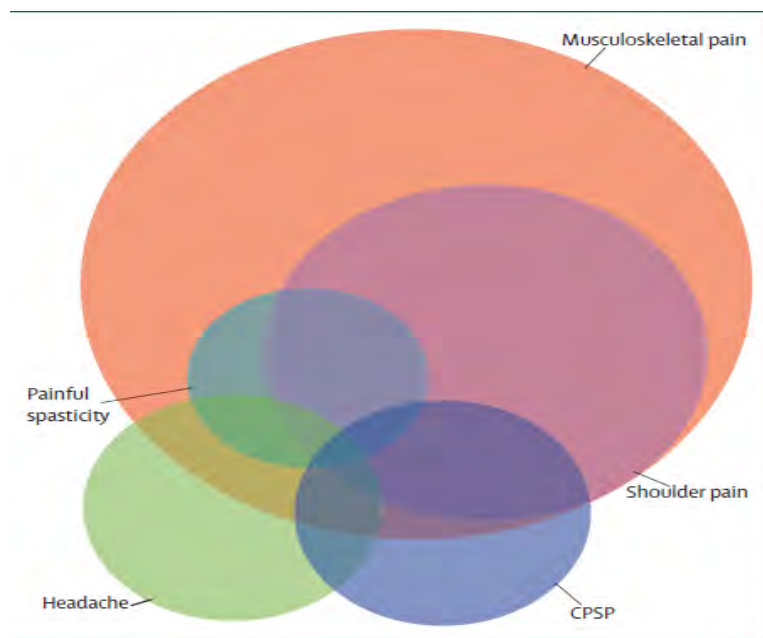


Figure 2 : Klit, Finnerup et al Lancet 2009, représentation schématique des différents types de douleur et de leur proportion dans les suites d'un AVC.

I-2-Epidémiologie de la SEP

I-2-1 Généralités

La SEP touche 90 000 personnes en France, elle a une prévalence de 100 pour 100000. Elle touche en majorité les femmes (sex ratio de 3/1) et l'âge de déclaration de la maladie est le plus souvent compris entre 20 et 30 ans.

La SEP est la première cause d'handicap non traumatique chez le sujet jeune. Les déficiences sont multiples : déficit sensitivo-moteur, syndrome cérébelleux, spasticité, troubles vésico-sphinctériens, douleurs. Le retentissement sur la qualité de vie est important et justifie une prise en charge globale au long cours en rééducation.

Les douleurs présentées par les patients porteurs d'une SEP peuvent avoir plusieurs origines et présentations, en particulier au sein même des douleurs d'allure neuropathiques où elles se manifesteront par des névralgies du trijumeau, des dysesthésies des extrémités, des phénomènes de Lhermitte. Ce sont des patients qui présenteront également des douleurs d'origine musculo squelettiques.

I-2-2-SEP et douleurs

Dans la revue de littérature de 2013 de Foley et al, sur 5319 patients atteints d'une SEP, 63% présentait des douleurs, les douleurs neuropathiques sont rapportées chez 26% des patients¹⁷. Les caractéristiques des douleurs neuropathiques sont des névralgies du trijumeau, des signes de Lhermitte et des dysesthésies des extrémités.

On retrouve des prévalences du même ordre que ce soit sur les douleurs en général comme sur les douleurs neuropathiques dans l'étude d'Osterberg, menée sur 429 patients, où 57,7% rapportaient des douleurs et 27,5% présentaient des douleurs neuropathiques¹⁸.

Dans la revue de littérature de Solaro en 2004, les douleurs neuropathiques sont présentes chez environ 30% des patients. Quand on regarde les caractéristiques des patients présentant ce type de douleurs par rapport à ceux n'en présentant pas, on se rend compte que l'âge avancé, un EDSS élevé et une longue durée de la maladie sont des caractéristiques plus souvent rencontrées chez les patients douloureux que chez les autres¹⁹.

Ces douleurs neuropathiques d'origine centrales surviennent donc chez des patients déjà altérés par la maladie et vont donc venir aggraver une situation déjà précaire.

Toutefois, cette corrélation entre la présence de douleurs et la sévérité de la maladie ou l'âge n'est pas retrouvée par tous les auteurs ^{20 21}.

I-2-3-Impact des douleurs sur la qualité de vie

L'étude de Jones et al s'est intéressée à l'impact de différentes fonctions (marches, douleurs, cognition, dextérité, vision, émotions) sur la qualité de vie dans la SEP par rapport à la population générale. On s'aperçoit alors, que la douleur est avec la marche le principal facteur d'altération de la qualité de vie dans la SEP avec des différences significatives par rapport à la population générale (figure 3) ²².

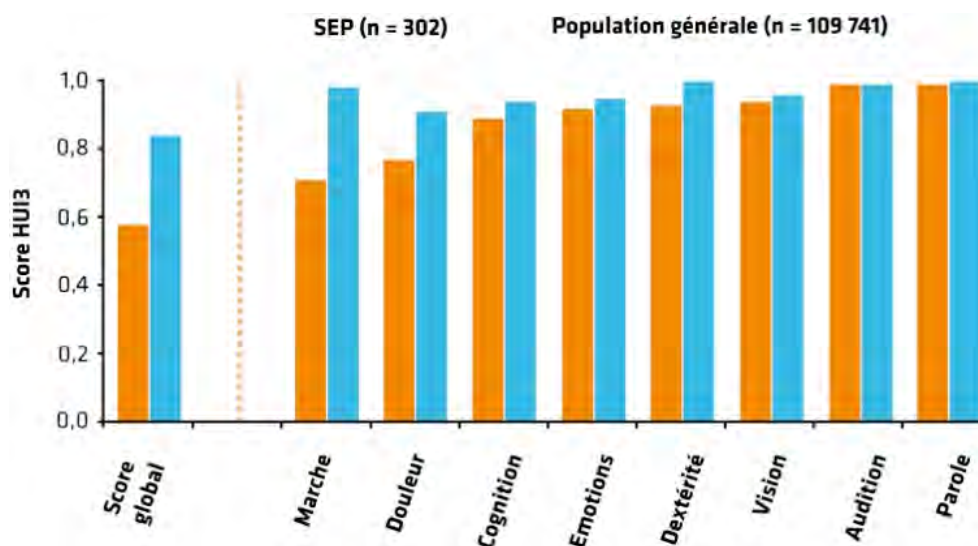


Figure3 : impact des différentes fonctions sur la qualité de vie des patients porteurs d'une SEP par rapport à la population générale.

Kalia et O'Connor se sont intéressés aux douleurs chroniques chez les patients atteints de SEP, à leur sévérité et au retentissement sur la qualité de vie des patients. Pour cela, 99 patients atteints de SEP furent inclus, il leur était demandé de remplir un questionnaire de qualité de vie (le SF-36 qui est une échelle validée de mesure de la qualité de vie), ainsi que des échelles d'anxiété et de dépression².

Sur la figure 4, on voit que les patients présentant une SEP, ont une altération de leur qualité de vie qui ressort sur plusieurs domaines du SF-36, comme la perception de l'état de santé, les limitations dans les activités sociales et la santé mentale. Des corrélations statistiquement significatives ont également été retrouvées dans cette étude entre l'intensité de la douleur et les différents domaines du SF-36.

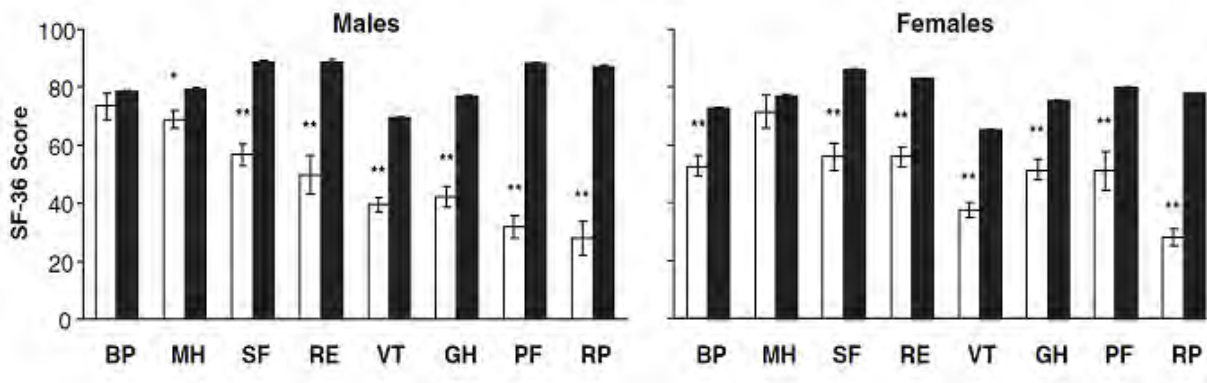


Figure 4 : score ajusté des moyennes obtenues dans les différents domaines du SF-36 chez des patients SEP (en blanc) par rapport à des patients de la population générale (en noir). Légende : BP : douleur physique ; VT : Vitalité ; MH : santé mentale ; GH : perception de l'état de santé ; SF : fonctionnement social ; PF : fonctionnement physique ; RE : retentissement émotionnel ; RP : limitations physiques.

Des résultats similaires existent dans d'autres études, en particulier dans celle de Svendsen et al, où les douleurs neuropathiques d'origine centrale associées à une hyperalgésie du territoire douloureux, représentent 58% de leur population²³. Ils mettent en évidence une altération de la qualité de vie sur la SF-36 plus importante chez ces patients par rapport aux patients SEP non douloureux et par rapport à la population générale.

I-3-Epidémiologie chez le blessé médullaire

I-3-1-Généralités

Selon le rapport de l'HAS publié en 2007, en France, l'incidence des lésions médullaires est de l'ordre de 1200 nouveaux cas par an (environ 19,4 nouveaux cas par million d'habitants), leur prévalence se situant autour de 50 000 personnes.

Les causes traumatiques représentent plus de la moitié de l'ensemble des étiologies. Les autres causes de lésions médullaires sont des atteintes vasculaires, tumorales, infectieuses.

C'est la première cause d'handicap du sujet jeune.

Le déficit moteur est au premier plan des déficiences et va avoir un retentissement important sur les activités des patients. Les troubles vésico-sphinctériens et génito-sexuels auront également un impact majeur sur la qualité de vie de ces patients et représenteront un enjeu majeur de la prise en charge du patient blessé médullaire que ce soit en terme de qualité de vie comme d'espérance de vie (en particulier pour les troubles vésico-sphinctériens).

Nous allons voir que la fréquence des douleurs, la diversité de leur présentation clinique et de leurs origines ainsi que le retentissement sur le quotidien des patients rendent leur bonne prise en charge indispensable.

I-3-2-Blessés médullaires et douleurs

Dans la revue de littérature publiée en 2010 par Teasell et al, la prévalence des douleurs toute cause confondue est de 2 patients sur 3, un tiers de ces patients rapportent des douleurs sévères ²⁴. Comme pour la SEP, les causes de douleurs chez les patients blessés médullaires sont multiples : spasticité, douleurs neuropathiques, douleurs musculo-squelettiques.

Siddall et al ont suivi 100 patients blessés médullaires pendant les 5 ans suivant la lésion médullaire. 81% présentent des douleurs chroniques à la fin du suivi, **34% présentent des douleurs neuropathiques (figure 5)**²⁵. Des prévalences de cet ordre sont retrouvées dans d'autres études^{26 27}.

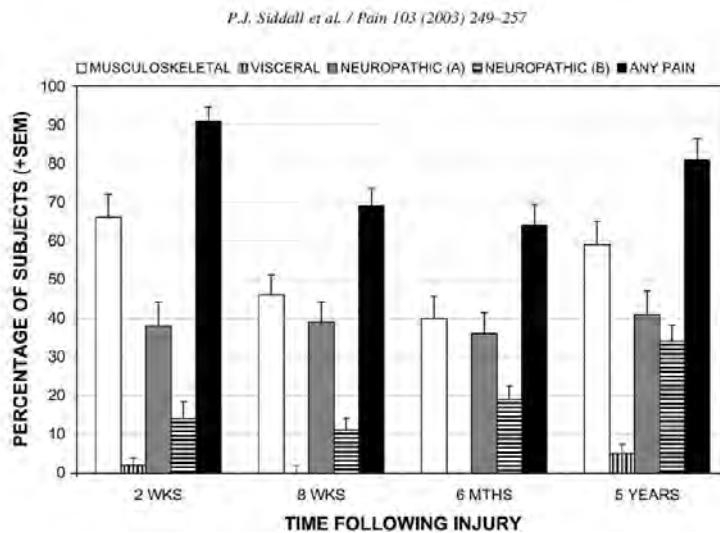


Figure 5 : pourcentage de patients blessés médullaires présentant des douleurs selon le type de douleur et la durée suivant la lésion. Neuropathic A : douleur du niveau lésionnel, Neuropathic B : douleur sous le niveau lésionnel

I-3-3-Impact sur la qualité de vie

Des études s'intéressant aux facteurs de risque et au retentissement des douleurs sur la qualité de vie existent comme celle de Anke et al publiée dans Paraplegia en 1995. L'étude portait sur 36 blessés médullaires, 26 hommes et 10 femmes, lors des deux premières années suivant l'accident. Dans cette étude, 20 patients ont présenté des douleurs neuropathiques, soit 55,5% de la population, un chiffre supérieur à la plupart des études de prévalence des douleurs neuropathiques dans cette population. Il est intéressant de voir que l'ensemble des patients vont présenter ces douleurs dans les 6 premiers mois suivant la contusion médullaire. Le seul facteur prédictif mis en évidence dans cette étude est l'âge supérieur à 40 ans.

Le sexe ou le niveau lésionnel n'avaient pas d'impact sur la survenue de ces douleurs. La qualité de vie mesurée par le General Healthy Questionnaire-20 (GHQ20) montrait un score pathologique au GHQ-20 chez 70% des patients ayant des douleurs, contre 24% chez les patients non douloureux ²⁸.

Ces douleurs auront un impact un sur les activités du patient, sur sa qualité de vie et sur la perception que les patients blessés médullaires ont de leur réintégration sociale dans les mois suivant la lésion ²⁹.

Les douleurs neuropathiques d'origine centrales sont, d'une part, par leur fréquence de l'ordre de 40% chez le patient blessé médullaire, 30% dans la SEP, 10% dans les suites d'un AVC, et d'autre part, par leur retentissement sur la qualité de vie des patients, un problème majeur qu'il faudra savoir dépister et prendre en charge de façon optimale au cours de leur prise en charge.

II-RAPPEL NEUROANATOMIQUE ET PHYSIOLOGIE DES VOIES DE LA DOULEUR³⁰

Afin de comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en jeu lors de douleurs neuropathiques et les mécanismes d'action des différentes thérapeutiques utilisées, nous allons présenter dans cette partie les voies anatomiques de la douleur ainsi que leur fonctionnement physiologique au niveau périphérique, médullaire, sous cortical et cortical.

Tout d'abord, il faut dire que la douleur est un mécanisme physiologique permettant d'informer le sujet sur son environnement pour lui permettre d'élaborer une réponse adaptée.

Nous allons identifier les différentes voies transmettant un message nociceptif ainsi que les structures cérébrales permettant l'intégration de ce message tant sur sa localisation, son intensité et toutes les autres caractéristiques de la douleur

Nous verrons également qu'elles sont les voies impliquées dans l'intégration émotionnelle et affective de la douleur.

Enfin nous présenterons les mécanismes inhibiteurs impliquant des structures au niveau médullaire, du tronc cérébral, sous-cortical et cortical pour l'essentiel.

II-1- Transmission du message nociceptif

II-1-1-De la périphérie à la moelle

En périphérie **les mécanorécepteurs A δ** , répondent à des stimulations mécaniques et au chaud, et **les nocicepteurs C**, répondent à une stimulation douloureuse intense. Ils vont transmettre des informations vers le système nerveux central (SNC) via **des afférences A δ (faiblement myélinisées) et C (amyéliniques)**.

Ces afférences rentrent dans la moelle épinière au niveau de la corne dorsale au niveau médullaire correspondant au métamère de leur provenance corporelle ainsi qu'à des niveaux médullaires correspondant à des métamères sous et sus-jacents. C'est à ce niveau que se fera les relais vers le 2^{ème} neurone des voies sensitives, l'ensemble de ces neurones formant **le faisceau spinothalamique**.

La stimulation du 2^{ème} neurone de la voie se fait par l'intermédiaire de neuromédiateurs de la douleur qui sont multiples : le Glutamate et l'Aspartate en premier lieu mais aussi la Substance P, CGRP, les Neurokinines. Ils vont se fixer sur des récepteurs spécifiques, en particulier les **récepteurs NMDA**, que l'on retrouve tout le long des voies transmettant la douleur.

Leur libération est sous la dépendance de **canaux calciques**.

La libération des neurotransmetteurs ainsi que la liaison à leur récepteur font partie des cibles thérapeutiques des traitements antalgiques. Par exemple la prégabaline et la gabapentine se lient à une sous unité des canaux calciques bloquant ainsi la libération des neurotransmetteurs de la douleur.

II-1-2- Au niveau médullaire

Chaque 2^{ème} neurone précédemment décrit va décuser à l'étage segmentaire pour former le faisceau spinothalamique qui peut être subdivisé en 2 autres faisceaux distincts :

→ Le faisceau néo-spinothalamique : se projetant sur le thalamus latéral et les noyaux médians du thalamus où le 3^{ème} neurone de la voie prendra naissance pour se projeter au niveau de S1, S2 et de l'insula avec un rôle plutôt d'analyse qualitative et quantitative de la douleur.

→ Le faisceau spino-réticulo-thalamique : il se projette au niveau de la substance réticulée et sur les noyaux médians du thalamus de façon bilatérale, le 3^{ème} neurone prenant naissance à ce niveau se projettera au niveau du cortex cingulaire antérieur, le cortex frontal avec un rôle plutôt d'intégration émotionnelle et affective de la douleur.

D'autres faisceaux ascendants existent au niveau médullaire :

→ La voie spino-mésencéphalique : prend naissance au niveau de la corne dorsale de la moelle et se projette sur la SGPA et l'aire para brachiale.

→ La voie spino-ponto-amygdalienne : se projette sur le noyau parabrachial qui va se projeter sur l'amygdale.

→ La voie spino hypothalamique : qui se projetterait sur l'hypothalamus et qui pourrait être à l'origine des réponses humorales et de stress à un stimulus nociceptif.

II-1-3- Le thalamus

II-1-3-1-Le thalamus latéral

Le noyau Ventro-postérolatéral (VPL) dans le thalamus latéral reçoit des afférences du faisceau néo-spinothalamique. C'est la pierre angulaire du système latéral responsable de l'analyse rapide de la douleur dans sa qualité et sa quantité. Le 3ème neurone de la voie sensitive va alors se projeter sur :

→ Le cortex sensoriel primaire responsable de la dimension sensori-discriminative de la douleur.

→ Le cortex sensoriel secondaire renseignant l'intensité de la douleur.

→ L'insula qui renseigne sur le caractère thermique ou douloureux du processus sensitif, l'insula reçoit aussi des afférences venant du noyau ventro-médian postérieur (VMPO) spécialisée dans la discrimination du froid.

II-1-3-2-Le thalamus médian

Les noyaux thalamiques médians : noyaux centro médian et para-fascicularis entre autre reçoivent des afférences du faisceau spino-réticulo-thalamique. On va parler de système médian, qui va se projeter sur des structures cérébrales différentes par rapport au faisceau néo spinothalamique. En effet au niveau cortical, il va se projeter sur le cortex cingulaire antérieur, cortex pré frontal, hypothalamus et amygdale à l'origine de la dimension affective et émotionnelle de la douleur.

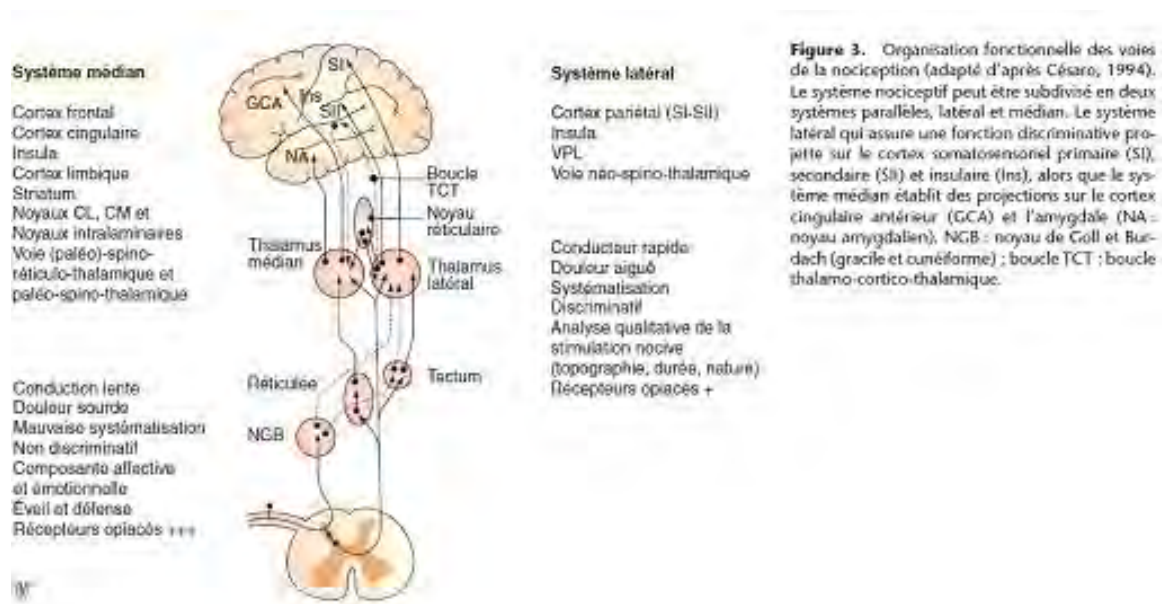


Figure 3. Organisation fonctionnelle des voies de la nociception (adapté d'après Césaro, 1994). Le système nociceptif peut être subdivisé en deux systèmes parallèles, latéral et médian. Le système latéral qui assure une fonction discriminative projette sur le cortex somatosensoriel primaire (SI), secondaire (SII) et insulaire (Ins), alors que le système médian établit des projections sur le cortex cingulaire antérieur (GCA) et l'amygdale (NA = noyau amygdalien). NGB : noyau de Goll et Burdach (gracile et cunéiforme) ; boucle TCT : boucle thalamo-cortico-thalamique.

Figure 6 : Illustration des systèmes médian et latéral des voies de la douleur.

II-2-Voies inhibitrices de la douleur

II-2-1- Au niveau spinal

Cette inhibition s'effectue au niveau de la corne dorsale de la moelle par l'intermédiaire d'un interneurone inhibiteur enképhalinergique stimulé par les grosses fibres A β .

Le Gate contrôle : les influx en provenance des grosses fibres entretiendraient un tonus inhibiteur, lequel serait levé par l'arrivée d'une volée nociceptive suffisante entraînant l'ouverture de la porte.

II-2-2- Au niveau supra spinal

II-2-2-1- La substance grise péri-aqueducule et voies descendantes inhibitrices sérotoninergiques

Un des principaux systèmes inhibiteurs est localisé au niveau de la substance grise péri-aqueducule (SGPA) ainsi que dans la région bulbaire où se situent notamment les noyaux raphé magnus (NRM) et gigantocellulaire. Cette voie descendante prend naissance dans la SGPA et descend dans le faisceau dorso-latéral de la moelle pour se projeter sur la corne dorsale de la moelle.

L'action de ce système se fait par l'intermédiaire des interneurons inhibiteurs enképhalinergiques au niveau de la corne dorsale de la moelle qui possèdent des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃. Ces interneurons réalisent une inhibition de la transmission synaptique des voies de la douleur grâce à des récepteurs post-synaptiques et pré-synaptiques agissant via les canaux calciques pour inhiber la libération de neurotransmetteur en pré-synaptique et agissant via des canaux potassiques entraînant une hyperpolarisation du 2^{ème} neurone en post-synaptique.

Les noyaux du raphé et la SGPA sont des aires cérébrales riches en récepteurs opiacés, la stimulation de ces récepteurs entraîne une activation de ces voies descendantes sérotoninergiques.

II-2-2-2- Le contrôle inhibiteur diffus par stimulation nociceptive (CIDN)

Un segment corporel soumis à une douleur intense va entraîner au niveau de la corne dorsale de la moelle une inhibition de la transmission de la douleur de tous les autres segments corporels. Le CIDN est un système spino-bulbo-spinal qui met en jeu le faisceau spinothalamique, la SGPA et le NRM. La stimulation du faisceau spinothalamique entraîne une stimulation de ces structures inhibitrices du tronc et par l'intermédiaire de la voie descendante inhibitrice dorso-latérale va exercer un effet inhibiteur sur la corne dorsale à chaque niveau médullaire.

II-2-2-3- Les projections directes cortico-spinales

Issues de l'aire sensorielle primaire et du cortex moteur, elles exercent une inhibition directe pré-synaptique au niveau des neurones de la corne dorsale de la moelle et par l'intermédiaire **du thalamus**.

II-2-2-4- Le thalamus

Au niveau thalamique, un système de contrôle de la douleur s'organise entre le thalamus latéral, le thalamus médian, le noyau réticulaire et le cortex. La régulation, ou la balance, entre le système latéral et le système médian pourrait être assurée par le noyau réticulaire du thalamus qui constitue une interface entre des afférences issues du thalamus latéral et du cortex par une boucle thalamo-cortico-thalamique et des efférences inhibitrices GABAergiques sur le thalamus médian.

II-2-2-5- Le cortex cingulaire antérieur

Il se projette sur la SGPA via le thalamus médian et fait probablement partie d'une boucle à rétro-action négative. On verra par la suite, dans le chapitre « rTMS » qu'il a un rôle primordial dans le mécanisme d'action de la rTMS dans les douleurs chroniques.

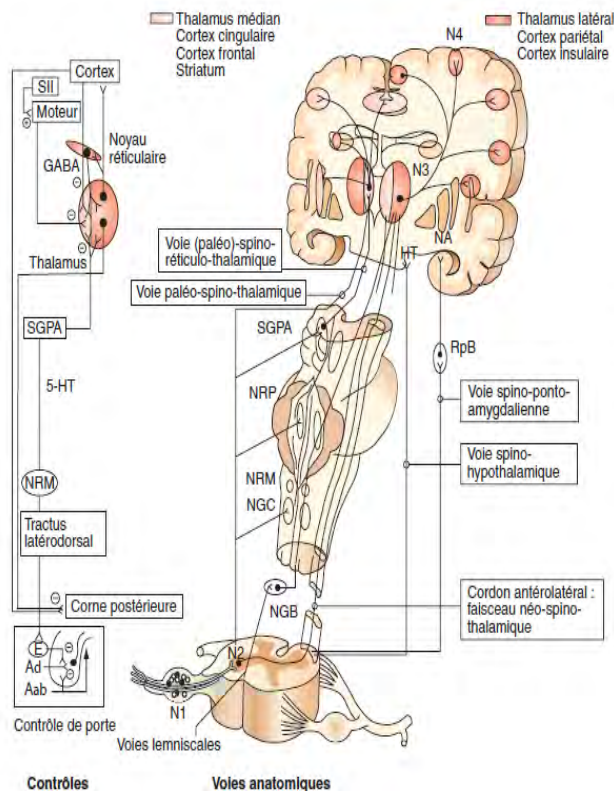


Figure 1. Principales voies anatomiques médiant la nociception et leurs systèmes de contrôle. Cheminement de la périphérie (bas à gauche) au cortex (haut à droite) et passant par le tronc cérébral. Sur la partie gauche de la figure, représentation schématique des systèmes de régulation et de modulation. NGB : noyau de Goll et Burdach (gracile et cunéiforme) ; NGC : noyau gigantocellularis ; NRM : noyau raphe magnus ; NRP : noyau réticulaire pontique ; SGPA : substance grise périaqueducale ; RpB : région parabrachiale ; HT : hypothalamus ; NA : noyau amygdalien ; E : interneurone médullaire à enképhaline ; 5-HT : sérotonine ; N1, N2, N3, N4 : 1^{er}, 2^e, 3^e et 4^e neurone de la voie spinothalamique.

Figure 7 : Illustration des voies de la nociception et des systèmes de contrôle

III- LES DOULEURS NEUROPATHIQUES D'ORIGINE CENTRALES

III-1-Physiopathologie

Les douleurs neuropathiques d'origine centrale sont définies comme des douleurs survenues à la suite d'une pathologie du système nerveux central. On retrouve fréquemment ce type de douleurs à la suite de lésions du SNC, elles sont caractérisées entre autre par des troubles de la sensibilité comme des hyperesthésies, des dysesthésies, des hyperalgésies, des allodynies associés à un vécu émotionnel et affectif souvent difficile.

Les mécanismes physiopathologiques à l'origine de ces douleurs sont encore partiellement connus et peuvent varier selon l'étiologie ou au sein d'une même étiologie. Nous allons développer dans cette partie, les différents mécanismes physiopathologiques connus dans les douleurs neuropathiques d'origine centrale et les aires du SNC où ces mécanismes s'expriment.

III-1-1-Définition

Tout d'abord, nous pouvons reprendre une définition de Klit, Finnerup et al qui définissent les douleurs centrales post-AVC (ou CPSP pour central post stroke pain) comme des douleurs présentant des caractéristiques de douleurs neuropathiques survenant dans les suites d'un AVC au niveau d'un territoire du corps correspondant à une lésion cérébro-vasculaire, et associées à des anomalies de la sensibilité de la zone douloureuse.

Pour être plus complet et étendre cette définition aux autres pathologies pouvant toucher le système nerveux central, à l'étage encéphalique comme médullaire, nous pouvons définir les douleurs neuropathiques d'origine centrales, comme *des douleurs neuropathiques d'un territoire du corps survenant dans les suites d'une lésion des voies sensitives centrales innervant ce territoire.*

III-1-2-Physiopathologie

Nous allons développer dans cette partie les mécanismes et les structures cérébrales impliqués dans l'installation des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

Nous verrons que des modifications au niveau médullaire, thalamique et cortical, vont expliquer la construction et la transmission d'un message sensitif et douloureux faussé.

Les progrès en imagerie, et en particulier l'avènement des techniques d'imagerie fonctionnelle, ont permis de préciser les structures corticales et sous-corticales impliquées dans les différents signes cliniques présentés par les patients souffrant de douleur d'origine centrale. En effet, la réalisation d'imagerie fonctionnelle au cours d'une allodynie provoquée par le froid, le toucher ou au cours d'hyperalgie permet d'identifier les structures cérébrales impliquées dans ces différents processus.

Même si des mécanismes différents sont impliqués dans les différentes étiologies d'atteinte du système nerveux central, nous pouvons individualiser plusieurs grands principes physiopathologiques à l'origine du développement de ces douleurs :

- ➔ L'hypersensibilisation centrale

- ➔ La déafférentation à l'origine d'une réorganisation corticale

- ➔ La désinhibition centrale

Des modifications d'activité au niveau du faisceau spino-thalamique, du thalamus et au niveau cortical et l'intrication des 3 mécanismes sus-cités à ces 3 niveaux du SNC seront à l'origine de l'apparition de douleurs neuropathiques centrales.

III-1-2-1- Hypersensibilisation centrale

Ducreux et al ont développé un « modèle pathologique » des atteintes du faisceau spinothalamique grâce aux patients atteints de syringomyélie. Par exemple, ils ont pu montrer que les patients syringomyéliques développant des douleurs neuropathiques n'ont pas de déficits sensitifs plus importants dans la zone douloureuse par rapport à ceux n'ayant pas de douleurs. L'atteinte du faisceau spinothalamique et la part de déafférentation en résultant n'est donc pas suffisante pour expliquer l'apparition de douleurs neuropathiques³¹.

Une autre conclusion intéressante de leur étude est la différence des patterns d'activation selon le type d'allodynie. En effet dans leur étude, en IRM fonctionnelle, ils ont montré que lors de la stimulation au froid et la stimulation tactile, les patients douloureux activés des aires corticales différentes. En effet, les aires corticales activées chez les patients présentant des douleurs centrales lors d'une stimulation au froid sont les mêmes que celles activées chez des patients « sains » lors de stimulations au froid douloureuses alors que les aires activées lors d'une allodynie tactile sont les mêmes que celles activées lors d'une stimulation tactile non douloureuse chez des sujets sains.

Les aires impliquées sont les suivantes (figure 8) :

- lors d'une allodynie au froid, les activations se font, outre au niveau de S1 et S2, au niveau du cortex pré frontal dorso latéral, du cortex cingulaire antérieur, de l'insula (figure 8) et du cortex pariétal inférieur de façon bilatérale.
- Lors d'une allodynie tactile, les activations se font au niveau du thalamus controlatéral et du cortex pré frontal dorso-latéral et du cortex pariétal inférieur de façon bilatérale (figure 8).

Ces résultats sont intéressants, d'une part, dans le cas de l'allodynie au froid, pour illustrer le phénomène d'hypersensibilisation centrale et, d'autre part, dans la différence de patterns d'activation selon le type d'allodynie, pour illustrer les différentes structures cérébrales impliquées dans ces phénomènes d'allodynie.

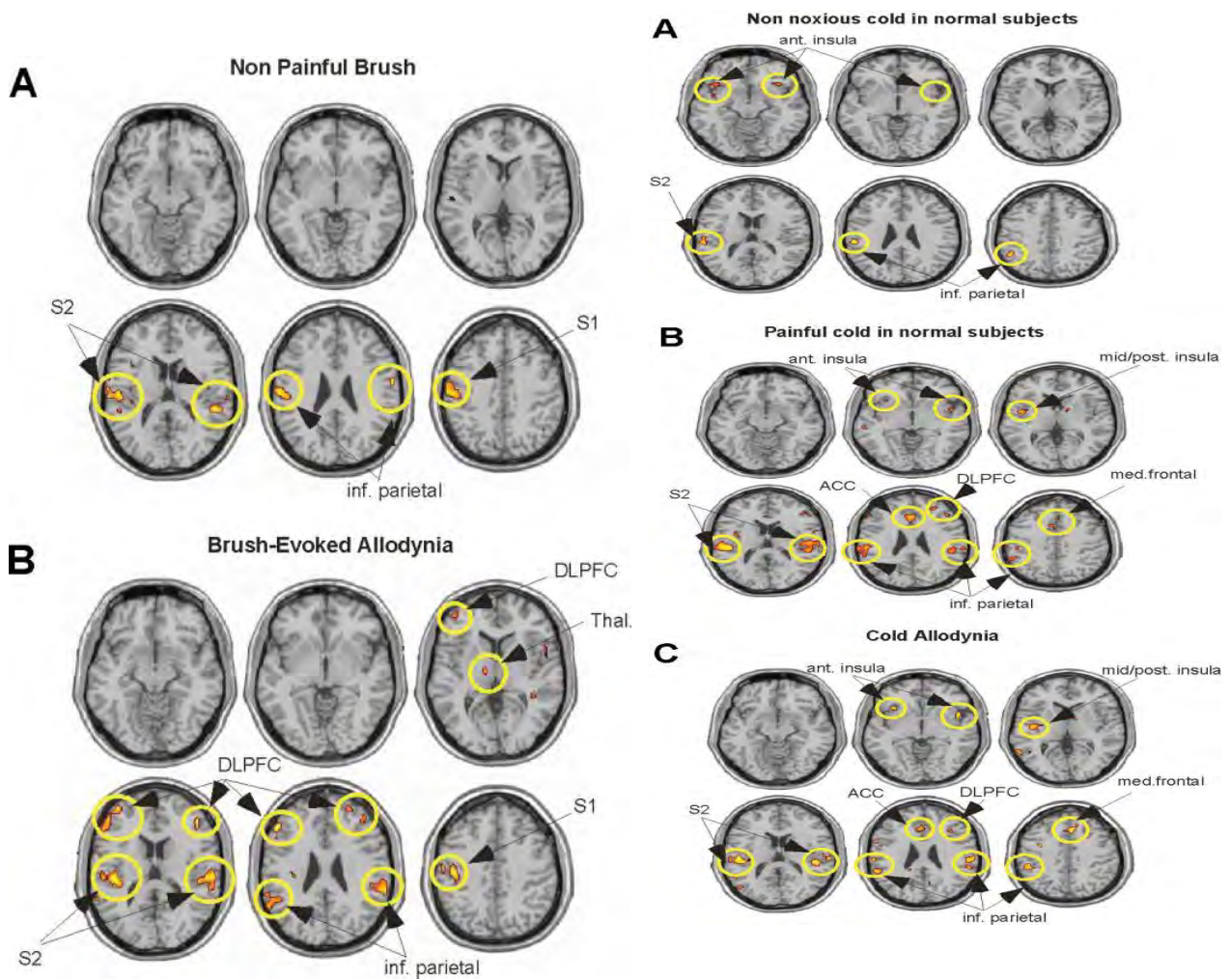


Figure 8 : Illustration des activités cérébrales provoquées lors d'une allodynie mécanique (images de gauche) et lors d'une allodynie au froid (images de droite).

III-1-2-2- Réorganisation corticale

La réorganisation corticale des aires somatosensorielles retrouvée chez les patients amputés (voir partie « thérapie miroir ») est également décrite chez les patients présentant des douleurs neuropathiques d'origine centrale, en particulier chez les patients blessés médullaires. En effet l'étude de Wrigley et al, a comparé la cartographie corticale de l'aire somatosensorielle chez 20 patients ayant une lésion médullaire complète, 10 présentaient des douleurs neuropathiques, 10 n'en présentaient pas, par rapport à 21 sujets sains. Une IRM fonctionnelle était réalisée au cours d'une stimulation tactile légère au niveau du petit doigt, du pouce et de la lèvre.

Les auteurs montrent que la représentation corticale du petit doigt était déplacée vers les aires de la jambe chez les patients blessés médullaires (douloureux ou non). L'importance de la modification corticale de S1 était corrélée à l'intensité de douleurs déclenchées par la stimulation tactile³².

Ces phénomènes de réorganisation corticale inadaptée de ces aires sont également décrits dans le syndrome douloureux régional complexe. Maihofner et al ont étudié la représentation corticale de la main du côté homo et controlatéral au côté du membre atteint par le syndrome douloureux régional complexe. A la phase aiguë de la maladie, on observe le même type de modifications que chez les patients amputés. En effet, l'aire de représentation corticale de la main pathologique est diminuée par rapport au côté controlatéral. Lorsque l'imagerie fonctionnelle est réalisée 1 an plus tard, soit à une période où le syndrome est guéri, la représentation corticale de la main pathologique au niveau de S1 est redevenue normale et identique à la représentation corticale de la main contro-latérale³³.

Des résultats similaires ont été retrouvés par Pleger. En effet lors d'un syndrome douloureux régional complexe, la représentation corticale de l'aire de la main est modifiée ainsi, qu'en périphérie, le seuil sensitif de détection de 2 points. Chez ces patients chez lesquels on réalisait un protocole de discrimination sensitive pendant 1 à 6 mois, on notait une décroissance progressive de la douleur jusqu'à guérison complète et cela était corrélée à une normalisation du seuil de détection sensitive de 2 points et la normalisation de la représentation corticale de la main au niveau de S1³⁴.

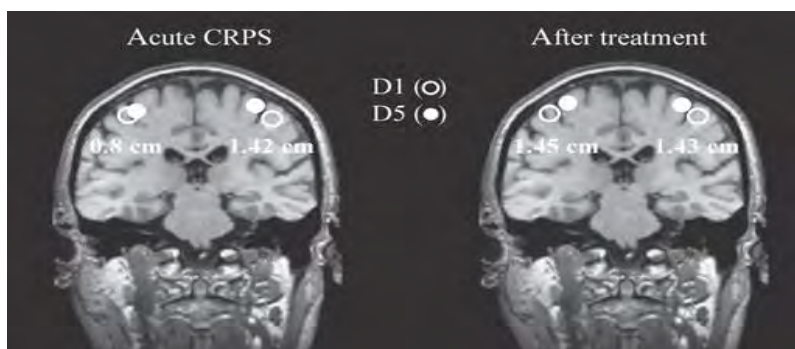


Figure 9 : Réorganisation corticale dans le syndrome douloureux régional complexe. Atteinte de la main gauche. L'extension de la représentation corticale de la main (= distance entre le 1er et le 5ème doigt) est diminuée côté controlatéral à la main atteinte. Normalisation de la somatotopie un an après, lors de la guérison (Maihofner et al)

III-1-2-3- Désinhibition centrale

Le contrôle de la transmission de la douleur nécessite une balance entre les voies transmettant la douleur par l'intermédiaire du faisceau spinothalamique et les différents systèmes inhibiteurs au niveau thalamique, du tronc cérébral et à chaque niveau médullaire.

Dans des études d'imagerie fonctionnelle, des auteurs ont montré la présence d'une hypoperfusion thalamique chez les patients présentant des douleurs spontanées au repos^{35, 36}. De cette hypoperfusion thalamique découlerait une diminution des mécanismes inhibiteurs médiés par le thalamus.

Chez le patient blessé médullaire, la perte de l'inhibition par les interneurons GABAergiques et la diminution de l'inhibition par les voies inhibitrices descendantes précédemment décrites par leur interruption due à une lésion sont des mécanismes évoqués dans la revue de littérature de Finnerup et al pouvant mener à la survenue de douleurs neuropathiques.³⁷

| |
|--|
| <p>Nous pouvons penser que toute lésion au niveau de ces voies descendantes inhibitrices, qu'elle soit secondaire à une lésion traumatique, inflammatoire ou vasculaire, puisse mener à une levée de l'inhibition de la transmission de la douleur et donc à un déséquilibre dans le système de transmission de la douleur en faveur d'une facilitation.</p> |
|--|

D'autre part, des modifications de la balance inter-hémisphérique dans le sens d'une diminution de l'inhibition de l'hémisphère lésé sur l'hémisphère sain pourraient survenir au cours d'une lésion du faisceau spino-thalamique. Cette hypothèse est soutenue par le fait que lors d'une allodynie, des auteurs ont montré qu'il existait une hyperactivité de l'insula, de S1 et de S2 ipsilatérales à la douleur par rapport aux structures controlatérales (figure 10)³⁸.

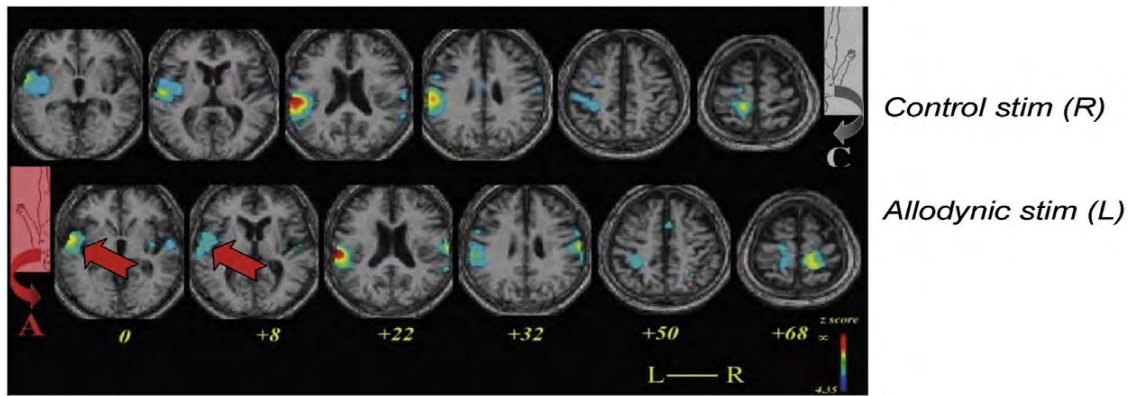


Figure 10 : Tiré de Peyron et al, Neurology 2004. Hyper activation ipsilatérale lors d'une allodynie (A : 2^{ème} ligne) par rapport à une stimulation douloureuse du membre sain (C, 1^{ère} ligne, activation contro latérale).

III-1-2-4- Implication de ces phénomènes à plusieurs niveaux du SNC

Les différents mécanismes physiopathologiques décrits précédemment seront retrouvés à différents niveaux du système nerveux central en particulier au niveau du thalamus, du faisceau spino-thalamique et au niveau cortical.

III-1-2-4-1 le thalamus

La fréquence plus importante de survenue d'un CPSP chez des patients présentant une lésion thalamique et son rôle central dans la transmission et l'inhibition du message nociceptif laisse penser qu'il joue un rôle primordial dans le développement et le maintien de ces douleurs.

Comme cela a été dit, l'hypoperfusion thalamique chez les patients présentant des douleurs spontanées au repos est un des mécanismes physiopathologiques évoqués dans le cadre d'un mécanisme de déafférentation.

D'autre part, comme cela a été vu dans la partie physiologie de la douleur, le thalamus a une activité inhibitrice GABAergique régulée par le noyau réticulaire au sein d'une boucle thalamo-cortico-thalamique. Une dérégulation de ce système inhibiteur est également un des mécanismes évoqués.

Enfin, l'augmentation de l'excitabilité des noyaux thalamiques et un mécanisme identique à celui décrit dans l'hypersensibilité centrale à savoir l'abaissement du seuil d'excitation des noyaux thalamiques et donc leur capacité à transmettre un message douloureux est également évoqué par des auteurs. Des études d'imagerie fonctionnelle en PET Scan montrent une augmentation de l'activité thalamique chez les patients présentant des allodynies dans le cadre d'un syndrome de Wallenberg (figure 11)³⁹. Les études chez l'animal montrent également qu'une lésion du faisceau spino thalamique entraîne une augmentation de l'excitabilité du thalamus⁴⁰.

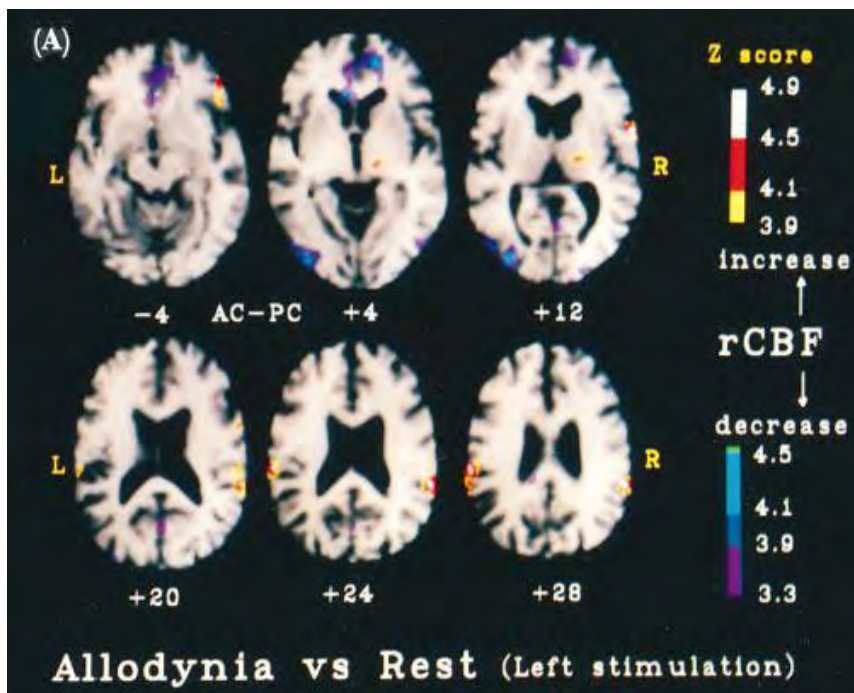


Figure 11 : Illustration de l'hyperactivité thalamique controlatérale à la douleur lors d'une allodynie

Des phénomènes d'hyperexcitabilité du thalamus survenant sur un thalamus déafférenté pourraient mener au développement de douleurs neuropathiques centrales³⁵.

III-1-2-4-2 Dysfonctionnement du faisceau spinothalamique

Ces études montrent aussi le rôle d'un dysfonctionnement du faisceau spinothalamique dans le développement des douleurs d'origine centrale.

Wasner et al montrent que l'hyperexcitabilité du faisceau spinothalamique doit probablement être un des mécanismes expliquant le développement de douleurs neuropathiques chez les patients blessés médullaires car la persistance d'un passage sensitif sur le tractus spino-thalamique lésé est un facteur nécessaire au développement de ce syndrome⁴¹. Des phénomènes identiques ont été décrits chez l'animal chez qui la lésion médullaire entraîne un « sprouting » spinal, à l'origine d'une hyperexcitabilité au niveau de la corne dorsale⁴². Ces phénomènes d'hyperexcitabilité au niveau de la corne dorsale sont également décrits chez l'homme blessé médullaire³⁷.

Des mécanismes d'hyperexcitabilité du faisceau spinothalamique et d'activité spontanée sur le faisceau lésé pourraient être les 2 mécanismes impliquant le faisceau spinothalamique dans la survenue de ces douleurs.

A contrario, la dysfonction du faisceau spinothalamique peut être à l'origine de phénomène de déafférentation au niveau cortical. Les lésions médullaires complètes que ce soit chez l'animal comme chez l'homme entraînent une réorganisation corticale avec en particulier une diminution de la représentation corticale des zones lésées⁴³. L'importance de cette réorganisation comme cela a été vue serait corrélée à l'intensité de la douleur.

III-1-2-4-3 Autres modifications centrales

Une augmentation de l'activation des aires relatives à l'émotion et à la motivation principalement au niveau du cortex frontal et cingulaire est retrouvée dans plusieurs études d'imagerie fonctionnelle que ce soit chez les patients présentant des douleurs neuropathiques comme ceux présentant des syndromes douloureux régionaux complexes^{31,43}.

Une augmentation d'activité au niveau de l'insula, comme cela a été montré dans les études de Ducreux et Peyron lors d'une stimulation douloureuse au froid montre la fonction

de l'insula dans l'intégration du froid douloureux et va dans le sens comme cela a été dit plus haut d'une hypersensibilité centrale survenant au cours de ce type de douleurs^{31,39}.

La balance entre les voies de transmission et d'inhibition de la douleur permet aux structures cérébrales d'élaborer une réaction adaptée à un stimulus donné, douloureux ou non, en fonction de ses caractéristiques : chaud, froid, intensité, localisation, etc.

Lorsqu'une lésion (inflammatoire, traumatique ou vasculaire) survient à différents niveaux des ces voies (médullaire, tronc cérébral, thalamique, cortical) cette balance va se déséquilibrer. Le résultat de ce déséquilibre sera la construction d'un message douloureux inadapté aux conditions et l'intégration cérébrale de ce message douloureux à différentes localisations du cortex, en particulier au niveau des zones cérébrales dédiées à l'intégration émotionnelle et affective de la douleur (cortex cingulaire antérieur).

En effet des mécanismes d'hypersensibilisation centrale, de désinhibition centrale, de déafférentation conduiront à des phénomènes de plasticité cérébrale inadaptée caractérisée par une représentation corticale au niveau des aires somatosensorielles des zones du corps douloureuses modifiées et par des zones d'hyperactivité cérébrale inadaptée comme au niveau du cortex cingulaire antérieur.

Les études dans ce domaine peuvent présenter des résultats différents voire même parfois contradictoires mais cela témoigne de la diversité des mécanismes physiopathologiques rencontrés et de la difficulté de dresser un profil physiopathologique type selon une même présentation clinique ou une même étiologie.

III-2-Présentation clinique

III-2-1-Introduction

Dans cette partie, nous allons décrire d'un point de vue clinique les douleurs neuropathiques. Quelque soit l'étiologie nous verrons qu'elles ont en commun un certain nombre de symptômes cliniques, en particulier la présence de douleurs spontanées et provoquées ayant des caractéristiques communes. Nous aborderons par la suite, certaines spécificités de ce type de douleurs, en particulier au niveau de la topographie, chez les patients blessés médullaires et SEP.

Enfin, nous présenterons l'échelle clinique DN4 permettant d'aider au diagnostic et de suivre l'évolution des douleurs neuropathiques

III-2-2- Symptomatologie clinique

Tout d'abord, il faut rappeler que le diagnostic de douleurs neuropathiques d'origine centrale sera évoqué devant la présence de douleurs survenant à la suite d'une lésion centrale des voies de la sensibilité, dans un territoire innervé par les voies lésées et ayant des caractéristiques cliniques évoquant une douleur neuropathique.

Les symptômes peuvent être séparés en 2 catégories:

→ Les douleurs spontanées

-*Permanentes* : brûlures, froids douloureux, piqûre, picotements, sensation d'étouffement, douleurs profondes.

-*Paroxystiques* : décharges électriques.

→ Les douleurs provoquées

-*Allodynie* : déclenchement d'une douleur à une stimulation non douloureuse, on distinguera des allodynies mécaniques déclenchées par le tact, des allodynies au froid et au chaud déclenché par des stimulations au froid ou au chaud.

-*Hyperalgésie* : déclenchement de douleurs anormalement intenses pour un faible stimulus douloureux.

Les paresthésies, les dysesthésies peuvent être spontanées ou provoquées.

D'autres signes cliniques en particulier l'hypoesthésie ou l'hyperesthésie du territoire devront être également recherchées à l'examen clinique.

| |
|--|
| <p><u>Allodynie</u> : Sensation douloureuse provoquée par un stimulus normalement non douloureux</p> <p><u>Dysesthésie</u> : Sensation anormale, désagréable mais non douloureuse, spontanée ou provoquée</p> <p><u>Hyperalgésie</u> : Sensation douloureuse anormalement intense en réponse à une stimulation douloureuse peu intense</p> <p><u>Hyperesthésie</u> : Sensibilité anormalement élevée aux stimulations sensitives</p> <p><u>Hyperpathie</u> : Sensation douloureuse exagérée, parfois paroxystique, dont le seuil de déclenchement est paradoxalement élevé, en réponse à une stimulation répétitive douloureuse ou non, et persistant après la stimulation</p> <p><u>Hypoalgésie</u> : Réduction de la sensibilité douloureuse</p> <p><u>Hypoesthésie</u> : Réduction de la sensibilité à une modalité sensitive</p> <p><u>Paresthésies</u> : Sensation anormale, ni douloureuse ni désagréable, souvent à type de picotements ou fourmillements, spontanée ou provoquée</p> |
|--|

Figure 12: Lexique de la symptomatologie des douleurs neuropathiques.

III-2-3- Spécificités du patient présentant un AVC

Il n'y a pas de signes pathognomoniques d'un CPSP. Ces douleurs partagent les mêmes caractéristiques que toute autre douleur neuropathique avec la présence de douleurs spontanées et de douleurs provoquées.

Klit et al en 2011 ont établi des critères diagnostic du CPSP selon la présence d'un certains nombres de signes (figure 13)⁹. En résumé, ce diagnostic pourra être posé devant une douleur ayant les caractéristiques de douleurs neuropathiques au niveau d'une zone corporelle présentant des troubles sensitifs, survenant à la suite d'un AVC dont la localisation lésionnelle correspond au territoire douloureux et après élimination des autres causes de douleurs possibles.

Diagnostic criteria for identification of CPSP patients.

| Method of identification | Questionnaire criteria | Best clinical judgment | Grading system of Klit et al. [16] ^a |
|---|--|---|---|
| Criteria for identification of patients with CPSP | <ol style="list-style-type: none"> 1. Development of pain after stroke onset not attributed to headache, increased muscle stiffness/spasms, shoulder pain, or other joint pain (ie, "other pain") 2. Overlap between the areas of abnormal sensation and other pain 3. An anatomically plausible distribution of the indicated areas of altered sensation or pain, ie, either a unilateral or crossed head/body distribution^a 4. No other obvious cause of the pain | Best clinical judgment on the basis of medical records, history, imaging, pain drawing, pain interview and clinical findings by 2 experts | <ol style="list-style-type: none"> A. Exclusion of other likely causes of pain B. Pain with a neuroanatomically plausible distribution C. A history suggestive of stroke D. A neuroanatomically plausible distribution confirmed by clinical findings E. A relevant vascular lesion on imaging. Possible CPSP = A+B+C Probable CPSP = A+B+C+D or E Definite CPSP = A + B + C + D and E |

Figure 13 : Critères diagnostics permettant l'identification des patients présentant un CPSP.

III-2-4- Spécificités du patient blessé médullaire

Le diagnostic de ce type de douleurs chez le patient médullaire n'est pas facile du fait de l'intrication des étiologies douloureuses chez un même patient. Plusieurs classifications existent pour faire la part des choses entre les douleurs neuropathiques centrale et périphérique, lésionnelle, sus ou sous lésionnelle, musculo-squelettique et viscérale. La Classification de la Spinal Cord Injury Pain Task Force of the International Association of the Study of Pain : SCIP-IASP est la classification de référence (figure 14).

Classification de la Spinal Cord Injury Pain Task Force of the International Association of the Study of Pain [SCIP-IASP].

| Spinal Cord Injury Pain Task Force Of The IASP, 2000 | | |
|--|----------------------|--|
| Type | Système | Structures en cause/Pathologies |
| Nociceptive | Musculosquelettique | Os, articulation, muscle Instabilité mécanique Spasme musculaire Syndrome de sur-utilisation |
| | Viscéral | Lithiase rénale Pathologie digestive Dysfonctionnement sphinctérien Céphalée par HRA |
| Neuropathique | Au-dessus du niveau | Syndromes canaux SRDC |
| | Au niveau | Compression radiculaire (queue de cheval) Syringomyélie Traumatisme médullaire/ischémie Syndrome de double lésion (moelle + racine) |
| | En-dessous du niveau | Traumatisme médullaire/ischémie |

SRDC : syndrome douloureux régional complexe ; HRA : hyperréflexie autonome.

Figure 14: classification des douleurs selon la SCIP-IASP selon le type de douleur, le système mis en cause et les structures en cause.

D'autre part, les douleurs neuropathiques présentées chez les patients blessés médullaires pourront avoir des origines variées, lésionnelle ou sous lésionnelle, périphérique et/ou centrale, directement du à la lésion médullaire ou par des mécanismes de sur utilisation (ex : canal carpien).

L'étude de Calmels et al identifie⁴⁴ :

→ Les douleurs neuropathiques centrales ou sous lésionnelles : elles représentent environ 70% des douleurs neuropathiques centrales des patients blessés médullaires²⁷. Elles présentent des caractéristiques de douleurs neuropathiques comme décrites précédemment et sont situées à des métamères correspondant à des niveaux sous-lésionnels.

→ Les douleurs neuropathiques lésionnelles : elles représentent environ 20% des douleurs neuropathiques chez ces patients, elles sont localisées au dermatome du niveau lésionnel et jusqu'à 2 dermatomes en sus et sous-lésionnels. Elles peuvent être secondaires soit à une lésion de la corne postérieure de la moelle soit à une lésion de la racine nerveuse et sont caractérisées par des allodynies et des dysesthésies.

→ Les douleurs liées à une cavité syringomyélique : elles peuvent être lésionnelles, sus ou sous-lésionnelles. Elles peuvent être révélatrices de la cavité. L'apparition de douleurs associées à des signes sensitifs au dessus du niveau lésionnel doit alerter sur la présence d'une cavité syringomyélique sous-jacente.

→ Les douleurs à un syndrome de la queue de cheval : ce sont des douleurs d'allure périphérique et ayant une topographie particulière (racines de la queue de cheval avec en particulier des douleurs périnéales)

III-2-5-Spécificités du patient porteur d'une SEP

Comme cela a été vu dans la partie épidémiologie, les douleurs neuropathiques chez les patients porteurs d'une SEP sont fréquentes, entre 25 et 30% selon les séries.

Elles se présenteront selon divers tableaux cliniques dont 3 principaux peuvent être individualisés (figure 15)⁴⁵:

→Les dysesthésies des extrémités : c'est la présence d'une sensation vécue comme désagréable mais non douloureuse au niveau des extrémités des 4 membres. Elles sont retrouvées plus particulièrement dans les lésions médullaires au niveau cervical et thoracique, ainsi que devant la présence de lésions cérébrales bilatérales.

→Les névralgies du trijumeau : ce sont des douleurs spontanées ou provoquées au niveau du territoire du trijumeau, secondaire à des lésions démyélinisantes pontiques.

→Le signe de Lhermitte : il n'est pas spécifique de la SEP et c'est une douleur brève à type de décharges électriques provoquée par la flexion cervicale irradiant du bas des cervicales jusqu'aux lombaires et aux 4 membres. Elle est secondaire à des lésions médullaires au niveau cervical au niveau de la colonne postérieure.

| Types of pain (% frequency) | Possible mechanisms | Theoretical treatment |
|-------------------------------------|---|--|
| <i>Neuropathic pains</i> | | |
| 1. Ongoing extremity pain (12-28 %) | Thalamic or cortical deafferentation pain by multiple lesions along the spino-thalamo-cortical pathways | Antidepressants Cannabinoids |
| 2. Trigeminal neuralgia (2-5 %) | High-frequency discharges ectopically generated by intra-axial inflammatory demyelination plus extra-axial mechanical demyelination of the trigeminal primary afferents | 1. Sodium-channel blockers 2. Microvascular decompression |
| 3. Lhermitte's phenomenon (15 %) | High-frequency discharges ectopically generated by demyelination of the dorsal column primary afferents | Sodium-channel blockers |

Figure 15 : Types et fréquences des douleurs neuropathiques dans la SEP, mécanismes et traitements. (Truini et al 2013).

III-2-6-Echelle d'évaluation : DN4

Le DN 4 est une échelle qui a été développée par une équipe française⁴⁶. Des différentes échelles qui existent pour dépister les douleurs neuropathiques, c'est celle qui jouit de la meilleure sensibilité. La sensibilité est de 89,9%, ce qui fait de cette échelle une échelle très discriminante, la spécificité est de 82,9%. Elle comprend 4 items, 2 items d'interrogatoire et 2 items d'examen physique (figure 16).

C'est cette échelle que l'on a utilisé dans notre étude pour inclure les patients et pour suivre la symptomatologie clinique au cours de l'étude.

| Question 1 – La douleur présente-t-elle une ou plusieurs des caractéristiques suivantes ? | | |
|---|--------------------------|---------------------------------|
| | Oui | Non |
| 1. Brûlure | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Sensation de froid douloureux | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Décharges électriques | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Question 2 – La douleur est-elle associée dans la même région à un ou plusieurs des symptômes suivants ? | | |
| | Oui | Non |
| 4. Fourmillements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Picotements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Engourdissements | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Démangeaisons | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Question 3 – La douleur est-elle localisée dans un territoire où l'examen met en évidence : | | |
| | Oui | Non |
| 8. Hypoesthésie au tact | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Hypoesthésie à la piqûre | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Question 4 – La douleur est-elle provoquée ou augmentée par : | | |
| | Oui | Non |
| 10. Le frottement | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| Oui = 1 point Non = 0 point | | Score du patient : ##/10 |

Figure 16: Echelle DN4

III-2-7-Brief Pain Inventory (BPI)

Le Brief Pain Inventory n'est pas une échelle d'évaluation et de suivi spécifique des douleurs neuropathiques mais il est intéressant car il est validé à la fois pour évaluer l'intensité de la douleur et le retentissement de la douleur dans le quotidien des patients (marche, humeur, sommeil par exemple) ⁴⁷. Elle a été initialement validée pour les douleurs rencontrées dans le cancer mais elle est également validée dans les douleurs non cancéreuses avec des propriétés psychométriques validées⁴⁸.

Cette échelle a été utilisée dans notre étude dans le suivi de l'évolution des douleurs à chaque étape du suivi de nos patients. Elle peut être divisée en 2 parties : 4 items cotés de 0 à 10 sur l'intensité des douleurs sur lesquels on réalise une moyenne qui est le score BPI sévérité (Annexe I), et 7 items de 0 à 10 sur l'impact dans la vie quotidienne sur lesquels on peut également réaliser une moyenne que l'on appellera le BPI interférence (Annexe I, II).

III-3-Traitements des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

III-3-1-Traitements pharmacologiques

Les traitements pharmacologiques doivent être proposés en première intention chez les patients présentant des douleurs neuropathiques d'origine centrales. Des recommandations récentes ont été publiées dans le Lancet en 2015. D'autres revues de la littérature plus spécifiques aux différentes étiologies rencontrées existent également et nous allons présenter leurs recommandations dans cette partie^{24, 37, 49-52}.

Plusieurs molécules agissant à plusieurs niveaux des voies de la douleur ont prouvé leur efficacité dans les douleurs neuropathiques.

Toutefois, 2 catégories de molécules doivent être utilisées en première intention :

- Les anti-dépresseurs : Tricycliques, Inhibiteurs de recapture de la sérotonine (IRS) et les inhibiteurs de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa)
- Les anti-épileptiques : Gabapentine et prégabaline.

III-3-1-1- Les anti-dépresseurs

Les anti-dépresseurs ayant prouvé leur efficacité dans les douleurs neuropathiques partagent un même mécanisme d'action par l'intermédiaire de leur activité sérotoninergique et adrénergique. En effet les voies descendant inhibitrices de la douleur issues des structures du tronc cérébral (SGPA et noyau raphé magnus) sont des voies à médiation sérotoninergique et adrénergique.

III-3-1-1-1 Les tricycliques : L'Amitriptyline (Laroxyl®)

CPSP :

LampI et al dans Stroke en 2002 ont testé l'efficacité d'un traitement préventif par Amitriptyline chez des patients présentant un AVC thalamique. 21% du groupe placebo contre 17% du groupe Amitriptyline développent un CPSP. L'amytriptiline ne permet donc pas de prévenir l'apparition de ce type de douleurs. Par contre, l'intensité des douleurs dans le groupe « Amitriptyline » est moins importante¹⁴. L'amitriptyline à 75mg par jour était efficace sur les douleurs centrales post AVC indépendamment des scores de dépression⁵³.

Blessés médullaires :

Chez les patients blessés médullaires, souffrant de dépression, l'amitriptyline à forte dose (150mg par jour) a prouvé une meilleure efficacité pour traiter les douleurs centrales que la Gabapentine à 3600mg par jour⁵⁴. Dans la revue de littérature de Finnerup et al, l'amitriptyline chez les patients blessés médullaires présentant des douleurs neuropathiques n'a pas de supériorité par rapport au placebo³⁷.

Hors contexte dépressif, l'amitriptyline ne doit pas être proposé en première intention au patient blessé médullaire présentant ce type de douleurs.

SEP :

Chez le patient présentant une SEP, les tricycliques font partie des traitements de première intention chez ceux présentant des douleurs neuropathiques^{55, 56}. Par contre aucune étude randomisée en double aveugle vs placebo n'a été effectuée.

Précautions d'emploi et effets indésirables

O'Connor, Dworkin et al en 2009 ont réalisé une revue concernant les risques cardiaques sous tricycliques. Ils suggèrent de les utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents de pathologies cardiaques, de réaliser un ECG après 40 ans avant le traitement et d'utiliser des doses inférieures à 100 mg par jour⁵⁷.

Des effets indésirables à type de bouche sèche, de constipation, d'hypotension, de rétention urinaire, de somnolence sont fréquemment rapportés.

III-3-1-1-2 : Les IRS et IRSNa

Plusieurs molécules sont classiquement utilisées dans les douleurs neuropathiques d'origine périphériques : la Duloxétine (Cymbalta®), la Paroxétine (Deroxat®), la Venlafaxine (Effexor®). Les données manquent sur les douleurs neuropathiques d'origine centrale.

Leur mécanisme d'action se fait par l'intermédiaire d'une inhibition de la recapture de sérotonine et de noradrénaline. Or comme cela a été vu dans la partie physiopathologie, les voies inhibitrices descendantes sont sérotoninergiques et la désinhibition de ces voies peut être un des mécanismes à l'origine de ces douleurs. C'est donc par ce biais que ces molécules agiront sur ce type de douleur.

Ces molécules sont le plus souvent bien tolérées. La Duloxétine, utilisée en première intention dans les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques, présente comme principal effet indésirable la survenue de nausée. Si le traitement est débutée à 30mg/ j puis augmentée à 60mg/j après une semaine, cet effet indésirable devient moins fréquent.

La Venlafaxine montre une efficacité à des posologies comprises entre 150mg et 225mg/j dans les douleurs neuropathiques périphériques diabétiques⁵⁸. Les études utilisant de plus faibles doses ne montrent pas de supériorité de la Venlafaxine sur le placebo^{52, 59}.

Des effets indésirables à type de nausées et de somnolence sont fréquents mais ce sont les effets indésirables au niveau cardiaque qui doivent être dépistés par des ECG réguliers chez les patients présentant des facteurs de risque. Dans l'étude de Rowbotham et al 5% des patients ont présenté des modifications à l'ECG.

L'effet indésirable le plus grave sous IRSNA est le syndrome sérotoninergique caractérisé entre autre par des troubles dysautonomiques comme une hyperthermie et des sueurs profuses, des troubles de la vigilance, des myoclonies.

III-3-1-1-3- Les anti-épileptiques

La prégabaline et la gabapentine sont les deux anti-épileptiques les plus étudiés dans les douleurs neuropathiques et sont deux des traitements de première intention chez les patients présentant des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

Ils agissent préférentiellement sur une sous-unité particulière ($\alpha 2\delta$) des canaux calciques, impliquée dans les mécanismes de sensibilisation centrale et impliquée dans la libération des neurotransmetteurs de la douleur tels le glutamate et la substance P.

III-3-1-1-3-1- La prégabaline (Lyrica®)

De nombreuses études ont prouvé l'efficacité de la prégabaline dans la prise en charge des douleurs neuropathiques. Concernant les douleurs neuropathiques d'origine centrales, on peut citer 2 études relativement récentes que sont celle de Siddall et al et celle de Vrankel et al qui ont prouvé l'efficacité de dose croissante de Prégabaline, allant de 150 à 600mg par jour par rapport au placebo^{60,61}.

Elles rapportent une amélioration de l'intensité de la douleur ainsi qu'une amélioration des échelles de qualité de vie.

L'efficacité est dose dépendante.

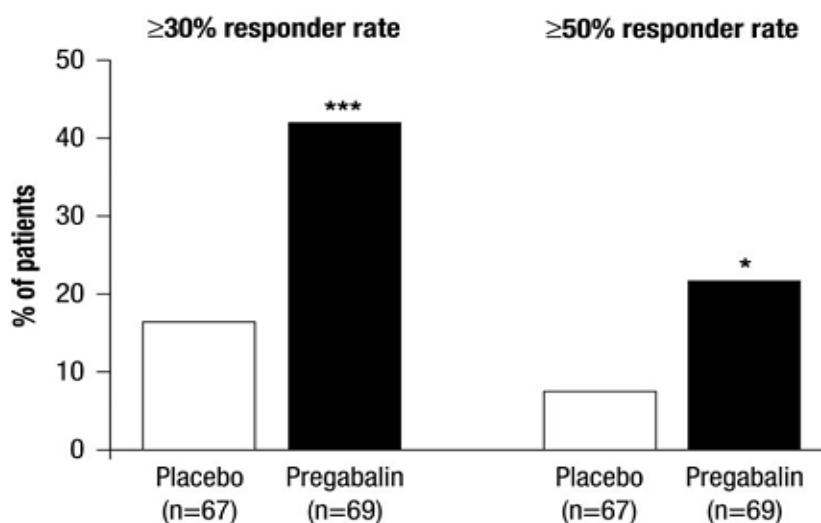


Figure 17 : Résultats étude de Siddall et al Neurology 2006

III-3-1-1-3- 2- La gabapentine (Neurontin®)

La gabapentine a un mécanisme d'action similaire à la prégabaline, en se fixant au niveau des canaux calciques s'opposant alors à la libération des neurotransmetteurs de la douleur.

Dans les différentes revues de la littérature, la gabapentine peut être utilisée en première intention dans les douleurs neuropathiques d'origine centrales à des posologies pouvant aller de 1200mg à 3600mg^{24,37,59}.

| | | | |
|---|---|---|---|
| Tai et al., 2007 ³⁹ USA RCT FED ₁₀ =6 | N:7 Type of pain: Individuals with neuropathic pain | Treatment: SCI subjects with neuropathic pain were treated with gabapentin or placebo. Pain Scale: NRS | <ol style="list-style-type: none"> 1 Significant reduction in 'unpleasant feeling' with gabapentin vs. placebo (p=0.028). 2 Trend towards reductions with gabapentin vs. placebo for 'pain intensity' (p=0.094) and 'burning sensation' (p=0.065). 3 No other differences for any other pain descriptors, including "sharp", "dull", "cold", "sensitive", "itchy", "deep", "surface". |
| To et al., 2002 ⁴⁰ Australia Case Series D&B=18 | N:18 Type of pain: Individuals with neuropathic pain | Treatment: SCI patients were treated with gabapentin for neuropathic pain. Pain Scale: VAS | <ol style="list-style-type: none"> 1 76% of subjects reported improvement in pain after taking gabapentin 2 The VAS decreased from 8.86 pre treatment to 4.13 post treatment (6mo later) (p<0.001), with a significant curvilinear trend (p=0.001). |
| Ahn et al., 2003 ³² Korea Case cohort D&B=17 | N:31 Type of pain: Individuals with neuropathic pain | Treatment: SCI patients were started on 300 mg of gabapentin, which was increased over 18 days to 1500 mg, followed by a 5-week maintenance period. If pain score did not decrease over this time period, meds were increased to 2400-3600 mg/day. Group 1 had <6 mo of pain; group 2 > 6 mo. Pain Scale: VAS | <ol style="list-style-type: none"> 1 Both groups (1 & 2) experienced lower mean scores for pain and sleep interference (p<0.05). 2 Mean pain score decreased more for Group 1 than Group 2 (p<0.05). 3 Mean pain score decreased more for Group 1 during weeks 7-8 than for Group 2 (p<0.05) 4 Mean sleep interference score decreased more for Group 1 than Group 2 (p<0.05) |
| Putzke et al 2002 ⁴¹ USA Observational D&B=8 | N:21 Type of pain: Not stated | Treatment: Participants were asked to complete a survey (or interview). Pain Scale: NRS | <ol style="list-style-type: none"> 1 67% of patients reported having had a favorable response to gabapentin. 2 Among those reporting a favorable response, side effects were forgetfulness & sedation. 3 Among those interviewed a second time, most who reported a favorable response were using other medications and gabapentin for pain 4 Side effects like sedation and forgetfulness were common. |

Figure 18 : Tirée de Teasell et al 2010, présentation de 4 études ayant évalué l'efficacité de la Gabapentine dans les douleurs neuropathiques chez des patients blessés médullaires.

Des effets indésirables peuvent survenir avec ces traitements et la mise en place doit se faire à dose progressive à cause de ces problèmes de tolérance. Les principaux effets indésirables rapportés sont la somnolence, les sensations de vertiges et la prise de poids.

III-3-1-1-3-3- Autres traitements anti épileptiques : Lamotrigine et Carbamazépine

Les autres traitements anti-épileptiques vont avoir un mécanisme d'action différent en bloquant les canaux sodiques.

Quelques études existent testant l'efficacité de ces anti-épileptiques dans les douleurs neuropathiques d'origine centrales, en particulier chez le patient blessé médullaire. Ni le Levetiracetam (Keppra®), ni le valproate de sodium (Depakine®) n'ont prouvé leur efficacité^{37, 62, 63}.

→ Une revue Cochrane de 2013 par Wiffen et al visant à évaluer l'efficacité de la Lamotrigine (Lamictal®) à des doses pouvant aller de 200 à 400mg a conclu à l'absence d'efficacité de cette molécule dans les douleurs neuropathiques et la fibromyalgie⁶⁴. Par contre, dans le CPSP, une étude a montré une efficacité de la lamotrigine à 200mg/j en diminuant les douleurs spontanées en moyenne de 30%⁶⁵. Une efficacité supérieure au placebo a également été retrouvée chez le patient blessé médullaire présentant une lésion incomplète. Par contre elle n'a pas prouvé son efficacité chez les patients présentant une lésion complète et ne doit pas être utilisée dans cette indication³⁷.

→ Pour la Carbamazépine (Tégrétol®), la revue Cochrane de Wiffen et al en 2014 conclut à la possible efficacité de la Carbamazépine dans les douleurs neuropathiques mais il n'y a pas à ce jour d'études menées sur une période assez longue et menées versus un gold standard⁶⁶. Dans les douleurs centrales après AVC, l'étude de Leijon et al n'a pas montré d'efficacité statistiquement significative de la Carbamazépine vs Placebo⁵³. Une autre revue de littérature publiée dans Spinal Cord en 2014 par Guy et al conclut à une efficacité dans les douleurs modérés à sévères chez le patient blessé médullaire⁶⁷. C'est la molécule de première intention dans les névralgies du trijumeau⁵⁰.

La Lamotrigine et la Carbamazépine peuvent être utilisées en deuxième intention en cas d'échec des autres thérapeutiques dans les douleurs neuropathiques d'origine centrales.

La Carbamazépine peut être prescrite en première intention dans les névralgies du trijumeau.

III-3-1-1-4- Le Tramadol

Le Tramadol est un faible agoniste opioïde et un inhibiteur de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. C'est probablement par cette activité sérotoninergique et adrénergique qu'il a une efficacité dans les douleurs neuropathiques et qu'il peut être utilisé en deuxième intention chez les patients présentant ce type de douleurs.

Des doses allant jusqu'à 400mg peuvent être administrées mais des effets indésirables fréquents à type de vomissements font que le Tramadol est souvent mal toléré. Chez le patient blessé médullaire, il a prouvé sa supériorité par rapport au placebo à une posologie de 50mg x 3 par jour pendant 4 semaines⁶⁸. Par contre des effets indésirables sont survenus chez 43% des patients sous Tramadol. Les effets indésirables les plus fréquents sous Tramadol sont les nausées, les vomissements, la somnolence et les sensations vertigineuses.

III-3-1-1-5- Les opioïdes

Les opioïdes via leurs différents récepteurs (μ , δ , κ) répartis de façon diffuse au sein du SNC vont avoir des effets antalgiques en inhibant la transmission de la douleur. En particulier, via les récepteurs post-synaptiques au niveau de la moelle dorsale et via les récepteurs présents au sein de la SGPA, stimulant alors les voies inhibitrices sérotoninergiques. Cette double action sur les voies transmettant et inhibant la douleur rend leur utilisation intéressante en théorie.

Toutefois, les opioïdes ne doivent pas être utilisés en première intention dans les douleurs neuropathiques centrales. En effet, malgré une efficacité comparable aux antalgiques utilisés en première intention dans les douleurs neuropathiques et une supériorité sur le placebo⁶⁹, les effets indésirables sont beaucoup plus fréquents sous morphiniques par rapport aux autres thérapeutiques⁷⁰. Les nausées, les vomissements, la constipation, la somnolence sont très fréquents. Les risques de tolérance et d'induction d'hyperalgésie au long cours observés dans certaines études doit aussi rendre prudente leur utilisation a long cours⁷¹.

| |
|---|
| L'impact de l'utilisation à long terme des opioïdes sur la qualité de vie des patients et leur sécurité d'emploi (risque de tolérance) chez des patients présentant des douleurs neuropathiques centrales doivent encore être évalués ⁶⁹ . |
|---|

III-3-1-1-6- Les Cannabinoïdes

Les cannabinoïdes ont été testés chez les patients présentant des douleurs dans le cadre de SEP. Ils agissent à la fois sur les douleurs neuropathiques et les douleurs dues à la spasticité. Les récepteurs CB1 aux endocannabinoïdes sont localisés au niveau présynaptique entre le 1^{er} et le 2^{ème} neurone des voies de transmission de la douleur et s'oppose au relargage intrasynaptique des neurotransmetteurs de la douleur. Ces récepteurs sont également présents dans la substance grise péri-aqueducule et pourrait avoir également une efficacité via les voies inhibitrices descendantes sérotoninergiques.

Svendsen et al ont publié deux études, menées sur 24 patients, en 2004 et 2005, avec des effets modestes du Dronabinol comparé au placebo chez des patients porteurs d'une SEP et présentant des douleurs d'origine centrales^{72, 73}.

Rog et al ont mené une étude sur 66 patients atteints de SEP (59 présentaient des dysesthésies, 7 des spasmes musculaires douloureux) visant à étudier l'efficacité de dérivés cannabinoïdes versus un traitement placebo. Les échelles numériques de douleur et de troubles du sommeil utilisées dans cette étude diminuaient respectivement de 2,7 et 2,5 sous cannabinoïdes contre 1,4 et 1,7 avec le placebo⁷⁴.

Des effets indésirables fréquents surviennent chez 90% des patients à type de nausées, de « sensation d'être drogué », de vertiges, de somnolence, de bouches sèches chez les patients prenant des cannabinoïdes dans les études au long cours⁷⁵.

A ce jour, les cannabinoïdes sont un traitement de 2^{ème} intention chez les patients porteurs de SEP. Actuellement, malgré une AMM récente, les dérivés cannabinoïdes ne sont toujours pas commercialisés en France.

III-3-1-1-7- Topiques de lidocaïne

Les topiques de Lidocaïne par leur effet bloqueur des chaînes sodiques ont un effet antalgique local. Ils doivent être réservés aux douleurs neuropathiques périphériques, leur seule AMM étant dans la prise en charge des douleurs post zostériennes.

En résumé, nous pouvons dire que chez des patients présentant des douleurs neuropathiques centrales l'Amytriptyline, la Gabapentine ou la Prégabaline doivent être prescrites en première intention.

Ces traitements doivent être instaurés à doses progressivement croissantes pour améliorer la tolérance.

Des associations peuvent être réalisées car les molécules Gabaergiques et les tricycliques agissent sur des mécanismes différents.

En deuxième intention, il pourra être proposé des IRS et des IRSNa ainsi que des traitements anti-épileptiques comme la Carbamazépine et la Lamotrigine même si les preuves de leur efficacité dans cette indication sont insuffisantes.

Table 1
Randomized, double-blind, placebo-controlled long-term pharmacological trials in spinal cord injury neuropathic pain

| | Study | Active drug, daily dose | Design, no. of patients | Outcome | NNT |
|------------------------------|-------------------------------------|--------------------------|-------------------------|------------|--------------|
| Oral treatment | | | | | |
| Antidepressants | Cardenas et al. (2002) ^a | Amitriptyline 10–125 mg | Parallel, 84 | Ami = pla | |
| | Davidoff et al. (1987) | Trazodone 150 mg | Parallel, 18 | Tra = pla | |
| | Rintala et al. (2007) | Amitriptyline 150 mg | Crossover, 38 | Ami > pla | ns |
| Anticonvulsants | Finnerup et al. (2002) | Lamotrigine 200–400 mg | Crossover, 22 | Ltg = pla | |
| | Drewes et al. (1994) | Valproate 600–2400 mg | Crossover, 20 | Val = pla | |
| | Tai et al. (2002) | Gabapentin up to 1800 mg | Crossover, 7 | Gab = pla | |
| | Rintala et al. (2007) | Gabapentin up to 3600 mg | Crossover, 38 | Gab = pla | |
| | Levendoglu et al. (2004) | Gabapentin up to 3600 mg | Crossover, 20 | Gab > pla | NA |
| | Siddall et al. (2006) | Pregabalin up to 600 mg | Parallel, 146 | Pre > pla | 7.0 (3.9–37) |
| | Vranken et al. (2007) ^b | Pregabalin up to 600 mg | Parallel, 40 | Pre > pla | 3.3 (1.9–14) |
| Opioids | Norrbrink and Lundeberg (2009) | Tramadol up to 400 mg | Parallel, 35 | Tra > pla | NA |
| Mexiletine | Chiou-Tan et al. (1996) | Mexiletine 450 mg | Crossover, 11 | Mex = pla | |
| Intrathecal treatment | | | | | |
| Opioids | Siddall et al. (2000) | Morphine it | Crossover, 15 | Mor = pla | |
| | | Clonidine it | | Clo = pla | |
| | | Morphine+clonidine it | | Comb > pla | |

NNT = Numbers needed to treat, ns = not significant, NA = dichotome data not available.

^a Included both neuropathic and non-neuropathic pain.

^b Included 19 patients with central post stroke pain and 21 with central pain following spinal cord injury.

Figure 19: Tableau tiré de la revue de littérature de Finnerup et al 2009 : études randomisées en double aveugle dans les douleurs neuropathiques chez le blessé médullaire.

III-3-2- Techniques de stimulations

Lors de douleurs réfractaires aux traitements médicamenteux, il faudra se poser la question des techniques de stimulations. Ces techniques vont de l'utilisation du TENS (pour Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) en cabinet de kinésithérapie ou au domicile du patient aux stimulations directes à différents niveaux du système nerveux central par des techniques chirurgicales (stimulations médullaires, stimulations cérébrales profondes, stimulations corticales).

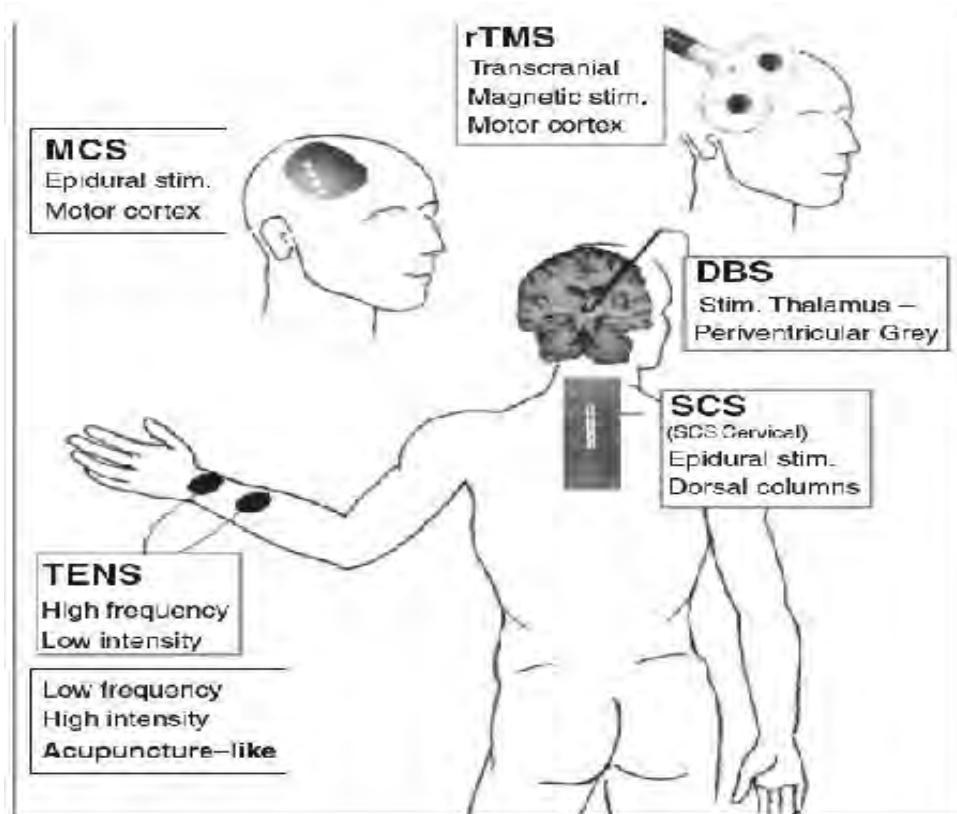


Figure 20: illustration des différentes zones et techniques de stimulation possibles chez un patient présentant des douleurs neuropathiques réfractaires.

III-3-2-1- TENS

On peut définir son mécanisme d'action comme la mise en application directe du gate control. En effet, il consiste à recruter les fibres A β par des électrodes de surface placées au niveau de la zone douloureuse reliées à un boîtier pouvant délivrer un courant de haute fréquence (100 Hz) et de faible intensité (courant donnant de simples paresthésies de la zone stimulée) pour stimuler les interneurons GABAergiques inhibiteurs au niveau de la corne dorsale de la moelle. Il existe également des modes de stimulation « endorphiniques » permettant la stimulation du système opioïde endogène.

Son efficacité est prouvée dans des neuropathies périphériques, en particulier dans les atteintes radiculaires ou localisées à un tronc nerveux, avec des stimulations répétées dans la journée d'une trentaine de minutes⁷⁶. Quelques études existent dans le cadre des douleurs neuropathiques centrales mais les effets restent très modestes. Malgré cela, au vu de sa facilité d'utilisation et la facilité d'accès à cette technique dans les centres de kinésithérapie, elle peut être proposée précocement en cas de douleurs insuffisamment soulagées par les médicaments.

III-3-2-2- Stimulations médullaires

Si le TENS permet une baisse des douleurs, la stimulation médullaire aura toutes les chances d'être efficace mais cela n'est pas suffisant pour sélectionner les malades. En effet le mécanisme d'action des stimulations médullaires est plus complexe que dans les stimulations périphériques. Les stimulations médullaires agissent au niveau spinal sur les interneurons inhibiteurs, au niveau supra spinal sur les voies inhibitrices descendantes au niveau du faisceau dorso-latéral et ont également une activité sur le système sympathique expliquant le succès de ces techniques dans le syndrome douloureux régional complexe de type 1⁷⁷. Actuellement, les stimulations médullaires ont plutôt des indications dans les sciatalgies invalidantes résistantes aux thérapeutiques chirurgicales habituelles, dans des douleurs neuropathiques d'origine périphérique et dans les syndromes douloureux régionaux complexes de type 1.

Dans les recommandations issues des revues de littératures récentes, elle n'a pas d'indications dans la prise en charge de CPSP. L'amélioration dans les douleurs secondaires à des lésions cérébrales n'est significative que chez 6 patients sur 55 dans la revue de littérature de Cruccu et al⁷⁸.

Chez le patient blessé médullaire, elles peuvent avoir un intérêt chez les patients présentant une lésion médullaire incomplète malgré une proportion de patient « répondeur » à long terme faible (11/33 dans la revue de Cruccu et al de 2007). La stimulation médullaire ne doit pas être proposée chez les patients présentant une lésion complète (figure 21)⁷⁸.

| | | | | | |
|------------------------------------|---|----|--|---|---|
| Central pain of spinal cord origin | Five retrospective case series (4 mixed) [19; 11; 101; 9; 35 (175)] Kumar <i>et al.</i> 2006; Barolat <i>et al.</i> 1998; Lazorthes <i>et al.</i> 1995; Cioni <i>et al.</i> 1995; Meglio <i>et al.</i> 1989; Tasker <i>et al.</i> 1992 | IV | <i>Pain relief</i> a) <i>cord injury</i> : 15/62 significant long term pain relief overall incomplete: 11/33 significant relief complete: 0/11 significant relief b) <i>MS</i> : long-term pain relief on five outcome measures in 15/19 (Kumar) bowel/sphincter function improved in 16/28 Gait improved in 15/19 (no details) c) <i>mixed incl trauma, tumour surgery, viral etc</i> : 34% good/excellent at ≥ 2 years (Lazorthes; $n = 101$). Pain relief, analgesic drug intake and activity | Not stated/not disaggregated in four studies Aseptic meningitis 1/9 Superficial infection 1/9 Electrode dislodgement 1/9 | D |
| Central pain of brain origin | Two retrospective case series (1 mixed) [45; 10 (55)] Katayama <i>et al.</i> 2001; Simpson 1991 [39] | IV | <i>Pain relief</i> Significant in 6/55 > 60% reduction in VAS in 3/45 | Not stated/not disaggregated | D |

Figure 21: niveau de recommandation des stimulations médullaires dans les atteintes centrales.

III-3-2-3- Stimulations cérébrales profondes

Les stimulations cérébrales profondes reposent sur les principes physiopathologiques développés précédemment. Deux zones cérébrales profondes de stimulations sont tout particulièrement étudiées dans la littérature : le thalamus et la SGPA. En effet, les modifications d'activité retrouvées au niveau du VPL chez certains patients présentant des douleurs centrales ont amené des auteurs à étudier l'implantation d'électrodes à ce niveau. Le rôle clé de la SGPA dans le contrôle inhibiteur de la transmission de la douleur a aussi entraîné des implantations à ce niveau pour stimuler les voies descendantes inhibitrices.

Previnaire et al ont réalisé une revue de littérature de ces techniques et en particulier chez le patient blessé médullaire. 19 patients ont été implantés de façon définitive et seulement 3 ont rapporté des effets bénéfiques⁴⁹. Sur l'ensemble des patients implantés pour la prise en charge de douleurs neuropathique, seul 30% restaient soulagés à 5 ans de l'implantation et des complications relativement fréquentes chez 19 à 22% des patients étaient à déplorer⁷⁹.

III-3-2-4- Stimulations corticales

Les stimulations corticales seront développées plus longuement dans un paragraphe suivant consacré à la rTMS car elles sont à la base du développement de la rTMS dans les douleurs chroniques. Au début des années 1990, des patients ont commencé à être implantés au niveau du cortex moteur pour la prise en charge de douleurs neuropathiques centrales post AVC avec des effets positifs chez 67% des patients⁸⁰. Puis elles se sont développées pour d'autres étiologies de douleurs neuropathiques centrales et dans les névralgies du trijumeau, avec une efficacité importante.

Les revues de la littérature retrouvent une diminution des douleurs de plus de 50% chez 70 à 75% des patients implantés^{76, 79}.

Les mécanismes d'action de cette technique sont multiples et seront développés dans la partie « mécanisme d'action de la rTMS ». Plusieurs mécanismes rentrent en jeu lors de stimulations corticales, d'une part localement sur la balance GABA/Glutamate en permettant la restauration d'un niveau d'excitabilité cortical de M1 correct, d'autre part plus à distance, en particulier au niveau du cortex cingulaire antérieur et au niveau de la SGPA où l'intégration émotionnelle de la douleur et l'activité des voies inhibitrices descendantes de la douleur pourraient être modifiées.

Chez les patients blessés médullaires les résultats sont plus contrastés car seulement 7 patients sont recensés dans la littérature avec des effets positifs sur 4 d'entre eux⁴⁹.

La technique consiste à poser des électrodes au niveau du cortex moteur en respectant la somatotopie du cortex moteur et en ciblant l'aire motrice correspondant à la zone douloureuse.

Cependant, malgré des résultats très satisfaisants, il y a des difficultés à dépister les patients qui seraient répondeurs à une telle procédure. Certains auteurs, dans leurs études, proposent d'utiliser la rTMS pour définir les patients répondeurs à une stimulation corticale⁸¹. La rTMS pourrait alors être un test préalable avant d'implanter au niveau cortical des patients douloureux chroniques.

III-3-2-5- TDCS

Au même titre que la TMS, la TDCS fait partie des techniques de stimulations cérébrales non invasives (NIBS pour non invasive brain stimulation en anglais).

Quelques différences existent toutefois en particulier au niveau de son mécanisme d'action. Alors que la rTMS utilise un champ magnétique, la TDCS repose sur des courants galvaniques continus induisant des changements de polarité membranaire. Elle est plus simple d'utilisation et peu coûteuse, seules 2 électrodes (une cathode et une anode) et un boîtier de stimulation sont nécessaires et peu de contre-indications existent. Par contre elle permet des stimulations moins focales que la rTMS et n'est pas capable d'induire de potentiel d'action entraînant simplement une hyperpolarité ou une hypopolarité membranaire.

Dans les douleurs chroniques, peu de données existent pour le moment et la dernière revue Cochrane de 2014 ne recommande l'utilisation de la TDCS dans cette indication⁸².

IV- rTMS

IV-1-Généralités

La rTMS, pour repetitive transcranial magnetic stimulation, fait partie des outils de stimulations cérébrales non invasives utilisées en neurosciences. Elle s'est développée à partir des années 1980⁸³ puis plus largement après les années 1990 afin d'étudier l'excitabilité corticale, la conduction du faisceau pyramidal et réaliser des cartographies du cortex cérébral.

Dans les années 1990, Pascual-Leone a été le premier à réaliser des stimulations cérébrales répétées et à observer des effets sur l'excitabilité corticale se prolongeant dans le temps⁸⁴.

Dans cette partie, nous allons développer ses grands principes, ses mécanismes d'action, ses indications, les données existantes dans la littérature dans l'indication des douleurs neuropathiques et ses effets indésirables et contre indications.

IV-1-1-Loi de Faraday

Un changement rapide dans le temps d'un courant électrique crée un champ magnétique qui peut à son tour générer un courant électrique dans un milieu conducteur.

Ce principe est à la base des stimulations magnétiques transcrâniennes où un générateur produisant un courant de plusieurs milliers d'Ampère qui passe dans une bobine en cuivre va créer un champ magnétique de plusieurs Tesla.

Appliqué au niveau du scalp, ce champ magnétique créé dans la bobine en cuivre va être capable de traverser les différentes structures anatomiques le séparant du cortex cérébral (scalp, os du crâne, méninges) et induire un courant électrique au niveau du système nerveux central capable de dépolariser les membranes neuronales d'un groupe de neurones et ainsi créer une modification de l'excitabilité corticale.

L'étendue de l'action de la stimulation va dépendre alors de multiples facteurs dont l'orientation de la sonde, le type de sonde utilisée, la distance entre la bobine et le cerveau, le type de courant utilisé.

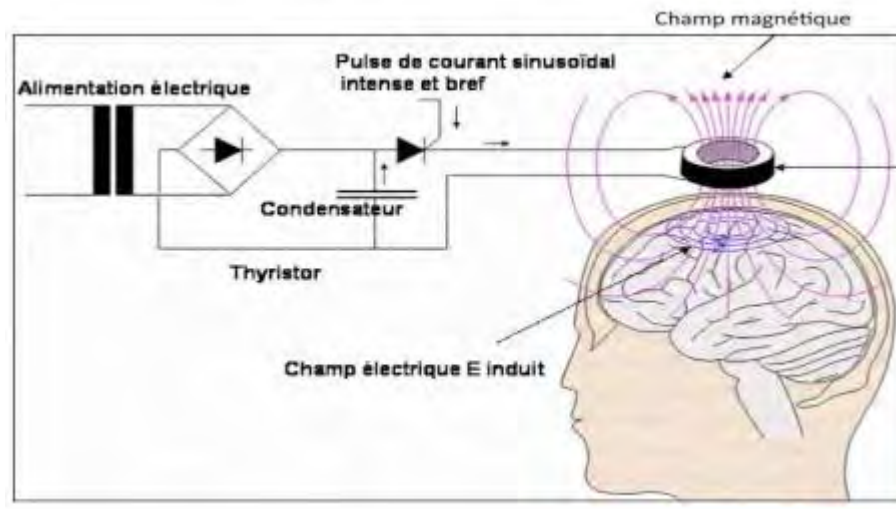


Figure 22 : principe de la rTMS

IV-1-2- Matériel utilisé

Un générateur électrique : produisant un courant électrique de plusieurs milliers d'Ampères.

La bobine : Le passage du courant électrique dans la bobine, qui est une spirale de fils en cuivre, va générer un champ électrique.

Plusieurs types de bobines existent, elles ont une action plus ou moins larges au niveau cortical et au niveau des structures cérébrales plus ou moins profondes⁵. Le type de sonde le plus souvent utilisé, et utilisé dans notre étude, est une sonde appelée en figure de 8, permettant une stimulation focale sur quelques centimètres de diamètre⁸⁵.



Figure 23 : Générateur électrique et bobine.

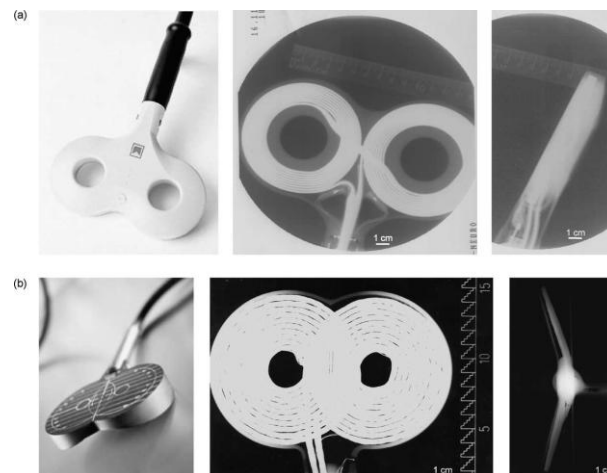


Figure 24 : Illustration d'une bobine en figure de 8

IV-1-3- Rappels électrophysiologiques

IV-1-3-1- Le potentiel évoqué moteur : PEM

Lors d'une stimulation de M1, une volée descendante de potentiel d'action est conduite le long du faisceau cortico-spinal. La réponse musculaire périphérique enregistrée par EMG constitue le potentiel évoqué moteur. Les variations d'amplitude de ce PEM sont la traduction des variations de l'excitabilité corticale.

La taille du PEM reflète donc le niveau d'excitabilité du cortex moteur

IV-1-3-2- Hot spot

L'amplitude du PEM dépend également du placement de la bobine au niveau du scalp. Pour un muscle donné, on enregistre des PEM différents selon la zone de M1 qui est stimulée, cette zone dépendant également du placement de la bobine sur le scalp.

Pour chaque muscle, l'amplitude du PEM est maximale au « hot spot », c'est-à-dire au meilleur site de représentation corticale du muscle.

Il doit être défini pour chaque patient avant l'étude selon le muscle cible défini selon la zone douloureuse présentée par le patient..

Stimulation Magnétique Transcrânienne sur le cortex moteur

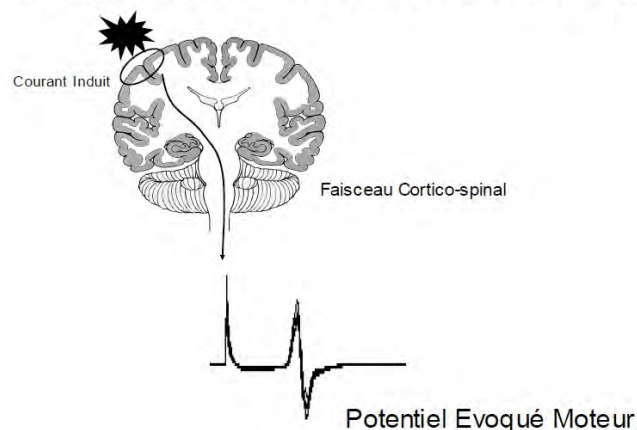


Figure 25 : le PEM

IV-1-3-3- Seuils moteurs

→RMT : seuil moteur de repos

Il correspond au seuil d'apparition d'un PEM d'un muscle au repos lors d'une stimulation corticale, c'est-à-dire à l'intensité minimale nécessaire pour obtenir un PEM de 50 μ Volt d'amplitude dans 5 essais sur 10 lors de la stimulation corticale.

→AMT : Active Motor Threshold

Il s'agit du seuil d'apparition du PEM sous faible contraction musculaire (10-20% de la force maximale) par stimulation magnétique du cortex moteur. Il est abaissé par rapport au RMT car les neurones sont préexcités par la contraction musculaire volontaire.

→CSP : Cortical Silence Period : Période de silence cortical :

La période de silence cortical correspond à la période d'inhibition de l'activité électromyographique qui fait suite à l'apparition du PEM du muscle étudié suite à une stimulation magnétique corticale d'intensité supraliminaire.

Elle explore le niveau d'excitabilité des interneurons **inhibiteurs intracorticaux de type GABA B**.

IV-1-3-4- Courant monophasique vs biphasique

Les courants monophasiques permettent de recruter une population neuronale uniforme et permettraient d'obtenir des effets à long terme plus soutenus alors que les courants biphasiques recrutent une population plus hétérogène de neurones^{85, 86}.

Dans notre étude et dans les autres études visant à prouver l'efficacité de la rTMS, des courants biphasiques, nécessitant moins d'énergie, sont préférés.

IV-1-3-5- Etude du mécanisme de recrutement du faisceau cortico spinal par Lazzaro

Le recrutement du faisceau cortico-spinal par rTMS va se faire de façon directe ou de façon indirecte selon le type de courant utilisé et l'orientation de la bobine dans un sens antéro-postérieur, postéro-antérieur ou latéro-médial.

Les études d'électrophysiologie de Di Lazzaro ont étudié grâce à des électrodes placées au niveau du tronc cérébral et médullaire cervical le mode de stimulation du faisceau cortico-spinal par TMS en enregistrant des volées de trains d'ondes qui se succèdent au niveau médullaire (ondes directes et ondes indirectes). La première volée de potentiel d'action enregistrée correspond à l'onde directe (= onde D), les suivantes correspondent aux ondes indirectes (ondes I) (figure 26).⁸⁸

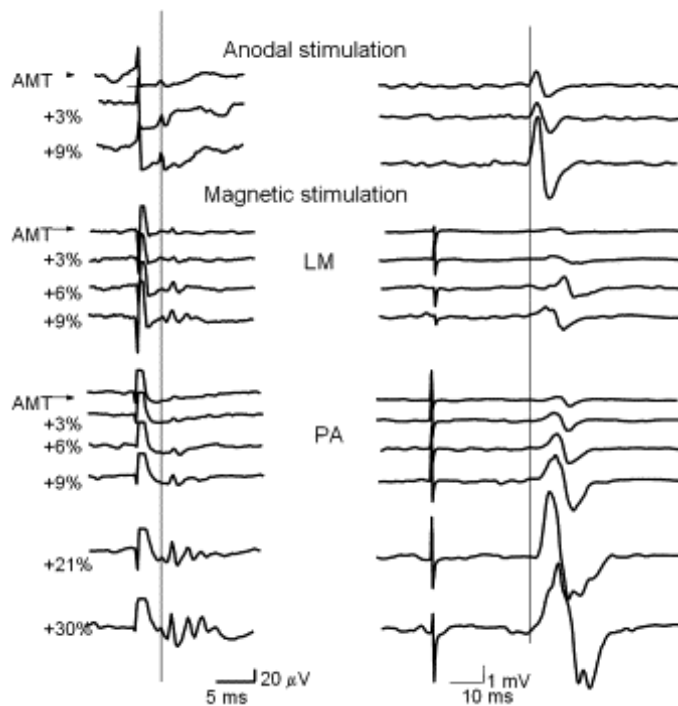


Figure 26 : Enregistrement des ondes D et I selon différents paramètres de stimulation

- stimulation électrique anodale (1^{ère} ligne)
- stimulation magnétique latéro-médiale à intensité croissante (2^{ème} ligne)
- stimulation postéro-antérieure à intensité croissante (3^{ème} ligne)

Une onde D est recrutée par la stimulation électrique et par la stimulation magnétique latéro-médiale à faible intensité alors qu'elle apparaît pour des stimulations magnétiques de plus forte intensité quand la bobine est placée selon un sens postéro-antérieur

Cette première étude permet de voir que lors d'une TMS à faible intensité, en utilisant une bobine dans un sens PA, l'excitation du faisceau cortico-spinal se fait de façon indirecte.

D'autres auteurs ont également trouvé ce type de résultats. Par exemple, Sakaï et al en 1997 ont montré que la rTMS à haute fréquence en utilisant une bobine « figure-of-eight », dans un sens antéropostérieur, stimule le faisceau pyramidal par l'intermédiaire d'interneurones corticaux⁸⁹. Un autre facteur influençant le mode d'excitation du faisceau cortico-spinal est le type de courant utilisé. Dans notre étude, un courant biphasique est utilisé, on sait que les volées descendantes générées par des courants biphasiques, sont moins homogènes que celles générées par des courants monophasiques.

Di Lazzaro dans une autre étude, montrait encore que quand la bobine est placée dans un sens latéro-médial des ondes directes sont enregistrées au niveau spinal, preuves d'une part d'activation directe du faisceau cortico-spinal⁹⁰.

D'autre part dans cette étude, les auteurs étudiaient également les volées descendantes successives en utilisant deux types de bobines différentes, une circulaire et l'autre en figure de 8. Ils montrent que le type de bobine a également une influence sur le mode d'activation du faisceau cortico spinal. En effet à des niveaux d'intensité similaire, la bobine circulaire stimulera de façon directe le faisceau cortico spinal (onde D) quand la bobine en figure de 8 dans un sens postéro-antérieur recrutera le faisceau corticospinal par l'intermédiaire d'interneurones (ondes I) figure 27)⁹⁰.

| |
|---|
| L'orientation de la bobine, le type de bobine et le type de courant utilisé auront une répercussion sur le mode d'action de la rTMS au niveau cortical. |
|---|

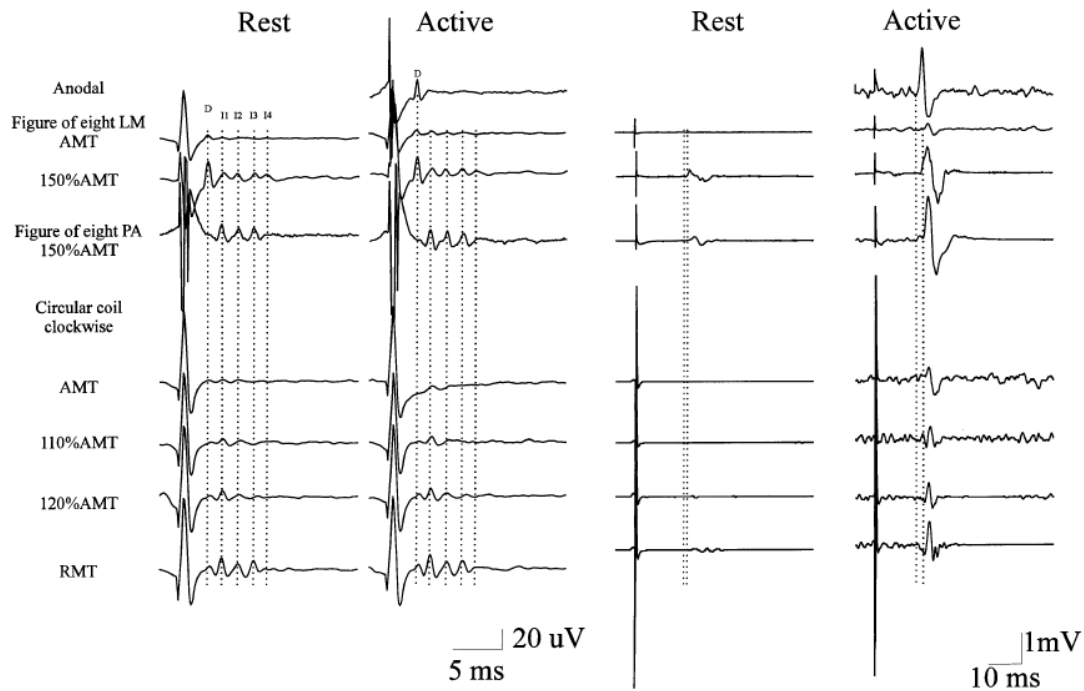


Figure 27 : Modes de recrutement du faisceau cortico-spinal selon l'orientation de la bobine et l'intensité de la stimulation.

Enregistrement d'ondes D lors d'une stimulation à 150% de l'AMT pour des orientations latéro-médiales et des stimulations électriques anodales.

Enregistrement d'ondes I dans les mêmes conditions lors d'une orientation PA

Enregistrement d'ondes D avec bobine circulaire quelque soit la condition

IV-1-3-6- sICI (short Intracortical stimulation) et ICF (Intracortical Facilitation)

C'est l'étude de l'effet cortical de 2 choc délivrés à un certain intervalle l'un de l'autre. Un premier choc infraliminaire c'est-à-dire inférieur au seuil moteur puis un deuxième supraliminaire.

Selon l'intervalle entre ces 2 chocs l'effet sera différent (figure 28)⁹¹ :

- Entre 1 et 5ms, on étudie l'inhibition intra-corticale, c'est-à-dire que le PEM obtenu après une stimulation infraliminaire préalable est plus petit qu'un PEM obtenu après la même stimulation mais sans stimulation préalable.
- ⇒ Etude des interneurons inhibiteurs gabaergiques

- Entre 10 et 15ms, on étudie la facilitation intra corticale, c'est-à-dire que le PEM obtenue après une stimulation préalable infraliminare est plus grand que le même PEM sans stimulation préalable.
- ⇒ Etude des interneurons excitateurs glutamaergiques de type NMDA

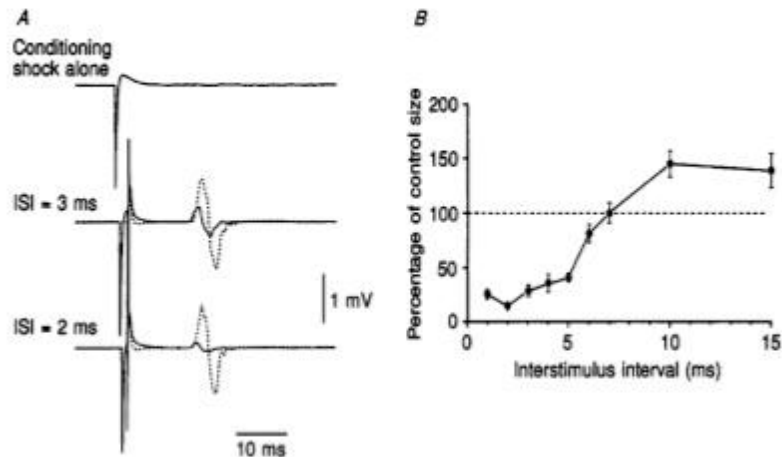


Figure 28 : Inhibition intra-corticale (sICI) et Facilitation Intra-corticale (ICF) selon la méthode par stimulation magnétique transcrânienne double choc décrite par Kujirai et al.

A : De haut en bas : stimulation conditionnelle seule, stimulation double choc avec un intervalle de 3 ms et de 2 ms (les traits correspondent aux PEM obtenus avec la stimulation conditionnelle, alors que les traits en pointillés correspondent aux PEM obtenus uniquement par la stimulation test).

B : PEM obtenu par stimulation double choc exprimé en pourcentage du PEM test, en fonction de l'intervalle de temps entre les deux stimulations.

IV-1-3-7- Basse fréquence vs haute fréquence

L'étude de l'action corticale d'une stimulation transcrânienne est donc évaluée en étudiant les modifications de taille et d'amplitude du PEM.

Pascual Leone et al en 1992 ont été parmi les premiers à montrer que 20 stimulations magnétiques transcrâniennes à une fréquence de 2 Hz au niveau de M1 entraînaient une augmentation d'amplitude du PEM⁸⁴.

Les stimulations de basse fréquence ($\leq 1\text{Hz}$) entraînent une diminution de l'amplitude du PEM, secondaires à une diminution de l'excitabilité corticale, alors que les stimulations de haute fréquence ($> 10\text{ Hz}$) entraînent une augmentation du PEM, traduisant une augmentation de l'excitabilité corticale⁹². En pratique, on utilise les basses fréquences $\leq 1\text{Hz}$ pour réaliser une inhibition corticale et des hautes fréquences $> 5\text{Hz}$ pour réaliser une excitation corticale⁹³

Cela n'est pas toujours vrai car les modifications de l'excitabilité induites par la stimulation dépend également de l'intensité de la stimulation, du nombre de choc délivré et de l'excitabilité corticale préalable à la stimulation. En effet l'étude de **Houdayer et al** a montré que les stimulations à basse fréquence et à haute fréquence peuvent avoir à la fois des effets inhibiteurs et excitateurs selon les paramètres sus-cités⁹⁴.

IV-1-3-8- Post effet, LTP et LTD

L'intérêt de la rTMS réside dans cette notion de post effet. Lorsqu'on stimule le cortex moteur à haute fréquence par exemple, les modifications du niveau d'excitabilité corticale vont durer plusieurs minutes⁹⁵. Des études ont montré que plus les stimulations étaient répétées et longues plus la durée du post effet était importante (jusqu'à plusieurs dizaines de minutes)^{5, 96}.

L'hypothèse principale évoquée pour expliquer cela et qui rend cette technique intéressante en MPR, c'est que la rTMS modifierait l'efficacité synaptique au sein de réseaux corticaux par des mécanismes de LTP (Potentialisation à long terme) et LTD (Dépression à long terme). Ces mécanismes ont été décrits chez l'animal au niveau hippocampique, par plusieurs auteurs, en particulier par Bliss et Lomo en 1973⁹⁷. Dans ces études, des

stimulations répétées des afférences entraînaient des modifications immédiates et à long terme de l'activation de l'élément post synaptique.

C'est sur ces propriétés de modifications à long terme de l'efficacité synaptique de structures ciblées selon l'indication que repose l'utilisation de la rTMS en rééducation neurologique.

Le type de courant utilisé, le niveau d'excitabilité préalable à la stimulation, la fréquence utilisée, le type et l'orientation de la bobine sont autant de facteurs qui influenceront sur l'action de la rTMS que ce soit par son caractère excitateur ou inhibiteur ainsi que sur les structures cérébrales atteintes.

IV-2 Utilisation de la rTMS et douleurs neuropathiques

L'utilisation de la rTMS dans les douleurs d'origine centrale s'est développée au cours des dernières années. De nombreuses études récentes montrent l'efficacité de ces stimulations dans les douleurs chroniques et en particulier sur les douleurs neuropathiques secondaires à des atteintes du SNC.

L'idée d'utiliser ces techniques de neurostimulation transcrânienne dans les douleurs chroniques est issue des techniques de stimulation corticale épidurale développée au début des années 1990.

En outre, la nécessité de développer d'autres méthodes thérapeutiques que les méthodes conventionnelles réside dans le fait que 40% des patients présentant des douleurs neuropathiques sont pharmacorésistants¹. Une douleur neuropathique pharmacorésistante est une douleur neuropathique résistante à une mono thérapie ou une association adaptée ayant prouvée son efficacité, à posologie adéquate, pour une durée suffisante ou ayant nécessité son arrêt à cause d'effets indésirables intolérables.

IV-2-1- Etudes de Tsubokawa et al sur les stimulations du cortex moteur

Les études de Tsubokawa et al de 1991 et 1993 montraient une efficacité de ces stimulations dans les douleurs chroniques d'origine centrale après AVC, appelées dans leurs études « douleurs thalamiques »^{80,98}.

Dans l'étude publiée en 1991 et menée sur 12 patients, la stimulation du cortex moteur du territoire de la zone douloureuse montrait un effet antalgique significatif et dans la durée (supérieur à un an) chez 8 patients, soit 67% de l'effectif⁸⁰.

Dans leur étude de 1993, des stimulations de 5 à 120 HZ pendant 10 minutes au niveau du gyrus pré-central, permettaient une amélioration significative des douleurs pendant 2 à 6 heures suivant la stimulation chez 8 patients sur 11 présentant des douleurs centrales post AVC. Ces 8 patients furent alors implantés de façon définitive. Sur cette population de patients, 5 auront des effets antalgiques similaires tout le long des 2 ans de l'étude. Ces effets étaient qualifiés d'excellents dans l'étude, c'est-à-dire permettant une diminution de 80 à 100% de l'EVA⁹⁸.

Les 3 autres patients implantés verront l'efficacité décroître au cours des mois.

45% des patients de l'étude ont donc eu des effets antalgiques importants sur leurs douleurs neuropathiques centrales grâce à la stimulation corticale du gyrus pré central.

Finalement ces techniques malgré une efficacité importante ne se sont pas très développées du fait principalement de l'efficacité modérée chez l'ensemble des patients implantés, du caractère invasif et du risque opératoire. Dans la revue de littérature de Prévinaire et al, 7 patients blessés médullaires ont été implantés, 3 avec des effets > 40% à long terme, le matériel a du être retiré chez un patient du fait d'une infection du site opératoire⁴⁹.

D'autre part, la difficulté de dépister les patients potentiellement répondeurs sont également un frein à l'implantation. Des auteurs comme Nuti ou Lefaucheur proposaient d'utiliser la rTMS pour détecter les patients potentiellement implantables mais au fil des études a émergé l'idée que la rTMS pourrait constituer un traitement à part entière de ce type de douleurs.

IV-2-2- Champs d'application en MPR

La rTMS, par son caractère non invasif et sa relative facilité d'utilisation parait être une bonne alternative à une implantation chirurgicale. De nombreuses études sur différentes indications en particulier psychiatrique, ORL, neurologique et MPR sont sorties ces dernières années montrant l'efficacité des techniques de stimulation cérébrale non invasive.

En MPR, chez les patients cérébro-lésés, trois indications ressortent des études : l'héminégligence, l'aphasie et les déficits moteurs. Dans ces protocoles de stimulation les auteurs utilisent soit des stimulations excitatrices (> 5Hz) de l'hémisphère lésé, soit des stimulations inhibitrices de l'hémisphère sain (< 1Hz).

Nous allons présenter certains résultats de la revue de littérature de Lefaucheur et al de 2014 concernant ces 3 indications

IV-2-2-1-rTMS et récupération motrice

Dans la récupération motrice post AVC, lors de la phase aiguë, un effet sur la dextérité au membre supérieur objectivée par des tests fonctionnels comme le Jebsen Taylor Test et le test des 9 chevilles a été montré que ce soit pour des stimulations à haute fréquence comme pour des stimulations à basse fréquence.

A 6 mois de l'AVC, des effets positifs ont également été retrouvés dans plusieurs études en double aveugle rTMS vs SHAM (= placebo).

Un niveau de recommandation B est posé pour les stimulations inhibitrices du cortex sain, un niveau C pour les stimulations excitatrices du cortex lésé (figure 29)⁵.

| <i>LF rTMS of the contralesional motor cortex: chronic stroke (>6 months after stroke)</i> | | | | | | | |
|---|---|------------------------|-------------------------------|-----------------------------------|--|---|-----|
| Mansur et al. (2005) | 10 | M1 contralesional, F8c | Tilted coil | 1 Hz, 100% RMT | 600 pulses, 1 session | Improvement of manual motor abilities, including shorter reaction and execution times | III |
| Takeuchi et al. (2005) | 20 (active: 10; control: 10) | M1 contralesional, F8c | Tilted coil | 1 Hz, 90% RMT | 1500 pulses, 1 session | Improvement of manual motor abilities (movement acceleration, but not force), lasting less than 30 min | III |
| Fregni et al. (2006a) | 15 (active: 10; control: 5) | M1 contralesional, F8c | Sham coil | 1 Hz, 100% RMT | 1200 pulses, 5 sessions | Improvement of manual motor abilities, lasting for 2 weeks | III |
| Takeuchi et al. (2008) | 20 (active: 10; control: 10) | M1 contralesional, F8c | Tilted coil | 1 Hz, 90% RMT | 1500 pulses, 1 session | Improvement of manual motor abilities, PT efficacy, and cortical excitability, lasting for one week | III |
| Emara et al. (2009, 2010) | 20 (active: 20; control: 20) | M1 contralesional, F8c | Tilted coil | 1 Hz, 110-120% RMT | 150 pulses, 10 sessions | Improvement of manual motor abilities and functional status, lasting at least 12 weeks (idem ipsilesional HF rTMS); less improvement for cortical vs. subcortical stroke | II |
| Theilig et al. (2011) | 24 (active: 12; control: 12) | M1 contralesional, F8c | Sham coil | 1 Hz, 100% RMT | 900 pulses, 1 session, followed by 20 min of functional electrical stimulation | Similar improvement of motor performance with active and sham rTMS followed by functional electrical stimulation | III |
| Avenanti et al. (2012) | 30 (active: 16; control: 14) | M1 contralesional, F8c | Tilted Cc | 1 Hz, 90% RMT | 1500 pulses, 10 sessions, preceded or followed by PT | Improvement in manual dexterity (9HPT, JTT, grip force); rebalance of interhemispheric excitability; clinical and neurophysiological improvements more robust and stable when rTMS was followed by PT | III |
| Etoh et al. (2013) | 18 | M1 contralesional, F8c | 1 Hz rTMS 5cm posterior to M1 | 1 Hz, 90% RMT | 240 pulses, 10 sessions, followed by repetitive motor exercises | Improvement in motor performance (ARAT); no change in spasticity | III |
| Recommendation: probable effect of LF rTMS of the contralesional motor cortex in chronic motor stroke (Level B) | | | | | | | |
| <i>HF rTMS of the ipsilesional motor cortex: acute or post-acute stroke</i> | | | | | | | |
| Khedr et al. (2005a) | 52 (active: 26; control: 26) | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 3 Hz, 120% RMT | 300 pulses, 10 sessions | Improvement on various functional scales | II |
| Khedr et al. (2009a) | 24 (active: 12; control: 12) | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 3 Hz, 130% RMT | 900 pulses, 5 sessions | Less improvement of manual motor abilities than after contralesional LF rTMS at 3 months | III |
| Chang et al. (2010) | 28 (active: 18; control: 10) | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 10 Hz, 90% RMT | 1000 pulses, 10 sessions | Improvement of manual motor abilities for subcortical strokes, till 3 months after rTMS | III |
| Khedr et al. (2010b) | 48 (active 3 Hz: 16; active 10 Hz: 16; control: 16) | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 3 Hz, 130% RMT or 10 Hz, 100% RMT | 750 pulses, 5 sessions | Improvement on various functional and motor scales (idem for 3 and 10 Hz). Improvement remained significant at 1 year | III |
| Recommendation: possible effect of HF rTMS of the ipsilesional motor cortex in (post)-acute motor stroke (Level C) | | | | | | | |
| <i>HF rTMS of the ipsilesional motor cortex: chronic stroke (>6 months after stroke)</i> | | | | | | | |
| Kim et al. (2006) | 15 | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 10 Hz, 80% RMT | 160 pulses, 1 session (combined with motor practice) | Improvement of cortical excitability, movement accuracy and execution time of a motor task during and immediately after stimulation | III |
| Emara et al. (2009, 2010) | 40 (active: 20; control: 20) | M1 ipsilesional, F8c | Tilted coil | 5 Hz, 80-90% RMT | 750 pulses, 10 sessions | Improvement of manual motor abilities and functional status, lasting at least 12 weeks (idem contralesional LF rTMS) | II |
| Recommendation: possible effect of HF rTMS of the ipsilesional motor cortex in chronic motor stroke (Level C) | | | | | | | |

Figure 29: Tableau tiré de Lefaucheur et al 2014 : rTMS et récupération motrice après AVC selon le délai de l'AVC, le type de stimulation et l'hémisphère stimulé. Niveau de recommandation.

IV-2-2-2- rTMS et aphasie

Comme pour les déficits moteurs, l'utilisation de la rTMS dans l'aphasie s'appuie sur le fait que des phénomènes de plasticité cérébrale inadaptée et en particulier un déséquilibre de la balance inter hémisphérique surviennent au décours d'un AVC, la rTMS pouvant rétablir une balance inter-hémisphérique correcte.

Les études existantes sur le sujet ont surtout concerné des stimulations basse fréquence de l'hémisphère sain, au niveau du gyrus frontal inférieur (aire homologue controlatérale de l'aire de Broca). Des résultats intéressants ressortent de ces études sur l'amélioration du langage mais le fait que ces études reposent sur de faibles échantillons de patient ne permettent pas pour le moment de poser un niveau de recommandation dans cette indication.

Pour le moment très peu d'études ont testé des stimulations à haute fréquences au niveau de l'aire de Broca^{99, 100}. Des résultats encourageant en ressortent mais des études plus larges doivent être menées.

IV-2-2-3- rTMS et héminégligence

Les études de rTMS conventionnelle dans l'héminégligence sont insuffisantes. Dans la revue de littérature de Lefaucheur et al, aucune étude n'a étudié l'effet de la rTMS au long cours dans cette indication. Les stimulations inhibitrices du cortex pariétal postérieur gauche montrent des résultats intéressants avec une diminution de la négligence supérieure à 24h mais les études portent pour le moment sur un nombre trop faible de patient.

Par contre, des résultats suffisants pour un niveau de recommandation C existent pour des protocoles de cTBS (theta burst stimulation en continue) du cortex pariétal postérieur gauche (figure 30). Ce mode de stimulation magnétique permet de délivrer un grand nombre de stimulation à haute fréquence. Selon que ces stimulations soient délivrées par trains continus ou par trains intermittents, elles auront un effet inhibiteur ou excitateur. Dans ce cas, la cTBS permet une inhibition de l'hémisphère sain.

Des résultats positifs à 3 semaines/ 1 mois sont retrouvés dans certaines études^{101, 102}.

| Articles | Number of patients | Target, coil type | Control condition | Stimulation frequency and intensity | Number of pulses/session and number of sessions | Results |
|------------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------------------------|---|---|
| Nyffeler et al. (2009) | 11 (12-1080 days after stroke) | P3, Cc | Sham coil | cTBS, 100% RMT | 2-4 cTBS trains, 1 session | Improvement in a visuospatial task for 8 h after two TBS trains and for 32 h after 4 TBS trains |
| Cazzoli et al. (2012) | 24 (mean 27 days after stroke) | P3, Cc | Sham coil | cTBS, 100% RMT | 4 cTBS trains, 2 sessions | Improvement (37%) on various tasks and scales for at least 3 weeks after the stimulation |
| Koch et al. (2012) | 20 (24-102 days after stroke) (active: 10, control: 10) | P3, F8c | Sham coil | cTBS, 80% AMT | 2 cTBS trains, 10 sessions | Improvement (23%) in the Behavioral Attention Test at 1 month after the stimulation |

Recommendation: possible effect of cTBS of the contralesional left posterior parietal cortex in hemispatial neglect (Level C)

Figure 30 : Tiré de Lefaucheur et al 2014 : stimulation inhibitrice en cTBS du cortex pariétal postérieur gauche.

En résumé, des résultats positifs ressortent des études testant la rTMS dans plusieurs indications chez le patient cérébro-lésé. Des niveaux de recommandation B et C existent selon l'indication, le protocole de rTMS utilisé et le délai post AVC. Toutefois, des études à plus grandes échelles, avec un plus grand nombre de patients doivent encore être menées dans ces différentes indications.

IV-2-3- mécanismes d'action de la rTMS dans les douleurs neuropathiques

Au même titre que les mécanismes impliqués dans les douleurs neuropathiques centrales, les mécanismes physiopathologiques expliquant l'effet antalgique de la rTMS à haute fréquence au niveau cortical sur ce type de douleurs sont à l'heure actuelle partiellement élucidés.

Toutefois, plusieurs mécanismes d'action ont pu être mis en évidence au fil d'études électrophysiologiques et cliniques.

En effet, nous allons voir que des études ont montré que la rTMS pouvait avoir des effets à la fois cortical, en regard de la bobine de stimulation mais également à distance, au niveau de réseaux neuronaux cortico sous corticaux impliqués dans l'inhibition de la douleur, ainsi que sur des structures cérébrales profondes en particulier au niveau du thalamus.

IV-2-3-1- Action corticale

IV-2-3-1-1 action via les interneurons inhibiteurs gabaergique

L'étude de Lefaucheur et al publiée dans Neurology en 2006, a étudié plusieurs paramètres comme le seuil moteur, la période de silence cortical, l'inhibition et la facilitation intra-corticale chez 22 sujets sains et 22 sujets présentant des douleurs neuropathiques d'origine centrales et périphériques¹⁰³.

Ils ont montré que chez les patients présentant des douleurs neuropathiques, l'inhibition intra corticale était diminuée du côté contro-latéral à la douleur.

Une session de rTMS à 10HZ augmente l'inhibition intra corticale et est corrélée à une amélioration des douleurs.

Ca serait donc par un effet inhibiteur sur le cortex moteur que la rTMS serait active, comme cela a été dit dans la partie rappel électrophysiologique, l'action inhibitrice ou excitatrice d'une stimulation à haute fréquence dépend du niveau d'excitabilité corticale préalable à la stimulation.

La « désinhibition » du cortex moteur contro-latéral à la douleur serait donc corrélée à la présence de ces douleurs. La restauration d'une inhibition intra-corticale correcte via les interneurons inhibiteurs GABAergiques pourrait être un des mécanismes d'action de la rTMS dans les douleurs neuropathiques¹⁰³.

IV-2-3-1-2 action via les récepteurs NMDA

Les récepteurs NMDA sont présents de façon diffuse au niveau du système nerveux central en particulier au niveau de zones comme le cortex cingulaire antérieur et la SGPA. Au niveau de ces structures, ces récepteurs vont activer les voies inhibitrices descendantes. Ciampi de Andrade et al ont réalisé des stimulations à haute fréquence chez des sujets sains avant et après injection de Ketamine qui agit en bloquant les récepteurs NMDA. L'effet antalgique de la rTMS est diminué quand les récepteurs NMDA sont bloqués par la Ketamine¹⁰⁴. Dans cette étude les paramètres d'excitabilité corticale n'étaient pas modifiés dans les différentes conditions évalués. Ces résultats sous-entendent que l'action antalgique de la rTMS ne se fait pas via M1 mais via des structures sous corticales.

Outre une partie de l'explication de l'effet antalgique de la rTMS, ces résultats sont intéressants car le glutamate en partie via ces récepteurs NMDA possède un rôle essentiel dans la plasticité cérébrale pourrait donc expliquer les effets à long termes observés dans des études évaluant la rTMS.

IV-2-3-1-3- Action au niveau du cortex cingulaire antérieur

Les études de Garcia Larrea et al montrent le rôle primordial du « couple » **cortex cingulaire antérieur-substance grise périacqueducale** dans l'effet analgésique des stimulations corticales de M1^{105, 106}. En effet ces deux structures présentent une activation maximale à distance de l'arrêt de la stimulation corticale, 30 à 45 minutes après (figure 31).

Le cortex cingulaire antérieur étant une aire cérébrale ayant un rôle d'intégration émotionnelle de la douleur et la stimulation corticale pourrait avoir une action par ce biais.

D'autre part ces 2 zones sont riches en récepteurs opioïdes et ces études ainsi que d'autres comme celles de Maarawi¹⁰⁷ vont dans le sens d'une activation des voies opioïdes endogènes pour expliquer l'effet analgésique de la rTMS, comme nous allons le voir dans la prochaine partie.

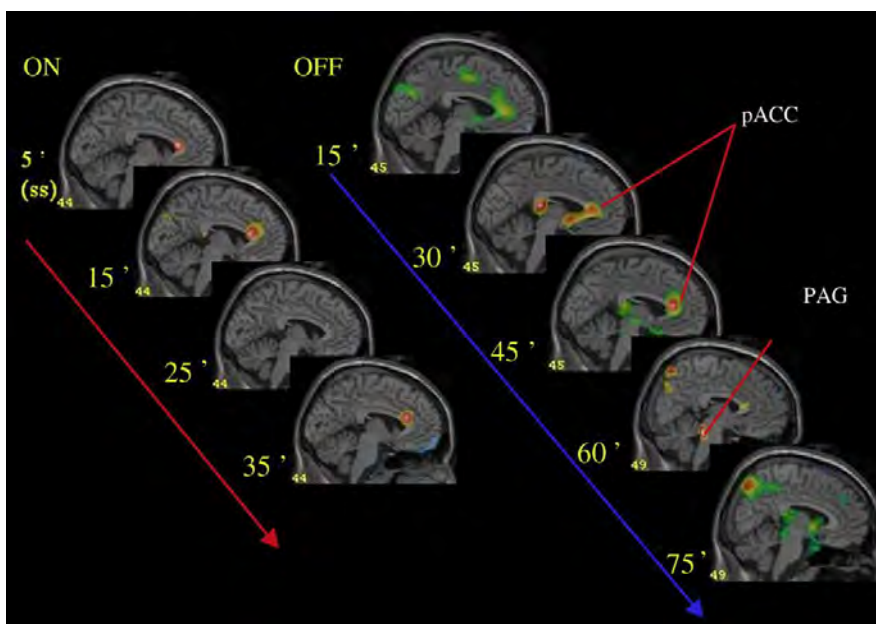


Figure 31 : Garcia Larrea 2007: importance du couple cortex cingulaire-Substance grise periacqueduale. Ce sont les 2 structures cérébrales toujours activées à distance de la stimulation (entre 30 et 45 minutes).

IV-2-3-1-4- action via les voies opioïdes, activation des voies cortico sous corticales

Le mécanisme d'action évoqué par les études de Tsubokawa et de Lefaucheur à savoir que les douleurs neuropathiques centrales seraient secondaires à une perte de l'inhibition intracorticale et que les stimulations du cortex moteur permettaient de rétablir cette inhibition, a été contredit par d'autres auteurs, en particulier par l'intermédiaire d'études en imagerie fonctionnelle. Certains auteurs ont noté au fil de leurs travaux une action de la rTMS plutôt via les voies inhibitrices descendantes par l'intermédiaire du système opioïde endogène.

Par exemple, De Andrade et Mhalla ont étudié les effets de la rTMS à 10HZ à 80% du seuil moteur, 1500 pulses par sessions pendant 2 semaines au niveau de M1 par rapport à des stimulations au niveau du cortex pré frontal dorso-latéral et SHAM dans des conditions de prise de placebo ou de prise de naloxone (antagoniste des opioïdes)¹⁰⁸. La Naloxone diminue l'effet antalgique de la session de rTMS au niveau de M1 mais n'a pas d'effets sur la stimulation du cortex dorso-latéral pré frontal et de la SHAM.

Cette étude suggère qu'un des mécanismes d'action expliquant l'effet antalgique d'une stimulation excitatrice de M1 dans les douleurs chroniques est la stimulation de voies opioïdes

L'action de la rTMS via les voies opioïdes suggérée par l'étude de De Andrade et al est également montrée par d'autres auteurs réalisant des études en imagerie fonctionnelle. En effet, les études en PET Scan, en particulier celles de **Garcia Larrea et Peyron**, ne retrouvent pas de modification d'activité au niveau de l'aire somatosensorielle primitive. Par contre, comme on peut le voir sur les figures ci-dessous, des modifications d'activité d'autres structures corticales et sous corticales ont lieu lors de la stimulation du cortex.

| |
|--|
| <p>Le thalamus latéral, le cortex cingulaire antérieur (partie médiale), le mésencéphale et l'insula sont les principales aires cérébrales mise en jeu lors d'une MCS.</p> |
|--|

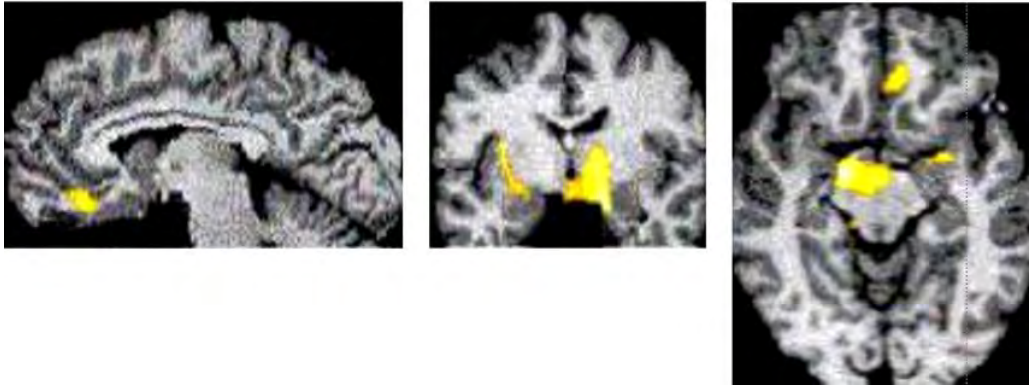


Figure 32 : Issue de l'étude de Garcia Larrea et al 1999 : Représentation sur une coupe d'IRM de l'augmentation du flux sanguin de certaines régions cérébrales (thalamus, cortex cingulaire antérieur, tronc cérébral, insula) lors d'une stimulation du cortex moteur

Comme cela a été dit dans la précédente partie sur les mécanismes corticaux, le rôle du cortex cingulaire et du couple cortex cingulaire-SGPA semble être primordial. L'augmentation d'activité de la SGPA au cours de la rTMS a également été retrouvée dans d'autres études¹⁰⁹.

Or ces structures cérébrales sont très riches en récepteurs opioïdes et de la SGPA naît une des principales voies inhibitrices descendantes sérotoninergiques qui agit sur la transmission de la douleur via des interneurons enképhalinergiques. Des études en PET Scan ont montré une diminution de disponibilité des récepteurs opioïdes chez les patients présentant un CPSP au niveau de l'hémisphère controlatéral à la douleur au niveau de l'insula, de S2, du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur, du thalamus et du mésencéphale^{110,111}. Ce phénomène est pour le moment mal expliqué : diaschisis des zones lésées sur des structures voisines à l'origine d'une activation ou d'une perte de récepteurs? Libération massive d'opioïdes endogènes au cours de douleurs chroniques? Cette hypothèse semble être privilégiée par les auteurs s'intéressant à la question mais apparaît en premier lieu contradictoire avec l'explication du rôle antalgique des stimulations corticales cérébrales via ce système opioïdes endogène. En effet pourquoi le mécanisme adaptatif de sécrétion opioïdes endogène ne permettrait pas un contrôle des douleurs alors que leur libération via une stimulation corticale le permettrait?

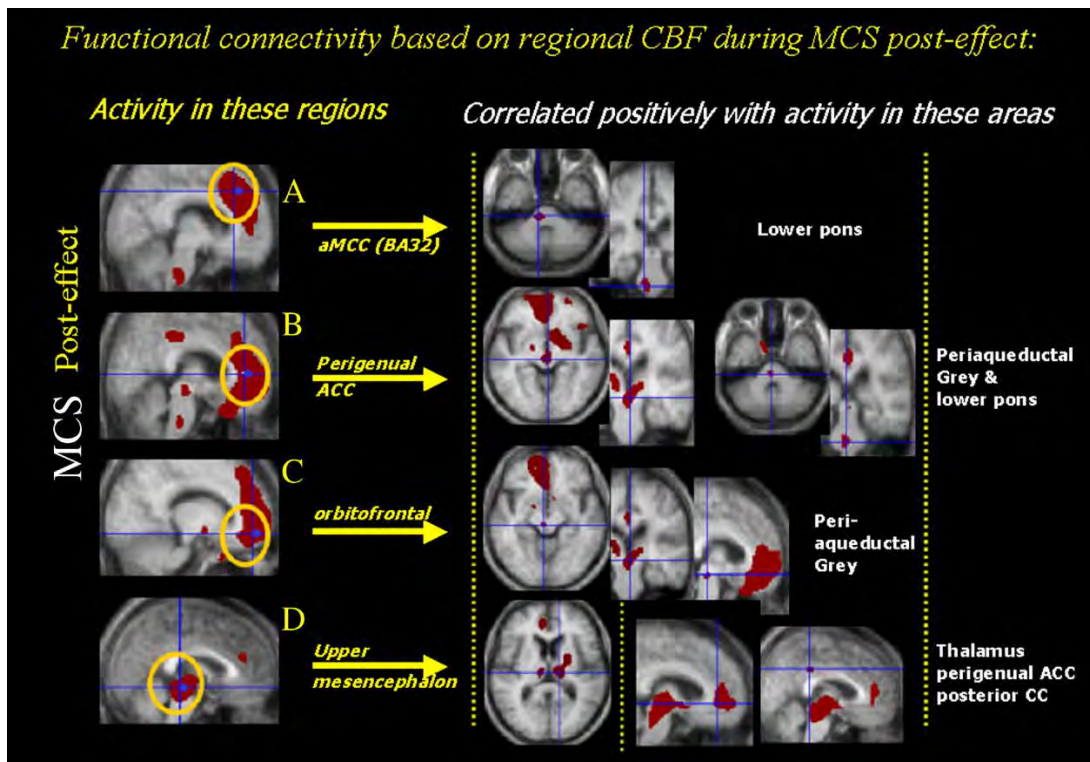


Figure 33: Tiré de Garcia et Larrea 2007. Activations cérébrales au cours d'une stimulation corticale.

IV-2-3-1-5- Action au niveau du thalamus

Les études de Garcia Larrea et Peyron montrent qu'une des premières régions activées lors d'une stimulation corticale est le thalamus latéral et en particulier les noyaux ventro-latéral et ventro-antérieur qui sont directement connectés au cortex moteur.

Le rôle qu'il pourrait avoir dans l'effet antalgique des stimulations corticales est encore mal défini. Les activations au niveau des noyaux thalamiques est un des mécanismes expliquant l'action de la rTMS dans la prise en charge des déficits moteurs mais pas pour son activité analgésique. Toutefois, comme cela a été vu au sein de la partie physiologie de la douleur, le thalamus possède un rôle clé dans la transmission de la douleur mais également dans l'inhibition de celle-ci, au sein d'une boucle thalamo-corticale, ce qui laisse penser que la rTMS pourrait avoir un rôle analgésique par son intermédiaire

D'ailleurs une étude va dans ce sens et va faire le lien entre cette partie sur les mécanismes physiopathologiques et sur les preuves existantes sur l'efficacité de la rTMS dans la prise en charge des douleurs¹¹².

Dans cette étude en imagerie fonctionnelle les auteurs ont étudié l'intégrité du tractus thalamo-cortical et des réseaux cortico sous-corticaux chez 22 patients présentant des douleurs neuropathiques dans les suites d'un AVC.

Les patients recrutés étaient à 6 mois de leur AVC et présentaient des douleurs neuropathiques résistantes à au moins deux thérapeutiques différentes et leur échelle numérique (EN) de la douleur était supérieure à 5. Des séances de rTMS à une fréquence de 10Hz, 1000 pulses par séance, 5 jours consécutifs au niveau du hot spot du muscle interosseux du pouce controlatéral au côté douloureux étaient réalisées. La sévérité de la douleur était cotée par une EN, après les cinq jours de stimulation et deux semaines après. La sensibilité était évaluée par la discrimination entre deux points avant et après les sessions de rTMS. Un score de dépression était également réalisé (HDRS score).

Dix patients ont bénéficié d'une imagerie par tenseur de diffusion et d'une IRM fonctionnelle.

Les patients étaient classés dans un groupe « répondeur » et un groupe « non répondeur » selon l'évolution de l'EN après les sessions de rTMS. Ainsi, 14 patients furent classés dans le groupe « répondeur » et 8 dans le groupe « non répondeur ». Des 10 patients ayant bénéficié de l'imagerie par tenseur de diffusion et l'IRM, 6 étaient dans le groupe « répondeur » et 4 dans le groupe « non répondeur ».

Dans le groupe répondeur, l'EN moyenne était de 7,4 au début de l'étude, 5,8 immédiatement après les 5 séances de rTMS et 5,5 après 15 jours. Chez les « non répondeurs », l'EN est passée de 5,1 en moyenne au départ à 5,5 immédiatement après les séances et à 6 après 15 jours. L'effet antalgique, dans cette étude, est faible.

Le tractus thalamo-cortical ipsi et contro lésionnel était étudiée chez les 10 patients ayant bénéficié d'une imagerie du tenseur de diffusion, les patients « répondeurs » ont leur des parties antérieure et postérieure de leur tractus bien délimités alors que les patients « non répondeurs » ont leur tractus endommagés en comparaison de l'hémisphère sain (voir figure)

⇒ **La conclusion de cette étude est que la rTMS chez des patients présentant une intégrité du tractus thalamo-cortical aurait un effet antalgique.**

L'effet antalgique des stimulations corticales de M1 est certainement polyfactoriel. Nous avons présenté plusieurs structures cérébrales potentiellement à l'origine de l'effet antalgique des stimulations cérébrales.

Le rôle des interneurons inhibiteurs GABAergiques permettant de rétablir une inhibition intra corticale adaptée est discuté.

Une action au niveau des récepteurs au glutamate est suggérée par certains auteurs en particulier pour expliquer l'effet à long terme des stimulations corticales.

D'autre part l'efficacité d'une stimulation du cortex dans les douleurs pourrait se faire par l'intermédiaire du cortex cingulaire antérieur en jouant sur l'intégration émotionnelle et affective de la douleur.

Le rôle du système opioïde endogène semble être majeur car les zones cérébrales activées lors des stimulations corticales de M1 sont riches en récepteurs opioïdes. D'autre part lorsque ce système est bloqué les stimulations corticales perdent leur propriété antalgique.

Enfin, une action sur le thalamus via une boucle inhibitrice cortico-thalamo-corticale est également suggérée par certains auteurs.

IV-2-4-Application dans les douleurs neuropathiques

Concernant son application à la prise en charge des douleurs neuropathiques, la revue de littérature d'Avril 2014 de Galhardoni et al publiée dans Archives of physical medicine and rehabilitation, a analysé les résultats de 33 études menées en double aveugle rTMS vs SHAM, regroupant 843 patients⁴.

Dans les études utilisant des hautes fréquences (> 10 Hz), une diminution de l'intensité de la douleur de plus de 30% était retrouvée. Ce seuil de 30% d'amélioration de la douleur est corrélé à une amélioration de la qualité de vie des patients¹¹³.

Par contre les méta-analyses réalisées sur des études évaluant l'efficacité de basses fréquences comprises entre 0,5 et 1Hz au niveau de M1 ne retrouvent pas d'efficacité sur les douleurs neuropathiques.

Concernant les douleurs neuropathiques réfractaires, des résultats intéressants ressortent dans les études utilisant des fréquences comprises entre 10 et 20 Hz, en regard de M1 de la main, utilisant une bobine en figure de 8 dans un sens postéro antérieur, avec plus de 1000 pulses par session, sur plusieurs jours. Dans ces conditions 50 % des patients présentant des douleurs neuropathiques réfractaires ont vu une diminution de l'intensité de leurs douleurs.

IV-2-4-1-Exemples d'études évaluant la rTMS à haute fréquence dans les douleurs neuropathiques

Nous avons présenté une première étude (Suk Hoon Ohn et al) aux résultats intéressants mais faibles dans la partie sur les mécanismes physiopathologiques. Nous allons présentés dans cette partie les résultats de deux études. Une menée chez des patients blessés médullaires, l'autre chez des patients victimes d'AVC.

Plusieurs études rTMS vs Sham stimulation ont montré ont montré une efficacité de l'utilisation de stimulation à haute fréquence > 10Hz, au niveau de l'aire motrice primaire du

côté contro-lésionnel de la douleur lors de séances sur plusieurs jours sur l'intensité des douleurs après et même à distance de la rTMS.

La plupart des études utilise une bobine F8, avec une orientation antéro/postérieure, en ciblant l'aire motrice primaire de la main. D'autres zones cérébrales de stimulations ont été testées dans des études, en particulier au niveau de la zone dorso latérale du cortex préfrontal.

IV-2-4-1-1- Etude de Defrin et al, Archives MPR 2007¹¹⁴

Cette étude menée sur 11 patients blessés médullaires, ayant des lésions de niveau thoracique (2 avaient des lésions complètes, 9 des lésions incomplètes) et présentant des douleurs centrales chroniques a étudié l'efficacité de la rTMS à 5HZ (haute fréquence), 500 pulses par session sur 10 jours, vs SHAM, en double aveugle. L'EVA douleur, le McGill Pain, le heat-pain threshold (seuil douloureux à la température) ainsi qu'un score de dépression étaient évalués.

Les résultats montrent un effet identique de la rTMS et du SHAM immédiatement après la 1^{ère} session, la 5^{ème} session et la 10^{ème} session sur l'EVA, le MacGill Pain et le score de dépression.

Par contre, à distance, l'évaluation de la douleur était réalisée en moyenne à 4 semaines et demi après la fin des sessions de stimulation, l'EVA est réduite de 30% à distance dans le groupe rTMS, contre 10% dans le groupe placebo. Le MacGill Pain est amélioré également amélioré à distance, augmenté dans le groupe SHAM.

A part pour 2 patients où la zone douloureuse était diminuée, les zones douloureuses n'étaient pas modifiées chez les autres patients

Au long cours, une observation intéressante concerne l'augmentation du seuil douloureux à la chaleur de 4° C dans le groupe rTMS par rapport au groupe SHAM (figure jointe 34).

Enfin on notait une amélioration des scores de dépression.

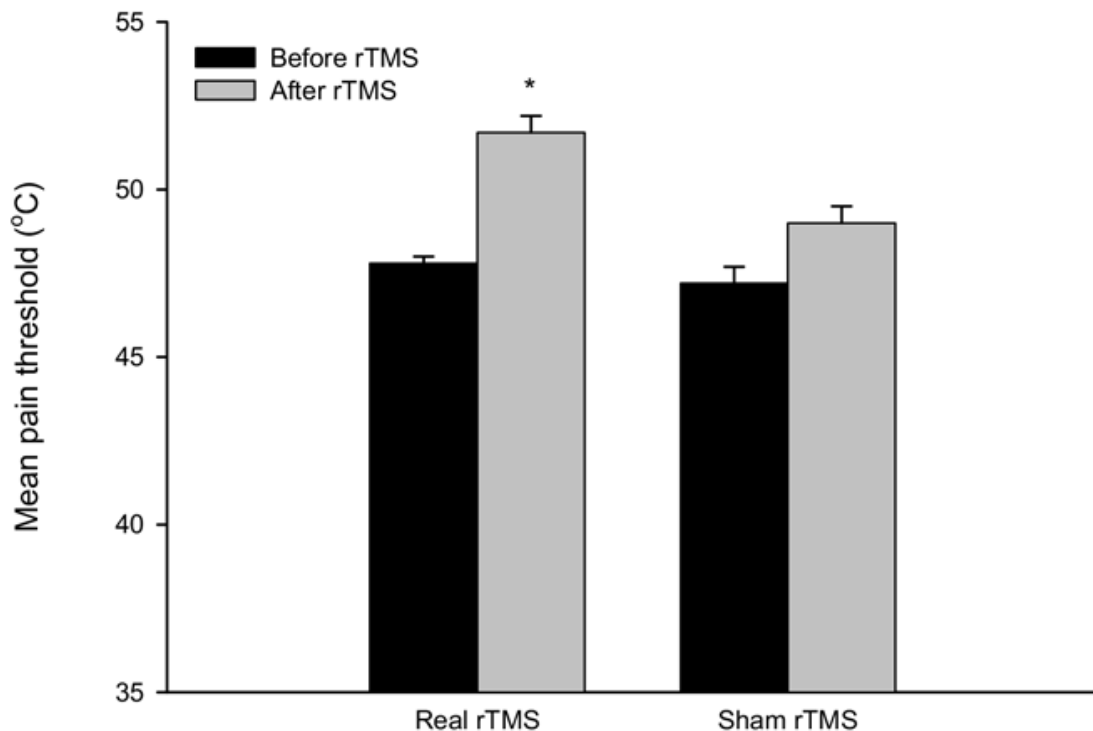


Figure 34 : moyenne du seuil de température déclenchant une allodynie à la chaleur avant et après rTMS

IV-2-4-1-2 Etude Khedr et al en 2005¹¹⁵

Cette étude en double aveugle, SHAM vs rTMS, a été menée sur 48 patients présentant des névralgies du trijumeau (n=24) et des douleurs centrales post AVC (n=24) résistants aux thérapeutiques médicamenteuses usuelles. Dans la population de patients inclus victimes d'un AVC, 16 avaient présenté un AVC thalamique, 4 un AVC latéral du tronc cérébral et 4 un AVC pariétal.

L'EVA et le Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs (LANSS), qui est une échelle d'évaluation des douleurs neuropathiques, étaient les critères de jugement, réalisée avant le début des stimulations, après la 4^{ème} et la 5^{ème} session et à 15 jours après la fin des stimulations.

Les paramètres de la rTMS utilisés étaient les suivants : 10HZ, pendant 10 minutes, 2000 pulses par session, une session par jour, 5 jours consécutifs au niveau de M1.

Les auteurs retrouvaient une diminution statistiquement significative de l'EVA et du LANSS dans le groupe ayant reçu une rTMS active tout le long du suivi et en particulier à 15 jours de la fin des stimulations (figure 35, 36).

A 15 jours, 50% des patients ayant reçu la rTMS présente une diminution des douleurs satisfaisantes (baisse de l'EVA comprise entre 40 et 69%), 14,3% une forte diminution des douleurs (baisse de l'EVA > 70%).

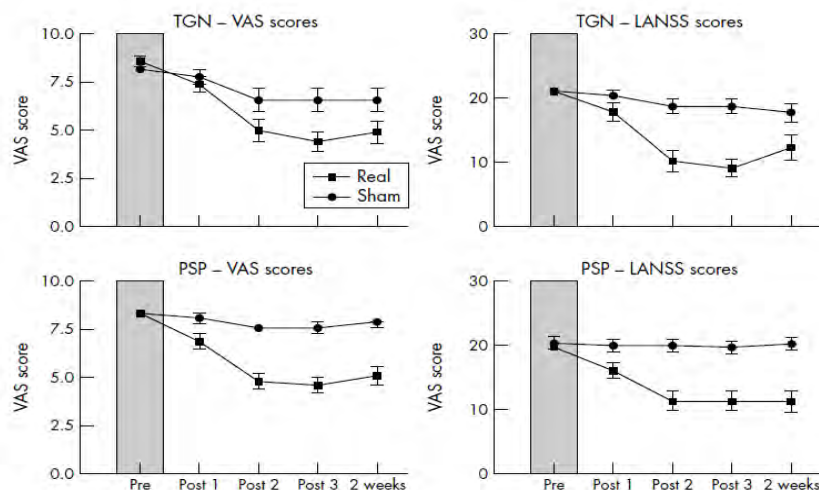


Figure 35 : Evolution de l'EVA et du LANSS SHAM vs rTMS.

Table 2 Individual effect on visual analogue scale (VAS) ratings of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) immediately after the last session and at two weeks' follow up. Values are n (%)

| Subgroup | After the fifth session | | | Two weeks after the last session | | |
|----------|-------------------------|--------------|----------|----------------------------------|--------------|----------|
| | Poor | Satisfactory | Good | Poor | Satisfactory | Good |
| TGN real | 4 (28.6) | 7 (50) | 3 (21.4) | 6 (42.9) | 5 (35.7) | 3 (21.4) |
| TGN sham | 6 (60) | 4 (40) | 0 (0) | 8 (80) | 2 (20) | 0 (0) |
| PSP real | 3 (21.4) | 10 (71.4) | 1 (7.2) | 5 (35.7) | 7 (50) | 2 (14.3) |
| PSP sham | 9 (90) | 1 (10) | 0 (0) | 10 (100) | 0 (0) | 0 (0) |

PSP, post-stroke pain; TGN, trigeminal neuralgia.

Figure 36 : Classification selon niveau de baisse de l'EVA en 3 catégories ; faible, satisfaisant, bon.

IV-2-5-Précautions d'utilisation, contre-indications et effets indésirables¹¹⁶.

L'évènement indésirable le plus grave et qui peut survenir au cours ou au décours immédiat des stimulations est la crise d'épilepsie. D'après Rossi et al en 2009, seul 16 crises d'épilepsie ont été décrites dans la littérature au cours d'une session de rTMS. Aucun cas d'état de mal épileptique n'a été décrit¹¹⁷.

Ce risque chez le patient épileptique connu est de 1,4% selon la méta-analyse de Bae et al¹¹⁸.

→ Les antécédents de crise comitiale sont une contre-indication à la pratique de la rTMS.

Un autre évènement indésirable potentiel est le problème d'échauffement et de démagnétisation secondaire à du matériel intra crânien. Ainsi la présence de clips sur anévrisme ou d'électrodes profondes sont à risque d'échauffement et de lésion tissulaire et doivent donc contre-indiquer la rTMS.

La rTMS peut entraîner une démagnétisation ou engendré un courant dans un dispositif implanté.

→ La présence d'implants cochléaires, d'électrodes cérébrales profondes ou corticales, ou de tout matériel ferromagnétique comme un pace-maker contre-indiquent la réalisation de stimulations magnétiques transcrâniennes.

Des problèmes auditifs peuvent survenir au décours d'une session de rTMS, le plus souvent de façon réversible car le bruit engendré peut dépasser les 140 dB. Un seul cas d'élévation du seuil auditif irréversible est décrit dans la littérature. La présence de troubles auditifs et la prise de médicaments potentiellement ototoxiques ne sont pas des contre-indications absolues de la rTMS mais doivent rendre son utilisation prudente.

Les effets indésirables les plus fréquents mais les moins graves sont les douleurs locales qui peuvent survenir au cours de la stimulation à type de sensation désagréable du cuir chevelu. Dans l'étude de Loo et al en 2008, 39% rapportent une sensation désagréable du cuir chevelu et 28% une céphalée au cours de la stimulation¹¹⁹.

Enfin, des troubles psychiatriques ont été rapportés dans des études portant sur des sujets bipolaires à type de virage maniaque (13 cas sur 53 études dans la revue de Lefaucheur et al¹¹⁶). Des troubles psychotiques, des troubles anxieux ont également été rapportés chez des patients « psychiatriques » mais sans preuves sur l'implication de la rTMS ou sur la simple évolution de la pathologie sous-jacente.

→ Les antécédents psychiatriques et la prise de traitements psychotropes doivent être recherchés mais ne contre-indiquent pas la pratique de la rTMS. Ces patients doivent être informés du faible risque de décompensation de troubles psychiatriques.

Par ailleurs, des rares cas de troubles cognitifs à type de troubles de la mémoire, difficultés attentionnelles transitoires sont décrits dans la littérature mais négligeables. Aucune modification endocrinienne significative n'a été montrée dans la littérature.

Pour les soignants, la seule contre-indication est la présence d'une grossesse (qui est également une contre-indication également pour les patients).

Tableau 1 Effets indésirables potentiels de la TMS en fonction du type de protocole.

| | Chocs uniques | Doubles chocs | rTMS basse fréquence (≤ 1 Hz) | rTMS haute fréquence (> 1 Hz) | Nouveaux protocoles (TBS, QPS) |
|--|---------------------------|---------------------------|-------------------------------------|---|----------------------------------|
| Crise d'épilepsie | Rare | Non reporté | Rare (effet plutôt protecteur) | Possible (risque : $< 1\%$ chez les volontaires sains, $1,4\%$ chez les épileptiques) | Possible (données insuffisantes) |
| Dysfonction de neurostimulateur intracrânien | Risque extrêmement faible | Risque extrêmement faible | Possible | Possible | Possible |
| Histotoxicité | Non | Non | Improbable | Improbable | Improbable |
| Troubles auditifs | Improbable | Improbable | Possible | Possible | Possible |
| Douleurs locales persistantes | Improbable | Improbable | Possible à fréquent | Plutôt fréquent | Possible (données insuffisantes) |
| Effets indésirables cognitifs | Non | Non | Négligeable | Négligeable | Négligeable |
| Effets indésirables psychiatriques | Non | Non | Possible | Possible | Possible (données insuffisantes) |
| Effets indésirables biologiques | Non | Non | Négligeable | Négligeable | Négligeable |

D'après Rossi et al. [350].

Figure 37: Issue de Rossi et al, Résumé des effets indésirables de la rTMS¹¹⁷

IV-2-6-Conclusion

La place exacte de la rTMS dans la prise en charge des douleurs neuropathiques doit encore être précisée. Les sessions multiples à haute fréquence au niveau de M1 semblent avoir un effet à long terme sur ces douleurs et pourraient devenir un traitement pour la prise en charge au long cours de ces douleurs.

Dans la revue de littérature de Lefaucheur de 2014 et au vue de l'ensemble des études ayant montré l'efficacité de la rTMS dans les douleurs neuropathiques, **une recommandation de niveau A** est posée pour des stimulations de haute fréquence de M1 du côté controlatéral au côté pathologique.

⇒ **Dans notre étude, nous avons donc décidé d'utiliser la rTMS à haute fréquence, 10 Hz, à une intensité infra-liminaire de 90% du seuil moteur, dans un sens postéro-antérieur, sur une durée de 20 minutes, soit 1000 pulses par séance, sur une durée de 5 jours, en ciblant l'aire motrice primaire contro-latérale au membre douloureux.**

V-Imagerie motrice et thérapie miroir

Les techniques d'imagerie motrices et de thérapie miroir (latéralisation du mouvement, imagination du mouvement) sont fréquemment utilisées dans les services de MPR.

Dans la rééducation du patient cérébro-lésé, elle a prouvé son efficacité dans la récupération motrice et dans le syndrome douloureux régional complexe en association avec une rééducation standard, permettant une amélioration dans la réalisation des actes de la vie quotidienne. D'autre part, elle peut être utilisée dans la rééducation de l'héminégligence malgré un faible niveau de preuves dans cette indication (Revue Cochrane 2012, Thieme et al)¹²⁰.

Concernant leur utilisation dans les syndromes douloureux chroniques, elles ont, tout d'abord, été étudiées dans le syndrome du membre fantôme chez les patients amputés puis dans le syndrome douloureux régional complexe.

V-1-Programme de Moseley¹²¹

Dans notre étude, nous avons utilisé un programme d'imagerie motrice développé par Moseley. Ce programme comprend 3 étapes :

- La latéralisation du mouvement
- L'imagination du mouvement
- La thérapie miroir

Ce programme a été utilisé par Moseley dans plusieurs études évaluant l'effet de ces thérapies dans les syndromes douloureux régionaux complexes.

Ce programme est débuté par une étape latéralisation du mouvement qui consiste à montrer des images correspondant au membre douloureux du patient dans diverses positions, le patient doit reconnaître si l'image présentée correspond à un membre droit ou à un membre gauche.

L'imagination du mouvement consiste à demander au patient d'imaginer la réalisation de certains mouvements. Dans le protocole utilisé pour notre étude, on demandait aux patients de choisir 3 mouvements analytiques et 3 mouvements fonctionnels au sein de notre livret. L'imagination du mouvement concernait donc ces 6 mouvements.

Puis, le patient passait à la 3^{ème} étape du protocole qui était la thérapie miroir où le membre douloureux est placé dans une boîte avec un miroir placé en regard du membre « sain ». Il est alors demandé au patient de réaliser des mouvements du membre « sain » identiques aux 6 mouvements choisis préalablement donnant alors l'illusion d'un mouvement du membre douloureux.

V-2-Thérapie miroir et syndrome du membre fantôme

V-2-1- Plasticité corticale chez l'amputé

Kew et al ont étudié la plasticité corticale par imagerie fonctionnelle (PET Scan) et l'excitabilité du faisceau cortico-spinal par TMS chez trois patients amputés du membre supérieur de cause traumatique présentant des douleurs neuropathiques par rapport à trois sujets amputés de cause congénitale ne présentant pas de douleurs¹²².

Dans les deux groupes, le flux sanguin était étudié au niveau de M1 et de S1 des cortex ipsi et contro latéral lors d'un mouvement d'épaule ainsi que l'excitabilité cortico-spinale par TMS.

Une nette augmentation du flux sanguin de M1 et S1 ainsi qu'une invasion plus importante des aires M1 et S1 déafférentés du côté contro latéral étaient observés dans le groupe 1. Du côté ipsilatéral à l'amputation, ces modifications de flux sanguin étaient également observées seulement dans le groupe présentant des douleurs du membre fantôme.

Enfin, les stimulations magnétiques de M1 ont permis de montrer une augmentation de l'excitabilité du faisceau corticospinal au niveau de M1 déafférenté.

Cette étude a permis de démontrer que les patients amputés présentant un syndrome du membre fantôme présentaient une plasticité corticale inadaptée au niveau de M1 et de S1 contro et ipsilatéral à l'amputation, avec une augmentation de la représentation corticale de l'épaule et du coude au détriment de celle de la main.

Dans le syndrome du membre fantôme, les techniques de discrimination sensitive sont unanimement reconnues comme efficace. Ces techniques consistent à appliquer des stimulations électriques de haute intensité non douloureuse au niveau du moignon du patient et qu'il en reconnaisse la fréquence, la localisation. Des auteurs ont donc étudié la représentation corticale de patients amputés après un protocole de discrimination sensitive. Ils ont montré que ces techniques permettaient de retrouver une représentation corticale somatosensorielle adaptée et que cela était corrélée à une diminution significative des douleurs^{3, 123}.

De ce constat est née l'idée de proposer d'autres techniques de rééducation permettant de moduler une plasticité cérébrale inadaptée à l'origine de douleurs chroniques.

V-2-2-Thérapie miroir chez l'amputé

Peu d'études randomisées existent. La principale a été publiée dans le New England en 2007, c'est l'étude menée par Chan et al¹²⁴.

18 patients amputés étaient inclus dans cette étude et répartis dans 3 groupes :

Groupe 1 : Thérapie miroir

Groupe 2 : Miroir recouvert

Groupe 3 : Imagination du mouvement

15 minutes par jour pendant 4 semaines, les patients réalisaient des mouvements du membre inférieur sain face au miroir (groupe 1) ou face au miroir couvert (groupe 2) ou imaginaient des mouvements du membre amputés (groupe 3).

Après 4 semaines, l'EVA douleur baissait dans le groupe 1 alors qu'il était identique voire augmenté dans les 2 autres groupes (figure 38).

9 des patients des groupe 2 et 3 passeront dans le groupe 1, 8 d'entre eux présenteront également une baisse de l'EVA douleur statistiquement significative.

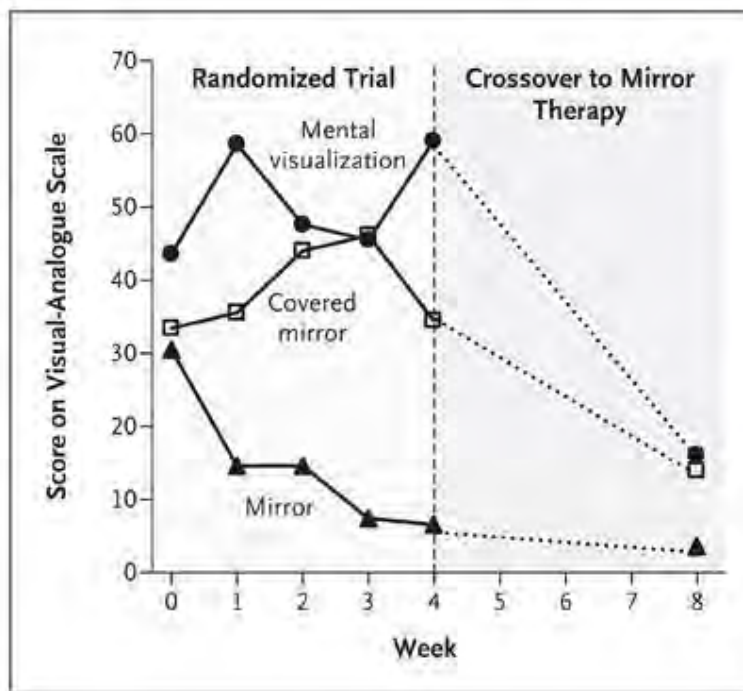


Figure 38 : évolution de l'EVA dans les 3 groupes puis après le crossover vers la thérapie miroir.

V-3- Thérapie miroir et douleurs neuropathiques

La plupart des études sur les douleurs centrales portent sur des patient victimes d'AVC présentant des douleurs à type de syndrome douloureux régional complexe.

Peu d'études ont étudié l'efficacité de ces techniques dans les douleurs neuropathiques d'origine centrale.

Cacchio et al ont publié dans le New England¹²⁵ une étude où 24 patients ayant fait un AVC et présentant un syndrome douloureux régional complexe de type 1 ont été répartis en 3 groupes. Un premier groupe « thérapie miroir », un deuxième groupe « imagination du mouvement », un troisième groupe « miroir recouvert ». 30 minutes par jour d'exercice pendant quatre semaines étaient réalisées dans chaque groupe. L'EVA douleur initiale dans chaque groupe était comparable, comprise entre 60 et 70mm/100. La fonction motrice par le Wolf motor-function test, l'évolution de l'allodynie et de l'œdème étaient aussi évalués. Concernant l'évaluation de la douleur, les 8 patients ayant réalisé la thérapie miroir ont vu leur EVA passé de 70 à 18mm au bout de 4 semaines alors que dans les deux autres groupes une majorité des patients notés une aggravation de la douleur (figure 39). En effet six patients

sur huit présentaient une aggravation de la douleur après quatre semaines d'imagination du mouvement.

12 des patients randomisés dans les autres groupes bénéficieront de la thérapie miroir après les quatre semaines. Pour onze d'entre eux, la baisse de la douleur sera alors statistiquement significative. En effet on remarque sur le graphique qu'après le cross over vers la thérapie miroir, l'EVA des patients initialement inclus dans les autres groupes va nettement s'améliorer pour rejoindre des chiffres d'EVA identiques à ceux inclus initialement dans le groupe « thérapie miroir ».

Cette étude montre des résultats similaires à l'étude de Chan que ce soit sur l'effet bénéfique de la thérapie miroir comme sur l'effet apparemment délétère de l'imagination du mouvement.

Dans cette étude, il était également observé une amélioration du Wolf motor-function test, de l'allodynie et de l'oedème.

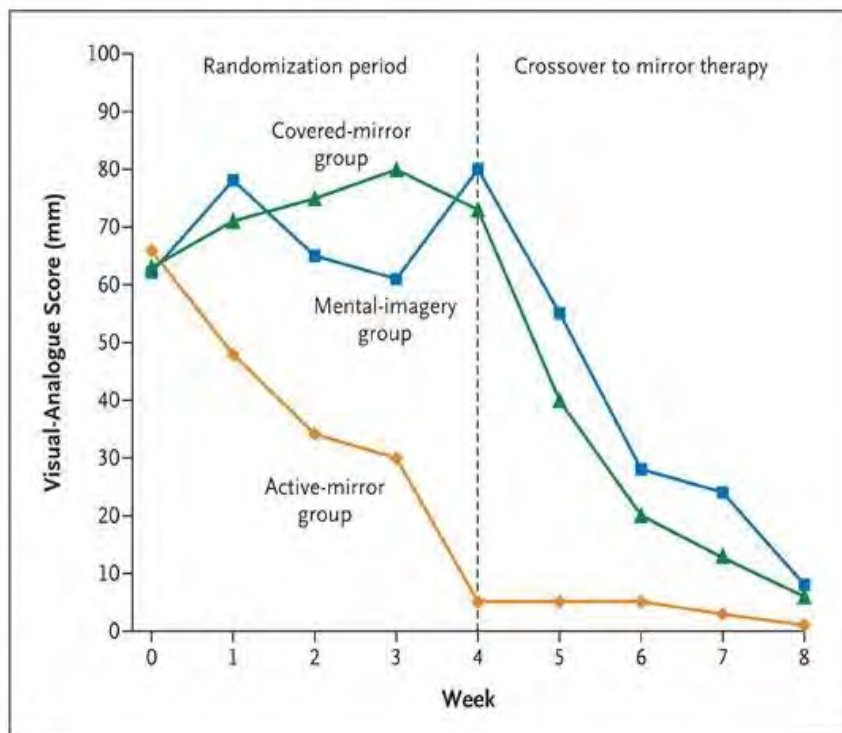


Figure 39 : résultats de l'étude de Cacchio, évolution de l'EVA dans les 3 groupes et après crossover vers la thérapie miroir.

V-4- Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action et les structures cérébrales impliquées pour expliquer l'efficacité des techniques d'imagination du mouvement ne sont encore que partiellement connus. Comme on l'a vu plus haut, l'utilisation de ces techniques repose sur le postulat qu'on peut modifier la somatotopie des aires corticales sensitive et motrice et donc modifier des phénomènes de plasticité cérébrale inadaptés à ce niveau.

Nous allons présenter les résultats de plusieurs études qui retrouvent parfois des résultats contradictoires.

Dans l'étude de Seidel et al, menée chez des patients amputés avec des douleurs du membre fantôme, aucune modification n'était retrouvée au niveau des aires motrices et sensorielles entre le début et la fin de l'étude alors qu'une baisse de 50% des douleurs chez ces patients étaient retrouvées. Pour eux, la diminution des douleurs observées dans les suites de la thérapie miroir n'est donc pas corrélée à une de modifications corticales de M1 et de S1¹²⁶.

Michielsen et al en 2011 ont réalisé des travaux d'imagerie fonctionnelle chez des patient victimes d'AVC présentant une parésie modérée du membre supérieur. Dans une première étude, ils ne mettaient pas en évidence de modification d'activation au niveau de S1 et de M1 au cours de la thérapie miroir au niveau controlatéral de l'illusion du mouvement par rapport à un groupe contrôle. En effet les modifications corticales observées concernaient les aires de prise de conscience du mouvement et d'attention spatiale au niveau du précunéus et du cortex cingulaire postérieur¹²⁷.

Une autre étude menée par la même équipe sur 40 patients après un AVC et réalisant un protocole de thérapie miroir pendant 6 semaines retrouvent des modifications d'activation au niveau du cortex moteur de l'hémisphère lésé¹²⁸.

Chez le patient blessé médullaire, une étude récente en IRM fonctionnelle a été réalisée au cours d'un protocole d'illusion visuelle de marche et montrait des modifications significatives d'activation des aires sensorielle et motrice primaires¹²⁹.

Le mécanisme d'action de la thérapie miroir dans les syndromes douloureux chroniques reste encore incertain.

Toutefois, il semblerait qu'une action au niveau des aires corticales somato-sensorielles et motrices primaires soit à l'origine de l'efficacité de ces techniques.

Comme cela a été vu dans la partie « physiopathologie des douleurs centrales », les mêmes mécanismes de déafférentation et de modification de la représentation corticale des aires douloureuses au niveau de S1 et M1 observées chez les patients amputés ou développant un Syndrome douloureux régional complexe pourraient être impliqués dans l'apparition de douleurs neuropathiques centrales après une lésion des voies sensibles d'origine vasculaire, traumatique ou inflammatoire.

C'est pour cela que l'on a décidé de tester ces techniques d'imagerie motrice dans notre travail.

Enfin, nous pensons que les deux techniques que nous associons dans notre protocole à savoir la rTMS à haute fréquence et l'imagerie motrice peuvent se potentialiser et permettre une réorganisation corticale des aires sensitivomotrices à l'origine d'un effet antalgique.

METHODE

Les inclusions sont toujours en cours de réalisation dans le cadre de l'activité nouvelle « Prise en charge en Médecine Physique et de Réadaptation des douleurs neuropathiques centrales par rTMS et imagerie motrice » au sein du service de Médecine physique et de Réadaptation du CHU Rangueil du Professeur Philippe Marque. Le début des inclusions a été réalisé en décembre 2014. Pour la réalisation de ce travail, nous avons pris tous les patients inclus jusqu'au 1^{er} septembre 2015.

I-Patients

I-1-Critères d'inclusion et de non inclusions

Critères d'inclusion :

- Pathologie neurologique centrale : AVC, blessé médullaire, SEP, TC, paralysé cérébral, spina bifida
- Présence de douleurs neuropathiques en rapport avec la pathologie centrale avec un DN4 \geq 4
- Présence d'un syndrome douloureux régional complexe de type 1 selon les critères IASP 2007 Budapest (annexe III)

Critères de non inclusion :

- Douleurs neuropathiques d'origine périphériques
- Patients sous protection juridiques
- DN < 4
- Contre-indications à la rTMS : épilepsie, pace maker, matériel étranger intra-cérébral
- Effets indésirables graves après la 1^{ère} évaluation de rTMS : crise comitiale, aggravation des douleurs, céphalées sévères

I-2 Recrutement des patients

I-2-1 Consultation de pré-inclusion

Cette consultation était réalisée auprès des médecins de MPR, du centre anti douleur, des services de neurochirurgie et de neurologie du CHU de Toulouse. Les patients présentant des pathologies neurologiques centrales avec des douleurs neuropathiques résistantes aux traitements usuels étaient adressés au service de MPR pour la réalisation de la consultation d'inclusion.

I-2-2 Consultation d'inclusion

Les patients adressés par les médecins hors MPR étaient vus en consultation par un médecin MPR pour confirmer l'indication de la prise en charge dans le protocole, s'assurer de l'absence de contre-indications et informer le patient sur le déroulement du protocole.

II- 1^{ère} évaluation (=J0)

18 patients ont passé la 1^{ère} évaluation au sein du service d'hospitalisation de jour de MPR de Ranguel. Cette évaluation était pluridisciplinaire avec une évaluation médicale, une évaluation par la psychologue et une évaluation par un kinésithérapeute. Chaque intervenant remplissait les échelles d'évaluation concernant ses compétences (schéma de la prise en charge, figure 40, 41).

II-1-Evaluation médicale

Le médecin devait recueillir les antécédents, l'histoire de la maladie (pathologie, date de survenu de la pathologie, date de survenu des douleurs), les contre-indications à la rTMS, les traitements en cours. Ensuite, il remplissait les échelles suivantes qui seront détaillées dans

- Le DN4
- Le Brief Pain Inventory (BPI)
- Le score AIS pour les patients blessés médullaires
- La MIF
- Le SF36

II-1-1-Echelles utilisées pour l'évaluation médicale

II-1-1-1-Echelles de douleur : DN-4 et BPI

Les échelles utilisées pour évaluer la douleur ont déjà été décrites dans la partie « évaluation clinique » de ce travail.

Pour le suivi des douleurs le DN 4 et le BPI étaient réalisés à chaque moment du suivi.

Le diagnostic de douleur neuropathique était posé grâce au score DN4 quand le seuil de 4/10 était atteint (figure 16).

Le BPI permettait le suivi de l'intensité des douleurs et leur retentissement dans le quotidien des patients (Annexe I et II). En effet, le BPI possède 4 items évaluant l'intensité des douleurs selon des échelles allant de 0 à 10 : douleur la plus intense ressentie au cours des 24 dernières heures, douleur la plus faible ressentie au cours des 24 dernières heures, douleur en général et douleur au moment du passage du questionnaire. Un score de sévérité, que l'on appellera « **BPI sévérité** » dans ce travail était calculé sur 40.

Un deuxième score sur 70 reflétant l'impact des douleurs dans le quotidien des patients est calculé en réalisant la somme de 7 items cotés de 0 à 10 cotant l'activité générale, l'humeur, la capacité à marcher, le travail habituel, la relation avec les autres, le sommeil, le goût de vivre. Cela correspond à la **question 9 du BPI** ou **BPI interférence**.

Enfin la question 8 de ce questionnaire évaluant l'amélioration ressentie au cours des 24 dernières heures par la prise de traitement était remplacé par une **EVA de l'amélioration ressentie** par le patient grâce aux techniques évaluées dans notre protocole

II-1-1-2-Score AIS (Annexe IV)

Le score AIS (American Spinal Injury Association International Score) anciennement appelé score ASIA, est le score de référence validé internationalement permettant de décrire le patient blessé médullaire selon un niveau d'atteinte sensitive et motrice, correspondant au dernier niveau moteur et sensitif normal au testing, et selon le caractère complet ou incomplet de la lésion. Ainsi, le patient blessé médullaire sera décrit cliniquement par une lettre allant de A à E selon le caractère complet ou incomplet de la lésion et par un ou plusieurs niveaux selon l'atteinte sensitive et motrice. Il doit être réalisé régulièrement chez tout patient blessé médullaire au cours du suivi, en particulier pour détecter des modifications du niveau lésionnel pouvant traduire des complications locorégionales.

II-1-1-3-Echelle de limitations d'activités (Annexe V)

La MIF pour Mesure d'indépendance fonctionnelle est une échelle sur 126 évaluant les limitations d'activité du patient. Elle a été publiée en 1987 par Hamilton et Granger aux Etats-Unis¹³⁰. Elle comprend des items d'autonomie dans les actes de la vie quotidienne

(toilette, habillage), de locomotion, de contrôle ainsi que des items en rapport avec le niveau cognitif du patient.

C'est une échelle de référence en MPR pour évaluer la dépendance d'un patient.

Cette échelle a été réalisée également à chaque étape du suivi des patients.

II-1-1-4-Echelle de qualité de vie : la SF-36 (Annexe VI)

La SF 36 est une échelle de qualité de vie développée par Ware et Sherbourne en 1992¹³¹. Elle est également validée en français et évalue 8 dimensions particulières de la qualité de vie des patients :

- la douleur physique,
- la vitalité,
- la santé mentale,
- la perception de l'état de santé,
- le fonctionnement social,
- le fonctionnement physique,
- le retentissement émotionnel,
- les limitations physiques

Chacun des 36 items de l'échelle est relié à une de ces 8 dimensions. Un score sur 100 est calculé pour chacune de ces 8 dimensions. Plus ce score est haut moins la dimension de qualité de vie étudiée est altérée.

Enfin 2 scores résumés sont calculés selon un certain algorithme donnant un score moyen physique et un score moyen psychique.

II-2-Evaluation psychologique

L'évaluation psychologique est justifiée dans le cadre d'une prise en charge globale du patient douloureux chronique.

Un entretien avec la psychologue du service pour évaluer la présence de troubles dépressifs et anxieux ainsi que les stratégies de coping, c'est-à-dire de "faire face" ou d'affrontement de la douleur en français, mises en place par le patient. Pour cela des échelles étaient également utilisées :

- Le Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)
- Le Ways of Coping Checklist (WCC)
- Le Coping Stratégies Questionnaires (CSQ)
- L'Inventaire des Croyances et des Perceptions associées à la Douleur (ICPD)

II-2-1-Echelles utilisées pour l'évaluation psychologique

II-2-1-1-Score de dépression : score HADS :Hospital anxiety et depression scale (Annexe VII)

C'est une échelle développée en 1983 par Zigmond et Snaith et validée par la suite dans de nombreuses langues et pathologies¹³². Elle permet par 14 questions, 7 questions se rapportant à des éléments de dépression et 7 questions se rapportant à des éléments d'anxiété, de dépister et de suivre des syndromes dépressifs et anxieux. Chaque question est cotée de 0 à 3. La somme de ces scores donnant un score sur 21 pour la dépression et pour l'anxiété. Un score supérieur à 7 dans chaque domaine permet de dépister un possible syndrome anxieux ou dépressif avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 80%.

II-2-1-2-Score WCC: The Ways of Coping Checklist (Annexe VIII)

Il est issu de l'échelle de coping développée par Lazarus et Folkman en 1984. Une adaptation française a été réalisée par Bruchon-Schweitzer et Cousson en 1996¹³³. C'est une échelle comprenant 27 items comprenant 4 réponses chacun, chaque item évalue une des 3 stratégies de coping suivante :

- le coping centré sur le problème : stratégies d'affrontement de la situation par la recherche de moyens d'action.
- le coping centré sur l'émotion : ensemble des stratégies mis en jeu pour contrôler l'aspect émotionnel de la situation douloureuse.
- la recherche de soutien social : stratégies de sollicitation d'autrui pour faire face au problème.

II-2-1-3-Le score CSQ : Coping strategies questionnaire (Annexe IX)

Le CSQ (Coping strategies questionnaire) a été développé par Rosenstiel et Keefe dans les années 1980¹³⁴ et a été validé en français par Irachabal et al en 2008¹³⁵. Il existe sous plusieurs formes. Nous avons utilisé sa forme qui comprend 21 items évaluant 5 types de stratégies de coping :

- la prière : 3 items
- la distraction : 5 items
- la réinterprétation : 4 items
- la dramatisation : 4 items
- l'ignorance : 5 items

Chaque item est coté entre 1 et 4 (de jamais=1 à souvent=4).

L'étude de Dany et al en 2008¹³⁶ a établi des corrélations entre les items du CSQ avec le niveau d'intensité des douleurs et le niveau de dépression. Ainsi, les items de réinterprétation et d'ignorance de la douleur correspondant à des stratégies positives d'affrontement de la douleur et sont corrélés négativement aux scores d'intensité de la douleur et de dépression alors que les items de prière et de dramatisation sont corrélés positivement aux scores d'intensité de la douleur et de dépression et constituent donc des stratégies d'affrontement de la douleur péjorative.

II-2-1-4-Le score ICPD : Inventaire des croyances et des perceptions associées à la douleur (Annexe X)

L'ICPD est la version française validée du pain beliefs and perceptions inventory¹³⁷. Elle permet d'évaluer les croyances et les perceptions associées à la douleur dans un contexte de douleur chronique. Le niveau de 4 croyances et perceptions est étudié par cette échelle :

- la constance de la douleur
- la pérennité
- le mystère
- la culpabilité

Très peu d'études se sont intéressées aux liens de ces différentes croyances avec le niveau des douleurs et le niveau d'anxiété et de dépression.

Une étude de 1994, publiée dans Pain par Williams et al, a montré que le score de « constance » était corrélé au niveau d'intensité de la douleur alors que les 3 autres items étaient liés au niveau d'anxiété et de dépression des patients douloureux chroniques¹³⁸.

II-3-Evaluation kinésithérapique

Une évaluation par un kinésithérapeute était réalisée pour évaluer le niveau sensitif, la spasticité et surtout la capacité des patients à réaliser les exercices d'imagination du mouvement :

- le score KVIQ, qui compte une échelle visuelle et kinesthésique, était réalisé pour évaluer les capacités du patient à réaliser de l'imagerie motrice
- Un score de motricité et de sensibilité étaient réalisés pour les patients « AVC » : le Fugl Meyer moteur et le Fugl Meyer sensitif
- un score d'Ashworth était également réalisé si le patient était spastique

II-3-1-Echelles utilisées pour l'évaluation kinésithérapique

II-3-1-1-Le KVIQ : Questionnaire d'imagerie visuelle et kinesthésique (Annexe XI)

Le KVIQ est une évaluation de kinésithérapie visant à évaluer les capacités du patient à réaliser de l'imagerie mentale. Il existe en version longue (KVIQ-20) et en version courte (KVIQ-10). Nous avons utilisé la version courte qui est composée de 2 scores notés sur 25 concernant d'une part la capacité du patient à visualiser plus ou moins bien le mouvement et d'autre part à ressentir plus ou moins bien la sensation du mouvement en imagerie mentale. Ce score visuel et ce score kinesthésique sont cotés de 1 à 5 sur 5 mouvements.

Cette évaluation est validée chez les patients victimes d'AVC¹³⁹.

II-3-1-2-Le Fugl Meyer (Annexe XII)

Le Fugl Meyer Assessment scale est une échelle développée en 1975 et représente le gold standard pour l'évaluation physique du patient hémiparétique. Pour évaluer les déficiences sensitives de nos patients cérébro-lésés¹⁴⁰, nous avons utilisé une sous-échelle de ce score, le Fugl Meyer sensitif. Il évalue la sensibilité tactile et proprioceptive donnant un score de 2 scores sur 24 et un score global sur 40. Il possède une bonne fiabilité et une bonne fidélité intra-évaluateur, par contre la validité, la fidélité inter examinateur sur l'évaluation du tact sont faibles¹⁴¹.

II-3-1-4-L'échelle d'Ashworth (Annexe XIII)

L'échelle d'Ashworth est également une échelle validée internationalement pour coter la spasticité d'un muscle donné chez un patient ¹⁴². Il en existe 2 formes, la dernière version utilisée est connue sous le nom d'Ashworth modifiée. Elle permet de coter de 0 à 5 la spasticité de chaque muscle selon la résistance à l'étirement rapide du muscle.

II-4-La session de rTMS

A la suite des évaluations, une session de rTMS à une fréquence de 10 Hz, à une intensité de 90% du seuil moteur, en regard de M1 contro-latéral correspondant au membre douloureux, était réalisée pendant 20 minutes pour un total de 1000 coups (voir « partie III-1 » pour les conditions de déroulement de la rTMS).

II-5-Evaluation à 48h (=H48)

Puis les patients étaient rappelés à 48h où étaient réévalués les scores DN 4 et le BPI pour évaluer l'efficacité des stimulations, s'assurer l'absence d'évènements indésirables. Les patients « répondeurs » ont été définis comme les patients ayant diminué leur score global sévérité de la douleur (=BPI sévérité) de 2 points.

III- Prise en charge

La prise en charge avait lieu dans le service de MPR sur 5 jours en hospitalisation complète ou en hospitalisation de jour.

III-1-Prise en charge médicale

Au niveau médical, les médecins refaisaient le point sur les déficiences, les CI à la rTMS, les éléments nouveaux concernant les caractéristiques de la douleur, les modifications de traitement, à l'entrée dans le service.

Puis, le médecin était responsable du bon déroulement de la rTMS.

Au cours de la rTMS, nous avons utilisé une bobine en figure de 8 (voir partie « rTMS » de ce travail) placée selon un sens postéro antérieur en regard de M1 de l'hémisphère controlatéral à la douleur conformément à ce qui se fait dans la majorité des études évaluant l'efficacité de la rTMS dans les douleurs.

Le patient est installé confortablement sur un fauteuil, sa tête est callée par un coussin spécial en « U ». Un bonnet de bain est posé sur la tête du patient pour mettre des repères et déterminer le vertex. Pour repérer le vertex on détermine le milieu de la distance entre l'occiput et l'espace inter-sourcilier puis on détermine le milieu de la distance entre les 2 tragus, le croisement de ces 2 droites constitue le vertex. Puis on détermine la zone à stimuler (2 cm en avant et 5 cm sur le côté pour cibler la main, 2 cm en avant 0,5 cm sur le côté pour cibler le membre inférieur) (Annexe XIV).

Puis 3 électrodes sont placées du côté douloureux en regard du court abducteur du I pour les douleurs du membre supérieur et au niveau du quadriceps ou du triceps sural pour les douleurs du membre inférieur (Annexe XIV). On enregistre par EMG, le PEM, c'est-à-dire la réponse motrice du muscle. On repère le « hot spot » de ce muscle et son seuil moteur de repos (voir « partie rTMS » de ce travail). Une fois le hot spot repéré, on trace précisément la localisation de la bobine en regard du crâne directement sur le bonnet de bain et on fixe la bobine dans la position (Annexe XV).

L'intensité des stimulations sera infra-liminaire et est exprimée en pourcentage d'intensité par rapport au seuil moteur de repos.

La fréquence de 10 Hz sur une durée de 20 minutes par session pour un total de 1000 coups par session ont été les paramètres de rTMS utilisés au cours de la prise en charge.

La survenue d'effets indésirables au cours et/ou au décours de la stimulation était notée.

III-2-Prise en charge en kinésithérapie

Chaque jour de l'hospitalisation, les patients ont bénéficié d'une prise en charge en kinésithérapie, 2 fois par jour pour l'apprentissage et la réalisation du protocole d'imagerie motrice selon le protocole de Moseley.

Ce protocole comprend 3 phases :

- une phase de latéralisation du mouvement
- une phase d'imagerie mentale
- une phase de thérapie miroir

La première étape consiste donc à une étape de latéralisation du mouvement. Lors de cette étape, le kinésithérapeute montre au patient des images de membres dans différentes position et il doit définir la latéralisation de l'image, c'est-à-dire si il s'agit d'un membre droit ou d'un membre gauche.

La deuxième étape est l'étape d'imagination du mouvement. Nous avons réalisé un livret d'exercice (annexes XVI-XVIII) où était collecté l'ensemble des mouvements réalisables au niveau du membre supérieur et inférieur (= **mouvements analytiques** du membre) ainsi que des **mouvements fonctionnels** du membre inférieur et du membre supérieur (par exemple illustration d'une prise de verre pour le membre supérieur, illustration du déroulé du pas pour le membre inférieur).

Dans ce livret, le patient choisissait 3 mouvements analytiques et 3 mouvements fonctionnels.

Il réalisait lors de chaque séance 10 répétitions d'imagination du mouvement de chaque mouvement sélectionné 5 à 7 fois.

La troisième étape est l'étape de la thérapie miroir où le patient réalisait chaque mouvement sélectionné avec le membre considéré comme sain, c'est-à-dire contro-latéral au

membre douloureux, alors que le membre douloureux est caché dans une boîte possédant un miroir donnant une illusion de mouvement du membre douloureux (Annexe XIX).

III-3-Entretiens psychologiques

Lors de l'hospitalisation, 3 entretiens psychologiques avaient lieu avec la psychologue de notre service, pour discuter des stratégies mises en place pour affronter la pathologie et les douleurs. Une prise en charge était initiée visant à modifier les stratégies de coping délétères vers d'autres plus positives.

IV-Phase d'auto-rééducation

A la fin des 5 jours de prise en charge, nous remettons aux patientx un cahier de suivi où ils devaient noter le suivi des exercices, les modifications de traitements, les modifications dans la prise en charge rééducative, tout évènements médicaux ou non survenus au domicile ayant eu un impact sur les douleurs, sur l'observance des exercices.

Au domicile, nous demandions aux patients de réaliser les exercices d'imagination du mouvement et de thérapie miroir des 3 mouvements analytiques et fonctionnels choisis 2 fois par jour, 5 jours par semaine selon le même principe que ce qu'il leur avait été enseigné au cours de l'hospitalisation.

V-Suivi

V-1-Evaluation à 1 mois (=M1)

Nous avons obtenu, pour ce travail, les résultats de 8 patients à 1 mois de la prise en charge.

Au niveau médical, nous refaisons passer au patient les échelles passés lors de la première évaluation à savoir le DN4, le BPI, la SF-36, la MIF mais aussi l'EVA de satisfaction/amélioration de la prise en charge par rTMS et imagerie motrice. Nous relevions également les modifications de traitements, l'observance du protocole d'imagerie motrice et tous les évènements ayant pu interférer avec la prise en charge.

Au niveau kinésithérapique, les échelles KVIQ, et d'Ashworth, en cas de spasticité, étaient réalisées.

Evaluation psychologique : HADS, WCC, CSQ, ICPD

V-2-Evaluation à 3 mois (=M3)

Nous avons obtenu les résultats de 6 patients à 3 mois de la prise en charge en hospitalisation.

A ce stade-là, les évaluations médicale et psychologique étaient identiques à l'évaluation réalisée à 1 mois. Aucune évaluation en kinésithérapie n'était prévue à ce stade.

V-3-Evaluation à 6 mois (=M6)

Nous avons, à ce stade, obtenu seulement les résultats de 2 patients à 6 mois de la prise en charge. De ce fait, il ne nous semble pas judicieux de les présenter dans ce travail.

L'évaluation à 6 mois est identique à celle réalisée à l'étape de 3 mois.

Schéma de la prise en charge

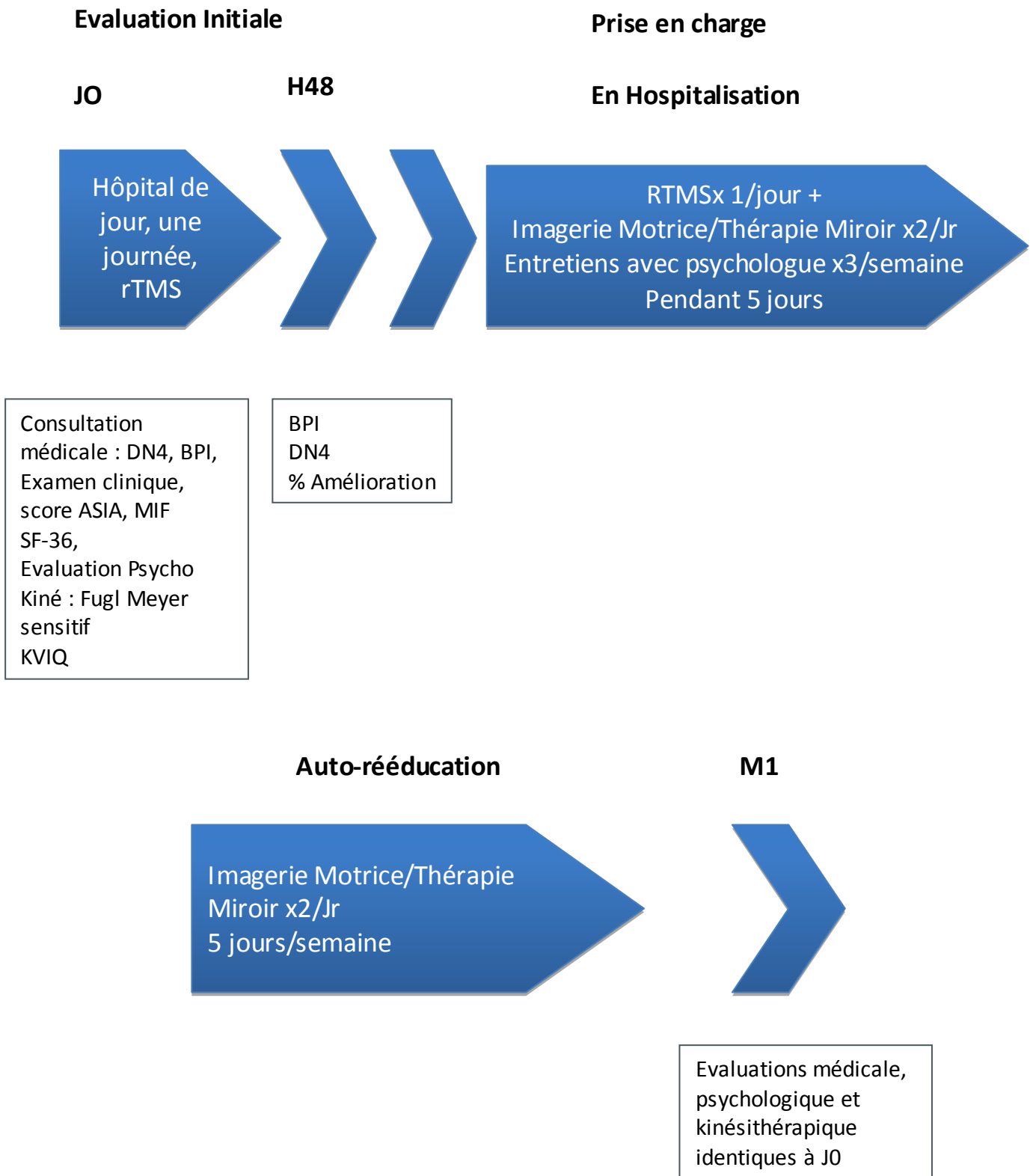


Figure 40 : schéma de la prise en charge, partie 1

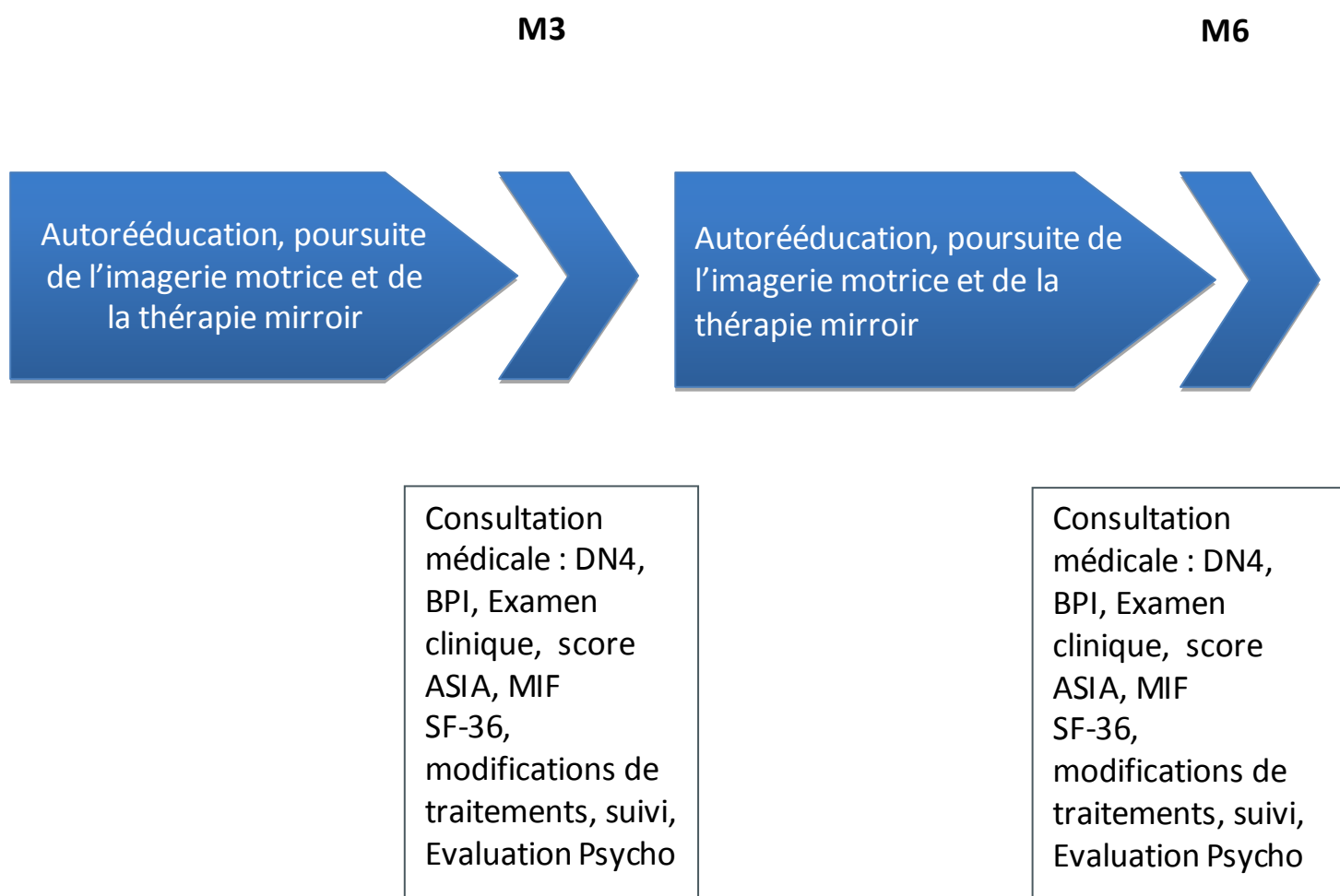


Figure 41 : Schéma de la prise en charge, partie 2

VI-Analyse statistique

L'ensemble des données obtenues aux différents stades de la prise en charge a été rentré dans un fichier excel avec lequel les moyennes, les écart-types et les médianes de chaque score ont été calculés.

A chaque étape (H48, M1 et M3) ces scores ont été calculés sur le nombre de patients réévalué à ce stade.

Une première analyse statistique était réalisée sur les questions 3,4,5 et 6 du BPI, le score « BPI sévérité », la question 9 du BPI, le DN4, les différents items du SF-36 par **un test de Wilcoxon** à H48, M1 et M3 pour juger de la significativité des changements de chaque score aux différentes étapes de la prise en charge.

Des facteurs associés prédictifs de la réponse à la prise en charge ont été recherchés par un test Chi2. Les patients répondeurs ont été définis par une diminution du BPI sévérité ≥ 2 points à H48 et à M1. Un Chi2 a été réalisé entre la réponse à H48 et la réponse à M1 ainsi qu'entre la réponse à ces 2 stades de la prise en charge avec la localisation de la douleur, la durée de la douleur et la pathologie.

Enfin, des corrélations entre les variations de chaque score du BPI, l'amélioration ressentie et le DN4 avec les scores psychologiques ont été recherchées en utilisant **un test de Spearman**. Ces corrélations ont été recherchées sur les variations de ces scores obtenus à H48 et les scores psychologiques à J0 puis sur les variations de ces scores à M1 et les scores psychologiques obtenus à J0 et M1.

Nous présenterons les résultats selon des moyennes +/- des écart-types.

Les résultats obtenus avec des $p < 0,05$ étaient considérés comme statistiquement significatifs.

RESULTATS

Nous allons présenter nos résultats qui seront séparés en 3 parties.

Tout d'abord, nous allons présenter les caractéristiques des patients inclus dans la prise en charge.

Puis nous présenterons les résultats obtenus pour chaque score aux différentes étapes de la prise en charge.

Ensuite, nous exposerons les facteurs de bonnes réponse à la prise en charge selon leur pathologie, la durée de la douleur et la localisation de la douleur.

Enfin, nous présenterons les corrélations obtenues entre les différents scores et en particulier entre l'amélioration des différents items du BPI sévérité avec les stratégies de coping utilisées par les patients.

I- Nombre et caractéristiques des patients inclus

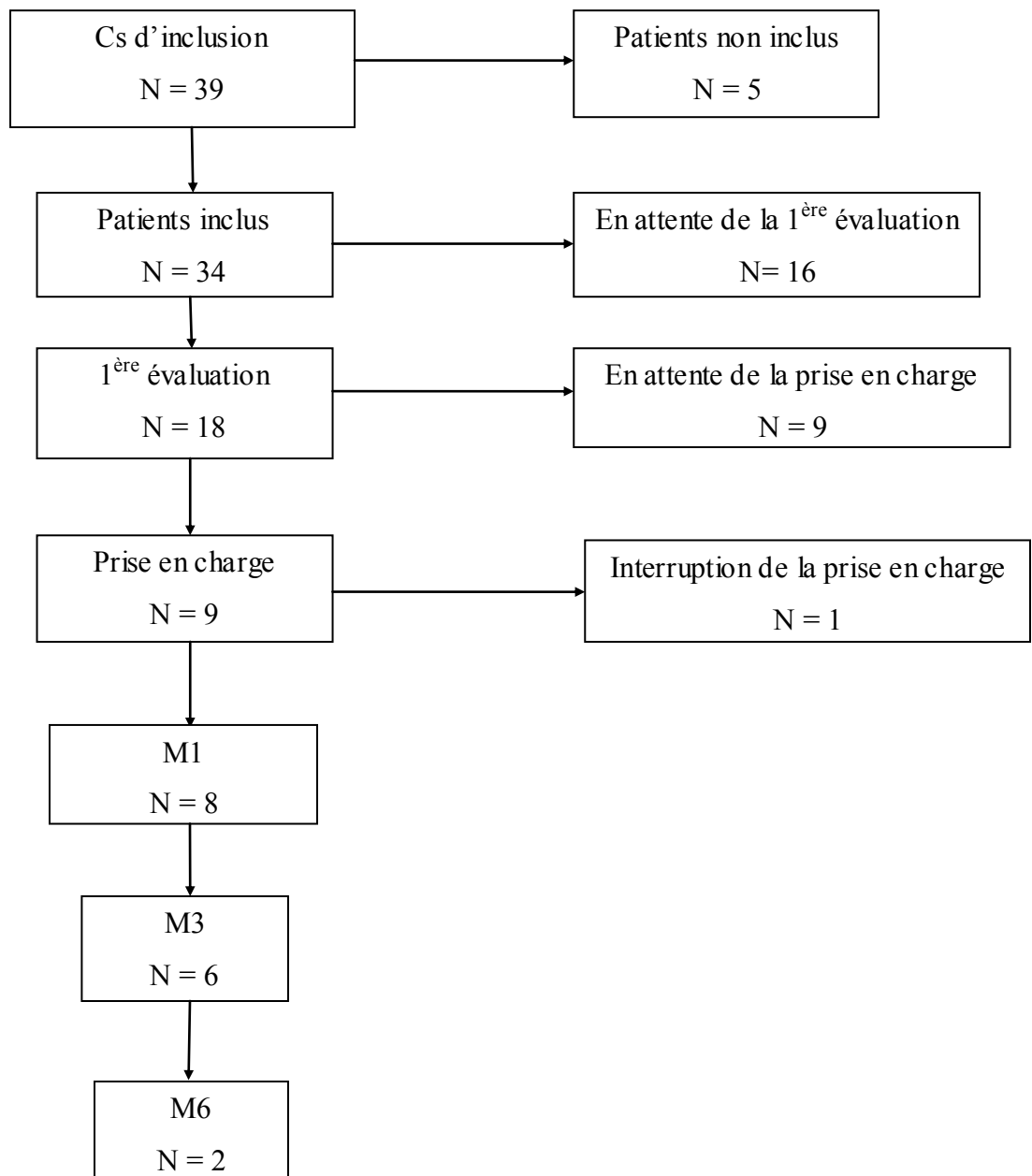


Figure 42 : nombre de patients inclus à chaque étape

39 patients ont été vus en consultation d'inclusion. 5 de ces patients n'ont pas été inclus dans le protocole car ils présentaient pour deux d'entre eux ils présentaient une contre-indication à la rTMS (un patient présentait des antécédents de crises comitiales, un autre bénéficié déjà d'une stimulation corticale), les trois autres présentaient des douleurs

neuropathiques d'origine périphérique (deux sur des lésions du plexus brachial, un sur une sciatalgie chronique).

34 patients ont été inclus au moment de la rédaction de ce travail

Sur ces 34 patients, 18 patients ont bénéficié de la 1^{ère} évaluation (figure 43, 44)

- 6 AVC ischémiques : 3 thalamiques, 2 sylviens, 1 dont le territoire lésionnel n'est pas connu
- 8 patients présentaient des lésions médullaires : 5 présentent des lésions incomplètes cervicales, 2 des lésions incomplètes thoraciques et 1 patient présentant une lésion incomplète lombaire. Les étiologies des patients blessés médullaires étaient 5 lésions traumatiques, 2 myélites et un neuroblastome.
- 1 patient spina bifida
- 1 lésion pontique postérieure sur un cavernome opéré
- 2 patients inclus ne remplissaient pas les critères d'inclusion car ils présentaient une pathologie neurologique périphérique. En effet, un patient présentait des douleurs neuropathiques des extrémités des 2 membres supérieurs dans les suites d'un Guillain Barré et un autre patient présentait des douleurs du membre supérieur dans les suites d'une lésion du plexus brachial

Ces 18 patients ont donc réalisé une session de rTMS à haute fréquence en regard du cortex moteur contro-latéral au côté où les douleurs étaient le plus importantes.

Sur ces 18 patients, 9 patients ont bénéficié de la semaine de stimulation par rTMS en hospitalisation et de l'apprentissage de l'imagerie motrice et de la thérapie miroir et 8 ont été réévalués à 1 mois. Un patient a vu sa prise en charge stoppée devant l'apparition de céphalées importantes au deuxième jour de la stimulation et a été perdu de vue.

Parmi les 8 patients revus à 1 mois, 1 présentait un syndrome de Guillain Barré, 1 une spina bifida, 3 des lésions médullaire incomplètes traumatiques (2 cervicaux, 1 thoracique), 3 AVC ischémique (2 thalamiques, 1 sylvien)

6 ont été réévalués à 3 mois.

2 ont été réévalués à 6 mois : 3 blessés médullaires incomplets traumatiques, un AVC ischémique thalamique.

| | |
|--|-----------------------------|
| Nombre total de patients | 18 |
| Sex ratio (H/F) | 11/7 |
| Age moyen (médiane) | 54,9 ans +/- 14.3 (56.5) |
| Durée moyenne de la pathologie (médiane) | 11 ans +/- 14.4 (5.5) |
| Durée moyenne des douleurs (médiane) <i>ratio ≤ 2 ans/ > 2 ans</i> | 6,8 ans +/- 7.6 (5) 6/12 |
| Pathologies | |
| <i>Lésions médullaires</i> | 8 |
| <i>AVC ischémiques</i> | 6 |
| <i>Cavemome du tronc cérébral opéré</i> | 1 |
| <i>Spina Bifida</i> | 1 |
| <i>Plexus Brachial</i> | 1 |
| <i>Guillain Barré</i> | 1 |
| Localisation (MS/MI) | 11/7 |
| <i>Membre supérieur gauche</i> | 7 |
| <i>Membre inférieur gauche</i> | 5 |
| <i>Membre supérieur droit</i> | 3 |
| <i>Membre inférieur droit</i> | 2 |
| <i>Hémiface gauche</i> | 1 |

Figure 43 : caractéristiques des 18 premiers patients inclus

| Patients | sexe | âge | pathologies (+/- score AIS) | date | localisation de la douleur | Traitement antalgique |
|----------|------|--------|--|------|----------------------------|---|
| 1 | F | 68 ans | AVC ischémique thalamique droit | 2012 | supérieur gauche | Prégabaline 600mg/j Amitriptylline 50 gouttes le soir |
| 2 | H | 53 ans | Fracture luxation C6/C7, AIS D moteur C7, Sensitif T5 | 2014 | Membre inférieur droit | Gabapentine 1500mg/j Paracetamol 325mg/Tramadol 37,5mg 3/j |
| 3 | F | 66 ans | Traumatisme médullaire thoracique balistique AIS C niveau T11 | 2010 | Membre inférieur gauche | Prégabaline 600mg/j Duloxétine 120mg/j Paracétamol 500mg/codéiné x 3/j |
| 4 | H | 57 ans | Spina Bifida | 1957 | Cuisse gauche | Prégabaline 200mg/j Tramadol 400 mgLP/j |
| 5 | H | 39 ans | Fracture C4 C5 C6 AIS C niveau C3 | 2010 | Membre inférieur gauche | Prégabaline 225mg/j Duloxétine 60mg/j Skenan 20mg/j Actskenan 20mg/j |
| 6 | H | 66 ans | AVC ischémique thalamique droit | 2010 | Hémiface gauche | aucun |
| 7 | F | 59 ans | AVC ischémique sylvien | 2007 | Membre supérieur gauche | aucun |
| 8 | F | 46ans | Myélite AIS D niveau L1 | 2014 | Pied droit | Gabapentine 1200mg/j |
| 9 | F | 62ans | AVC thalamique droit | 2013 | Membre supérieur gauche | Gabapentine 2400mg/j Duloxétine 30mg/j |
| 10 | H | 43ans | Paraplégie AIS A T8 Lésion plexus brachial droit | 1999 | Membre supérieur droit | Amitriptylline 10gouttes/j Diazepam 10mg/j |

| | | | | | | |
|----|---|-------|--|------|----------------------------|--|
| 11 | H | 77ans | Tétraplégie incomplète AIS D niveau ? | 2005 | Membre supérieur droit | Gabapentine 2400mg/j |
| 12 | H | 36ans | Tétraplégie post traumatique, AIS D niveau C2 | 2013 | Membre supérieur gauche | Prégabaline 250mg/j Paracetamol 325mg/Tramadol37,5mg 2/j |
| 13 | H | 25ans | Neuroblastome Paraplégie AIS B niveau L3 | 1989 | Membre inférieur gauche | Prégabaline 500/j Clonazepam 16gouttes/j Morphine po ALD |
| 14 | H | 64ans | Guillain Barré | 2011 | Main gauche | Prégabaline 600/j Durogésic 12,5/j Séroplex 20/j |
| 15 | F | 56ans | Cavernome du tronc cérébral opéré | 2009 | Membre supérieur gauche | Prégabaline 250mg/j Duloxétine 60mg/j |
| 16 | H | 67ans | AVC ischémique | 2007 | Membre inférieur gauche | Venlafaxine 112,5mg/j Paracétamol325/Tramadol 37,mg 4/j |
| 17 | F | 35ans | Myélite cervicale varicelleuse AIS D niveau C5 | 1983 | Membre supérieur droit | Tramadol et kétoprofène à la demande |
| 18 | H | 70ans | AVC ischémique | 2009 | Membre supérieur gauche | aucun |

Figure 44: caractéristiques et traitements des patients inclus

II-Résultats obtenus aux différents stades de la prise en charge

II-1-A 48h de la rTMS

A 48h de la stimulation, les patients étaient rappelés par téléphone pour réaliser un BPI complet (BPI sévérité, BPI interférence dans les AVQ, pourcentage d'amélioration) et un DN4.

L'ensemble des résultats est résumé sur la figure 48.

II-1-1- Evolution du BPI sévérité et des 4 items le composant

II-1-1-1-Evolution du score BPI sévérité

Le BPI sévérité initial, qui est un score sur 40 obtenus en additionnant les questions 3, 4, 5 et 6 du BPI, était de 20.3 +/- 7,35 (écart-type), avec une médiane à 22. A 48, il passait à 17,88 +/- 8,6 (**p=0,02**) avec une médiane à 20, **soit une diminution moyenne de 12%** (figure 45).

La répartition des patients étaient la suivante :

- 4 patients ont un BPI sévérité qui a baissé de 1 point.
- 3 patients ont présenté une diminution des douleurs de 2 à 4 points.
- 5 patients ont présenté une diminution des douleurs comprises entre 5 et 11 points.
- 3 patients ont un BPI sévérité qui a augmenté entre 1 et 3 points
- 3 patients n'ont pas eu de modifications de leurs douleurs

De façon arbitraire, nous avons considéré comme significative une diminution de ce score d'au moins 2 points. Comme nous le verrons par la suite, **nous nous sommes appuyés sur l'évolution de ce score à chaque étape pour définir les patients répondeurs (= diminution du BPI sévérité ≥ 2) et les non-répondeurs (= modification du BPI sévérité < 2).**

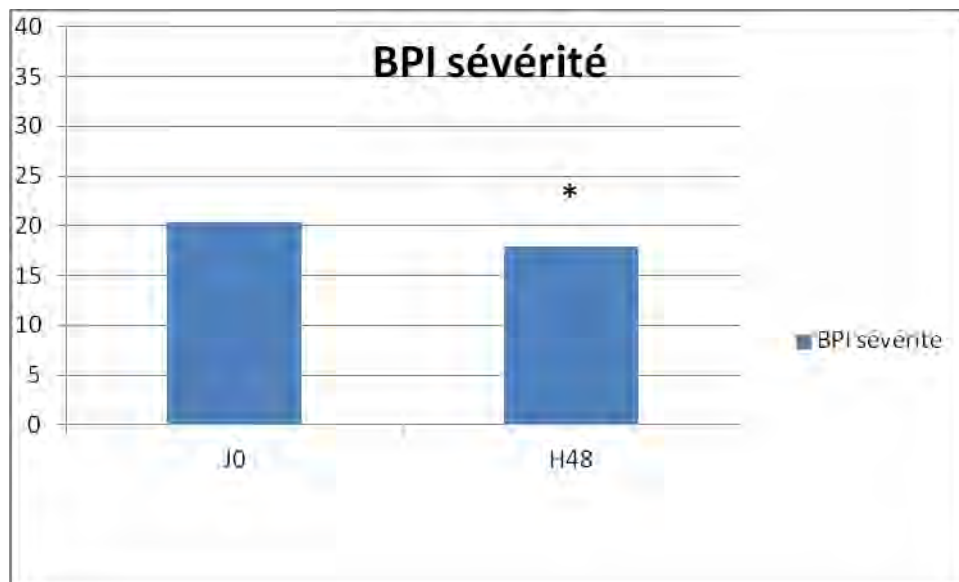


Figure 45 : Evolution du score BPI sévérité à H48 (* : $p < 0,05$)

II-1-1-2-Evolution de la question 3 du BPI

Concernant **la question 3 du BPI**, qui est la douleur la plus intense ressentie au cours des 24 dernières heures notée sur 10, le score initial moyen était de 6,88 +/- 2,21, avec une médiane à 7.

A 48h le score moyen était de 5,72 +/- 2.42 (**$p=0,003$**), avec une médiane à 6.

Cela représente une **diminution moyenne de ce score de 17,4%** (figure 46).

La répartition de l'évolution de ce score chez les patients était la suivante :

- 5 patients ont présenté une baisse d'1 point du score
- 2 patients ont présenté une baisse de 2 points
- 4 ont présenté une baisse de 3 points du score
- 7 patients n'ont pas eu de modifications sur ce score

En résumé **61% des patients ont vu leur douleur la plus intense diminuée de 1 à 3 points à 48h de la rTMS.**

II-1-1-3-Evolution de la question 4 du BPI

Concernant la question 4 du BPI, qui est la douleur la plus faible ressentie au cours des 24 dernières heures notée sur 10, la moyenne initiale était de 3,27 +/- 2.04, avec une médiane à 3, le score à 48h de la rTMS passait à 3,16 +/- 2.16 (p= 0,67).

II-1-1-4-Evolution de la question 5 du BPI

Concernant la **question 5 du BPI**, qui est une note sur 10 décrivant la douleur en général du patient, la moyenne initiale était de 5,66 +/- 1,82, avec une médiane à 6, le score a 48h passait à 4,72 +/- 2.15 avec une médiane à 5 (**p=0,009**).

Cela représente **une diminution de ce score de 16,4%**.

La répartition de l'évolution de ce score chez les patients était la suivante :

- 3 patients ont présenté une diminution d'1 point.
- 5 ont présenté une baisse de 2 points.
- 2 ont présenté une baisse de 3 points.
- 2 patients ont présenté une augmentation d'1 point.
- 6 patients n'ont pas présenté de modification.

En résumé, **55,5% des patients ont présenté une diminution du niveau de douleur générale de 1 à 3 points.**

II-1-1-5-Evolution de la question 6 du BPI

Concernant la question 6 du BPI décrivant par une note sur 10 le niveau de la douleur au moment de la passation du test, le score moyen initial était de 4,66 +/- 2.13 avec une médiane à 4,5, le score à 48h passait à 4,27 +/- 2,37 avec une médiane à 4 (p=0,44).

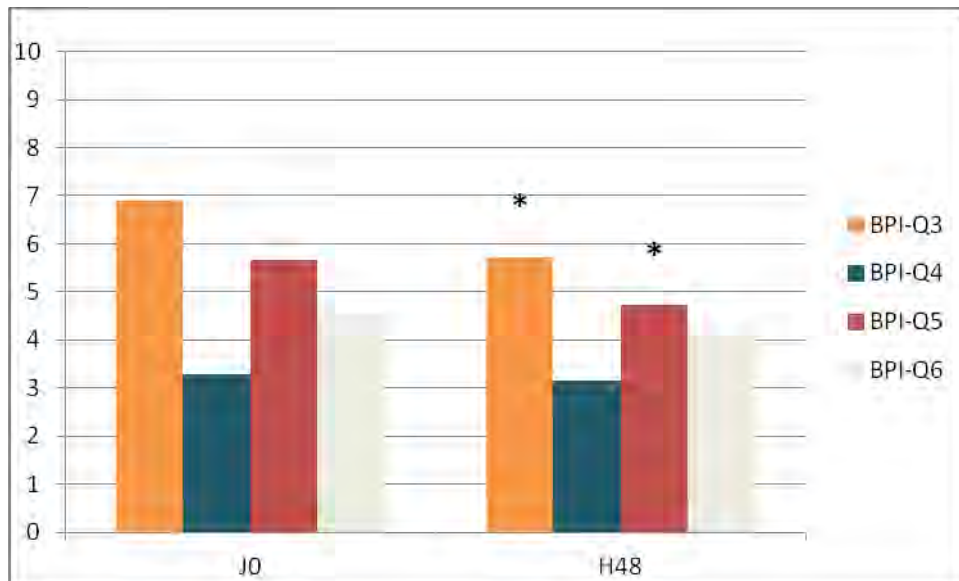


Figure 46 : évolution des 4 items du BPI sévérité à H48, la diminution des questions 3 et 5 est statistiquement significative (* : $p < 0,05$)

II-1-2-Evolution du BPI interférence

Concernant l'évolution du BPI interférence qui est un score sur 70 obtenu en additionnant les scores des 7 items de la question 9 du BPI, le score initial moyen était de 32,6 +/- 12.3 avec un médiane à 35, le score moyen à 48h passait à 21,9 +/- 13.2, avec une médiane à 19 ($p=0.0003$).

Cela représente une **diminution moyenne de 67,2% de l'interférence des douleurs dans le quotidien des patients à 48h de la rTMS** (figure 47).

La répartition de l'évolution de ce score chez les patients est la suivant :

- 6 patients ont présenté une modification inférieure à 30%
- 5 patients ont présenté une diminution de 30 à 50%
- 5 patients ont présenté une diminution de 50 à 70%
- 1 patient a présenté une diminution de 85%.
- 1 patient n'a pas présenté de modifications

En résumé, 61.1% des patients ont montré une amélioration supérieure à 30% de ce score à 48h de la rTMS.

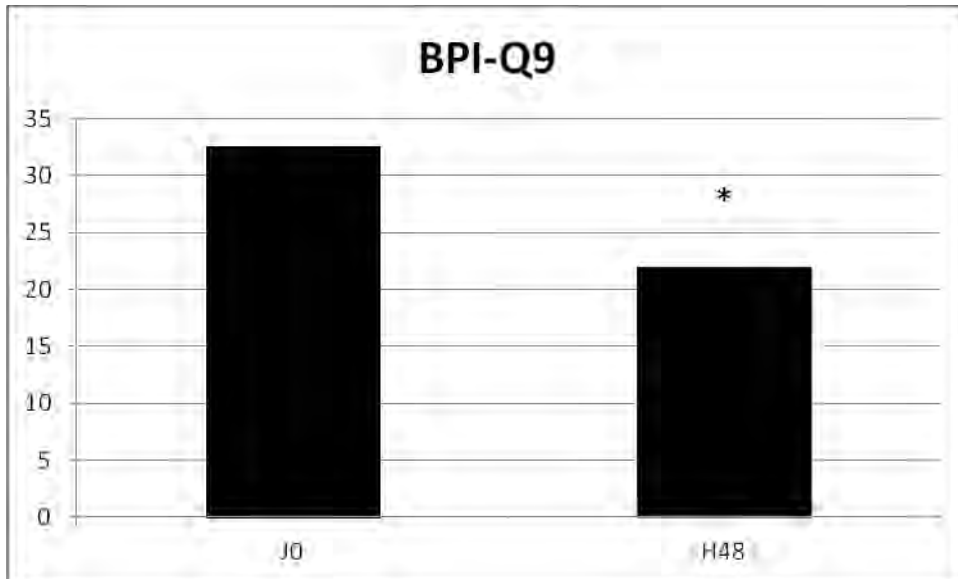


Figure 47 : évolution de la question 9 du BPI à H48 (* : $p < 0,05$)

II-1-3 Amélioration ressentie à 48h de la rTMS

Concernant l'amélioration obtenue à 48h de la rTMS, l'amélioration moyenne était de 31,66% +/- 26,03, avec une médiane à 30%.

La répartition de ce score chez les patients à 48h de la rTMS était la suivante :

- 2 patients présentaient une amélioration inférieure à 30%
- 6 patients présentaient une amélioration de 30 à 50%
- 3 patients présentaient une amélioration de 50à 70%
- 2 patients présentaient une amélioration de plus de 70%.
- 5 patients n'avaient pas ressenti d'amélioration

En résumé, **61.1% des patients ont ressenti une amélioration > 30% à 48h de la rTMS.**

II-1-4-Evolution du score DN-4

Concernant l'évolution du score DN-4 à 48h de la rTMS, le score moyen initial était de 6,77 +/- 1.13, avec une médiane à 7, le score à 48h passait à 5,33 +/- 1,94 avec une médiane à 5,5 ($p=0,003$).

Cela représente une **diminution du score de 21,3%** (figure 48).

La répartition de l'évolution de ce score chez les patients était la suivante :

- 3 patients ont présenté une diminution de 1 point
- 4 patients ont présenté une diminution de 2 points
- 2 patients ont présenté une diminution de 3 points
- 1 patient a présenté une diminution de 4 points
- 1 patient a présenté une diminution de 5 points
- 7 patients n'ont pas eu de modification du score

En résumé, **44.4% des patients ont présenté une diminution d'au moins deux points du DN-4 à 48h de la rTMS.**

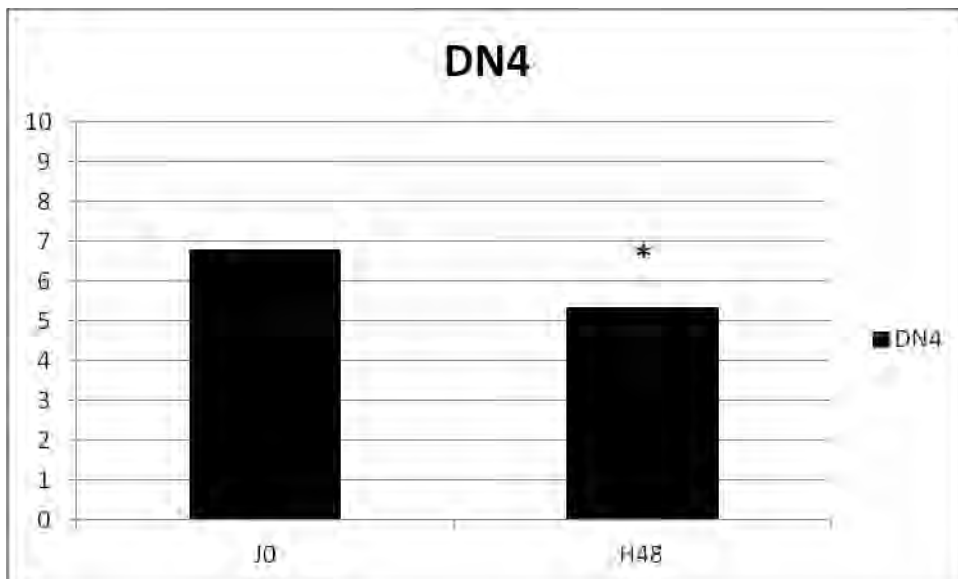


Figure 48 : évolution du score DN4 à H48 (* : $p < 0,05$)

| | Score initial (+/- écart type) | Score à 48h (+/- écart type) | Pourcentage de changement | p (test de Wilcoxon) |
|---|-----------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------|
| BPI sévérité | 20.3 +/- 7.35 | 17.88 +/- 8.6 | 12% | 0.02 |
| <i>Douleur la plus intense Q3)</i> | 6.88 +/- 2.21 | 5.72 +/- 2.42 | 17.4% | 0.003 |
| <i>Douleur la plus faible (Q4)</i> | 3.27 +/- 2.04 | 3.16 +/- 2.16 | 3.4% | NS |
| <i>Douleur moyenne (Q5)</i> | 5.66 +/- 1.82 | 4.72 +/- 2.15 | 16.4% | 0.009 |
| <i>Douleur en ce moment (Q6)</i> | 4.66 +/- 2.13 | 4.27 +/- 2.37 | 8.4% | NS |
| BPI inte rférence | 32.6 +/- 12.3 | 21.9 +/- 13.2 | 67.2% | 0.0003 |
| Pourcentage d'amélioration | - | 31.66 +/- 26.03 | 31.66% | - |
| DN-4 | 6.77 +/- 1.13 | 5.33 +/- 1.94 | 21.3% | 0.003 |

Figure 49: Résumé des résultats à 48h de la rTMS

A H48, il y a donc une diminution de la douleur statistiquement significative de 12% sur le BPI sévérité (p=0,02), de 17,4% sur la question 3 du BPI (p=0,003), de 16,6% de la question 5 du BPI (p=0,009) et de 21,3% sur le DN4 (p=0,003).

L'impact des douleurs dans les actes de la vie quotidienne mesuré par le BPI interférence diminue de 67,2% en moyenne (p=0,0003).

II-2 Résultats à 1 mois de la prise en charge

Ces scores concernent donc les 8 patients qui ont été réévalués à 1 mois de la prise en charge par rTMS et thérapie miroir.

| | |
|---|-----------------------------|
| Nombre total de patients | 8 |
| Sex ratio (H/F) | 5/3 |
| Age moyen (médiane) | 57,6 ans +/- 9,3 (58) |
| Durée moyenne de la pathologie (médiane) | 11,1 ans +/- 19 (5) |
| Durée moyenne des douleurs (médiane) <i>ratio ≤ 2 ans / > 2 ans</i> | 4,1 ans +/- 2,85 (4) 3/5 |
| Pathologies | |
| <i>Lésions médullaires</i> | 3 |
| <i>AVC ischémiques</i> | 3 |
| <i>Spina Bifida</i> | 1 |
| <i>Guillain Barré</i> | 1 |
| Localisation (MS/MI) | 4/4 |

Figure 50: Caractéristique des 8 patients revus à M1

II-2-1 Evolution du score BPI sévérité et de ses 4 composantes

II-2-1-1-Evolution du score BPI sévérité

Concernant le BPI sévérité, le score initial moyen était de 19,125 +/- 7,4 avec une médiane à 21. A 48h, le score était de 18,5 +/- 8,5, avec une médiane à 20, à 1 mois le score moyen était de 18,5 +/- 8,6, avec une médiane à 19.

L'évolution n'est pas statistiquement significative (figure 51).

La répartition des patients à M1 était la suivante :

- 3 patients ont présenté une diminution de ce score comprise entre 3 et 4
- 1 patient a présenté une diminution de ce score de 1 point
- 2 patients n'ont pas présenté de modifications sur ce score
- 2 patients ont présenté une aggravation de ce score (de 3 et 4 points)

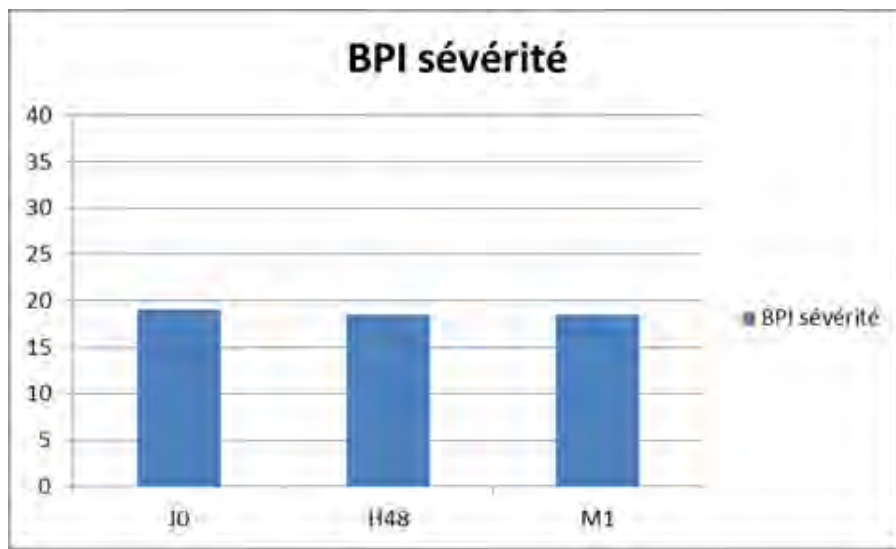


Figure 51 : Evolution du BPI sévérité à H48 et à M1

II-2-1-2-Evolution des items du BPI sévérité

Concernant l'évolution des questions 3, 4, 5 et 6 du BPI à 48h de la rTMS puis à 1 mois de la prise en charge, on peut noter l'évolution de la question 5 du BPI qui est en moyenne à 6,625 +/- 2,26, avec une médiane à 6,5 initialement, puis à 5,125 +/- 2 avec une médiane à 5,5 à H48 et enfin à 4,75 +/- 2 avec une médiane à 5 à M1. **La diminution cet item du BPI est de 28% mais ce résultat n'est pas statistiquement significatifs (p=0,08).**

Il y a peu d'évolution et aucun résultat statistiquement significatif sur les autres questions du BPI sévérité (figure 52).

Sur la douleur en général (question 5 du BPI), à 1 mois, 3 patients ont présenté une amélioration de 2 points sur ce score. Sur ces 3 patients, 2 étaient des patients « répondeurs ».

Pour les 5 autres patients, sur ce score 1 patient a présenté une amélioration de 1 point, 4 patients n'ont pas présenté d'amélioration de ce score.

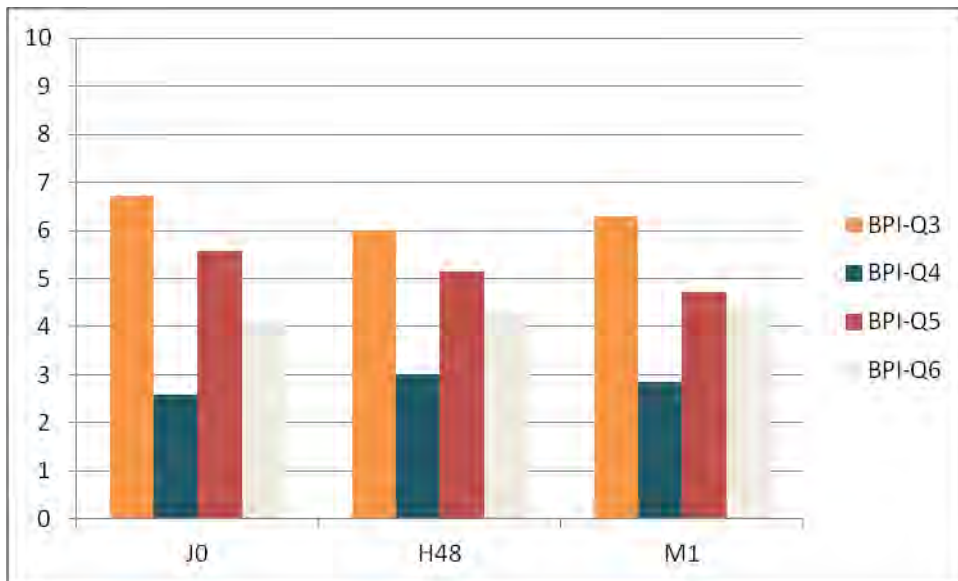


Figure 52: évolution à H48 et M1 des 4 items du BPI sévérité

II-2-2-Evolution du BPI interférence

L'évolution de ce score à M1 de la prise en charge par rTMS et imagerie motrice n'est pas statistiquement significative ($p=0,1$). La moyenne de la question 9 du BPI était initialement à $33,626 \pm 15,26$.

A 48h, le score était de $22,375 \pm 15$.

A 1 mois, le score était de $27,25 \pm 20$.

Sur les 8 patients, 2 ont présenté une diminution importante de ce score de respectivement 18 et 23 points et ils faisaient partie des 3 patients répondeurs (le 3^{ème} patient répondeur a présenté une diminution de 3 points de ce score). Les modifications chez les autres patients étaient plus modestes, nous avons constaté sur un patient une aggravation de ce score de 9 points, parmi les patients non répondeurs.

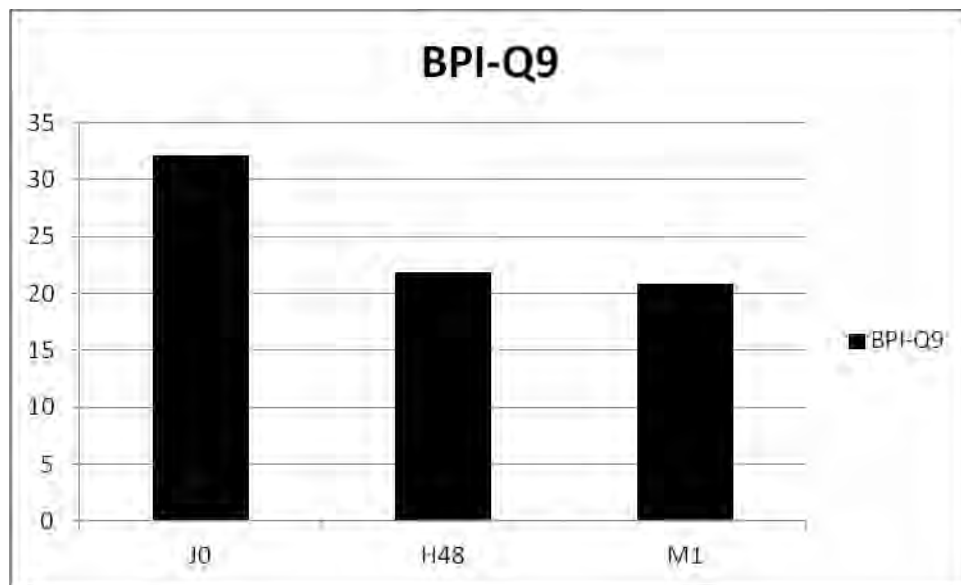


Figure 53: Evolution de la question 9 du BPI à H48 et M1

II-2-3-Amélioration ressentie à 1 mois de la prise en charge

Sur les 8 patients réévalués à 1 mois, on notait une amélioration à 48h de la rTMS équivalente aux résultats obtenus sur les 18 patients, avec une amélioration moyenne de 35% +/- 26 avec une médiane à 30%.

A 1 mois, cette amélioration est en moyenne de 32,5% +/- 24 avec une médiane à 45%. Cette amélioration est $\geq 50\%$ chez 4 des 8 patients alors que seulement 2 de ces 4 patients ont une amélioration des douleurs objectivée sur le BPI sévérité. Le 3^{ème} patient considéré comme répondeur présente un score faible de 10%.

2 patients ont un score de 0% qui, par ailleurs, ont présenté une aggravation du BPI sévérité de 3 et 4 points chez ces 2 patients.

II-2-4-Evolution du DN4

Contrairement aux résultats observés sur les 18 patients, il n'y a pas de modifications statistiquement significatives du DN4 à 48h de la rTMS (moyenne à 6,625 +/- 1,4, avec une médiane à 6,5 à J0, moyenne à 6 +/- 2, avec une médiane à 6 à H48) chez les 8 patients revus à 1 mois. Sur 3 des 8 patients a été observée une diminution de 2 à 3 points du DN4, alors que le score ne se modifiait pas pour les 5 autres.

A 1 mois, le score moyen du DN4 était de 6,875 +/- 1,24 avec une médiane à 7. Ces résultats ne sont pas statistiquement significatifs. Seul un patient a présentait une augmentation de 2 points du DN4, ce patient fait partie des patients répondeurs. Pour les autres l'évolution de ce score était comprise entre -1 et +1 sur ce score.

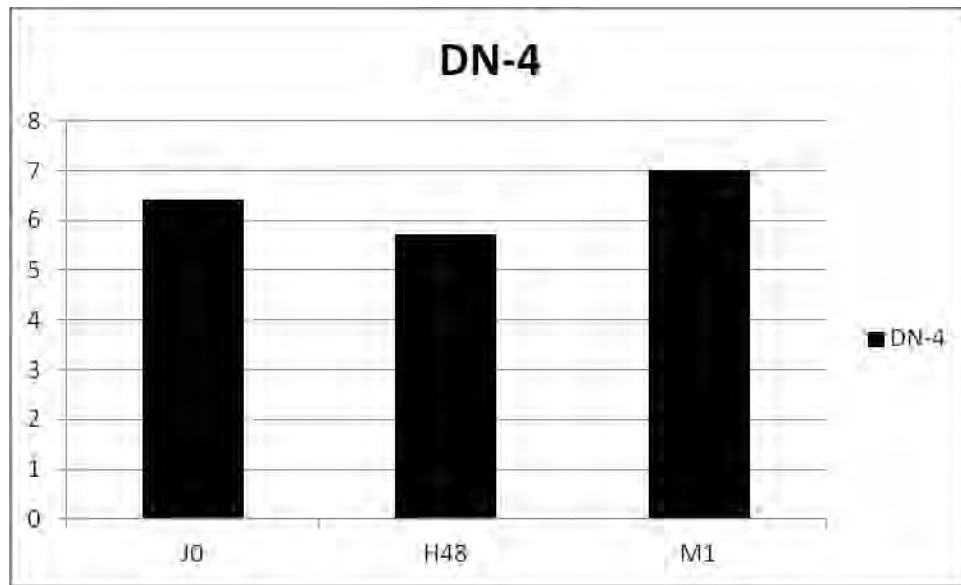


Figure 54: Evolution du DN4 à H48 et à M1

II-2-5- Evolution des différents scores de la SF36

La SF36 est composée de 8 dimensions: la douleur physique, la vitalité, la santé mentale, la perception de l'état de santé, le fonctionnement social, le fonctionnement physique, le retentissement émotionnel et les limitations physique. Ces 8 dimensions sont cotées sur 100.

Sur ces 8 dimensions a été appliqué un calcul permettant d'isoler 2 scores que sont le **score résumé physique** et le **score résumé mental**.

Un seul résultat statistiquement significatif a été retrouvé. Il concerne la dimension de perception de l'état de santé (Général health en anglais) avec un score moyen initial qui était à 54,375 +/- 19,7 qui diminue à 44, 375 +/- 20,4 (**p = 0,027**) à 1 mois de la prise en charge. Les 7 autres dimensions ainsi que sur les scores résumés physique et mental ne montrent pas de modifications statistiquement significatives (figure 55 et 56).

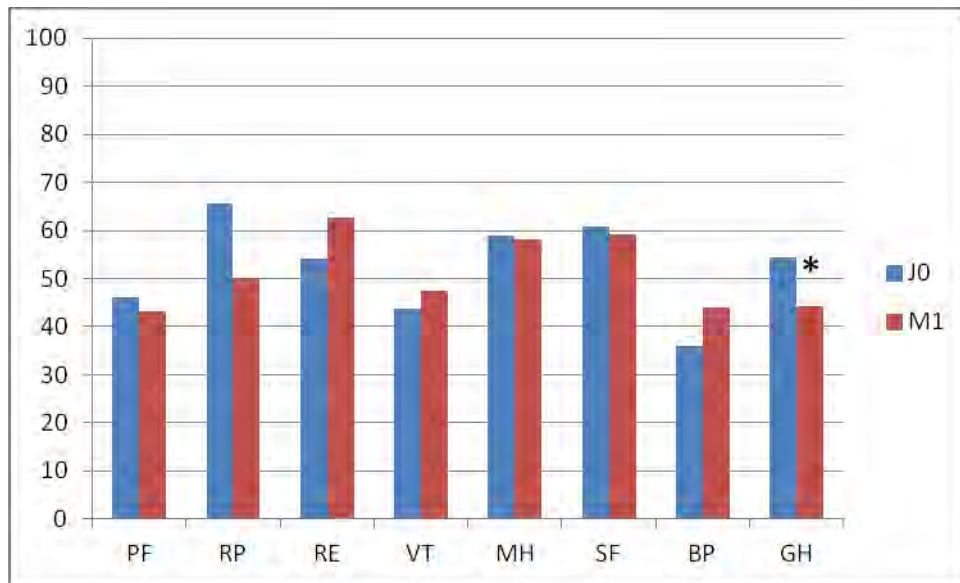


Figure 55: Evolution des 8 dimensions de la SF36 à M1 avec :

PF : fonctionnement physique ; RP : limitations physiques ; RE : retentissement émotionnel ; VT : Vitalité ; MH : santé mentale ; SF : fonctionnement social ; BP : douleur physique ; GH* : perception de l'état de santé (* = $p < 0,05$)

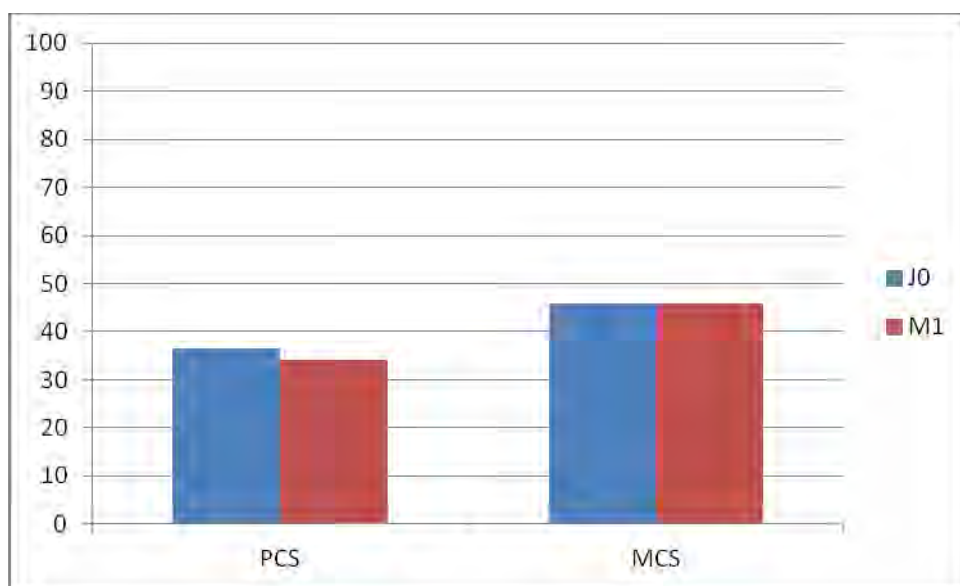


Figure 56 : Evolution des scores résumés physiques (PCS) et mental (MCS) à M1

II-2-6- Evolution du score HAD

Le score HAD est composé de 14 questions dont 7 questions se rapportent à des symptômes d'anxiété alors que les 7 autres se rapportent à des symptômes de dépression. Un score > 7 permet de dépister un possible syndrome anxieux et/ou dépressif avec une spécificité et une sensibilité $> 80\%$.

Aucune différence statistiquement significative n'est retrouvée à 1 mois sur les 2 scores.

Le score « anxiété » moyen était de $8,75 \pm 5,6$ avec une médiane à 10 à J0 chez les 8 patients revus à 1 mois. C'est un score plus sévère que celui obtenu chez les 18 patients (score moyen $7,5 \pm 4,1$ avec une médiane à 7).

A 1 mois, ce score était de $8,25 \pm 4,32$ avec une médiane à 8.

Le score « dépression » moyen était de $7,37 \pm 4$ avec une médiane à 8 chez les 18 patients revus à 1 mois. Pour ce score aussi le niveau de dépression était plus important que sur les 18 patients inclus (score moyen de $6,77 \pm 3,7$, avec une médiane à 7,5).

A 1 mois, ce score était de $8,125 \pm 4,3$, avec une médiane à 7. 5 patients sur 8 ont un score > 7 initialement, plus que 4 à 1 mois. Le patient ayant amélioré ce score n'est pas un des patients répondeurs, on a même constaté une aggravation du BPI sévérité et de BPI interférence chez ce patient.

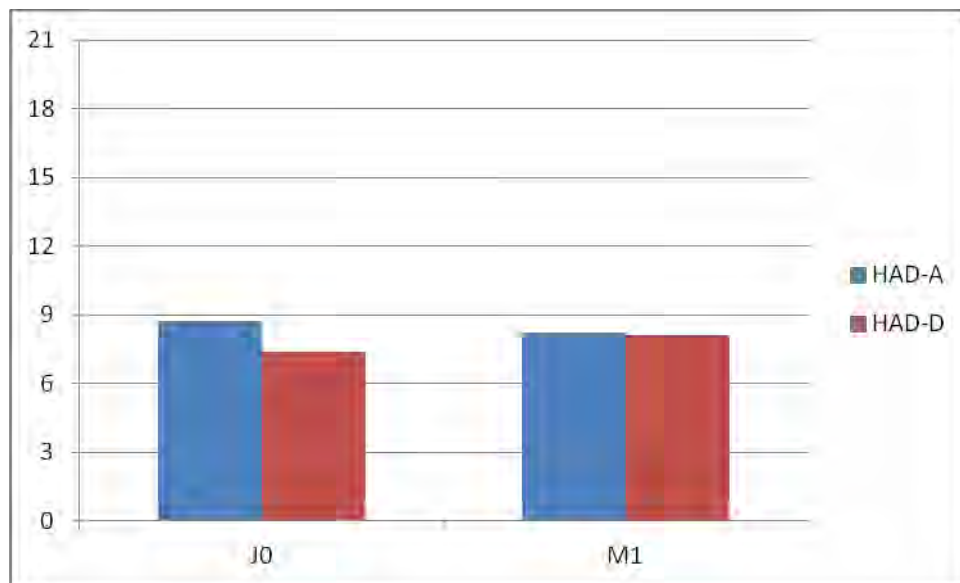


Figure 57: Evolution des scores anxiété et dépression sur la HADS à M1

II-3 -Résultats à 3 mois de la prise en charge

Aucune modification statistiquement significative n'a été mise en évidence sur chaque échelle utilisée dans notre travail chez les 6 patients que l'on a revus à 3 mois.

Par contre, il est intéressant de voir que 2 patients répondeurs étaient dans ces 6 patients. Un des patients garde un effet de la prise en charge avec un BPI sévérité diminuée de 6 points et une amélioration ressentie de 70%. Ce patient continue un travail d'imagerie motrice 3 fois par semaine.

Le deuxième patient répondeur retrouve des scores de sévérité et d'interférence de la douleur équivalents à ses scores initiaux avec une diminution respective d'1 point et de 3 points. L'amélioration ressentie chez cette patiente à 3 mois est de 30%. Elle continue de façon régulière les exercices d'imagerie motrice.

II-3-1-Evolution du score BPI sévérité et de ses 4 composantes

Concernant le BPI sévérité, seul 1 patient (patient répondeur) a été amélioré à 3 mois de la prise en charge avec une diminution de 6 points. 4 des patients (tous non-répondeurs) ont ce score qui s'est aggravé de 3 à 8 points.

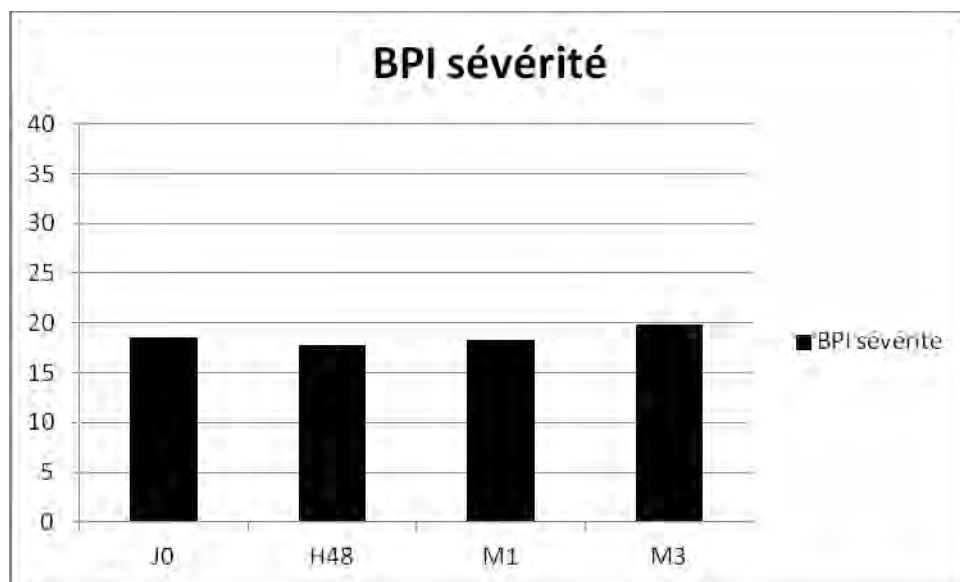


Figure 58 : Evolution du BPI sévérité à M3

Concernant les 4 questions composant le BPI sévérité, le patient répondeur a présenté une diminution d'1 à 2 points sur chaque question, et en particulier 2 points sur la douleur ressentie la plus intense (question 3 du BPI).

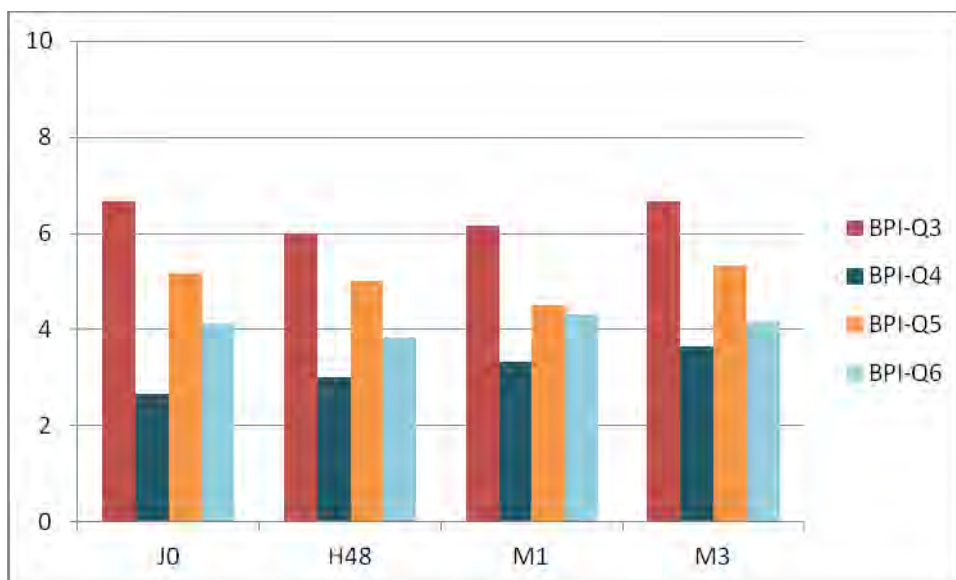


Figure 59 : Evolution des items 3, 4, 5 et 6 du BPI sévérité à M3

II-3-2- Evolution du score BPI interférence

Le patient répondeur a une amélioration de ce score de 4 points à M3. Un des patients présentent une amélioration de 8 points de ce score mais l'amélioration ressentie par la prise en charge est de 0% et le BPI sévérité s'est aggravé de 3 points.

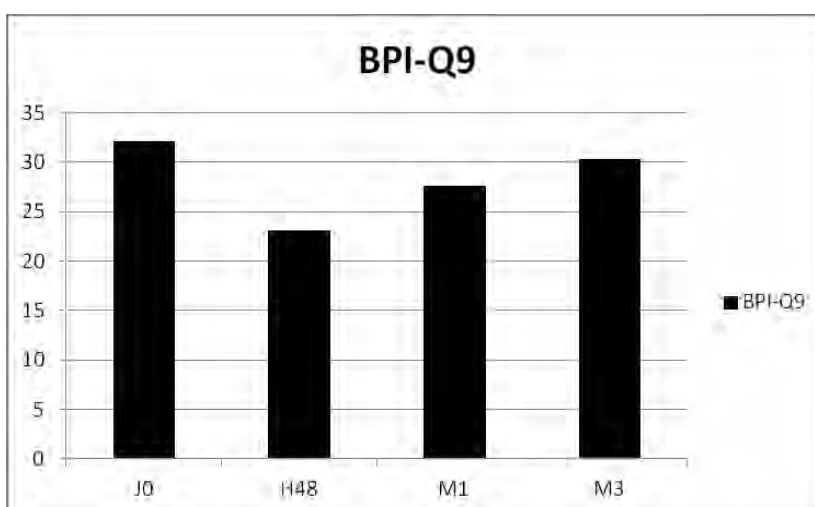


Figure 60 : Evolution de la question 9 du BPI à M3

II-3-3-Amélioration ressentie par le patient

A M3, 3 patients sur 6 se sont dits améliorés par la prise en charge. Les 2 patients répondeurs ont eu une amélioration de 30 et 70%. Le 3^{ème} patient évaluée cette amélioration à 50%, mais cela n'était pas corrélée à une diminution des scores sur les autres échelles utilisées.

II-3-4- Evolution du DN4 à M3

Il y a eu de choses à relever sur l'évolution de ce score à 3 mois. Les 6 patients ont eu un DN4 stable avec des variations comprises seulement entre -1 et +1.

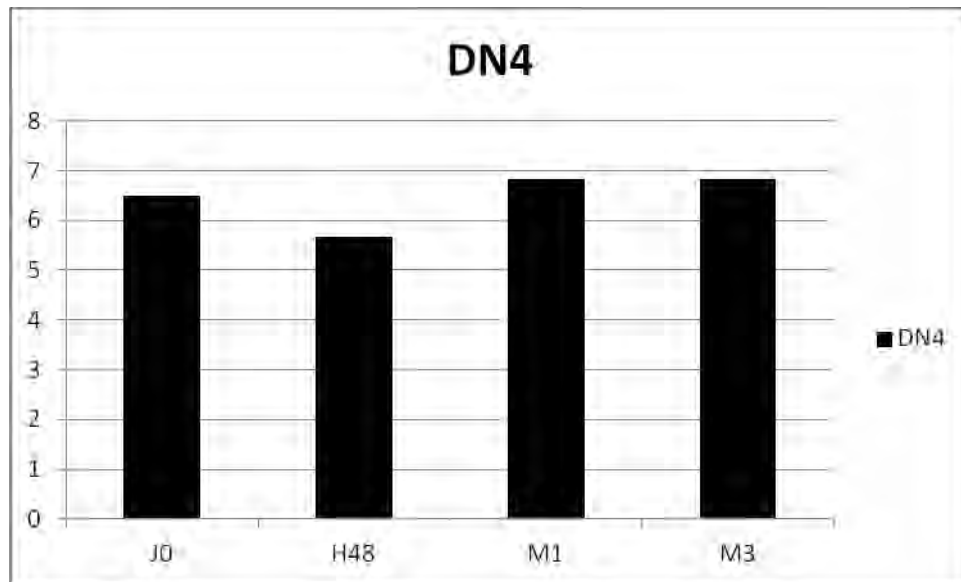


Figure 61 : Evolution du DN4 à M3

II-3-5- Evolution de la SF36

Aucune évolution d'une des 8 dimensions de la SF36 n'a été montrée à M3 de la prise en charge.

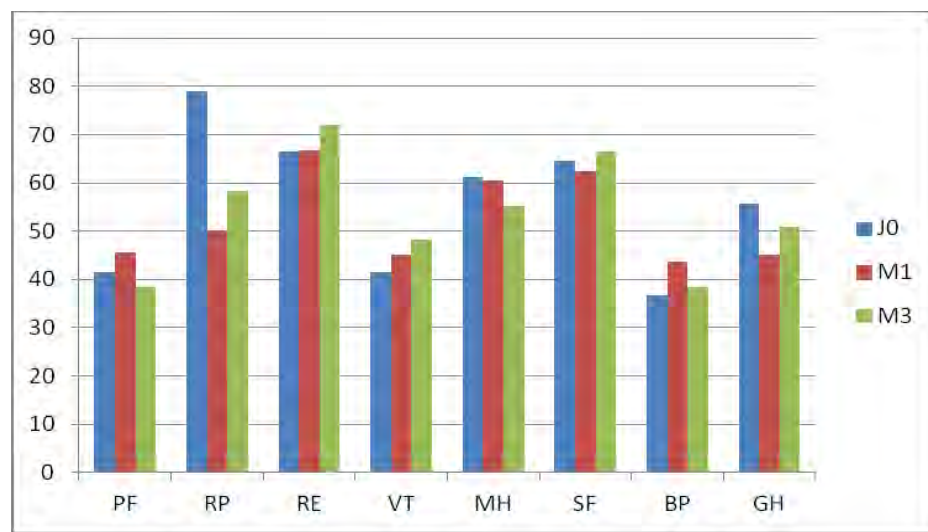


Figure 62: Evolution des 8 domaines de la SF36 à M3

II-3-6-Evolution du score HADS à M3

Sur l'HADS, il n'y a pas de différences statistiquement significatives retrouvées sur les scores d'anxiété et de dépression entre les valeurs au début de la prise en charge et les valeurs à M3 de la prise en charge.

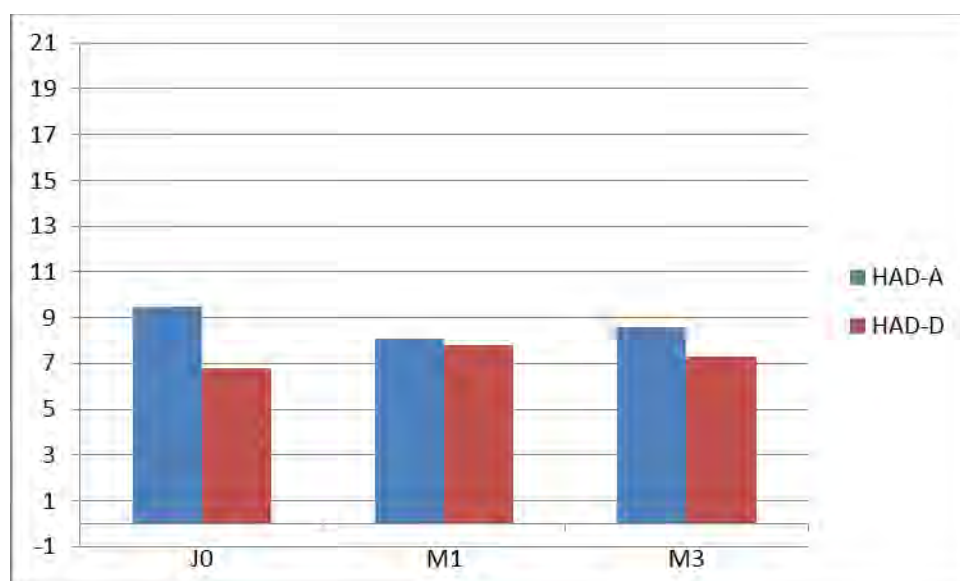


Figure 63 : Evolution des scores « anxiété » et « dépression » sur la HADS à M3

III-Recherche de facteurs associés prédictifs chez les patients répondeurs

III-1-Définition des patients répondeurs

Comme cela a été dit dans la précédente partie, nous avons défini pour l'analyse de nos résultats des patients « répondeurs » et des patients « non-répondeurs ».

La définition que nous avons prise pour caractériser les patients répondeurs était une **diminution du BPI sévérité ≥ 2 points à 48 heures de la rTMS puis à 1 mois**. Les patients présentant une diminution d'un point, aucune modification ou une hausse de ce score était classé dans le groupe « non-répondeur ». Nous avons choisi ce seuil de façon arbitraire. En effet dans la littérature, l'échelle la plus souvent utilisée est une simple EVA décrivant la douleur générale du patient et les patients répondeurs sont ceux qui présentent une diminution de cette EVA quelque soit le niveau de baisse de ce score.

III-2-Résultats à H48

III-2-1-Relation entre réponse et pathologie

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la réponse à la rTMS et le type de pathologie.

Sur les 8 patients répondeurs à 48h, on peut remarquer que 5 des 8 patients blessés médullaires et 2 des 6 patients « AVC » font partie des répondeurs. Le 8ème patient répondeur à 48h de la stimulation est le patient présentant des douleurs d'un membre supérieur dans les suites d'une lésion du plexus brachial.

III-2-2-Relation entre réponse et localisation de la douleur

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la réponse à la rTMS et la localisation de la douleur. Sur les 8 patients répondeurs, 4 présentent des douleurs d'un membre supérieur et 4 des douleurs d'un membre inférieur. Toutefois, on s'aperçoit que seulement 4 patients sur 11, soit 36,3%, des patients présentant une douleur du membre supérieur a répondu à la rTMS, contre 4 sur 7 soit 57,1% des patients présentant une douleur du membre inférieur.

III-2-3-Relation entre réponse et durée des douleurs

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la réponse à la rTMS et la durée des douleurs. 4 des patients répondeurs présentaient des douleurs depuis moins de 2 ans, les 4 autres présentaient des douleurs depuis plus de 2 ans.

Donc 4 des 6 patients présentant des douleurs depuis moins de 2 ans, soit 66,6% de ces patients ont été répondeurs, contre 4 des 12 patients présentant des douleurs depuis plus de 2 ans, soit 33,3% de ces patients.

III-3-Résultats à M1

Sur les 8 patients réévalués à 1 mois, 2 patients étaient des patients répondeurs à 48h de la rTMS. Ces 2 patients sont restés répondeurs à 1 mois (c'est-à-dire que le BPI sévérité était diminué d'au moins 2 points à 1 mois de la prise en charge).

En effet à 1 mois de la prise en charge, nous avons observé chez les 2 patients répondeurs une diminution du BPI sévérité de 4 points et de 3 points. Un troisième patient a été répondeur à 1 mois (diminution du BPI sévérité de 4 points) alors qu'il ne l'était pas à 48h.

| | Non répondeurs à 48h | Répondeurs A 48h | Localisation MS/MI | Durée des douleurs | pathologies |
|------------------|-------------------------|---------------------|-----------------------|-----------------------|----------------|
| Patient 1 | - | + | MS | 2 ans | AVC |
| Patient 2 | - | + | MI | 1 an | BM |
| Patient 3 | + | - | MI | 5 ans | BM |
| Patient 4 | + | - | MI | 10 ans | Spina bi fi da |
| Patient 5 | + | - | MI | 5 ans | BM |
| Patient 6 | + | - | MS | 5 ans | AVC |
| Patient 7 | + | - | MS | 2 ans | AVC |
| Patient 8 | + | - | MS | 3 ans | Guillain Barré |

Figure 64 : caractéristiques des 8 patients réévalués à 1 mois de la prise en charge, en rouge les 3 patients répondeurs à 1 mois. Les patients de 1 à 7 correspondent aux 7 premiers patients du tableau de la figure 44 : « caractéristique des patients inclus », le patient 8 correspond au patient numéro 14 de ce même tableau.

III-3-1-Relation entre réponse et pathologie

A 1 mois de la prise en charge, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation statistiquement significative entre la réponse à la prise en charge et la pathologie. 2 patients répondeurs ont présenté un AVC, le troisième patient est un blessé médullaire. Dans les 5 patients non répondeurs à 1 mois, on note 3 blessés médullaires, un AVC et un Guillain Barré.

III-3-2-Relation entre réponse et localisation des douleurs

Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre la réponse à 1 mois et la localisation de la douleur. Sur les 8 patients, 4 ont une douleur du membre supérieur, 4 une douleur du membre inférieur, 2 des patients répondeurs ont une douleur du membre supérieur, 1 une douleur du membre inférieur.

III-3-3-Relation entre réponse et durée des douleurs

C'est la seule corrélation statistiquement significative que l'on a pu mettre en évidence². En effet, **à 1 mois, il existe une corrélation statistiquement significative (Chi2, p=0,029) entre la réponse à la prise en charge et une durée de douleur ≤ 2 ans.**

Les 5 patients non-répondeurs présentaient des douleurs depuis 3 à 10 ans, alors que les 3 répondeurs présentaient une douleur depuis 2 ans pour 2 d'entre eux et depuis 1 an pour le dernier.

III-3-4-Relation entre réponse à 48h et réponse à 1 mois

Il est intéressant de voir que les 2 patients répondeurs à la rTMS à 48h ont également été répondeurs à 1 mois de la prise en charge par rTMS et imagerie motrice. Le 3^{ème} patient répondeur à 1 mois est un patient présentant un AVC, avec des douleurs depuis 2 ans au niveau d'un membre supérieur. Toutefois aucune corrélation statistiquement significative n'a pu être mise en évidence à ce niveau.

III-3-5-Observance

L'observance à l'imagerie motrice et à la thérapie miroir a été médiocre :

- une seule patiente a eu une observance complète, c'est-à-dire qu'elle réalisait 2 fois par jour les exercices d'imagerie mentale et de thérapie miroir.
- 3 patients ont eu une observance intermédiaire, ils réalisaient les exercices une fois par jour

- 2 patients ont eu une observance médiocre, ils réalisaient 3 fois par semaine les exercices
- 2 patients n'ont pas poursuivi les exercices au domicile.

IV-Corrélations obtenues entre les différents scores

Nous avons recherché à mettre en évidence des corrélations entre les variations différents scores et en particulier entre les différences obtenues à chaque item du BPI et l'amélioration du patient avec l'observance d'une part et avec les score psychologiques d'anxiété, de dépression et de coping d'autre part.

IV-1-Corrélations obtenues entre les items du BPI et l'observance

La variation des questions 3, 4, 5 et 6 du BPI, du BPI sévérité et du BPI interférence ainsi que l'amélioration ressentie par le patient n'est pas corrélée de façon statistiquement significative avec l'observance des patients à l'imagerie motrice.

IV-2 Corrélations obtenues entre les items du BPI et les scores psychologiques

IV-2-1 Corrélations obtenues avec le HADS

Que ce soit à 48h de la rTMS comme à 1 mois de la prise en charge il n'y a pas de corrélations démontrées entre les variations des différents items du BPI, le DN4 et les score d'anxiété et de dépression sur la HADS.

IV-2-2 Corrélations avec les scores de coping

IV-2-2-1-Corrélations entre l'évolution du BPI sévérité et les scores de coping

A H48 : Pour le BPI sévérité, aucune corrélation statistiquement significative n'existe entre l'amélioration du score à 48h et les scores de coping initiaux.

A M1 : A 1 mois de la prise en charge, des résultats intéressants ont été retrouvés selon que l'on compare les variations du BPI sévérité au résultat des échelles de coping à J0 ou M1.

Ainsi, **une corrélation négative statistiquement significative est retrouvée avec les chiffres à J0 sur les items « prière » ($r = - 0,74$, $p = 0,03$) et « dramatisation » ($r = - 0,73$, $p = 0,04$) et avec les chiffres à M1 de ces 2 mêmes items ($r = - 0,86$, $p = 0,007$ pour l'item « prière », $r = - 0,77$, $p = 0,02$ pour l'item « dramatisation).**

IV-2-2-2-Corrélations entre l'évolution de la question 3 du BPI et les scores de coping

A H48 : Pour la question 3 du BPI, c'est-à-dire la douleur la plus intense ressentie dans les 24 dernières heures, à 48h, il n'y a pas de corrélation statistiquement significative retrouvée entre les variations de ce score et les scores de coping.

A M1 : A 1 mois, **une corrélation positive statistiquement significative existe entre la diminution de ce score et le niveau de l'item « ignorance » ($r = 0,74$, $p = 0,03$) du CSQ à M1 et une corrélation négative a été retrouvée entre la diminution de ce score et l'item soutien social du WCC ($r = - 0,759$, $p = 0,048$) à J0.**

IV-2-2-3-Corrélations entre l'évolution de la question 4 du BPI et les scores de coping

A H48 : Aucune corrélation statistiquement significative n'a été mise en évidence entre l'évolution de ce score qui évalue la douleur la plus faible ressentie pour le patient au cours des 24 dernières heures, et les scores de coping.

A M1 : il existe plusieurs corrélations négatives entre la diminution de ce score et le niveau des items « dramatisation » ($r = -0,808$, $p = 0,015$) et « prière » ($r = -0,753$, $p = 0,031$) du CSQ et l'item « culpabilité » de l'ICPD ($r = -0,71$, $p = 0,046$) à J0

Il existe une corrélation positive avec l'item « ignorance » du CSQ ($r = 0,72$, $p = 0,044$) à J0.

IV-2-2-4-Corrélations entre l'évolution de la question 5 du BPI et les scores de coping

A H48 : une corrélation positive statistiquement significative est mise en évidence entre la diminution de ce score, qui évalue la douleur en général du patient, et l'item « distraction » du CSQ ($r = 0,68$, $p = 0,02$) et une corrélation négative est corrélée avec l'item « culpabilité » de l'ICPD ($r = -0,569$, $p = 0,014$).

A M1 : aucune corrélation statistiquement significative n'a été retrouvée.

IV-2-2-5-Corrélations entre l'évolution de la question 6 du BPI et les scores de coping

A H48 : Pour la question 6 du BPI, qui représente la douleur au moment de la passation de l'échelle, à 48h, il n'y a pas de corrélations statistiquement significatives retrouvées avec les différentes stratégies de coping.

A M1 : A 1 mois, on retrouve une corrélation négative statistiquement significative entre l'évolution de ce score et l'item « culpabilité » de l'ICPD ($r = -0,73$, $p = 0,038$).

IV-2-2-6-Corrélations entre l'évolution de la question 9 du BPI et les scores de coping

A H48 : Pour la question 9 du BPI, qui est la somme de 7 items représentant l'impact des douleurs dans différentes activités du patient, il n'y a pas de corrélations statistiquement significatives à 48h de la rTMS avec les différentes stratégies de coping évaluées.

A M1 : on retrouve une corrélation positive statistiquement significative entre l'amélioration de ce score et le niveau des items « réinterprétation » ($r= 0,76, p=0,03$) et « ignorance » ($r= 0,80, p= 0,018$) du CSQ à J0. Une corrélation négative statistiquement significative est retrouvée entre l'amélioration de ce score et l'item « culpabilité » de l'ICPD à J0 ($r= - 0,76, p= 0,026$).

IV-2-2-7-Corrélations entre l'amélioration ressentie et les scores de coping

Pour l'amélioration ressentie à 48h et à 1 mois, plusieurs corrélations statistiquement significatives ont pu être mises en évidence.

A H48 : une corrélation positive a été retrouvée avec les items « distraction » ($r=0,65, p=0,022$) et « réinterprétation » du CSQ ($r=0,74, p=0,0018$).

A M1 : une corrélation positive est retrouvée avec l'item « prière » du CSQ à J0 ($r=0,72, p= 0,042$) et à M1 ($r=0,72, p=0,044$). Deux corrélations négatives sont retrouvées avec des scores psychologiques réalisés à M1 : avec l'item « ignorance » du CSQ ($r= - 0,85, p= 0,007$) et avec l'item « culpabilité » de l'ICPD ($r= - 0,74, p=0,037$).

IV-2-2-8-Corrélations entre l'évolution du DN4 et les scores de coping

A H48 : une corrélation négative statistiquement significative a été montrée entre l'amélioration du DN4 et le niveau de l'item « pérennité » de l'ICPD.

A M1 : l'amélioration du DN4 est corrélée positivement avec le niveau de l'item « soutien social » du WCC ($r= 0,88, p= 0,009$) à J0.

| | prière | dramatisation | réinterprétation | ignorance | distraktion | Culpabilité |
|---------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|-------------------------|
| Variations BPI-Q3 | - | - | - | r = 0,74 p = 0,03 | - | - |
| Amélioration BPI-Q4 | r = 0,75 p = 0,031 | r = -0,808 p = 0,015 | - | r = -0,72 p = 0,44 | - | r = -0,71 p = 0,046 |
| Amélioration BPI-Q5 | - | - | - | - | r = 0,68 p = 0,02 | r = -0,569 p = 0,014 |
| Amélioration BPI sévérité | r = 0,74 p = 0,03 | r = -0,73 p = 0,04 | - | - | - | - |
| Amélioration BPI-Q9 | - | - | r = 0,76 p = 0,03 | r = 0,80 p = 0,02 | - | r = -0,76 p = 0,026 |
| Amélioration ressentie | r = 0,72 p = 0,042 | - | r = 0,74 p = 0,0018 | r = -0,85 p = 0,007 | r = 0,65 p = 0,022 | r = -0,74 p = 0,037 |
| Variations DN4 | - | - | - | - | - | - |

Figure 65 : Résumé des principales corrélations retrouvées avec les scores de coping

V-Evènements indésirables

Peu d'évènements indésirables sont survenus au cours de la prise en charge. Le principal effet indésirable a été une céphalée. Elle a eue lieu au cours de la semaine de prise en charge par rTMS et a concerné un seul patient. Cette céphalée est apparue cours de la première et de la deuxième session de rTMS. Au cours de la première session de stimulation, les céphalées sont apparues après environ 10 minutes de stimulation, croissantes au cours de la stimulation. La stimulation a alors été stoppée. Ces céphalées ont cédé après une prise de 1g de Paracétamol. Le lendemain, au cours de la deuxième session de stimulation, des céphalées violentes au bout de quelques minutes de stimulation sont apparues. La stimulation a été arrêtée. Le patient s'est plaint de céphalées résiduelles et d'une fatigue au cours des jours suivants. La prise en charge a donc été stoppée. Un scanner cérébral a été réalisé sans anomalies expliquant les céphalées du patient. Ce patient n'a pas réalisé l'apprentissage de l'imagerie motrice et n'a pas été réévalué à 1 mois. Dans notre analyse statistique, seuls ces résultats à 48h de la session isolée de rTMS ont donc été pris en comptes. Par ailleurs, aucun autre effet indésirable, et en particulier aucune crise comitiale, n'a été observé.

DISCUSSION

Dans l'état actuel des inclusions, 18 patients ont bénéficié d'une session de rTMS et ont été réévalués à 48h, 8 patients ont bénéficié de la prise en charge en hospitalisation avec une session quotidienne de rTMS et un apprentissage quotidien de l'imagerie motrice puis ont été réévalués à 1 mois, et 6 patients ont été revus à 3 mois. Ce sont des effectifs pour le moment faibles, ce qui constitue la principale limite de ce travail. Toutefois, certains résultats semblent intéressants et devront être confirmés dans le futur.

I-Résultats à 48h de la rTMS

I-1 Définition des patients répondeurs et non répondeurs

Nous avons choisi notre seuil définissant nos patients répondeurs de façon arbitraire. En effet dans la littérature, les patients répondeurs à une session de rTMS sont le plus souvent définis comme des patients présentant une diminution de leur EVA douleur quel que soit le niveau de baisse de ce score. Puisque nous avons décidé de choisir le BPI comme échelle d'évaluation de la douleur et que ce score nous permettait d'avoir un score global de sévérité de la douleur, il nous a semblé plus pertinent d'utiliser ce score pour définir nos patients répondeurs.

Si le score d'EVA douleur avait été choisi pour ce travail, ce qui correspondrait à la question 5 du BPI, le nombre de patient répondeur aurait été de 10 au lieu de 8, soit 55,5% de notre effectif initial. Cette proportion se rapproche de ce qu'on trouve dans l'étude de Suk Hoon Ohn et al que l'on a présenté précédemment³².

Dans la revue de littérature de Lefaucheur et al de 2014, 39 à 79% de patients sont définis comme répondeurs selon les études (figure 66). Globalement, la proportion des patients répondeurs de notre étude, selon la définition que l'on a choisi ou celle classiquement utilisée dans les études, est semblable aux proportions retrouvées dans les études évaluant l'efficacité d'une session de rTMS à haute fréquence dans les douleurs centrales.

| <i>HF rTMS of M1 contralateral to pain side</i> | | | | | | | | |
|---|------------------------------|---------|--|---|-------------------------|---|--|-----|
| Lefaucheur et al. (2001a) | 18 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 80% RMT | 1000 pulses, 1 session | Significant pain relief (39% responders) | | III |
| Lefaucheur et al. (2001b) | 14 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 80% RMT | 1000 pulses, 1 session | Significant pain relief (57% responders) | | III |
| Lefaucheur et al. (2004b) | 60 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 80% RMT | 1000 pulses, 1 session | Significant pain relief (37% responders and 23% improvement) | | II |
| Khedr et al. (2005b) | 48 (active: 28; control: 20) | M1, F8c | Tilted coil | 20 Hz, 80% RMT | 2000 pulses, 5 sessions | Significant pain relief (79% responders) | | I |
| André-Obadia et al. (2006) | 12 | M1, F8c | Tilted coil | 20 Hz, 90% RMT | 1600 pulses, 1 session | Non-significant pain relief (36% responders and 11% improvement) | | III |
| Hirayama et al. (2006) | 20 | M1, F8c | Tilted coil | 5 Hz, 90% RMT | 500 pulses, 1 session | Significant pain relief (50% responders) | | II |
| Iribacher et al. (2006) | 27 (active: 19; control: 18) | M1, F8c | Sham coil (2 Hz) | 5 Hz, 95% RMT | 500 pulses, 5 sessions | Non-significant pain relief (7% responders) | | III |
| Lefaucheur et al. (2006a) | 22 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 90% RMT | 1200 pulses, 1 session | Significant pain relief (55% responders) | | II |
| Saitoh et al. (2007) | 13 | M1, F8c | Tilted coil | 5-10 Hz, 90% RMT | 500 pulses, 1 session | Significant pain relief (50% responders) | | III |
| André-Obadia et al. (2008) | 28 | M1, F8c | Sham coil | 20 Hz, 90% RMT | 1600 pulses, 1 session | Significant pain relief only with posteroanterior orientation of the coil (13% improvement) | | II |
| Lefaucheur et al. (2008b) | 46 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 90% RMT | 1200 pulses, 1 session | Significant pain relief (43% responders) | | II |
| Kang et al. (2009) | 11 (spinal cord injury) | M1, F8c | Tilted coil | 10 Hz, 80% RMT | 1000 pulses, 5 sessions | Non-significant pain relief (14% improvement) | | III |
| Ahmed et al. (2011) | 27 (active: 17; control: 10) | M1, F8c | Tilted coil | 20 Hz, 80% RMT | 2000 pulses, 5 sessions | Significant pain relief (up to 2 months after rTMS) | | II |
| André-Obadia et al. (2011) | 45 | M1, F8c | Sham coil | 20 Hz, 90% RMT | 1600 pulses, 1 session | Significant pain relief (10% improvement) | | II |
| Lefaucheur et al. (2011b) | 59 | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 90% RMT | 2000 pulses, 1 session | Significant pain relief (36% responders and 22% improvement for "active-sham" condition) | | II |
| Hosomi et al. (2013) | 64 | M1, F8c | Active coil placed over inactive coil combined with electrical scalp stimulation | 5 Hz, 90% RMT | 500 pulses, 10 sessions | Significant short-term pain relief (20% responders and 4% improvement for "active-sham" condition), but no significant cumulative improvement | | I |
| Jetté et al. (2013) | 16 (spinal cord injury) | M1, F8c | Sham coil | 10 Hz, 90% RMT (hand area), 110% RMT (leg area) | 2000 pulses, 1 session | Significant pain relief for hand or leg area stimulation for 48 h (about 15% improvement) | | III |
| André-Obadia et al. (2014) | 20 | M1, F8c | Sham coil | 20 Hz, 90% RMT | 1600 pulses, 1 session | Significant pain relief (15% improvement), predictive of subsequent positive outcome of implanted chronic motor cortex stimulation | | III |

Recommendation: definite analgesic effect of HF rTMS of M1 contralateral to pain side in neuropathic pain (Level A)

Figure 66 : revue de littérature de Lefaucheur 2014, stimulation à haute fréquence de M1 contro-latéral au membre douloureux

I-2 Effet de la rTMS à 48h de la stimulation

I-2-1 Effet de la rTMS sur le niveau des douleurs à H48

Le premier résultat probant de ce travail concerne la diminution des douleurs à 48h de la rTMS. En effet, à 48h, des résultats statistiquement significatifs sur le niveau d'intensité de la douleur au cours des 24 dernières heures (Question 3 du BPI), le niveau de la douleur en général (Question 5 du BPI) et le BPI sévérité (addition des questions 3, 4, 5 et 6) ont été mis en évidence. Toutefois le niveau d'amélioration des douleurs est faible (12% pour le BPI sévérité, 17,4% pour la question 3 du BPI, 16,4% pour la question 5 du BPI). Ce sont des niveaux d'amélioration semblables à ce qui est décrit dans la littérature. En effet, dans la littérature, on retrouve des diminutions des douleurs faibles, comprises entre 11 et 23% d'amélioration de l'EVA selon les études dans les suites d'une session isolée de rTMS à haute fréquence en regard du cortex moteur¹⁴³⁻¹⁴⁷.

Cette diminution du niveau de douleur après une session unique de rTMS à haute fréquence en regard du cortex moteur peut aller jusqu'à 12 jours après la stimulation¹⁴⁷. Dans cette étude de Lefaucheur comprenant 14 patients dont 7 AVC (les 7 autres présentaient une névralgie du trijumeau), 4 des 7 patients AVC ont présenté une diminution de plus de 30% de la douleur dans les jours qui ont suivi la rTMS entre le 2^{ème} et le 4^{ème} jour. Si on individualise les patients de notre étude ayant une lésion encéphalique (6 AVC et une lésion du tronc), 3 d'entre eux ont présenté à 48h une diminution de leur niveau de douleur générale de plus de 30%. Sur l'ensemble de nos patients, seul 1 patient sur 3 a présenté une diminution du niveau général des douleurs supérieures à 30%, contre 57% dans l'étude de Lefaucheur.

Chez les 8 patients blessés médullaires inclus dans notre travail, tous présentant des lésions incomplètes, on retrouve une diminution des douleurs de 20% des douleurs en moyenne ($p=0,06$, test de Wilcoxon) chez ces patients. Des niveaux de diminution des douleurs semblables ont été retrouvés dans l'étude **de Jetté et al.** Cette étude menée chez 16 patients blessés médullaires présentant des douleurs neuropathiques centrales, a montré une diminution moyenne de la douleur de 21% dans les lésions incomplètes, 3% dans les lésions complètes à 48h de la stimulation¹⁴⁸.

Nous avons recherché des corrélations entre la réponse à la rTMS et l'étiologie de la douleur à 48h de la douleur qui n'ont pas pu être mises en évidence, ainsi que des corrélations avec la localisation de la douleur qui se sont également révélées négatives.

I-2-2 Effet de la rTMS sur le BPI interférence à H48

Un deuxième résultat probant de cette étude est l'amélioration importante du score BPI interférence à 48h de la rTMS. En effet, c'est sur ce score que les résultats obtenus ont été le plus spectaculaires. A 48h de la stimulation par rTMS, on notait une diminution moyenne de 67,2% de la question 9 du BPI. Dans la littérature, nous n'avons pas retrouvé de résultats similaires. La seule étude ayant étudiée les variations de ce score après des sessions de rTMS dans des douleurs neuropathiques centrales est celle de Kang et al réalisée chez des patients blessés médullaires. Aucune modification statistiquement significative de ce score n'était retrouvée dans cette étude¹⁴⁶.

L'évolution de ce score n'était pas corrélée à l'étiologie de la douleur, la durée de la douleur ou aux stratégies de coping utilisées par le patient.

I-2-3-Effet de la rTMS sur le DN4 à H48

La diminution du DN4 de 21,3% à H48 était statistiquement significative. Toutefois, la pertinence de ce résultat est à pondérer pour plusieurs raisons. Tout d'abord, le DN4 est une échelle diagnostique des douleurs neuropathiques et non une échelle de suivi des douleurs. D'autre part, le DN4 comprend 2 items d'examen physique, or l'évaluation à ce stade du protocole était téléphonique ce qui représente un biais important dans le calcul du DN4 et donc dans la validité des résultats retrouvés sur ce score.

I-2-4-Facteurs de bonnes réponses à H48 de la rTMS

Nous n'avons pas mis en évidence de corrélations statistiquement significatives entre l'amélioration de la douleur et la pathologie, la localisation des douleurs et la durée des douleurs. Concernant la pathologie à l'origine des douleurs, la littérature ne retrouve pas de différence d'efficacité de la rTMS entre les patients présentant un CPSP et ceux présentant des douleurs centrales suites à une lésion médullaire. Dans beaucoup d'études dont celles de Lefaucheur et Andre Obadia, la majorité des patients inclus sont des patients présentant un CPSP ou des douleurs périphériques (névralgies du trijumeau et lésion du plexus brachial). Peu de patients blessés médullaires sont inclus dans leurs études.

Concernant la localisation de la douleur, nous n'avons pas mis en évidence de corrélations statistiquement significatives entre l'amélioration des douleurs et la localisation des douleurs au membre supérieur ou au membre inférieur. Classiquement, les douleurs qui sont le plus « répondeuses » à la rTMS sont les douleurs faciales secondaires à des névralgies du trijumeau¹⁴⁹. Cela s'explique probablement par la somatotopie du cortex cérébral et par mode d'action de la rTMS qui, lorsque la bobine est placée selon un sens postéro-antérieur en regard du cortex moteur, stimulera préférentiellement les zones correspondant à la face par rapport à celles correspondant aux membres et en particulier aux membres inférieurs.

On ne retrouve pas dans la littérature de différences d'efficacité de la rTMS entre les douleurs localisées aux membres supérieurs et celles localisées aux membres inférieurs,

toutefois pour les mêmes raisons anatomiques relatives à la somatotopie du cortex moteur exposées pour les douleurs faciales, les stimulations en regard du cortex correspondant au membre supérieur et donc la prise en charge des douleurs du membre supérieur par rTMS pourraient être plus accessibles que celles concernant le membre inférieur. D'autre part, pour stimuler de façon optimale le membre inférieur, il faut un autre type de bobine de stimulation que celle utilisée dans notre protocole

Concernant l'ancienneté des douleurs, nous n'avons pas mis en évidence de différence statistiquement significative entre l'amélioration de la sévérité des douleurs et l'ancienneté des douleurs à 48h de la rTMS. **Toutefois 4 des 6 patients soit 66,6% des patients douloureux depuis moins de 2 ans ont été répondeurs** à 48h, contre 4 patients sur 12 soit 33,3% des patients douloureux depuis plus de 2 ans. Dans les études présentées dans la figure issue de la revue de littérature de Lefaucheur, nous n'avons pas d'indication sur la durée des douleurs dans certaines des études citées sauf pour celles d'André-Obadia où la moyenne de durée des douleurs est comprise entre 5 et 6 ans avec des niveaux d'amélioration de la douleur faible¹⁴³⁻¹⁴⁵. Dans ce travail, la durée moyenne des douleurs est de 6,8 ans, avec une médiane de 5 ans. Comme dans les études d'André Obadia, on peut considérer que la durée moyenne des douleurs des patients inclus est importante et les niveaux moyens d'amélioration des douleurs sont faibles. Cette corrélation n'a pas été recherchée par André-Obadia et al dans leurs études et n'a pas pu être mise en évidence sur les 18 patients inclus dans ce travail. Il sera intéressant de voir si cette corrélation entre la réponse à la rTMS et la durée des douleurs existe lorsqu'un plus grand nombre de sujets sera inclus.

II-Résultats à 1 mois de la prise en charge par rTMS et imagerie motrice

II-1-Evolution des scores de douleurs

Tout d'abord il est important de signaler qu'il n'y a pas eu de modifications du traitement médicamenteux des patients à ce stade.

Nous n'avons pas été en mesure de trouver des différences statistiquement significatives au niveau de l'évolution du niveau moyen des douleurs sur les différents items du BPI et sur leur impact (question 9 du BPI). **Toutefois un score intéressant, non statistiquement significatif ($p=0,08$), est la diminution de la question 5 du BPI et donc de la douleur générale du patient de 28% à 1 mois de la prise en charge.**

Concernant l'amélioration ressentie par les patients, il est intéressant de voir que 4 des 8 patients ont présenté une amélioration de plus de 50%, alors que seulement 2 de ces patients étaient répondeurs au protocole et que les scores de sévérité de la douleur et d'impact des douleurs n'étaient pas améliorés.

Dans la littérature, il y a peu d'études ayant évalué l'efficacité de sessions répétées de rTMS dans les douleurs neuropathiques d'origine centrales. Beaucoup d'études portent sur l'effet à court terme (de l'ordre de quelques jours) d'une session de rTMS, ou portent sur des patients souffrant de douleurs neuropathiques périphériques ou de fibromyalgie. Dans la partie « rTMS et douleur » de ce travail, nous avons présenté 2 des principales études ayant évalué l'efficacité de sessions répétées de rTMS à haute fréquence au niveau de M1 sur les douleurs neuropathiques d'origine centrale. L'étude de Khedr et al présente des résultats intéressants chez 24 patients présentant un CPSP mais sur un suivi de 15 jours et non de 1 mois comme cela est le cas dans notre protocole¹¹⁵. A 15 jours, le niveau moyen de diminution de l'EVA douleur est de 40%. Celle de Defrin et al. portant sur des patients blessés médullaires, montre une amélioration de 30% de l'EVA douleur à 1 mois de 10 jours de stimulation¹¹⁴. Donc dans ces études où les paramètres de stimulation étaient différents que

ceux utilisés dans notre protocole (fréquence de stimulation à 20Hz sur 5 jours pour l'étude de Khedr, fréquence à 5Hz sur 10 sessions pour l'étude de Defrin), on retrouve des diminutions de la douleur générale des patients légèrement plus importantes de ce qui a été constaté dans notre population de patients.

Aucune étude n'a testé la thérapie miroir ou les techniques d'imagination du mouvement dans les douleurs neuropathiques centrales. Dans le domaine des douleurs, ces techniques ont montré leur efficacité dans les syndromes douloureux régionaux complexes et dans les syndromes du membre fantôme du patient amputé. Il est prévu que des patients avec un syndrome douloureux régional complexe de type 1 soit inclus dans cette prise en charge mais l'analyse de ce travail a été réalisée sur 18 patients présentant exclusivement des douleurs neuropathiques d'origine centrales.

II-2-Influence de l'ancienneté des douleurs

Le résultat majeur retrouvé chez nos patients concerne la relation entre la réponse à 1 mois de la prise en charge et une ancienneté des douleurs récente (≤ 2 ans). En effet, sur les 8 patients réévalués à 1 mois, les 3 patients répondeurs ont tous une ancienneté de douleurs inférieure ou égale à 2 ans et tous les non répondeurs ont une ancienneté de douleurs supérieure à 2 ans. Cette relation entre la réponse à la prise en charge par rTMS et thérapie miroir et la durée des douleurs inférieure à 2 ans est statistiquement significative ($\text{Chi}^2 p=0,029$).

Il est intéressant de voir dans l'étude de Khedr que les patients inclus souffraient d'un CPSP dont la durée moyenne était de 18 mois. Comme cela a été dit précédemment, même si cela n'a pas pu être démontré à 48h de la rTMS, on a l'impression qu'une durée des douleurs inférieures à 2 ans pourrait être un facteur prédictif de l'efficacité de la prise en charge par rTMS.

Concernant la thérapie miroir, elle est utilisée avec efficacité dans le syndrome douloureux régional complexe dans l'étude de Caccio et al chez des patients présentant des douleurs récentes¹²⁵. Ce facteur temps entre l'apparition des douleurs et le moment où est réalisée la prise en charge par thérapie miroir pourrait avoir son importance.

Toutefois, des études en thérapie miroir menées chez des patients à la phase chronique d'un AVC (Marian E. Michielsen et al 2011) montrent une amélioration des capacités motrices des patients et des modifications d'activation du cortex moteur primaire de l'hémisphère lésé même dans des délais de plusieurs années après la lésion¹²⁷. Foell et al ont montré que la thérapie miroir appliquée chez des patients présentant un syndrome du membre fantôme chronique (datant de plusieurs années) entraînait dans leur étude une diminution moyenne des douleurs de 27%¹⁵⁰.

A contrario ces 2 études laissent penser que le facteur «ancienneté des douleurs » ne serait pas un frein à la proposition de la thérapie miroir dans les douleurs centrales.

Cela devra être confirmé lors de la suite des inclusions, mais on peut penser qu'un des critères d'efficacité de la prise en charge d'une thérapie combinant la rTMS et la thérapie miroir est la présence de douleurs récentes

D'ailleurs cet élément peut expliquer les résultats mitigés sur l'évolution de la sévérité des douleurs à 1 mois obtenus chez nos patients. Une majorité des patients n'a pas été répondeur. La moyenne d'ancienneté des douleurs était de 4,1 ans (médiane à 4 ans). Ces patients douloureux depuis de nombreuses années, traités avec plusieurs traitements à visée neuropathiques (figure 44 dans la partie « résultats) présentent probablement des mécanismes physiopathologiques et des stratégies psychologiques de coping plus ancrés rendant les prises en charges neuromodulatrices moins efficaces.

III-Relation entre réponse à H48 et réponse à M1

Un des résultats prometteur de notre travail, mais qui n'est pas statistiquement significatif au niveau des inclusions actuelles, est que sur 8 patients, la réponse à 48h semblait être prédictive de la réponse à 1 mois de la prise en charge.

En effet, 2 des 3 patients répondeurs à 1 mois de la prise étaient répondeurs à 48h de la rTMS et les 5 patients non répondeurs à 1 mois de la prise en charge n'étaient pas répondeurs également à 48h de la rTMS. Cette corrélation, si elle venait à se confirmer au fil de nos inclusions, permettrait de détecter les patients à qui on pourrait proposer la prise en charge complète.

Actuellement, la question primordiale à laquelle les publications futures devront répondre est le moyen d'utilisation de la rTMS comme moyen thérapeutique. Certains auteurs, en particulier Kobayashi et al dans *Neuromodulation* 2015 ont réalisé des stimulations excitatrices du cortex moteur par rTMS 1 fois par semaine pendant 12 semaines¹⁵¹. A la douzième semaine, 61,1% des patients ont une amélioration de la douleur de plus de 40%. Sur les 18 patients qui ont été inclus, 6 ont bénéficié de cette prise en charge pendant 52 semaines, avec un effet se prolongeant au fil des semaines. Comme on peut le voir sur la figure, l'amélioration des douleurs se fait surtout dans les 6 premières semaines, puis un effet plateau est constaté. Chez les patients qui ont été suivis sur 52 semaines, le niveau de douleurs observé au cours des 52 semaines reste équivalent à celui qu'on retrouve à 12 semaines de la prise en charge témoignant également d'un effet plateau. Par contre, l'évaluation de la douleur chez les autres patients dans les semaines suivant la prise en charge n'a pas été réalisée et la durée de l'effet antalgique des sessions de rTMS n'est pas connue.

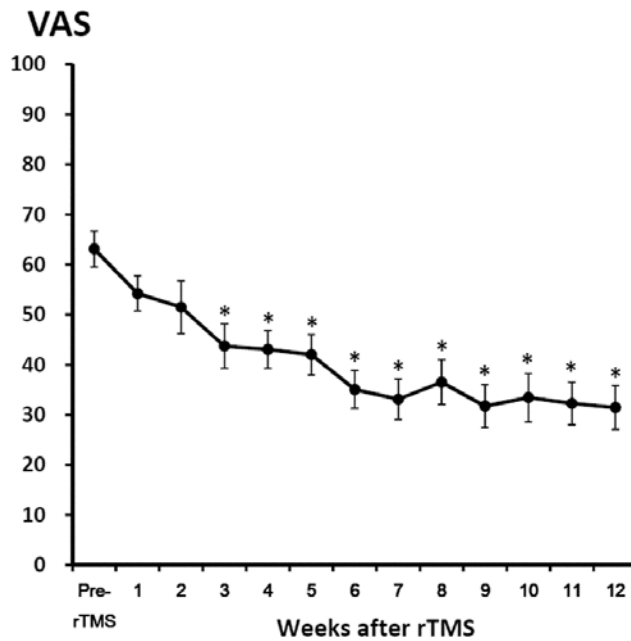


Figure 67: résultat de l'étude de Kobayashi et al 2015, évolution de l'EVA douleur au cours des 12 semaines de prise en charge hebdomadaire par rTMS à haute fréquence

A la lumière de ces résultats, nous pensons qu'un jour, nous pourrions utiliser la rTMS comme moyen thérapeutique en proposant des stimulations régulières au niveau de M1 du côté contro-latéral à la douleur. Une première phase de stimulation régulière, d'induction de l'effet antalgique, une fois par semaine, ou de plusieurs sessions sur plusieurs jours pourraient être proposées, puis dans un second temps, on pourrait imaginer une phase « d'entretien » où régulièrement à un intervalle qui doit être déterminé, on proposerait au patient des nouvelles stimulations afin d'entretenir un effet dans le temps.

IV- Corrélations avec les échelles de coping

Concernant les échelles de coping et les corrélations avec l'évolution des différents items du BPI et de l'amélioration ressentie, certains résultats intéressants ont pu être mis en évidence dans ce travail. En effet, sur le CSQ, certaines stratégies de coping sont corrélées à une diminution des douleurs des patients.

IV-1-A H48

Ainsi, à 48h de la rTMS, des **corrélations positives entre une stratégie de coping de « distraction » et la question 5 du BPI et l'amélioration ressentie par le patient** ont été montrées. La « distraction » est composée d'item comme penser à quelque chose d'agréable, penser aux choses que l'on aime faire, penser à des événements agréables du passé. Elle constitue donc une stratégie de passivité et d'évitement pour affronter la douleur. Contrairement à nos observations, ce genre de stratégie est décrite comme péjorative dans la littérature car elle est corrélée à des niveaux de douleurs plus sévères, une anxiété plus sévère et donc à un retentissement fonctionnel péjoratif³⁷.

Les autres corrélations positives mises en évidence à 48 de la rTMS sont **une stratégie de réinterprétation avec l'amélioration ressentie**. Cette stratégie est corrélée à des niveaux de douleur moins sévères dans la littérature, ce qui n'a pas pu être mis en évidence à H48 dans notre travail. La stratégie de réinterprétation est décrite, dans la littérature, comme une stratégie active, positive pour affronter la douleur et elle est corrélée négativement avec le niveau d'anxiété.

IV-2-A M1

A 1 mois de la prise en charge, des corrélations ont également pu être montrées. Les corrélations retrouvées à H48 ne sont pas retrouvées à M1.

Les stratégies d'ignorance de la douleur sont corrélées avec une amélioration de la douleur la plus forte ressentie (question 3 du BPI), de la douleur au moment de l'évaluation

(question 6 du BPI) et de l'impact des douleurs dans le quotidien des patients (question 9 du BPI). Cette stratégie est décrite comme une stratégie positive d'affrontement de la douleur. Il semble donc logique de retrouver une amélioration d'un des critères d'intensité de la douleur et de l'impact des douleurs au quotidien chez des patients utilisant ce type de stratégies¹³⁷.

Concernant les corrélations négatives retrouvées, une corrélation négative existe entre les items « prière » et « dramatisation » et l'amélioration du BPI sévérité et la question 4 du BPI. Dans la littérature l'item « prière » est corrélé à des niveaux d'intensité de douleur et d'anxiété plus faible. Ceci est en contradiction avec les résultats retrouvés dans notre analyse, même si nous retrouvons également une corrélation positive entre les stratégies de prière et l'amélioration ressentie par les patients. Par contre la dramatisation qui comprend des items comme « c'est terrible, j'ai l'impression que jamais ça n'ira mieux », « je m'inquiète tout le temps » est corrélée à une intensité des douleurs fortes et un niveau d'anxiété important. Les résultats que l'on a retrouvé pour la stratégie de dramatisation est donc conforme avec ce que l'on retrouve dans la littérature.

Par ailleurs, **l'item culpabilité de l'ICPD est corrélé négativement avec l'amélioration de plusieurs scores (questions 4, 6 et 9 du BPI et l'amélioration ressentie à 1 mois)**. La perception de culpabilité face à la douleur est classiquement décrite comme corrélée à un syndrome dépressif (ce qui n'a pas été mis en évidence avec le HADS dans notre protocole). La question 9 du BPI regroupe plusieurs items dont certains comme l'humeur, le goût de vivre, le sommeil qui sont des éléments souvent altérés dans les syndromes dépressifs.

En résumé il semble primordial d'évaluer par des échelles d'anxiété, de dépression, de coping et de perception des douleurs les patients présentant des douleurs chroniques. Certaines stratégies de coping semblent être positives alors que d'autres stratégies ou perceptions sont péjoratives dans l'évolution de la douleur et l'efficience des prises en charge proposées.

Dans la prise en charge de ces patients, cette évaluation devrait être systématique pour d'une part dépister et prendre en charge un syndrome anxio-dépressif et d'autre part pour pouvoir mettre en place une prise en charge psychologique adaptée visant à diminuer l'utilisation des stratégies de coping corrélées à des niveaux de douleur et de dépression importants au profit de stratégies plus positives.

V-Limites

V-1-Nombre de patient

La principale limite de ce travail concerne le nombre limité de patients inclus, en particulier le nombre de patient ayant bénéficié de la prise en charge et ayant pu être réévalué au long cours. Dans l'état actuel des inclusions, 18 patients ont eu une session de rTMS et ont été réévalués à 48h, 8 patients ont bénéficié de la prise en charge en hospitalisation avec une session quotidienne de rTMS et un apprentissage quotidien à l'imagerie motrice et à la thérapie miroir puis ont été réévalués à 1 mois, et 6 patients ont été revus à 3 mois. Sur les 8 patients revus à 1 mois, aucune amélioration statistiquement significative n'a pu être démontrée sur le niveau des douleurs

Ce nombre de patient limité rend prudent l'analyse des corrélations qui ont pu être retrouvées entre les scores.

V-2-Critère d'inclusion

Deux patients ne répondant pas aux critères d'inclusion et présentant des douleurs neuropathiques périphériques (lésion du plexus brachial et syndrome de Guillain Barré) ont été inclus dans le protocole.

V-3-Définition du J0 par rapport à M1

Le BPI n'était pas refait au moment de la prise en charge en hospitalisation. Les résultats à 1 mois sont donc interprétés en fonction des résultats à J0 et à H48 qui sont en fait des résultats obtenus plusieurs semaines avant la prise en charge par rTMS et imagerie motrice en hospitalisation. Selon les patients les délais entre le J0, c'est-à-dire le moment où les patients avaient la première évaluation, et la prise en charge en hospitalisation où ils bénéficiaient de 5 jours de rTMS et d'imagerie motrice, ont varié de 1 à 3 mois (2 mois en moyenne). On a considéré que les BPI initiaux, les DN4 initiaux et tous les scores kinésithérapiques et psychologiques initiaux étaient les scores de base du patient dans les différents domaines. Il aurait certainement fallu refaire ces scores au moment de la prise en charge car ce sont des scores variables dans le temps indépendamment de toute action thérapeutique.

V-4-Techniques utilisées

V-4-1-La thérapie miroir

Concernant les techniques utilisées dans le protocole, les limites concernent surtout l'imagerie motrice.

En effet, l'observance de l'imagerie motrice lors de la phase d'auto-rééducation a été médiocre. Chez les 8 patients réévalués à M1, une seule patiente a eu une observation complète, c'est-à-dire qu'elle réalisait 2 fois par jour les exercices d'imagerie mentale et de thérapie miroir. Les séances nécessitent 20 à 30 minutes de temps et elles doivent être répétées 2 fois dans la journée 5 jours dans la semaine. Cela peut représenter une contrainte relativement importante pour les patients et être un frein à la bonne observance. La thérapie miroir dans les études de Chan et al et de Caccio et al était réalisée en hospitalisation, encadrée par une équipe soignante, sur une durée de 15 minutes par jour^{124, 125}. En outre, la thérapie miroir n'était pas associée à l'imagerie motrice qui montrait des effets délétères lorsqu'elle était réalisée de façon isolée.

D'autre part, les difficultés d'observance de la thérapie miroir peuvent également découler de la pathologie des patients, en particulier chez les patients blessés médullaires. En effet les patients blessés médullaires, contrairement aux patients hémiplegiques, présentent un membre controlatéral aux douleurs, c'est-à-dire un membre considéré comme « sain » également parétique voire même douloureux. Or dans ces conditions, la réalisation de la thérapie miroir, où le membre « sain » doit réaliser les mouvements qui se reflètent sur le miroir, est extrêmement difficile. Cette relation entre observance et pathologie n'a pas pu être mise en évidence sur nos 8 patients car un des 3 patients répondeurs à M1 était un patient blessé médullaire AIS D avec des troubles sensitifs et douloureux prédominant sur un hémicorps et avec des capacités motrices préservées du côté controlatéral. Il sera intéressant de voir si une telle corrélation pourra être montrée à un stade plus avancé des inclusions.

Enfin, comme exposé précédemment, l'efficacité de la thérapie miroir dans les douleurs neuropathiques centrales n'a jamais été évaluée et démontrée.

V-4-2-La rTMS

Plusieurs points peuvent être discutés concernant la rTMS en particulier sur la zone de stimulation (le cortex moteur), le mode de repérage de M1 et les paramètres de stimulation utilisés.

Concernant, le choix de stimuler M1 découle du niveau de preuve de l'efficacité des stimulations de M1 dans les douleurs neuropathiques. Une autre cible pouvant permettre un effet analgésique de la rTMS est le cortex pré-frontal dorso-latéral mais encore trop peu d'études portant sur des nombres réduits de patients existent (4 et 9 pour 2 études récentes).^{152, 153}

D'autre part, ce choix a également été motivé par une question de facilité de repérage de la zone à stimuler. En effet, comme nous l'avons décrit dans la partie « rTMS » de ce travail la manière de repérer la zone de M1 à stimuler se fait en repérant le « hot spot » d'un muscle du membre supérieur ou du membre inférieur selon le membre douloureux ciblé grâce à l'enregistrement de potentiels évoqués moteurs.

Un autre moyen de repérage de la zone à stimuler est la neuronavigation. Elle permet de repérer les zones à stimuler dans d'autres indications quand d'autres zones cérébrales doivent être ciblées. Pour cibler M1 elle n'est pas indispensable car le PEM nous permet de détecter la zone cible, par contre elle apporte une plus grande précision de la rTMS sur la zone à cibler. En effet, la neuronavigation permet de suivre à chaque moment de la stimulation la zone qui est ciblée et d'adapter soit la position de la bobine de stimulation en regard du crâne du patient ou soit la position de la tête du patient au cours de la stimulation. Une des limites de notre moyen de repérage par le PEM c'est le risque de stimuler des zones adjacentes à la zone souhaitée car nous n'avons pas les moyens, au cours de la stimulation, de contrôler des changements de position de la bobine à la surface du crâne des patients.

Enfin, concernant les paramètres de stimulation, nous avons choisis conformément aux recommandations de sécurité d'utilisation de la rTMS de limiter le nombre de chocs par session¹¹⁷. Pour des stimulations à 10Hz comme celles qui sont utilisées dans notre protocole, sur 20 minutes de session nous sommes limités à 1000 chocs par session pour respecter ces règles de sécurité. Souvent, dans les études récentes évaluant l'effet analgésique de la rTMS ces règles de sécurité ne sont pas forcément respectées et un nombre de chocs plus important

est délivré au cours des sessions de stimulation^{115, 144, 154}. Cela se justifie par le souhait de se rapprocher des paramètres de stimulation utilisés lors des implantations corticales chirurgicales ce qui pourrait prédire au mieux le résultat de ce type de chirurgie.

V-4-3-Approche physiopathologique de l'utilisation de ces 2 techniques

Pour expliquer les résultats mitigés obtenus au stade des inclusions actuelles, outre la problématique du nombre de patients limité ayant pu bénéficier de la prise en charge, se pose la question des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les douleurs centrales et les cibles d'action potentielles des 2 thérapeutiques testées au niveau cérébral. Nous avons détaillé ces mécanismes d'action dans une précédente partie. En résumé, nous pouvons dire que des mécanismes d'hypersensibilisation, de déafférentation et de désinhibition centrales au niveau cortical et sous cortical sont à l'origine du développement de douleurs neuropathiques centrales. Il semblerait que la rTMS puisse entraîner une plasticité cérébrale au niveau des voies inhibitrices descendantes opioïdes et des structures cérébrales d'intégration émotionnelles de la douleur (voir partie mécanisme d'action de la rTMS). Son action sur la douleur via une action directe sur le cortex sensitivomoteur est plus discutée.

Concernant la thérapie miroir, son mécanisme d'action est également discuté. Toutefois dans ces indications habituelles de prise en charge de la douleur lors d'un syndrome du membre fantôme chez l'amputé ou lors d'un syndrome douloureux régional complexe, il semblerait que son action se fasse directement sur la somatotopie du cortex sensorimoteur, le rétablissement d'une somatotopie normale étant corrélé à la diminution puis la guérison de ces syndromes douloureux.

L'utilisation de ces 2 techniques dans les douleurs centrales repose sur le principe que ces 2 techniques pourraient se potentialiser par leur effet sur la plasticité cérébrale du cortex sensorimoteur. Or il n'est pas admis que la principale raison du développement de ce type de douleurs soit secondaire aux modifications de la somatotopie corticale contrairement aux douleurs du membre fantôme et au syndrome douloureux régional complexe, d'autre part il est probable que l'action de la rTMS se fasse via d'autres voies et que son action antalgique soit secondaire à des structures cérébrales à distance.

V-5-Choix du membre douloureux

Une autre limite de notre protocole est le choix du membre douloureux. En effet souvent, nos patients présentaient des douleurs soit de tout un hémicorps soit des deux membres inférieurs (par exemple pour les patients paraplégiques). Or il devait choisir un de leur membre pour que la rTMS soit appliquée au niveau de l'hémisphère controlatéral à la douleur et pour réaliser la thérapie miroir grâce au membre controlatéral. Comme cela a déjà été dit, la réalisation de la thérapie miroir a probablement été perturbée, en particulier pour les patients blessés médullaires, par la présence de douleurs ou de troubles moteurs sur le membre considéré comme « sain ».

D'autre part, la présence d'autres douleurs, ou de la même douleur sur une autre zone corporelle plus diffuse, a pu biaiser la perception de la douleur et donc l'évaluation par les échelles d'intensité de la douleur utilisées.

Enfin, l'absence d'amélioration observée sur les échelles de qualité de vie peut également être secondaire à la présence de douleurs plus diffuses qui n'auraient pas été ciblées par la rTMS et l'imagerie motrice.

V-6-Mesure de la sensibilité thermoalgique

Contrairement à ce qui est recommandé, nous n'avons pas eu les moyens de réaliser des mesures objectives de la sensibilité thermo-algique chez tous les patients. En effet, le score AIS permet d'appréhender le déficit sensitif de la zone douloureuse selon une cotation de 0 à 2 avec 0=anesthésie, 1=hypoesthésie et 2=sensibilité normale. Chez les patients « AVC », le Fugl Meyer sensitif était réalisé avec des pouvant aller de 0 à 40. 5 des 6 patients AVC avaient des scores compris entre 24 et 26, le 6^{ème} patient avait un score de 38. C'est ce patient qui a eu la plus importante diminution du score « BPI sévérité », avec une diminution de 8 points de ce score à 48h de la rTMS.

Ces 2 scores ne sont pas assez fins et discriminatifs pour évaluer la sensibilité thermoalgique des patients. Or dans la littérature, cette évaluation est primordiale car la sévérité de l'atteinte de la sensibilité thermoalgique semble prédire la réponse à des sessions de rTMS dans le cadre de douleurs neuropathiques d'origine centrales¹⁵¹. D'autres auteurs retrouvent des résultats similaires. Dans l'étude de Defrin en 2007, l'élévation du seuil douloureux thermique est corrélée à l'amélioration des douleurs, dans l'étude de Lefaucheur en 2004, la faiblesse du déficit de la sensibilité thermoalgique est corrélée à une meilleure réponse à la rTMS.

VI-Perspectives

L'utilisation de la rTMS dans les douleurs neuropathiques d'origine centrale a prouvé son efficacité. Dans la littérature, la rTMS est conseillée au préalable d'une chirurgie de stimulation corticale car elle peut aider à prédire la réponse à une telle chirurgie^{81, 154, 155}. Toutefois, nous pensons que la rTMS pourrait être plus qu'un outil de dépistage des patients répondeurs à une chirurgie et devenir un moyen thérapeutique à part entière.

A l'heure actuelle, 2 problèmes principaux se posent. D'une part il n'existe pas de protocole clair permettant de proposer une prise en charge régulière par rTMS pour prendre en charge des douleurs chroniques. D'une part, il faut individualiser les patients qui pourraient bénéficier de cette prise en charge.

Concernant les patients à qui proposer une telle prise en charge, certains résultats exposés dans ce travail pourraient aider à dépister les patients potentiellement répondeurs. Tout d'abord, il semblerait que le facteur ancienneté des douleurs puisse rentrer en jeu, des douleurs récentes (≤ 2 ans) semblent être plus sensibles à la rTMS que celles plus anciennes (> 2 ans).

D'autre part, la réponse à H48 d'une stimulation isolée pourrait être prédictive d'une réponse à des stimulations répétées. Cela devra être étudié sur un plus grand nombre de patient car en l'état actuel des inclusions cette relation n'est pas significative même si elle est applicable pour 7 des 8 patients réévalués à M1.

Enfin, dans la littérature, la réponse à la rTMS est corrélée à un déficit de la sensibilité thermo-algique peu sévère. Il serait intéressant de pouvoir réaliser une mesure précise de cette sensibilité dans les suites du protocole.

Par contre, à ce stade des inclusion, il est important de noter que ni la localisation des douleurs et ni l'étiologie des douleurs seraient prédictives de la réponse à la rTMS et qu'elles ne doivent donc pas a priori exclure des patients de ce type de prise en charge.

Ces différents facteurs pouvant nous permettre de définir les patients pouvant bénéficier d'une prise en charge de leurs douleurs neuropathiques centrales par rTMS à haute fréquence en regard de M1 du côté contro-latéral à la douleur devront être confirmés sur un groupe plus important de patients.

Enfin, un des intérêts de ce travail concerne dans les relations mises en évidence avec les échelles de coping. A la lumière de ces résultats, une prise en charge psychologique visant à dépister certaines stratégies péjoratives pour les faire évoluer vers de stratégies plus positives pourrait être proposée de façon systématique.

CONCLUSION

Les douleurs neuropathiques d'origine centrale qu'elles soient secondaires à un AVC ou à une lésion médullaire, qu'elles concernent le membre supérieur ou le membre inférieur, vont être à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients. Ces douleurs sont souvent partiellement soulagées par les traitements médicamenteux usuels, en particulier par les anti-épileptiques comme la Gabapentine et la Prégabaline, et les anti-dépresseurs tricycliques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui doivent être utilisés en première intention devant ce type de douleurs.

Les solutions alternatives aux traitements médicamenteux sont les techniques de neuromodulation. Au niveau chirurgical, la technique de référence dans ce type de douleurs est la stimulation corticale épidurale de l'aire motrice correspondant à la zone douloureuse. Les effets sont positifs comme le montrent les différentes revues de littérature qui rapportent une efficacité avec une réduction de plus de 50% des douleurs chez 70 à 75% des patients. Comme alternative à la chirurgie tout en s'appuyant sur la notion de neuromodulation, la rTMS semble être intéressante. Comme cela a déjà été décrit dans la littérature une session unique de rTMS à haute fréquence ($\geq 5\text{Hz}$) en regard du cortex moteur de l'hémisphère contro-latéral à la douleur entraîne une diminution du niveau de douleur comprise entre 11 et 23%. Chez les 18 patients de notre protocole qui ont bénéficié d'une session de rTMS la diminution de la douleur à 48h de la stimulation est de 12% sur le BPI sévérité (score sur 40 de la Brief Pain Inventory reflétant la sévérité globale de la douleur) et de 16,4% sur la question 5 du BPI qui est l'équivalent d'une EVA classique de la douleur cotée de 0 à 10 selon le niveau général de la douleur. Concernant les stimulations répétées sur plusieurs sessions, un résultat encourageant mais non statistiquement significatif est la diminution de la question 5 du BPI de 28% à 1 mois de la prise en charge.

Concernant la thérapie miroir, l'observance a été médiocre, même si il est intéressant de voir que les 2 patients « répondeurs » à M1 ont continué de façon régulière les exercices d'imagerie motrice les mois suivant alors que les autres ont complètement arrêté. La difficulté de réalisation chez des patients blessés médullaires présentant des déficits et des douleurs

parfois diffuses rend son utilisation difficile chez ces patients. D'autre part, nous n'avons pas de données dans la littérature permettant d'évaluer son efficacité dans les douleurs neuropathiques d'origine centrale. Le niveau de l'effet antalgique constaté à M1 (28% de diminution de la douleur en général) est semblable à ce qu'on retrouve dans la littérature dans les études évaluant l'efficacité des sessions répétées de rTMS au long cours sur la douleur. A ce stade là des inclusions, nous ne pouvons pas conclure quant à un effet supplémentaire antalgique grâce à l'imagerie motrice. Par contre, il faut noter qu'aucun patient présentant un syndrome douloureux régional complexe de type 1 n'a bénéficié de la prise en charge alors que les critères d'inclusion permettent d'inclure des patients présentant ce type de douleurs. Il sera intéressant de voir l'effet d'une prise en charge combinée par thérapie miroir et rTMS chez ces patients.

Concernant la rTMS, ce travail pourrait être une avancée pour savoir à quels patients proposer cette prise en charge. En effet, sur les 3 patients répondeurs à M1, 2 l'étaient également à H48. Toutefois, l'amélioration ressentie du fait de la prise en charge est supérieure à 50% chez 4 patients sur 8 alors que seulement 2 d'entre eux ont de façon objective diminué le niveau de leur douleur. On pourrait proposer une session unique de rTMS à ces patients et sélectionner exclusivement ceux qui ont une diminution de leur douleur significative à 48h mais on exclurait alors des patients qui peuvent tirer un bénéfice global ne se traduisant pas sur les échelles de douleurs. D'autre part, un résultat important de ce travail concerne la relation qu'il semble exister entre la réponse à des sessions répétées de rTMS et une durée récente des douleurs, c'est-à-dire une durée ≤ 2 ans. Si ce résultat devait se confirmer sur une population plus importante, cela signifierait qu'il faudrait proposer ce type de prise en charge de façon précoce dans l'histoire de la douleur du patient douloureux chronique.

Enfin, l'objectif final de ce protocole serait de préciser les facteurs pertinents, qui pourraient être la réponse à H48 d'une session unique de rTMS ou une durée des douleurs ≤ 2 ans au vu des premiers résultats, pour permettre de sélectionner les patients qui bénéficieraient de sessions répétées de rTMS de façon rapprochées puis de façon plus distante pour entretenir un effet antalgique au long cours. La rTMS serait alors un moyen thérapeutique à part entière dans la prise en charge des douleurs neuropathiques d'origine centrale.

Bibliographie

1. Hansson, P. T., Attal, N., Baron, R. & Cruccu, G. Toward a definition of pharmaco-resistant neuropathic pain. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* **13**, 439–440 (2009).
2. Ramachandran, V. S. & Rogers-Ramachandran, D. Synaesthesia in phantom limbs induced with mirrors. *Proc. Biol. Sci.* **263**, 377–386 (1996).
3. Flor, H., Denke, C., Schaefer, M. & Grüsser, S. Effect of sensory discrimination training on cortical reorganisation and phantom limb pain. *Lancet* **357**, 1763–1764 (2001).
4. Galhardoni, R. *et al.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in chronic pain: a review of the literature. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, S156–172 (2015).
5. Lefaucheur, J.-P. *et al.* Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **125**, 2150–2206 (2014).
6. Leung, A. *et al.* rTMS for suppressing neuropathic pain: a meta-analysis. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* **10**, 1205–1216 (2009).
7. Truelsen, T. *et al.* Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **13**, 581–598 (2006).
8. Klit, H., Finnerup, N. B. & Jensen, T. S. Central post-stroke pain: clinical characteristics, pathophysiology, and management. *Lancet Neurol.* **8**, 857–868 (2009).
9. Klit, H., Finnerup, N. B., Overvad, K., Andersen, G. & Jensen, T. S. Pain following stroke: a population-based follow-up study. *PLoS One* **6**, e27607 (2011).

10. Jönsson, A.-C., Lindgren, I., Hallström, B., Norrving, B. & Lindgren, A. Prevalence and intensity of pain after stroke: a population based study focusing on patients' perspectives. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **77**, 590–595 (2006).
11. Andersen, G., Vestergaard, K., Ingeman-Nielsen, M. & Jensen, T. S. Incidence of central post-stroke pain. *Pain* **61**, 187–193 (1995).
12. Klit, H., Finnerup, N. B., Andersen, G. & Jensen, T. S. Central poststroke pain: a population-based study. *Pain* **152**, 818–824 (2011).
13. MacGowan, D. J. *et al.* Central poststroke pain and Wallenberg's lateral medullary infarction: frequency, character, and determinants in 63 patients. *Neurology* **49**, 120–125 (1997).
14. Lampl, C., Yazdi, K. & Röper, C. Amitriptyline in the prophylaxis of central poststroke pain. Preliminary results of 39 patients in a placebo-controlled, long-term study. *Stroke J. Cereb. Circ.* **33**, 3030–3032 (2002).
15. Choi-Kwon, S., Choi, J. M., Kwon, S. U., Kang, D.-W. & Kim, J. S. Factors that Affect the Quality of Life at 3 Years Post-Stroke. *J. Clin. Neurol. Seoul Korea* **2**, 34–41 (2006).
16. Widar, M., Ahlström, G. & Ek, A.-C. Health-related quality of life in persons with long-term pain after a stroke. *J. Clin. Nurs.* **13**, 497–505 (2004).
17. Foley, P. L. *et al.* Prevalence and natural history of pain in adults with multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *Pain* **154**, 632–642 (2013).
18. Osterberg, A., Boivie, J. & Thuomas, K.-A. Central pain in multiple sclerosis--prevalence and clinical characteristics. *Eur. J. Pain Lond. Engl.* **9**, 531–542 (2005).
19. Solaro, C. *et al.* The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* **63**, 919–921 (2004).

20. Kalia, L. V. & O'Connor, P. W. Severity of chronic pain and its relationship to quality of life in multiple sclerosis. *Mult. Scler. Houndmills Basingstoke Engl.* **11**, 322–327 (2005).
21. Stenager, E., Knudsen, L. & Jensen, K. Acute and chronic pain syndromes in multiple sclerosis. *Acta Neurol. Scand.* **84**, 197–200 (1991).
22. Jones, C. A., Pohar, S. L., Warren, S., Turpin, K. V. L. & Warren, K. G. The burden of multiple sclerosis: a community health survey. *Health Qual. Life Outcomes* **6**, 1 (2008).
23. Svendsen, K. B., Jensen, T. S., Hansen, H. J. & Bach, F. W. Sensory function and quality of life in patients with multiple sclerosis and pain. *Pain* **114**, 473–481 (2005).
24. Teasell, R. W. *et al.* A systematic review of pharmacologic treatments of pain after spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **91**, 816–831 (2010).
25. Siddall, P. J., McClelland, J. M., Rutkowski, S. B. & Cousins, M. J. A longitudinal study of the prevalence and characteristics of pain in the first 5 years following spinal cord injury. *Pain* **103**, 249–257 (2003).
26. Nicholson, B. D. Evaluation and treatment of central pain syndromes. *Neurology* **62**, S30–36 (2004).
27. Norrbrink Budh, C. *et al.* Pain in a Swedish spinal cord injury population. *Clin. Rehabil.* **17**, 685–690 (2003).
28. Anke, A. G., Stenehjem, A. E. & Stanghelle, J. K. Pain and life quality within 2 years of spinal cord injury. *Paraplegia* **33**, 555–559 (1995).
29. Donnelly, C. & Eng, J. J. Pain following spinal cord injury: the impact on community reintegration. *Spinal Cord* **43**, 278–282 (2005).

30. Peyron R. Physiologie de la douleur. Encyclopédie Médico-chirurgicale de Neurologie, (2007)
31. Ducreux, D., Attal, N., Parker, F. & Bouhassira, D. Mechanisms of central neuropathic pain: a combined psychophysical and fMRI study in syringomyelia. *Brain J. Neurol.* **129**, 963–976 (2006).
32. Wrigley, P. J. *et al.* Neuropathic pain and primary somatosensory cortex reorganization following spinal cord injury. *Pain* **141**, 52–59 (2009).
33. Maihofner, C., Handwerker, H. O., Neundorfer, B. & Birklein, F. Cortical reorganization during recovery from complex regional pain syndrome. *Neurology* **63**, 693–701 (2004).
34. Pleger, B. *et al.* Sensorimotor retuning [corrected] in complex regional pain syndrome parallels pain reduction. *Ann. Neurol.* **57**, 425–429 (2005).
35. Garcia-Larrea, L. & Peyron, R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain* **154 Suppl 1**, S29–43 (2013).
36. Laterre, E. C., De Volder, A. G. & Goffinet, A. M. Brain glucose metabolism in thalamic syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **51**, 427–428 (1988).
37. Finnerup, N. B., Baastrop, C. & Jensen, T. S. Neuropathic pain following spinal cord injury pain: mechanisms and treatment. *Scand. J. Pain* **1**, S3–S11 (2009).
38. Peyron, R. *et al.* An fMRI study of cortical representation of mechanical allodynia in patients with neuropathic pain. *Neurology* **63**, 1838–1846 (2004).
39. Peyron, R. *et al.* Allodynia after lateral-medullary (Wallenberg) infarct. A PET study. *Brain J. Neurol.* **121 (Pt 2)**, 345–356 (1998).

40. Wang, G. & Thompson, S. M. Maladaptive homeostatic plasticity in a rodent model of central pain syndrome: thalamic hyperexcitability after spinothalamic tract lesions. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **28**, 11959–11969 (2008).
41. Wasner, G., Lee, B. B., Engel, S. & McLachlan, E. Residual spinothalamic tract pathways predict development of central pain after spinal cord injury. *Brain J. Neurol.* **131**, 2387–2400 (2008).
42. Christensen, M. D. & Hulsebosch, C. E. Chronic central pain after spinal cord injury. *J. Neurotrauma* **14**, 517–537 (1997).
43. Nardone, R. *et al.* Functional brain reorganization after spinal cord injury: Systematic review of animal and human studies. *Brain Res.* **1504**, 58–73 (2013).
44. Calmels, P., Mick, G., Perrouin-Verbe, B., Ventura, M. & SOFMER (French Society for Physical Medicine and Rehabilitation). Neuropathic pain in spinal cord injury: identification, classification, evaluation. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **52**, 83–102 (2009).
45. Truini, A., Barbanti, P., Pozzilli, C. & Cruccu, G. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J. Neurol.* **260**, 351–367 (2013).
46. Bouhassira, D. *et al.* Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory. *Pain* **108**, 248–257 (2004).
47. Cleeland, C. S. & Ryan, K. M. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory. *Ann. Acad. Med. Singapore* **23**, 129–138 (1994).
48. Tan, G., Jensen, M. P., Thornby, J. I. & Shanti, B. F. Validation of the Brief Pain Inventory for chronic nonmalignant pain. *J. Pain Off. J. Am. Pain Soc.* **5**, 133–137 (2004).
49. Prévinaire, J.-G., Nguyen, J. P., Perrouin-Verbe, B. & Fattal, C. Chronic neuropathic pain in spinal cord injury: efficiency of deep brain and motor cortex stimulation

- therapies for neuropathic pain in spinal cord injury patients. *Ann. Phys. Rehabil. Med.* **52**, 188–193 (2009).
50. Attal, N. *et al.* EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **17**, 1113–e88 (2010).
51. Khan, N. & Smith, M. T. Multiple sclerosis-induced neuropathic pain: pharmacological management and pathophysiological insights from rodent EAE models. *Inflammopharmacology* **22**, 1–22 (2014).
52. Dworkin, R. H. *et al.* Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin. Proc.* **85**, S3–14 (2010).
53. Leijon, G. & Boivie, J. Central post-stroke pain--a controlled trial of amitriptyline and carbamazepine. *Pain* **36**, 27–36 (1989).
54. Rintala, D. H. *et al.* Comparison of the effectiveness of amitriptyline and gabapentin on chronic neuropathic pain in persons with spinal cord injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **88**, 1547–1560 (2007).
55. Solaro, C. & Uccelli, M. M. Management of pain in multiple sclerosis: a pharmacological approach. *Nat. Rev. Neurol.* **7**, 519–527 (2011).
56. Truini, A., Galeotti, F. & Cruccu, G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin. Pharmacother.* **12**, 2355–2368 (2011).
57. O'Connor, A. B. & Dworkin, R. H. Treatment of neuropathic pain: an overview of recent guidelines. *Am. J. Med.* **122**, S22–32 (2009).
58. Rowbotham, M. C., Goli, V., Kunz, N. R. & Lei, D. Venlafaxine extended release in the of painful diabetic neuropathy: a double-blind, placebo-controlled study. *Pain* **110**, 697–706 (2004).

59. Finnerup, N. B. *et al.* Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* **14**, 162–173 (2015).
60. Siddall, P. J. *et al.* Pregabalin in central neuropathic pain associated with spinal cord injury: a placebo-controlled trial. *Neurology* **67**, 1792–1800 (2006).
61. Vranken, J. H. *et al.* Pregabalin in patients with central neuropathic pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a flexible-dose regimen. *Pain* **136**, 150–157 (2008).
62. Drewes, A. M., Andreasen, A. & Poulsen, L. H. Valproate for treatment of chronic central pain after spinal cord injury. A double-blind cross-over study. *Paraplegia* **32**, 565–569 (1994).
63. Finnerup, N. B., Gottrup, H. & Jensen, T. S. Anticonvulsants in central pain. *Expert Opin. Pharmacother.* **3**, 1411–1420 (2002).
64. Wiffen, P. J., Derry, S. & Moore, R. A. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **12**, CD006044 (2013).
65. Vestergaard, K., Andersen, G., Gottrup, H., Kristensen, B. T. & Jensen, T. S. Lamotrigine for central poststroke pain: a randomized controlled trial. *Neurology* **56**, 184–190 (2001).
66. Wiffen, P. J., Derry, S., Moore, R. A. & Kalso, E. A. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**, CD005451 (2014).
67. Guy, S., Mehta, S., Leff, L., Teasell, R. & Loh, E. Anticonvulsant medication use for the management of pain following spinal cord injury: systematic review and effectiveness analysis. *Spinal Cord* **52**, 89–96 (2014).

68. Norrbrink, C. & Lundeberg, T. Tramadol in neuropathic pain after spinal cord injury: a double-blind, placebo-controlled trial. *Clin. J. Pain* **25**, 177–184 (2009).
69. McNicol, E. D., Midbari, A. & Eisenberg, E. Opioids for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* **8**, CD006146 (2013).
70. Dworkin, R. H. *et al.* Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations. *Pain* **132**, 237–251 (2007).
71. Chang, G., Chen, L. & Mao, J. Opioid tolerance and hyperalgesia. *Med. Clin. North Am.* **91**, 199–211 (2007).
72. Svendsen, K. B., Jensen, T. S. & Bach, F. W. Does the cannabinoid dronabinol reduce central pain in multiple sclerosis? Randomised double blind placebo controlled crossover trial. *BMJ* **329**, 253 (2004).
73. Svendsen, K. B., Jensen, T. S. & Bach, F. W. [Effect of the synthetic cannabinoid dronabinol on central pain in patients with multiple sclerosis--secondary publication]. *Ugeskr. Laeger* **167**, 2772–2774 (2005).
74. Rog, D. J., Nurmikko, T. J., Friede, T. & Young, C. A. Randomized, controlled trial of cannabis-based medicine in central pain in multiple sclerosis. *Neurology* **65**, 812–819 (2005).
75. Rog, D. J., Nurmikko, T. J. & Young, C. A. Oromucosal delta9-tetrahydrocannabinol/cannabidiol for neuropathic pain associated with multiple sclerosis: an uncontrolled, open-label, 2-year extension trial. *Clin. Ther.* **29**, 2068–2079 (2007).
76. Blond, S., Buisset, N., Touzet, G., Reyns, N. & Martins, R. [Neurostimulation procedures in refractory pain]. *Ann. Réadapt. Médecine Phys. Rev. Sci. Société Fr. Rééduc. Fonct. Réadapt. Médecine Phys.* **51**, 432–440 (2008).

77. Kemler, M. A. *et al.* Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N. Engl. J. Med.* **343**, 618–624 (2000).
78. Cruccu, G. *et al.* EFNS guidelines on neurostimulation therapy for neuropathic pain. *Eur. J. Neurol. Off. J. Eur. Fed. Neurol. Soc.* **14**, 952–970 (2007).
79. Nguyen, J.-P. *et al.* [Neurostimulatory treatment of neuropathic pain]. *Presse Médicale Paris Fr. 1983* **37**, 1423–1426 (2008).
80. Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. & Koyama, S. Chronic motor cortex stimulation for the treatment of central pain. *Acta Neurochir. Suppl. (Wien)* **52**, 137–139 (1991).
81. Nuti, C. *et al.* Motor cortex stimulation for refractory neuropathic pain: four year outcome and predictors of efficacy. *Pain* **118**, 43–52 (2005).
82. O’Connell, N. E., Wand, B. M., Marston, L., Spencer, S. & Desouza, L. H. Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain. *Cochrane Database Syst. Rev.* **4**, CD008208 (2014).
83. Barker, A. T., Jalinous, R. & Freeston, I. L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* **1**, 1106–1107 (1985).
84. Pascual-Leone, A., Houser, C. M., Grafman, J. & Hallett, M. Reaction time and transcranial magnetic stimulation. *Lancet Lond. Engl.* **339**, 1420 (1992).
85. Thielscher, A. & Kammer, T. Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **115**, 1697–1708 (2004).
86. Arai, N. *et al.* Comparison between short train, monophasic and biphasic repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) of the human motor cortex. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **116**, 605–613 (2005).

87. Sommer, M., Lang, N., Tergau, F. & Paulus, W. Neuronal tissue polarization induced by repetitive transcranial magnetic stimulation? *Neuroreport* **13**, 809–811 (2002).
88. Di Lazzaro, V. *et al.* Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* **109**, 397–401 (1998).
89. Sakai, K. *et al.* Preferential activation of different I waves by transcranial magnetic stimulation with a figure-of-eight-shaped coil. *Exp. Brain Res.* **113**, 24–32 (1997).
90. Di Lazzaro, V. *et al.* Descending volleys evoked by transcranial magnetic stimulation of the brain in conscious humans: effects of coil shape. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **113**, 114–119 (2002).
91. Kujirai, T. *et al.* Corticocortical inhibition in human motor cortex. *J. Physiol.* **471**, 501–519 (1993).
92. Taylor, J. L. & Loo, C. K. Stimulus waveform influences the efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation. *J. Affect. Disord.* **97**, 271–276 (2007).
93. Siebner, H. R. & Rothwell, J. Transcranial magnetic stimulation: new insights into representational cortical plasticity. *Exp. Brain Res.* **148**, 1–16 (2003).
94. Houdayer, E. *et al.* The effects of low- and high-frequency repetitive TMS on the input/output properties of the human corticospinal pathway. *Exp. Brain Res.* **187**, 207–217 (2008).
95. Modugno, N. *et al.* Motor cortex excitability following short trains of repetitive magnetic stimuli. *Exp. Brain Res.* **140**, 453–459 (2001).
96. Chen, R. *et al.* Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. *Neurology* **48**, 1398–1403 (1997).

97. Bliss, T. V. & Lomo, T. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol.* **232**, 331–356 (1973).
98. Tsubokawa, T., Katayama, Y., Yamamoto, T., Hirayama, T. & Koyama, S. Chronic motor cortex stimulation in patients with thalamic pain. *J. Neurosurg.* **78**, 393–401 (1993).
99. Dammekens, E., Vanneste, S., Ost, J. & De Ridder, D. Neural correlates of high frequency repetitive transcranial magnetic stimulation improvement in post-stroke non-fluent aphasia: a case study. *Neurocase* **20**, 1–9 (2014).
100. Szaflarski, J. P. *et al.* Excitatory repetitive transcranial magnetic stimulation induces improvements in chronic post-stroke aphasia. *Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res.* **17**, CR132–139 (2011).
101. Cazzoli, D. *et al.* Theta burst stimulation reduces disability during the activities of daily living in spatial neglect. *Brain J. Neurol.* **135**, 3426–3439 (2012).
102. Koch, G. *et al.* θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect. *Neurology* **78**, 24–30 (2012).
103. Lefaucheur, J. P., Drouot, X., Ménard-Lefaucheur, I., Keravel, Y. & Nguyen, J. P. Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology* **67**, 1568–1574 (2006).
104. Ciampi de Andrade, D., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J. & Bouhassira, D. Repetitive transcranial magnetic stimulation induced analgesia depends on N-methyl-D-aspartate glutamate receptors. *Pain* **155**, 598–605 (2014).
105. Garcia-Larrea, L. & Peyron, R. Motor cortex stimulation for neuropathic pain: From phenomenology to mechanisms. *NeuroImage* **37 Suppl 1**, S71–79 (2007).

106. García-Larrea, L. *et al.* Electrical stimulation of motor cortex for pain control: a combined PET-scan and electrophysiological study. *Pain* **83**, 259–273 (1999).
107. Maarrawi, J. *et al.* Motor cortex stimulation for pain control induces changes in the endogenous opioid system. *Neurology* **69**, 827–834 (2007).
108. de Andrade, D. C., Mhalla, A., Adam, F., Texeira, M. J. & Bouhassira, D. Neuropharmacological basis of rTMS-induced analgesia: the role of endogenous opioids. *Pain* **152**, 320–326 (2011).
109. Pagano, R. L. *et al.* Motor cortex stimulation inhibits thalamic sensory neurons and enhances activity of PAG neurons: possible pathways for antinociception. *Pain* **153**, 2359–2369 (2012).
110. Maarrawi, J. *et al.* Brain opioid receptor density predicts motor cortex stimulation efficacy for chronic pain. *Pain* **154**, 2563–2568 (2013).
111. Willoch, F. *et al.* Central poststroke pain and reduced opioid receptor binding within pain processing circuitries: a [11C]diprenorphine PET study. *Pain* **108**, 213–220 (2004).
112. Ohn, S. H. *et al.* Neural correlates of the antinociceptive effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on central pain after stroke. *Neurorehabil. Neural Repair* **26**, 344–352 (2012).
113. Farrar, J. T., Young, J. P., LaMoreaux, L., Werth, J. L. & Poole, R. M. Clinical importance of changes in chronic pain intensity measured on an 11-point numerical pain rating scale. *Pain* **94**, 149–158 (2001).
114. 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.* **88**, 1574–1580 (2007).

115. Khedr, E. M., Ahmed, M. A., Fathy, N. & Rothwell, J. C. Therapeutic trial of repetitive transcranial magnetic stimulation after acute ischemic stroke. *Neurology* **65**, 466–468 (2005).
116. Lefaucheur, J.-P. *et al.* [French guidelines on the use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): safety and therapeutic indications]. *Neurophysiol. Clin. Clin. Neurophysiol.* **41**, 221–295 (2011).
117. Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P. M., Pascual-Leone, A. & Safety of TMS Consensus Group. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* **120**, 2008–2039 (2009).
118. Bae, E. H. *et al.* Safety and tolerability of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with epilepsy: a review of the literature. *Epilepsy Behav.* **10**, 521–528 (2007).
119. Loo, C. K., McFarquhar, T. F. & Mitchell, P. B. A review of the safety of repetitive transcranial magnetic stimulation as a clinical treatment for depression. *Int. J. Neuropsychopharmacol. Off. Sci. J. Coll. Int. Neuropsychopharmacol. CINP* **11**, 131–147 (2008).
120. Thieme, H., Mehrholz, J., Pohl, M., Behrens, J. & Dohle, C. Mirror therapy for improving motor function after stroke. *Stroke J. Cereb. Circ.* **44**, e1–2 (2013).
121. Moseley, G. L. Graded motor imagery is effective for long-standing complex regional pain syndrome: a randomised controlled trial. *Pain* **108**, 192–198 (2004).
122. Kew, J. J. *et al.* Reorganization of cortical blood flow and transcranial magnetic stimulation maps in human subjects after upper limb amputation. *J. Neurophysiol.* **72**, 2517–2524 (1994).

123. Flor, H. *et al.* Phantom-limb pain as a perceptual correlate of cortical reorganization following arm amputation. *Nature* **375**, 482–484 (1995).
124. Chan, B. L. *et al.* Mirror therapy for phantom limb pain. *N. Engl. J. Med.* **357**, 2206–2207 (2007).
125. Cacchio, A., De Blasis, E., De Blasis, V., Santilli, V. & Spacca, G. Mirror therapy in complex regional pain syndrome type 1 of the upper limb in stroke patients. *Neurorehabil. Neural Repair* **23**, 792–799 (2009).
126. Seidel, S. , Kasprian G, Furtner J, Schöpf V, Essmeister M, Sycha T, Auff E, Prayer D. Mirror therapy in lower limb amputees--a look beyond primary motor cortex reorganization. *RöFo Fortschritte Auf Dem Geb. Röntgenstrahlen Nukl.* **183**, 1051–1057 (2011).
127. Michielsen, M. E. *et al.* The neuronal correlates of mirror therapy: an fMRI study on mirror induced visual illusions in patients with stroke. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **82**, 393–398 (2011).
128. Michielsen, M. E. *et al.* Motor recovery and cortical reorganization after mirror therapy in chronic stroke patients: a phase II randomized controlled trial. *Neurorehabil. Neural Repair* **25**, 223–233 (2011).
129. Eick, J. & Richardson, E. J. Cortical activation during visual illusory walking in persons with spinal cord injury: a pilot study. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* **96**, 750–753 (2015).
130. Keith, R. A., Granger, C. V., Hamilton, B. B. & Sherwin, F. S. The functional independence measure: a new tool for rehabilitation. *Adv. Clin. Rehabil.* **1**, 6–18 (1987).
131. Ware, J. E. & Sherbourne, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med. Care* **30**, 473–483 (1992).

132. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr. Scand.* **67**, 361–370 (1983).
133. Bruchon-Schweitzer M, Cousson F, Quintard B, Nuissier J, Rascle N. French adaptation of the Ways of Coping Checklist. *Percept Mot Skills.* **83**, 104-106 (1996)
134. Rosenstiel AK, Keefe FJ, The use of coping strategies in chronic low back pain patients: relationship to patient characteristics and current adjustment, *Pain* **17**, 33-44 (1983)
135. Irachabal S, Koleck M, Rascle N, Bruchon-Schweitzer M. Pain coping strategies: French adaptation of the coping strategies questionnaire (CSQ-F). *Encephale.* **34**, 47-53 (2008)
136. L. Dany, T. Apostolidis, S. Blois, P. Roussel, S. Carayon, Douleur, stratégies d'ajustement et détresse psychologique. Analyse complémentaire sur la validité française du *coping strategies questionnaire*. *Douleur et analgésie* **21**, 222-234 (2008)
137. L. Dany, P. Roussel, S. Carayon, S. Blois, T. Apostolidis Adaptation et validation française de l'inventaire de croyances et perceptions associées à la douleur The pain beliefs and perceptions inventory (PBPI) *Pratiques psychologiques* **15**, 387-404 (2009)
138. Williams DA, Robinson ME, Geisser ME, Pain beliefs : assesment and utility, *Pain*, **59**, 71-78 (1994)
139. Malouin F, Richards CL, Jackson PL, Lafleur MF, Durand A, Doyon J. The Kinesthetic and Visual Imagery Questionnaire (KVIQ) for assessing motor imagery in persons with physical disabilities: a reliability and construct validity study. *J Neurol Phys Ther.* **31**, 20-29 (2007)

140. Fugl-Meyer AR, Jääskö L, Leyman I, Olsson S, Steglind S. The post-stroke hemiplegic patient. 1. a method for evaluation of physical performance. *Scand J Rehabil Med.* **7**, 13-31 (1975)
141. Lin JH, Hsueh IP, Sheu CF, Hsieh CL. Psychometric properties of the sensory scale of the Fugl-Meyer Assessment in stroke patients. *Clin Rehabil.* **18**, 391-397 (2004)
142. Bohannon RW, Smith MB, Interrater of a modified Ashworth scale of a muscle spasticity, *Phys Ther.* **67**, 206-207 (1987)
143. André-Obadia N, Peyron R, Mertens P, Mauguière F, Laurent B, Garcia-Larrea L. Transcranial magnetic stimulation for pain control. Double-blind study of different frequencies against placebo, and correlation with motor cortex stimulation efficacy. *Clin Neurophysiol.* **117**, 1536-1544 (2006)
144. 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.* **71**, 833-840 (2008)
145. André-Obadia N, Magnin M, Garcia-Larrea L Pain. On the importance of placebo timing in rTMS studies for pain relief. *Pain.* **152**, 1233-1237 (2011)
146. Kang BS, Shin HI, Bang MS. Effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the hand motor cortical area on central pain after spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil.* **90**, 1766-1771 (2009)
147. Lefaucheur JP, Drouot X, Nguyen JP, Interventional neurophysiology for pain control: duration of pain relief following repetitive transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. *Neurophysiol Clin.* **31**, 247-252 (2001)

148. Jetté F, Côté I, Meziane HB, Mercier C. Effect of single-session repetitive transcranial magnetic stimulation applied over the hand versus leg motor area on pain after spinal cord injury. *Neurorehabil Neural Repair*. **27**, 636-643 (2013)
149. Lefaucheur JP, Drouot X, Menard-Lefaucheur I, Zerah F, Bendib B, Cesaro P, Keravel Y, Nguyen JP. Neurogenic pain relief by repetitive transcranial magnetic cortical stimulation depends on the origin and the site of pain. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. **75**, 612-616 (2004)
150. Foell J, Bekrater-Bodmann R, Diers M, Flor H. Mirror therapy for phantom limb pain: brain changes and the role of body representation. *Eur J Pain*. **18**, 729-739 (2014)
151. Kobayashi M, Fujimaki T, Mihara B, Ohira T. Repetitive transcranial magnetic stimulation once a week induces sustainable long-term relief of central poststroke pain. *Neuromodulation*. **18**, 249-254 (2015)
152. Borckardt JJ, Smith AR, Reeves ST, Madan A, Shelley N, Branham R, Nahas Z, George MS. A pilot study investigating the effects of fast left prefrontal rTMS on chronic neuropathic pain. *Pain Med*. **10**, 840-849 (2009)
153. Sampson SM, Kung S, McAlpine DE, Sandroni P. The use of slow-frequency prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory neuropathic pain. *J ECT*. **27**, 33-137 (2011)
154. Lefaucheur JP, Ménard-Lefaucheur I, Goujon C, Keravel Y, Nguyen JP. Predictive value of rTMS in the identification of responders to epidural motor cortex stimulation therapy for pain. *J Pain*. **12**, 1102-1011 (2011)
155. André-Obadia N, Mertens P, Lelekov-Boissard T, Afif A, Magnin M, Garcia-Larrea L. Is Life better after motor cortex stimulation for pain control? Results at long-term and their prediction by preoperative rTMS. *Pain Physician*. **17**, 53-62 (2014)

Annexes

Brief Pain Inventory (BPI) - Questionnaire concis sur les douleurs

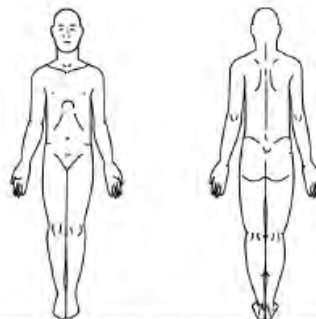
| | |
|--------------------------|---------------------|
| Date :/...../..... | Heure :h..... |
| Nom : | Prénom : |

1 - Au cours de notre vie, la plupart d'entre nous ressentent des douleurs un jour ou l'autre (maux de tête, rage de dents). Avez-vous ressenti d'autres douleurs que ce type de douleurs « familières » aujourd'hui ?

Oui

Non

2 - Indiquer sur ce schéma où se trouve votre douleur en noircissant la zone. Mettez sur le dessin un « X » à l'endroit où vous ressentez la douleur la plus intense.



3 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus intense que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

| | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pas de douleur | | | | | | | | | | Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer |

4 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur la plus faible que vous ayez ressentie pendant les dernières 24 heures.

| | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pas de douleur | | | | | | | | | | Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer |

5 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en général.

| | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pas de douleur | | | | | | | | | | Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer |

6 - S'il vous plaît, entourez d'un cercle le chiffre qui décrit le mieux la douleur en ce moment.

| | | | | | | | | | | |
|----------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Pas de douleur | | | | | | | | | | Douleur la plus horrible que vous puissiez imaginer |

Annexe I : BPI, partie 1

7 – Quels traitements suivez-vous ou quels médicaments prenez-vous contre la douleur ?

| |
|--|
| |
|--|

8 – Pendant les dernières 24 heures, quel soulagement les traitements ou les médicaments que vous prenez vous ont-ils apporté ? Pouvez-vous indiquer le pourcentage d'amélioration obtenue ?

| | | | | | | | | | | | |
|---------------------|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----------------------|
| | 0% | 10% | 20% | 30% | 40% | 50% | 60% | 70% | 80% | 90% | 100% |
| Aucune amélioration | | | | | | | | | | | Amélioration complète |

9 – Entourez le chiffre qui décrit le mieux comment, pendant les dernières 24 heures, la douleur a gêné votre :

- **Activité générale**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Humeur**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Capacité à marcher**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Travail habituel (y compris à l'extérieur de la maison et les travaux domestiques)**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Relation avec les autres**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Sommeil**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

- **Goût de vivre**

| | | | | | | | | | | | |
|-------------|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| Aucune gêne | | | | | | | | | | | Gêne complète |

Annexe II : BPI, partie 2

- (1) Continuing pain, which is disproportionate to any inciting event
- (2) Must report at least one symptom in *three of the four* following categories:
 - *Sensory*: reports of hyperesthesia and/or allodynia
 - *Vasomotor*: reports of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or skin color asymmetry
 - *Sudomotor/edema*: reports of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - *Motor/trophic*: reports of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
- (3) Must display at least one sign at time of evaluation in *two or more* of the following categories:
 - *Sensory*: evidence of hyperalgesia (to pinprick) and/or allodynia (to light touch and/or deep somatic pressure and/or joint movement)
 - *Vasomotor*: evidence of temperature asymmetry and/or skin color changes and/or asymmetry
 - *Sudomotor/edema*: evidence of edema and/or sweating changes and/or sweating asymmetry
 - *Motor/trophic*: evidence of decreased range of motion and/or motor dysfunction (weakness, tremor, dystonia) and/or trophic changes (hair, nail, skin)
- (4) There is no other diagnosis that better explains the signs and symptoms

Annexe III: « Citères Budapest » selon l'IASP pour le diagnostic de syndrome douloureux régional complexe.

| Évaluation motrice | | Score ASIA | Identité du patient |
|--------------------|-----|------------------|---------------------|
| C2 | D G | Date de l'examen | |
| C3 | | | |
| C4 | | | |
| C5 | | | |
| C6 | | | |
| C7 | | | |
| C8 | | | |
| T1 | | | |
| T2 | | | |
| T3 | | | |
| T4 | | | |
| T5 | | | |
| T6 | | | |
| T7 | | | |
| T8 | | | |
| T9 | | | |
| T10 | | | |
| T11 | | | |
| T12 | | | |
| L1 | | | |
| L2 | | | |
| L3 | | | |
| L4 | | | |
| L5 | | | |
| S1 | | | |
| S2 | | | |
| S3 | | | |
| S4-5 | | | |

Flexion du coude
 Extension du poignet
 Extension du coude
 Flexion du médus (P3)
 Abduction du 5° doigt

0 = paralysie totale
 1 = contraction visible ou palpable
 2 = mouvement actif sans pesanteur
 3 = mouvement actif contre pesanteur
 4 = mouvement actif contre résistance
 5 = mouvement normal
 NT, non testable

Score «motricité» : /100
 Contraction anale : oui/non

Flexion de la hanche
 Extension du genou
 Dorsiflexion de cheville
 Extension du gros orteil
 Flexion plantaire de cheville

Niveau neurologique* { Sensitif droite gauche
 Moteur droite gauche

*Segment le plus caudal ayant une fonction normale
Lésion médullaire**: Complète ou Incomplète
 ** Caractère incomplet défini par une motricité ou une sensibilité du territoire S4-S5

Échelle d'anomalie ASIA : A B C D E
 A = complète : aucune motricité ou sensibilité dans le territoire S4-S5
 B = incomplète : la sensibilité mais pas la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel, en particulier dans le territoire S4-S5
 C = incomplète : la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel et plus de la moitié des muscles testés au-dessous de ce niveau a un score < 3
 D = incomplète : la motricité est préservée au-dessous du niveau lésionnel et au moins la moitié des muscles testés au-dessous du niveau a un score ≥ 3
 E = normale : la sensibilité et la motricité sont normales

Préservation partielle*** { Sensitif droite gauche
 Moteur droite gauche

*** Extension caudale des segments partiellement innervés

Syndrome clinique : Centromédullaire
 Brown-Sequard
 Moelle antérieure
 Cône terminal

| Évaluation sensitive | | | |
|----------------------|---|--------|---|
| Toucher | | Piqûre | |
| D | G | D | G |
| C2 | | C2 | |
| C3 | | C3 | |
| C4 | | C4 | |
| C5 | | C5 | |
| C6 | | C6 | |
| C7 | | C7 | |
| C8 | | C8 | |
| T1 | | T1 | |
| T2 | | T2 | |
| T3 | | T3 | |
| T4 | | T4 | |
| T5 | | T5 | |
| T6 | | T6 | |
| T7 | | T7 | |
| T8 | | T8 | |
| T9 | | T9 | |
| T10 | | T10 | |
| T11 | | T11 | |
| T12 | | T12 | |
| L1 | | L1 | |
| L2 | | L2 | |
| L3 | | L3 | |
| L4 | | L4 | |
| L5 | | L5 | |
| S1 | | S1 | |
| S2 | | S2 | |
| S3 | | S3 | |
| S4-5 | | S4-5 | |

Score «toucher» : /112
 Score «piqûre» : /112
 Sensibilité anale : oui/non

0 = absente
 1 = diminuée
 2 = normale
 NT, non testable

Cotation à 7 niveaux de chaque item : cotation maximale = 7, cotation minimale = 1

| Cotation | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | |
|--------------------------------------|---|---|---|---|---|---|---|--|
| Soins quotidiens | | | | | | | | |
| A. Alimentation | | | | | | | | |
| B. Soins de présentation | | | | | | | | |
| C. Toilette | | | | | | | | |
| D. Habillage haut du corps | | | | | | | | |
| E. Habillage bas du corps | | | | | | | | |
| F. Utilisation des toilettes | | | | | | | | |
| Contrôle sphinctérien | | | | | | | | |
| G. Contrôle de la vessie | | | | | | | | |
| H. Contrôle des selles | | | | | | | | |
| Transferts | | | | | | | | |
| I. Chaise* | | | | | | | | |
| J. W.C | | | | | | | | |
| K. Baignoire ou douche | | | | | | | | |
| Locomotion | | | | | | | | |
| L. Déambulation* : M / F | | | | | | | | Entourez la (ou les) mention(s) utile(s) |
| M. Escaliers* | | | | | | | | |
| Score Moteur (facultatif) : | | | | | | | | /91 |
| Communication | | | | | | | | |
| N. Compréhension* (auditive) | | | | | | | | |
| O. Expression : V / N | | | | | | | | Entourez la (ou les) mention(s) utile(s) |
| Cognition sociale | | | | | | | | |
| P. Interaction sociale | | | | | | | | |
| Q. Résolution de problèmes | | | | | | | | |
| R. Mémoire | | | | | | | | |
| Score Cognitif (facultatif) : | | | | | | | | /35 |
| Score Total (facultatif) : | | | | | | | | /126 |

Annexe V : Mesure d'indépendance fonctionnelle

1/ Dans l'ensemble, pensez-vous que votre santé est :
 1- Excellente 2- Très bonne 3- Bonne 4- Moyenne 5- Mauvaise

2/ Par rapport à l'année dernière à la même époque, comment trouvez-vous votre état de santé actuel ?
 1- Beaucoup mieux que l'an dernier 2- Plutôt meilleur
 3- À peu près pareil 4- Plutôt moins bon
 5- Beaucoup moins bon

3/ Voici la liste d'activités que vous pouvez avoir à faire dans votre vie de tous les jours. Pour chacune d'entre elles, indiquez si vous êtes limité en raison de votre état de santé actuel :

| Liste d'activités | OUI | | | NON | | |
|---|---------------------|---------------|-----------------------|---------------------|---------------|-----------------------|
| | Beaucoup limité (x) | peu limité(x) | pas du tout limité(x) | Beaucoup limité (x) | peu limité(x) | pas du tout limité(x) |
| A Effectuer plusieurs travaux tels que souder, souder à l'arc ou à bras, faire du sport... | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| B Effectuer plusieurs travaux tels que déplacer une table, peindre l'appartement, jouer aux échecs | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| C Souder et peindre les objets | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| D Marcher plusieurs mètres par l'escalier | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| E Marcher sur un trottoir par l'escalier | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| F Se pencher en avant, se pencher à gauche, à droite | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| G Marcher plus d'un kilomètre à pied | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| H Marcher plusieurs centaines de mètres | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| I Marcher avec une valise de vêtements | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| J Marcher au trot, au pas, au pas de charge ou à l'allure | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |

4/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état physique :

| | OUI | NON |
|--|-----|-----|
| A Vous êtes capable de supporter le stress (au travail ou dans votre vie personnelle) ? | 1 | 2 |
| B Vous êtes capable de faire des choses que vous aimez beaucoup ? | 1 | 2 |
| C Vous arrivez à sentir de vrais moments d'aise ? | 1 | 2 |
| D Vous avez eu des difficultés à faire quelque chose de tout votre effort ? (par exemple, cela vous a demandé un effort supplémentaire) | 1 | 2 |

5/ Au cours de ces quatre dernières semaines, et en raison de votre état émotionnel (comme vous sentir triste, nerveux (se) ou déprimé(s)) :

| | OUI | NON |
|---|-----|-----|
| A Vous avez eu du temps passé à vous sentir ou à agir de façon déprimé(e) ? | 1 | 2 |
| B Vous avez eu du temps passé à vous sentir ou à agir de façon nerveux (se) ? | 1 | 2 |
| C Vous avez eu des difficultés à faire quelque chose de tout votre effort en raison de votre état d'esprit ? | 1 | 2 |

6/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure votre état de santé, physique ou émotionnel vous est-il gêné(e) dans votre vie sociale et vos relations avec les autres, votre famille, vos amis ou vos connaissances ?
 1- Pas du tout 2- Un petit peu 3- Moyennement 4- Beaucoup 5- Extrêmement

7/ Au cours de ces quatre dernières semaines, quelle a été l'intensité de vos douleurs (physiques) ?
 1- Nulle 2- Très faible 3- Faible
 4- Moyenne 5- Grande 6- Très grande

8/ Au cours de ces quatre dernières semaines, dans quelle mesure vos douleurs physiques vous ont-elles limitées dans votre travail ou vos activités domestiques ?
 1- Pas du tout 2- Un petit peu 3- Moyennement 4- Beaucoup 5- Extrêmement

9/ Les questions qui suivent portent sur comment vous vous êtes senti(e) au cours de ces quatre dernières semaines. Pour chaque question, veuillez indiquer la réponse qui vous semble la plus appropriée. Au cours de ces quatre dernières semaines y a-t-il eu des moments où :

| | En permanence | Beaucoup | Parfois | Peu | Jamais |
|---|---------------|----------|---------|-----|--------|
| A Vous vous êtes senti(e) déprimé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| B Vous vous êtes senti(e) très nerveux(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C Vous vous êtes senti(e) si déprimé(e) que rien ne pouvait vous remettre le moral ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| D Vous vous êtes senti(e) mieux et débarrassé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| E Vous vous êtes senti(e) débarrassé(e) d'angoisse ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| F Vous vous êtes senti(e) stressé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| G Vous vous êtes senti(e) épuisé(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| H Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| I Vous vous êtes senti(e) fatigué(e) ? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

10/ Au cours de ces quatre dernières semaines, y a-t-il eu des moments où votre état de santé, physique ou émotionnel vous a gêné dans votre vie et vos relations avec les autres, votre famille et vos connaissances ?
 1- En permanence 2- Une bonne partie du temps
 3- De temps en temps 4- Rarement
 5- Jamais

11/ Indiquez pour chacune des phrases suivantes dans quelle mesure elles sont vraies ou fausses dans votre cas :

| | Totalement vraie | Partiellement vraie | À peu près vraie | Totalement fausse | Totalement fausse |
|---|------------------|---------------------|------------------|-------------------|-------------------|
| A Je n'ai jamais eu de problèmes de santé. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| B Je ne perds jamais de poids. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| C Je n'ai jamais eu de problèmes de santé. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| D Je suis en bonne santé. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Annexe VI: SF-36

| | | | |
|---|---|--|---|
| 1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e) | | 9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué | |
| - La plupart du temps | 3 | - Jamais | 0 |
| - Souvent | 2 | - Parfois | 1 |
| - De temps en temps | 1 | - Assez souvent | 2 |
| - Jamais | 0 | - Très souvent | 3 |
| 2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois | | 10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence | |
| - Oui, tout autant | 0 | - Plus du tout | 3 |
| - Pas autant | 1 | - Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais | 2 |
| - Un peu seulement | 2 | - Il se peut que je n'y fasse plus autant attention | 1 |
| - Presque plus | 3 | - J'y prête autant d'attention que par le passé | 0 |
| 3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver | | 11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place | |
| - Oui, très nettement | 3 | - Oui, c'est tout à fait le cas | 3 |
| - Oui, mais ce n'est pas trop grave | 2 | - Un peu | 2 |
| - Un peu, mais cela ne m'inquiète pas | 1 | - Pas tellement | 1 |
| - Pas du tout | 0 | - Pas du tout | 0 |
| 4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses | | 12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses | |
| - Autant que par le passé | 0 | - Autant qu'avant | 0 |
| - Plus autant qu'avant | 1 | - Un peu moins qu'avant | 1 |
| - Vraiment moins qu'avant | 2 | - Bien moins qu'avant | 2 |
| - Plus du tout | 3 | - Presque jamais | 3 |
| 5. Je me fais du souci | | 13. J'éprouve des sensations soudaines de panique | |
| - Très souvent | 3 | - Vraiment très souvent | 3 |
| - Assez souvent | 2 | - Assez souvent | 2 |
| - Occasionnellement | 1 | - Pas très souvent | 1 |
| - Très occasionnellement | 0 | - Jamais | 0 |
| 6. Je suis de bonne humeur | | 14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision | |
| - Jamais | 3 | - Souvent | 0 |
| - Rarement | 2 | - Parfois | 1 |
| - Assez souvent | 1 | - Rarement | 2 |
| - La plupart du temps | 0 | - Très rarement | 3 |
| 7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e) | | | |
| - Oui, quoi qu'il arrive | 0 | | |
| - Oui, en général | 1 | | |
| - Rarement | 2 | | |
| - Jamais | 3 | | |
| 8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti | | | |
| - Presque toujours | 3 | | |
| - Très souvent | 2 | | |
| - Parfois | 1 | | |
| - Jamais | 0 | | |

Annexe VII: score HADS

The Ways of Coping Checklis

Validation française : Cousson-Gélie F., Bruchon-Schweitzer M., Quintard B., Nuissier J. et Rasclé N. (1996).

Indiquer pour chacune des réactions ci-dessous, si vous l'avez utilisée pour faire face à cette situation. Il suffit de cocher l'une des cases à droite de chaque proposition.

| | Non | Plutôt Non | Plutôt Oui | Oui |
|---|-----|---------------|---------------|-----|
| 1. J'ai établi un plan d'action et je l'ai suivi | | | | |
| 2. J'ai souhaité que la situation disparaisse ou finisse | | | | |
| 3. J'ai parlé à quelqu'un de ce que je ressentais | | | | |
| 4. Je me suis battu(e) pour ce que je voulais | | | | |
| 5. J'ai souhaité pouvoir changer ce qui est arrivé | | | | |
| 6. J'ai sollicité l'aide d'un professionnel et j'ai fait ce qu'il m'a conseillé | | | | |
| 7. J'ai changé positivement | | | | |
| 8. Je me suis senti(e) mal de ne pouvoir éviter le problème | | | | |
| 9. J'ai demandé des conseils à une personne digne de respect et je les ai suivis | | | | |
| 10. J'ai pris les choses une par une | | | | |
| 11. J'ai espéré q'un miracle se produirait | | | | |
| 12. J'ai discuté avec quelqu'un pour en savoir plus au sujet de la situation | | | | |
| 13. Je me suis concentré(e) sur un aspect positif qui pourrait apparaître après | | | | |
| 14. Je me suis culpabilisé(e) | | | | |
| 15. J'ai contenu (gardé pour moi) mes émotions | | | | |
| 16. Je suis sorti plus fort(e) de la situation | | | | |
| 17. J'ai pensé à des choses irréelles ou fantastiques pour me sentir mieux | | | | |
| 18. J'ai parlé avec quelqu'un qui pouvait agir concrètement au sujet de ce problème | | | | |
| 19. J'ai changé des choses pour que tout puisse bien finir | | | | |
| 20. J'ai essayé de tout oublier | | | | |
| 21. J'ai essayé de ne pas m'isoler | | | | |
| 22. J'ai essayé de ne pas agir de manière précipitée ou de suivre la première idée | | | | |
| 23. J'ai souhaité pouvoir changer d'attitude | | | | |
| 24. J'ai accepté la sympathie et la compréhension de quelqu'un | | | | |
| 25. J'ai trouvé une ou deux solutions au problème | | | | |
| 26. Je me suis critiqué(e) ou sermonné(e) | | | | |
| 27. Je savais ce qu'il fallait faire, aussi j'ai redoublé d'efforts et j'ai fait tout mon possible pour y arriver | | | | |

Annexe VIII : score WCC

CSQ de Rosenstiel et Keefe (1983)
Version française : (Irachabal et al, 2008)

Indiquez dans quelle mesure vous utilisez les stratégies proposées ci-dessous pour faire face à votre douleur au quotidien, sachant que :

- 1 : jamais
- 2 : parfois
- 3 : souvent
- 4 : très souvent

| Quand j'ai mal ... | 1 | 2 | 3 | 4 |
|---|---|---|---|---|
| 1. J'essaie de prendre de la distance par rapport à la douleur, comme si elle était dans le corps de quelqu'un d'autre. | | | | |
| 2. J'essaie de penser à quelque chose d'agréable. | | | | |
| 3. C'est terrible et j'ai l'impression que jamais ça n'ira mieux. | | | | |
| 4. Je prie Dieu que ça ne dure pas longtemps. | | | | |
| 5. J'essaie de ne pas y penser comme si c'était mon corps, mais plutôt comme quelque chose séparé de moi. | | | | |
| 6. Je ne pense pas à la douleur. | | | | |
| 7. Je ne porte aucune attention à la douleur. | | | | |
| 8. Je fais comme si elle n'était pas là. | | | | |
| 9. Je m'inquiète tout le temps de savoir si ça va finir. | | | | |
| 10. Je repense à des moments agréables du passé. | | | | |
| 11. Je pense à des personnes avec lesquelles j'aime être. | | | | |
| 12. Je prie pour que la douleur disparaisse. | | | | |
| 13. J'imagine que la douleur est en dehors de mon corps. | | | | |
| 14. Je continue comme si de rien n'était. | | | | |
| 15. J'ai l'impression de ne plus pouvoir supporter la douleur. | | | | |
| 16. Je l'ignore. | | | | |
| 17. Je compte sur ma foi en Dieu. | | | | |
| 18. J'ai l'impression de ne plus pouvoir continuer. | | | | |
| 19. Je pense aux choses que j'aime faire. | | | | |
| 20. Je fais quelque chose qui me plaît comme regarder la télévision ou écouter la musique. | | | | |
| 21. Je fais comme si ça ne faisait pas partie de moi. | | | | |

Annexe IX : score CSQ

Facteurs version finale du CSQ :

- prière : items 4, 12 et 17
- distraction : items 2, 10, 11, 19 et 20
- réinterprétation : items 1, 5, 13 et 21
- dramatisation : items 3, 9, 15 et 18
- ignorance : 6, 7, 8, 14 et 16

Cotation (version finale du CSQ) :

La somme des notes obtenues aux items 4, 12 et 17 (cotés de 1 à 4) détermine le score de *prière* qui varie de 3 à 12. Un score élevé indique que le sujet utilise sa foi en Dieu pour faire face à sa douleur.

Le score de *distraction* qui s'échelonne de 5 à 20 s'obtient en additionnant la somme des notes obtenues aux items 2, 10, 11, 19 et 20 (cotés de 1 à 4). Un score élevé indique que le sujet essaie le plus possible d'éviter de penser à la douleur en détournant son attention de celle-ci.

La somme des notes obtenues aux items 1, 5, 13 et 21 (cotés de 1 à 4) fournit le score de *reinterprétation* qui varie de 4 à 16. Un score élevé indique que le sujet essaie de percevoir sa douleur en des termes différents de ceux relatifs à la douleur.

Le score de *dramatisation* s'obtient en additionnant la somme des notes obtenues aux items 3, 9, 15 et 18 (cotés de 1 à 4), il varie de 4 à 16. Un score élevé indique que le sujet s'inquiète beaucoup et ne s'attache qu'aux aspects négatifs de sa douleur.

La somme des notes obtenues aux items 6, 7, 8, 14 et 16 (cotés de 1 à 4) détermine le score d'*ignorance de la douleur* qui varie de 5 à 20. Un score élevé indique que le sujet tente de faire comme si sa douleur n'existait pas.

Annexe IX (suite) : score CSQ

Consigne : Voici un certain nombre de propositions liées à votre douleur. Indiquez votre degré d'accord pour chacune de ces propositions.

Exemple : Si vous n'êtes pas du tout d'accord avec une proposition, entourez 1. Au contraire, Si vous êtes tout à fait d'accord avec une proposition entourez 4.

Vous pouvez aussi entourez la réponse 2 lorsque vous n'êtes plutôt pas d'accord et 3 lorsque vous êtes plutôt d'accord.

| | Pas du tout d'accord | Pas d'accord | Plutôt d'accord | Tout à fait d'accord |
|---|----------------------|--------------|-----------------|----------------------|
| 1- Personne n'est capable de me dire pourquoi j'ai mal | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 2- Je pensais que ma douleur pouvait être guérie, mais maintenant je n'en suis plus aussi sûr | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 3- Il y a des moments où je n'ai pas mal | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 4- Ma douleur est difficile à comprendre pour moi | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 5- J'ai constamment mal | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 6- Si j'ai mal c'est uniquement de ma faute | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 7- Je n'ai pas assez d'informations à propos de ma douleur | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 8- Ma douleur est un problème temporaire dans ma vie | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 9- J'ai l'impression que je me réveille avec la douleur et que je m'endors avec elle | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 10- Je suis la cause de ma douleur | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 11- Il existe un moyen de guérir ma douleur | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 12- Je me fais des reproches quand j'ai mal | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 13- Je n'arrive pas à comprendre pourquoi j'ai mal | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 14- Un jour, de nouveau, je n'aurai plus mal du tout | 1 | 2 | 3 | 4 |
| 15- Ma douleur varie en intensité, mais elle est toujours présente avec moi | 1 | 2 | 3 | 4 |

Annexe X : score ICPD

Échelle d'imagerie visuelle

| | | | | |
|-------------------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|----------------|
| 5 | 4 | 3 | 2 | 1 |
| Image aussi claire qu'un film | Image claire | Image modérément claire | Image floue | Pas d'image |

Item 1V. Flexion/extension de la tête

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Inclinez votre tête le plus loin possible, d'abord vers l'avant, puis vers l'arrière.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 2V. Haussement des épaules

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Tout en gardant les bras le long du corps, relevez vos deux épaules le plus haut possible sans bouger la tête.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 3Vnd. Élévation du bras à la verticale

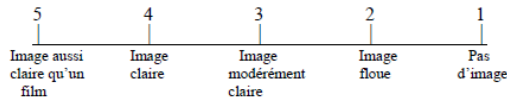
1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Levez votre bras non-dominant (ex: le bras gauche si vous êtes droitier et vice-versa) vers le haut en le gardant tendu et devant vous jusqu'à ce qu'il soit à la verticale.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 4Vd. Flexion du coude

1. Demeurez assis, la tête bien droite, le bras dominant tendu à l'horizontale vers l'avant, la main ouverte et la paume vers le haut.
2. Pliez votre coude de façon à venir toucher avec la main dominante votre épaule du même côté.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Annexe XI : score KVIQ

Échelle d'imagerie visuelle



Item 5Vd. Opposition pouce-doigts

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses, les paumes vers le haut.
2. Avec votre main dominante, ramenez chacun de vos doigts en contact avec votre pouce, un par un en commençant par l'index, au rythme de un mouvement par seconde.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 6V. Flexion antérieure du tronc

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Inclinez votre corps le plus loin possible vers l'avant, puis redressez-vous.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

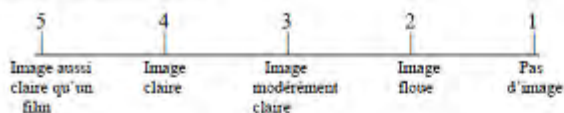
Item 7Vnd. Extension du genou

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Relevez votre avant-jambe du côté non-dominant le plus près possible de l'horizontale puis redescendez-la.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez ce mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 8Vd. Abduction de la jambe

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Déplacez le pied de votre côté dominant d'environ 30 centimètres (12 pouces) vers l'extérieur puis ramenez-le.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Échelle d'imagerie visuelle



Item 9Vnd. Taper du pied

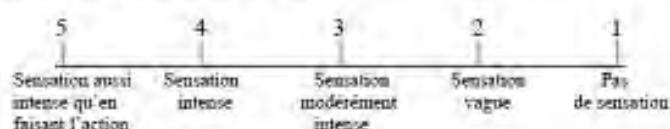
1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Avec votre jambe non-dominante, tapez du bout du pied trois fois au rythme de un mouvement par seconde tout en gardant le talon en contact avec le sol.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 10Vd. Rotation externe du pied

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Sans bouger le talon, déplacez le bout du pied de votre jambe dominante vers l'extérieur, le plus loin possible.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur la clarté de l'image.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Annexe XI (suite) : score KVIQ

Échelle d'imagerie kinesthésique



Item 1K. Flexion/extension de la tête

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Inclinez votre tête le plus loin possible, d'abord vers l'avant, puis vers l'arrière.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 2K. Haussement des épaules

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Tout en gardant les bras le long du corps, relevez vos deux épaules le plus haut possible sans bouger la tête.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 3Kd. Élévation du bras à la verticale

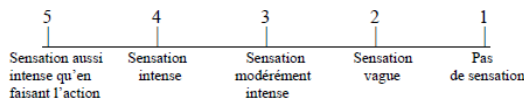
1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Levez votre bras non-dominant (ex: le bras gauche si vous êtes droitier et vice-versa) vers le haut en le gardant tendu et devant vous jusqu'à ce qu'il soit à la verticale.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 4Kd. Flexion du coude

1. Demeurez assis, la tête bien droite, le bras dominant tendu à l'horizontale vers l'avant, la main ouverte et la paume vers le haut.
2. Pliez votre coude de façon à venir toucher avec la main dominante votre épaule du même côté.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Annexe XI (suite) : score KVIQ

Échelle d'imagerie kinesthésique



Item 5Kd. Opposition pouce-doigts

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses, les paumes vers le haut.
2. Avec votre main dominante, ramenez chacun de vos doigts en contact avec votre pouce, un par un en commençant par l'index, au rythme de un mouvement par seconde.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 6K. Flexion antérieure du tronc

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Inclinez votre corps le plus loin possible vers l'avant, puis redressez-vous.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

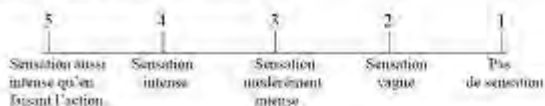
Item 7Knd. Extension du genou

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Relevez votre avant-jambe du côté non-dominant le plus près possible de l'horizontale puis redescendez-la.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 8Kd. Abduction de la jambe

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Déplacez le pied de votre côté dominant d'environ 30 centimètres (12 pouces) vers l'extérieur puis ramenez-le.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Échelle d'imagerie kinesthésique



Item 9Knd. Taper du pied

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Avec votre jambe non-dominante, tapez du bout du pied trois fois au rythme de un mouvement par seconde tout en gardant le talon en contact avec le sol.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Item 10Kd. Rotation externe du pied

1. Demeurez assis, la tête bien droite, les deux mains posées sur vos cuisses.
2. Sans bouger le talon, déplacez le bout du pied de votre jambe dominante vers l'extérieur, le plus loin possible.
3. Revenez à la position initiale. Maintenant, imaginez le mouvement. Concentrez-vous sur l'intensité de la sensation.
4. Indiquez sur l'échelle suivante l'énoncé qualifiant le mieux le mouvement que vous venez de vous imaginer.

Annexe XI (suite) : score KVIQ

Évaluation de la sensibilité

Formule d'évaluation



**TEST DE
FUGL-MEYER**

IDENTIFICATION

Nom: _____ Prénom: _____
 No: _____ Date: _____
 Côté atteint: Gauche () Droit () jour mois an

Session
 (1) (2) (3) (4)

1. TOUCHER LÉGER

| ANTÉRIEUR | 0 | 1 | 2 | | 0 | 1 | 2 | POSTÉRIEUR |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----|-----------------------|-----------------------|-----------------------|--|
|  | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 1A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |  |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 2A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 3A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 4A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 5A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 6A | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | |
| | | | | | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | 7B |

0: absence de sensibilité;
 1: hypo ou hypersensibilité;
 2: sensibilité normale.

Total 24

2. SENS DE POSITION

Épaulé (flexion et abduction) 0°-90°
 Coudé (flexion) 0°-120°
 Poignet (flexion-extension) 60°-60°
 Pouce (flexion-extension) 15°-20°

Hanche (flexion-extension)
 Genou (flexion-extension)
 Cheville (flexion-extension)
 Gros orteil (flexion-extension)

| 0 | 1 | 2 |
|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

0: ne détecte pas le mouvement;
 1: position reproduite à 75% de l'amplitude;
 2: reproduction parfaite.

Total 16

La sensibilité 45

Annexe XII : Fugl Meyer sensitif

| MAS (sur 4) | MAS (sur 5) | Descriptif du niveau |
|----------------|----------------|---|
| 0 | 0 | Pas d'hypertonie |
| 1 | 1 | Légère hypertonie avec <i>stretch reflex</i> ou minime résistance en fin de course |
| 1+ | 2 | Hypertonie avec <i>stretch reflex</i> et résistance au cours de la première moitié de la course musculaire autorisée |
| 2 | 3 | Augmentation importante du tonus musculaire durant toute la course musculaire, mais le segment de membre reste facilement mobilisable |
| 3 | 4 | Augmentation considérable du tonus musculaire. Le mouvement passif est difficile |
| 4 | 5 | Hypertonie majeure. Mouvement passif impossible |

Références :

Ashworth B. et al., 1964 ; Bohannon R.W., 1987.

Annexe XIII: score d'Ashworth



Annexe XIV : détection EMG (photo de gauche), repérage membre supérieur gauche (croix du haut = vertex, croix du bas placée 2 cm en avant et 5 cm sur la droite = zone en regard du cortex moteur correspondant au membre supérieur gauche)



Annexe XV : déroulement de la rTMS

Membre supérieur

Exercices analytiques

□ A1



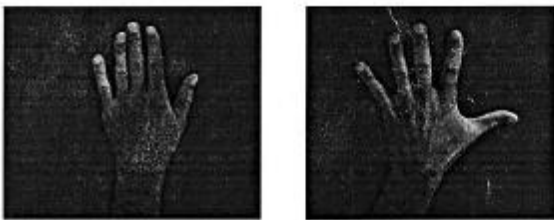
□ A2



□ A3



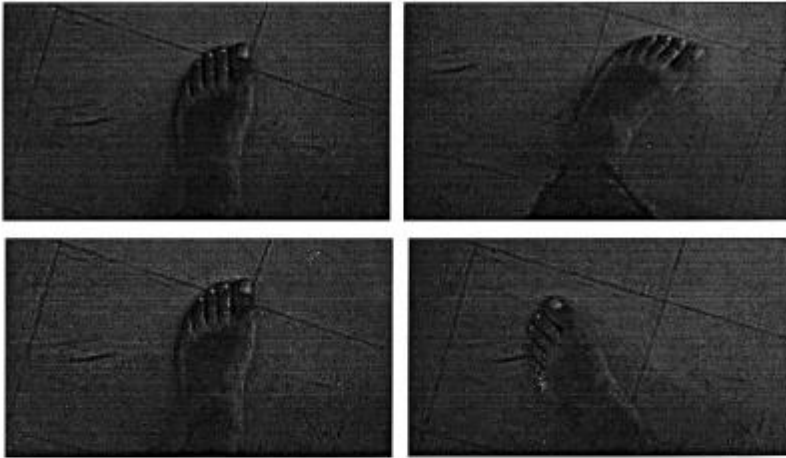
□ A4



Annexe XVI : exemples d'exercice analytique au membre supérieur

Membre inférieur

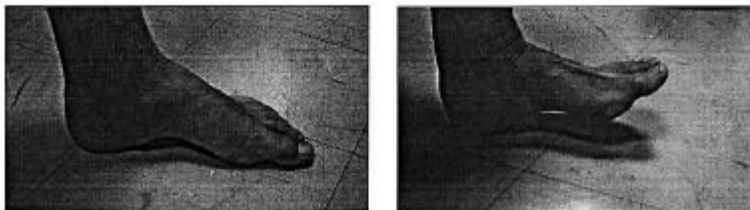
Inf 1



Inf 2

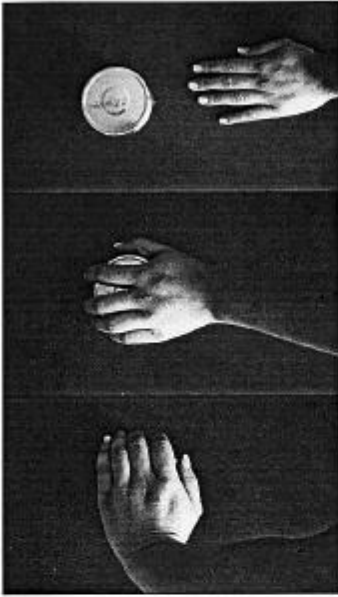


Inf 3



Annexe XVII : Exemple de mouvements analytiques au membre inférieur

□ F20 Ouvrir /fermer pot de confiture



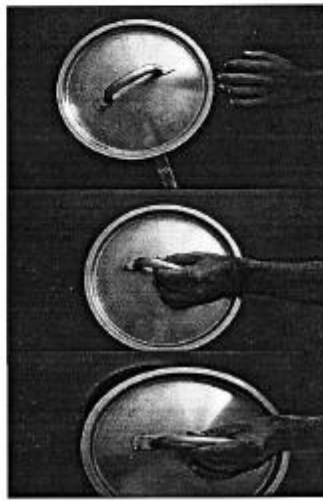
□ F21 Attraper, essorer une éponge



□ F22 Soulever objet à poignée



□ F23 Soulever un couvercle de casserole



Annexe XVIII : exemples de mouvements fonctionnels au membre supérieur



Annexe XIX : Thérapie miroir

**PRISE EN CHARGE EN MEDECINE PHYSIQUE ET DE
READAPTATION DES DOULEURS NEUROPATHIQUES CENTRALES
PAR STIMULATIONS CEREBRALES NON INVASIVES ET THERAPIE
MIROIR**

RESUME EN FRANÇAIS :

Les douleurs neuropathiques centrales sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie des patients les développant. Elles sont fréquemment résistantes aux traitements habituels et des nouvelles thérapeutiques en Médecine Physique et de Réadaptation se développent pour les prendre en charge. La rTMS et les techniques d'imagerie motrice par leur action de neuromodulation sur le système nerveux central semblent être des alternatives intéressantes. Chez les 18 patients inclus dans notre protocole, une session isolée de rTMS permet une diminution de 12% de la sévérité des douleurs. A 1 mois d'une prise en charge de 5 jours par rTMS et protocole d'imagerie motrice puis 4 semaines d'auto-rééducation par imagination du mouvement et thérapie miroir, une diminution de 28% des douleurs, semblable à ce qui est retrouvé dans la littérature, a été constatée mais ce résultat n'est pas statistiquement significatif au stade des inclusions actuel. Une relation entre une faible ancienneté des douleurs et une réponse à la prise en charge a été montrée. Si ce résultat était confirmé, il faudrait proposer ces techniques de neuromodulations précocement au cours de la prise en charge de ce type de douleurs.

TITRE EN ANGLAIS: Central neuropathic pains care in Physical Medicine and Rehabilitation with non-invasive brain stimulations and mirror therapy

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLÉS : douleurs neuropathiques centrales, rTMS, thérapie miroir, AVC, blessés médullaires

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Evelyne CASTEL-LACANAL