

Moduler la douleur avec des électrodes

Les techniques de stimulation des neurones des nerfs périphériques, de la moelle épinière ou du cerveau par des électrodes peuvent être utiles lors de la prise en charge des douleurs chroniques rebelles.

Julien Nizard

dirige le Centre fédératif douleur, soins palliatifs et de support, éthique clinique, et l'Équipe de recherche Douleur, qualité de vie et neuromodulation, au Laboratoire de thérapeutique (EA3826) du CHU et de l'Université de Nantes.

Aurélie Lepeintre

est médecin des hôpitaux dans le même Centre fédératif douleur et dans le service Douleur-soins palliatifs de l'Hôpital d'Évreux-Vernon.

Jean-Paul Nguyen

est neurochirurgien dans le Service de neurochirurgie et neurotraumatologie du CHU de Nantes.

La douleur est en général aiguë et passagère. Mais parfois elle perdure. Et après avoir augmenté les quantités d'antalgiques et proposé des molécules de plus en plus puissantes, un médecin peut se retrouver face à une impasse: une douleur rebelle. Ce type de douleur, qui dure plus de trois à six mois et résiste aux traitements habituels, a des conséquences plus ou moins marquées sur la santé du patient et ses activités physiques, professionnelles, psychosociales et familiales. Nous expliquerons dans quelle mesure on peut alors envisager de recourir à l'implantation d'électrodes de stimulation, ou à la stimulation du cerveau par des ondes magnétiques transcrâniennes, pour soulager ces douleurs chroniques rebelles. Le tout dans le cadre d'une prise en charge pluridisciplinaire – physique, sociale, familiale et psychologique – de la douleur.

Au terme du bilan clinique, on peut faire des hypothèses sur l'origine anatomique et sur le mécanisme de la douleur. Il existe différents types de douleurs chroniques: celles liées à un excès de stimulations des neurones récepteurs de la douleur, les nocicepteurs; les douleurs neuropathiques consécutives à une lésion du système nerveux périphérique (nerfs, racines nerveuses) ou central (moelle épinière et cerveau); les douleurs idiopathiques dont on n'a pas déterminé la cause (par exemple, la fibromyalgie).

Il est essentiel, pour le clinicien et le patient, de reconnaître les caractéristiques particu-

lières de ces différentes douleurs, car leur traitement doit être adapté: en cas de douleurs neuropathiques, les sujets présentent souvent une sensation de brûlures dans la région atteinte, associées à des décharges électriques fulgurantes, des sensations désagréables, tels des fourmillements ou des picotements. Les causes des douleurs neuropathiques sont diverses et peuvent résulter de l'atteinte d'un groupe de racines de fibres nerveuses (par exemple, lors d'un diabète ou d'un zona), d'une racine nerveuse lors d'une sciatique par hernie discale notamment. L'altération des systèmes de contrôle de la douleur peut aussi être « centrale » lors de douleurs survenant après un accident vasculaire ou une sclérose en plaques, mais aussi une para- ou tétraplégie (une paralysie partielle ou totale).

Une prise en charge pluridisciplinaire

La prise en charge des patients atteints de douleurs chroniques est longue et difficile. Elle repose sur quatre axes: une approche médicamenteuse; une approche physique (avec l'intervention de la kinésithérapie, de l'ostéopathie, de l'acupuncture); une approche psychocorporelle (grâce à l'hypnose, la relaxation, la sophrologie et les différentes psychothérapies); et une approche socioprofessionnelle (encourageant les patients à maintenir des activités sociales). Les médicaments antalgiques utilisés

dans la gestion des douleurs, associés à des traitements d'action centrale, notamment des antidépresseurs, des antiépileptiques et des anesthésiques locaux, ne permettent pas toujours de soulager les douleurs neuropathiques périphériques ou centrales.

Les techniques de neurostimulation (ou neuromodulation) méritent alors d'être proposées pour la prise en charge des patients présentant ce type de douleurs rebelles au traitement habituel. Elles permettent de limiter l'utilisation des médicaments et d'améliorer les douleurs et la qualité de vie des patients.

On distingue les techniques non invasives, l'électrostimulation transcutanée (TENS) et la stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS), et les techniques invasives, principalement la stimulation médullaire, la stimulation corticale, la stimulation cérébrale profonde et les stimulations nerveuses périphériques. Le principe thérapeutique de ces méthodes est de stimuler les voies non nociceptives inhibitrices, c'est-à-dire les circuits nerveux qui ne transmettent pas d'information douloureuse, mais qui inhibent les circuits nociceptifs. Les électrodes sont placées au niveau de structures et de voies impliquées dans la transmission des messages sensitifs non nociceptifs, dans la peau pour la TENS, la moelle épinière pour la stimulation médullaire, le cortex pour la stimulation corticale...

Toutes ces techniques reposent sur le renforcement des systèmes de contrôle de la douleur, au niveau de la moelle épinière et du cerveau (voir l'encadré page 72) : les influx douloureux issus du corps (peau, muscles, viscères, etc.), et se dirigeant vers la moelle épinière, puis le cerveau, empruntent des voies ascendantes, de la moelle épinière vers le thalamus, puis vers le cortex où la douleur est perçue. Toutefois, ces influx douloureux peuvent être modulés, ou « contrôlés », à différents niveaux par diverses connexions neuronales qui exercent un effet inhibiteur sur les voies douloureuses elles-mêmes, permettant de réduire l'intensité de la douleur.

Les douleurs neuropathiques, liées à des lésions du système somatosensoriel, correspondent à une perte des contrôles inhibiteurs habituels de la transmission de la douleur. La neuromodulation de la douleur consiste alors à placer des électrodes à proximité du trajet de ces neurones inhibiteurs pour restaurer les ressources antalgiques de l'organisme.

Au niveau de la moelle épinière, il s'agit des cordons postérieurs, où passent les

En bref

- Les techniques de neurostimulation – des électrodes stimulent des neurones – ne concernent que certaines douleurs dites rebelles, résistantes aux traitements habituels.
- L'organisme dispose de circuits nerveux naturels efficaces de lutte contre la douleur. Les électrodes peuvent activer ces circuits.
- La neurostimulation non invasive est bien tolérée et doit être essayée avant toute autre technique invasive.



1. Des électrodes implantées dans la moelle épinière d'un patient permettent de stimuler, via des régions cérébrales intermédiaires, des voies nerveuses « antidouleur » naturelles, qui ont été endommagées.

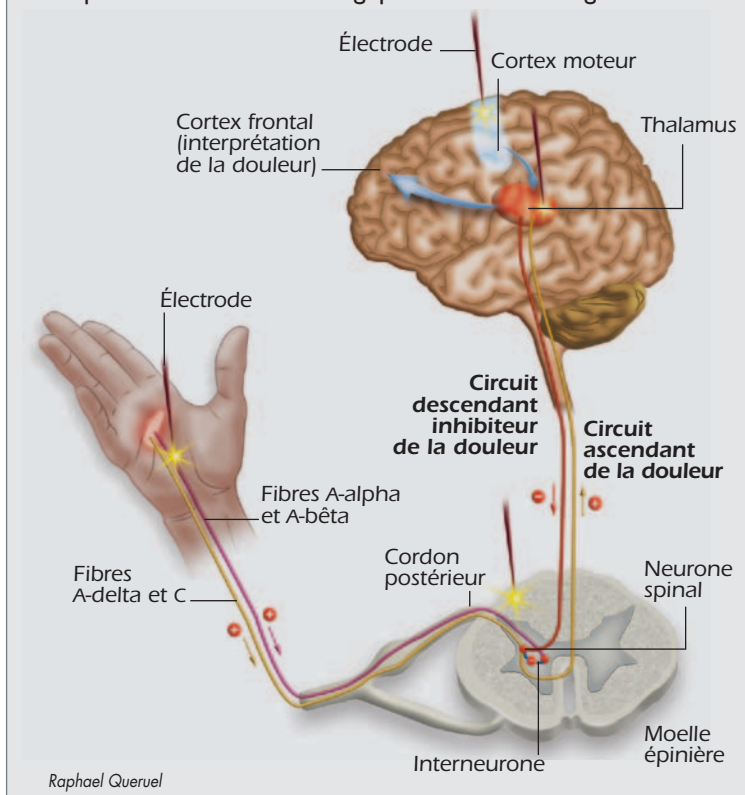
grosses fibres myélinisées A-alpha et A-bêta, plus rapides que celles transmettant la douleur (les A-delta et C). La stimulation de ces grosses fibres inhibe le passage de l'influx douloureux dans la corne dorsale de la moelle épinière. Au niveau des structures supérieures, il s'agit notamment des noyaux sensitifs du thalamus et du cortex moteur, lui-même connecté au thalamus et impliqué dans les circuits de contrôle de la douleur.

Les cibles de la neurostimulation

Les circuits de la douleur font intervenir plusieurs structures: la région lésée (par exemple la main), la moelle épinière, le thalamus et le cortex cérébral. La zone douloureuse envoie des influx nerveux par l'intermédiaire de fibres A-delta et C jusqu'à la moelle épinière, activant un second neurone qui transmet l'information par une voie ascendante jusqu'au thalamus, puis au cortex, où la douleur est perçue et interprétée.

Des mécanismes cérébraux de contrôle inhibiteurs descendants entrent alors en jeu, envoyant un message d'inhibition jusqu'au corps cellulaire du neurone spinal: la sensation douloureuse diminue. Au niveau de la région lésée, les fibres du toucher A-alpha et A-bêta stimulent un interneurone de la moelle épinière qui inhibe le neurone nociceptif de la moelle épinière.

Les techniques de neuromodulation consistent le plus souvent à stimuler ces fibres « antidouleur » au moyen d'électrodes, ce qui renforce l'activité antalgique naturelle de l'organisme.



Quelles sont les techniques de stimulation utilisées aujourd'hui? Ces méthodes ont pour cibles principales la moelle épinière, le thalamus, le cortex et les nerfs périphériques. Quelle que soit l'indication de la neuromodulation, il est de règle d'essayer auparavant une technique de stimulation non invasive, notamment l'électrostimulation transcutanée (TENS). Méthode simple, peu onéreuse, en grande partie remboursée par la sécurité sociale, elle est effectuée par un kinésithérapeute ou le patient lui-même quand il a été initié et a acquis un appareil, prescrit uniquement par un Centre de traitement de la douleur. Elle consiste à placer les électrodes de stimulation sur la peau, au voisinage de la région douloureuse. Lors de la stimulation à haute fréquence (80 hertz), les électrodes activent les grosses fibres A-alpha et A-bêta. La stimulation peut se révéler suffisamment efficace pour que l'on renonce à une intervention invasive. En revanche, si la méthode est inefficace, on ne doit pas pour autant rejeter la possibilité d'une stimulation médullaire.

La stimulation médullaire

Cette technique de neurostimulation invasive, mise au point il y a près de 20 ans, a, depuis, fait la preuve de son efficacité sur de larges cohortes de patients. Elle est indiquée pour traiter les douleurs neuropathiques rebelles des membres inférieurs, notamment celles liées à des lombosciatiques et des syndromes douloureux complexes (anciennement nommés algodystrophies). Plus rarement, elle peut être proposée: pour des lésions douloureuses des nerfs périphériques (secondaires à un traumatisme ou un acte chirurgical); pour des douleurs liées à une ischémie chronique en cas d'obstruction des artères des jambes; et pour les douleurs fantômes après amputation.

Le matériel s'est amélioré et miniaturisé, permettant de stimuler de façon optimale les structures ciblées. Le développement de techniques de modélisation a permis de mieux comprendre comment le courant diffuse dans les cordons postérieurs de la moelle épinière, et ainsi de mieux choisir les paramètres de stimulation, notamment la fréquence utilisée.

Il existe deux types d'électrodes, positionnées directement au contact des cordons postérieurs de la moelle épinière. Des électrodes tubulaires, présentant entre quatre et huit contacts, peuvent être introduites par

voie percutanée, généralement à la hauteur des neuvième et dixième vertèbres dorsales. On conclut au bon positionnement de la sonde quand la stimulation déclenche des fourmillements sur le territoire douloureux. On vérifie pendant cinq à dix jours, à l'aide d'un stimulateur externe, que la douleur est réduite par la stimulation, et on ne considère le test positif que si l'intensité perçue des douleurs diminue de plus de 50 pour cent. Si cet objectif est atteint, le stimulateur définitif est implanté sous la peau, souvent dans la région abdominale. Les dispositifs actuels permettent au patient de régler lui-même l'intensité et la durée des stimulations.

D'autres électrodes, plus larges que les précédentes, peuvent être introduites par voie chirurgicale et placées avec une meilleure précision dans l'espace épidual, sous contrôle du chirurgien (l'espace épidual sépare les vertèbres de la dure-mère, la membrane dure et rigide qui protège le cerveau et la moelle épinière). Le risque de déplacement de l'électrode est alors plus faible qu'avec les électrodes posées par voie percutanée.

Les douleurs neuropathiques des membres supérieurs sont plus difficiles à soulager que celles des membres inférieurs, et la neuromodulation peut être indiquée pour les séquelles douloureuses des traumatismes du plexus brachial, ensemble de fibres nerveuses issues de la moelle épinière et rejoignant le bras, assurant l'innervation sensitive et motrice des membres supérieurs. Les traumatismes du plexus brachial se traduisent en général par un arrachement de la racine des nerfs, par exemple lors d'un accident de moto. La stimulation médullaire cervicale (les vertèbres du cou) est souvent efficace, mais difficile à maintenir à long terme en raison des déplacements possibles de l'électrode dus aux mouvements de la région cervicale de la colonne vertébrale.

La stimulation médullaire donnent des résultats favorables et stables dans le temps, chez environ 70 pour cent des patients opérés si l'indication est bien posée. Les risques et les complications d'une telle intervention sont rares. Si une infection survient (moins de dix pour cent des cas), le plus souvent au niveau du stimulateur, une antibiothérapie adaptée est en général suffisante, et il n'est pas nécessaire de retirer le matériel. Il arrive parfois que l'électrode se déplace, de sorte qu'il faut pratiquer une nouvelle intervention.

La troisième méthode est la stimulation corticale invasive, mise au point dans les

années 1990 pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales rebelles : après un accident vasculaire cérébral (thalamique, les douleurs étant souvent atroces dans la moitié du corps opposée à la lésion, ou cortical) et chez les blessés médullaires, para- ou tétraplégiques, qui présentent souvent des douleurs neuropathiques sous la lésion, atteignant les membres. Cette technique est aussi proposée lors de certaines douleurs neuropathiques périphériques, et en cas de douleurs réfractaires à toutes les autres techniques : les algies faciales rebelles (très fortes douleurs au niveau du visage), les lésions traumatiques du plexus brachial, les douleurs fantômes.

La stimulation corticale

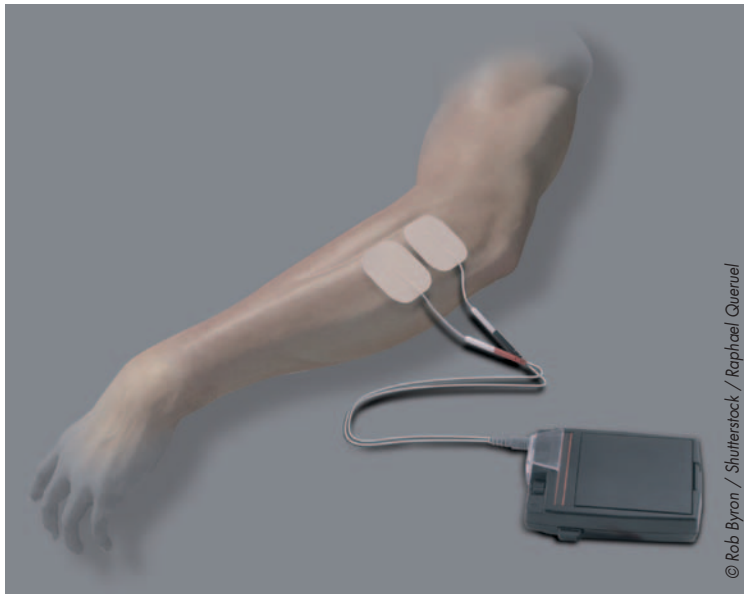
En 2011, avec Jean-Pascal Lefaucheur de l'Hôpital Henri Mondor de Créteil, nous avons établi les indications et les modalités de réalisation des techniques de stimulation invasive et non invasive du cortex cérébral. Comme pour la stimulation médullaire, on doit au préalable tester une technique de stimulation non invasive, en l'occurrence la stimulation magnétique transcrânienne (nous y reviendrons). La stimulation corticale consiste à placer dans l'espace extradural (entre la dure-mère et le crâne) une ou deux électrodes plates par une ouverture d'environ quatre centimètres de diamètre. Les électrodes sont souvent posées sur le cortex moteur, des expérimentations animales ayant mis en évidence un effet antalgique puissant de cette stimulation. Il semble que des connexions neuronales relient le cortex moteur au thalamus et au système limbique (qui intervient dans les émotions), d'où partent les voies descendantes de contrôle de la douleur.

En outre, le cortex moteur est facilement accessible : on localise aisément la région à stimuler. Le chirurgien se repère au moyen de reconstructions tridimensionnelles du cerveau réalisées par un traitement numérique de plusieurs coupes de cerveau obtenues en imagerie par résonance magnétique (IRM). Puis, une IRM fonctionnelle permet un repérage précis de la zone motrice de la partie du corps qu'il faut cibler (un bras, par exemple). Durant l'intervention, à crâne ouvert, l'enregistrement neurophysiologique des potentiels évoqués somesthésiques et moteurs (des courants électriques déclenchés par un mouvement ou une sensation) permet d'affiner le repérage des régions à stimuler.

Quelles maladies sont traitées ?

Les principales indications de la neuromodulation sont :

- les douleurs sciatiques neuropathiques ;
- les douleurs centrales (concernant le cerveau ou la moelle épinière), par exemple après une lésion cérébrale ou un accident vasculaire ;
- les douleurs faciales neuropathiques ;
- les douleurs du plexus brachial (le faisceau de nerfs innervant le bras) ;
- les céphalées chroniques, voire certaines migraines.



© Rob Byron / Shutterstock / Raphael Queruel

2. La stimulation électrique transcutanée consiste à placer des électrodes sur la peau, près de la région douloureuse. Elles stimulent des grosses fibres nerveuses A-alpha et A-bêta qui inhibent, dans la moelle épinière, la transmission, vers le cerveau, de l'influx nerveux douloureux.

Un boîtier de stimulation est relié aux électrodes par un fil, et porté sous la peau ; les modèles les plus récents munis d'une transmission Wi-Fi permettent d'ajuster les paramètres du stimulateur. Le matériel disponible aujourd'hui a été miniaturisé d'un facteur 50 depuis les premiers modèles.

Chez près de 70 pour cent des personnes présentant des douleurs centrales ou des douleurs faciales neuropathiques, la stimulation corticale permet de réduire d'au moins 50 pour cent l'intensité de la douleur, et parfois de la faire disparaître. Les effets ressentis par le patient peuvent être retardés, mais même si la douleur ne disparaît pas complètement, une diminution de moitié est un soulagement important chez des patients pour qui la douleur est parfois tellement intolérable qu'elle peut les pousser au suicide.

La méthode donne aussi des résultats encourageants pour les douleurs des arrachements traumatiques du plexus brachial et celles des para- ou tétraplégiques, bien que la proportion de patients vraiment soulagés n'excède pas 60 pour cent. Il est en effet difficile de repérer le cortex moteur chez des patients paralysés. La technique est sûre, et les complications rares : les plus fréquentes sont les infections sur le site d'implantation du stimulateur. Contrairement à la stimulation cérébrale profonde, il n'y pas de risque d'hémorragie intracrânienne.

Quant à la stimulation cérébrale profonde, issue des thérapies proposées pour la maladie de Parkinson, elle s'est bien développée ces dernières années, le matériel s'étant notable-

ment amélioré. Elle consiste à implanter une électrode, reliée à un neurostimulateur, directement dans les noyaux sensitifs du thalamus, impliqués dans les composantes sensoridiscriminative et affective de la douleur. Leur stimulation agit directement sur les centres de contrôle de la douleur, grâce aux voies descendantes se connectant dans la corne dorsale de la moelle épinière.

On utilise cette technique surtout en cas d'échec des autres méthodes de stimulation, médullaire et corticale, pour des patients présentant des douleurs centrales (notamment après un accident vasculaire cérébral) ou des douleurs faciales neuropathiques. Toutefois, les résultats parfois décevants sur le long terme et le risque d'hémorragie intracrânienne (deux à quatre pour cent des patients), qui peut provoquer un déficit neurologique permanent, voire le décès, en limitent la pratique au profit de la stimulation corticale.

La stimulation nerveuse périphérique

Pour quelques douleurs neuropathiques localisées, la stimulation nerveuse périphérique, où l'on excite directement le nerf incriminé dans la production ou l'entretien des douleurs, peut être utile. C'est le cas des céphalées (ou maux de tête) dites cervicogéniques rebelles. En effet, une arthrose cervicale, ou certains traumatismes, peuvent entraîner des lésions du rachis cervical, au cours desquelles le nerf grand occipital est endommagé. Ces lésions aiguës sont ensuite entretenues lors des mouvements de la tête, le nerf étant enserré par les muscles du cou. Les microlésions chroniques du nerf sont à l'origine des céphalées. Le nerf lésé cause des douleurs souvent ressenties à l'arrière du crâne, qui peuvent remonter jusqu'au front, avec un fond douloureux permanent et des lancées paroxystiques. De telles douleurs peuvent être efficacement atténuées par la stimulation nerveuse du nerf grand occipital, agissant là encore probablement sur les grosses fibres inhibitrices A-delta et A-bêta. Une stimulation non invasive transcutanée doit être effectuée au préalable, car elle est souvent suffisante et peut prédire l'effet de la stimulation implantée et aider à sélectionner les candidats. La technique de stimulation du nerf grand occipital consiste à introduire, à travers la peau ou lors d'une intervention chirurgicale, une électrode à quatre contacts à l'aplomb du nerf et de le

stimuler *via* un stimulateur implanté. Ainsi, nous avons suivi, pendant un an après l'implantation, plus de 50 patients présentant une céphalée cervicogénique. Une diminution de la fréquence des crises douloureuses de plus de 50 pour cent a été obtenue chez 90 pour cent d'entre eux, et le traitement médicamenteux a été diminué ou arrêté chez 70 pour cent. Aujourd'hui, on étend la stimulation du nerf grand occipital à d'autres types de céphalées rebelles, telles les migraines chroniques et surtout les algies vasculaires de la face réfractaires à tout traitement médical.

Soigner la douleur avec des ondes magnétiques

Un des principaux inconvénients de la stimulation corticale est qu'il faut ouvrir le crâne... À cet égard, une autre technique de stimulation à travers la boîte crânienne offre de nouvelles perspectives. Il s'agit de la stimulation magnétique transcrânienne, qui consiste à appliquer des impulsions magnétiques indolores à travers la paroi crânienne pour provoquer l'apparition de courants électriques dans la région cérébrale située juste au-dessous. On distingue schématiquement deux types de protocoles : d'une part, les protocoles destinés à prédire l'efficacité d'une stimulation corticale, où l'on effectue souvent six séances de stimulation à trois semaines d'intervalle pour s'assurer qu'il est judicieux d'effectuer une implantation chirurgicale ; d'autre part, les protocoles à visée thérapeutique, surtout pour la dépression, la fibromyalgie ou en cas de douleurs neuropathiques rebelles quand il existe une contre-indication à l'intervention chirurgicale ou que le patient ne la souhaite pas. Dans ce cas, le patient bénéficie d'une stimulation par jour pendant cinq jours puis de deux stimulations par semaine, puis d'une stimulation par mois sur plusieurs mois comme traitement d'entretien.

On cible de mieux en mieux les zones à traiter : en général, il s'agit du cortex moteur primaire. Pour les douleurs neuropathiques, la cible de la stimulation est le plus souvent la région somatotopique du cortex moteur correspondant au territoire douloureux concerné. Il est aussi possible de stimuler le cortex préfrontal, qui gère les aspects plus émotionnels et subjectifs de la douleur. Des études comparant l'efficacité de ces deux cibles sont en cours. En 2006, J.-P. Lefaucheur et l'un d'entre nous, Jean-Paul Nguyen, avons

publié une étude portant sur 38 patients et montrant que l'effet analgésique de la stimulation magnétique transcrânienne répétée est prédictif de celui de la stimulation corticale implantée. Depuis, de nombreuses études ont confirmé l'efficacité antalgique de la stimulation magnétique transcrânienne répétitive, qui permettrait de moduler la perception du message douloureux et d'induire ainsi un effet antalgique. Cinquante à soixante pour cent des patients traités ont des douleurs diminuées de plus de 30 pour cent. Les résultats sont meilleurs en cas de répétition des séances et les effets indésirables sont rares, essentiellement des céphalées transitoires.

Au terme de ce tour d'horizon, retenons que la prise en charge des personnes souffrant de douleurs chroniques doit être pluridisciplinaire : médicamenteuse, physique (en tentant notamment les électrostimulations transcutanées et l'entraînement physique), psychosociale, familiale et professionnelle. Le patient qui a bénéficié d'une « éducation thérapeutique » joue un rôle majeur dans la gestion de ses douleurs. Quand celles-ci deviennent rebelles et qu'elles ont une composante neuropathique, les techniques de neuromodulation occupent une place de choix parmi les thérapies disponibles, ce d'autant que le traitement médicamenteux devient inefficace ou est mal supporté.

De nouveaux espoirs ?

Dans tous les cas, ces techniques de neuromodulation restent des interventions chirurgicales dont il faut poser les indications dans le cadre de consultations pluridisciplinaires de la douleur, comportant l'avis d'un psychologue ou d'un psychiatre, afin de préciser les attentes du patient, et d'écartier, le temps nécessaire, les patients ayant des troubles psychiatriques. En revanche, la stimulation magnétique transcrânienne externe, non invasive, est très bien tolérée et ses indications se développent.

D'autres techniques de neuromodulation sont en cours de développement et de validation, notamment la stimulation électrique transcrânienne, avec des appareils moins lourds et moins coûteux (de l'ordre de 5 000 euros, contre environ 50 000 euros pour un appareil de stimulation magnétique transcrânienne). Même si le bénéfice réel de ces techniques reste à évaluer, ces nouvelles méthodes peuvent redonner l'espoir aux personnes atteintes de douleurs rebelles. ■

Bibliographie

J.-P. Nguyen et al., *Invasive brain stimulation for the treatment of neuropathic pain*, in *Nature Reviews Neurology*, vol. 7, pp. 669-709, 2011.

M. Bennett et al., *Methodological quality in randomised controlled trials of transcutaneous electrical nerve stimulation for pain*, in *Pain*, vol. 152, pp. 1226-1232, 2011.

N. O'Connell et al., *Non-invasive brain stimulation techniques for chronic pain*, in *Cochrane Database*, 2010.

J. Lefaucheur et al., *Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain*, in *Neurology*, vol. 14, pp. 1568-74, 2006.

J.-P. Nguyen et al., *Stimulation du nerf occipital et traitement des céphalées*, in *Douleurs*, vol. 10, pp. 23-28, 2009.

J.-P. Nguyen et al., *Chronic motor cortex stimulation in the treatment of central and neuropathic pain. Correlations between clinical, electrophysiological and anatomical data*, in *Pain*, vol. 82, pp. 245-251, 1999.

