

# Neuromodulation pour le traitement de la douleur chronique

Blaise Rutschmann<sup>a, b</sup>, Jean-Pierre Mustaki<sup>a</sup>, Eric Buchser<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup> Services d'anesthésie et d'antalgie, Centre lémanique de neuromodulation, Ensemble Hospitalier de la Côte, Morges,

<sup>b</sup> Service d'anesthésiologie, CHUV, Lausanne



## Quintessence

- Les techniques de neuromodulation permettent de modifier l'activité du système nerveux central ou périphérique. La neuromodulation fait partie des traitements de routine d'affections telles que les douleurs chroniques neuropathiques et ischémiques, le tremblement, l'épilepsie, la spasticité ou encore certains troubles fonctionnels comme l'incontinence urinaire ou fécale.
- Dans toutes ses applications, la neuromodulation propose des solutions symptomatiques, minimalement invasives et réversibles, essentiellement dénuées d'effets secondaires toxiques.
- La stimulation médullaire est l'une des modalités principales de la neuromodulation. Les applications les plus fréquentes sont le soulagement des douleurs chroniques, neuropathiques ou vasculaires, réfractaires au traitement conventionnel.
- Le mécanisme d'action de la stimulation médullaire n'est pas entièrement élucidé. L'effet analgésique résulte de l'activation de systèmes de neurones inhibiteurs (douleurs neuropathiques) ou de l'amélioration de la perfusion microvasculaire (douleurs ischémiques). Les symptômes d'alarme (nociceptifs et ischémiques) sont préservés dans tous les cas.
- Des études contrôlées et randomisées ont montré l'efficacité de la stimulation médullaire dans le traitement des lombosciatalgies rebelles (Failed Back Surgery Syndrome), du syndrome douloureux régional complexe (SDRC), de l'angor réfractaire et l'artériopathie périphérique.
- La comparaison médicoéconomique avec les traitements conventionnels (conservateurs ou opératoires) montre un rapport coût/bénéfice en faveur de la stimulation médullaire dans la plupart des indications.

## Summary

### Neuromodulation in the treatment of chronic pain

- *Neuromodulation techniques serve to modify the activity of the central or peripheral nervous system. Neuromodulation belongs to the routine treatments for disorders such as chronic neuropathic or ischaemic pain, tremor, epilepsy, spasticity or some functional disorders such as urinary or faecal incontinence.*
- *In all its applications neuromodulation offers solutions which are symptomatic, minimally invasive, reversible and essentially devoid of toxic side effects.*
- *Medullary stimulation is one of the main modalities of neuromodulation. The commonest applications are relief of chronic neuropathic or vascular pain refractory to conventional treatment.*
- *The active mechanism of medullary stimulation has not been fully clarified. The analgesic effect derives from activation of neuron inhibitor systems (neuropathic pain) or improvement of microvascular perfusion (ischaemic pain). The alarm symptoms (nociceptive and ischaemic) are preserved in all cases.*

## Introduction

La neuromodulation est un terme générique qui désigne un ensemble de techniques permettant d'interférer avec l'activité du système nerveux central (SNC) ou périphérique (SNP). Dans son acception large, la neuromodulation comprend aussi bien l'administration de médicaments dans le système nerveux central, que la stimulation électrique de structures nerveuses, centrales ou périphériques. Dans les deux cas, on utilise le plus souvent des dispositifs (pompes ou électrodes reliées à des générateurs de courant) entièrement implantables.

Cet article est délibérément restreint aux techniques de stimulation électrique, en particulier à la stimulation des cordons postérieurs de la moelle (stimulation médullaire), laquelle est de loin la forme la plus répandue de neuromodulation. Des modalités techniques similaires sont utilisées pour la stimulation de nerfs périphériques ou du cerveau.

Dans toutes ses applications, la neuromodulation constitue un traitement symptomatique plutôt que curatif, l'indication la plus connue étant le soulagement de la douleur neuropathique réfractaire au traitement conventionnel. Il existe plusieurs techniques de neuromodulation électrique. La plus connue est la stimulation médullaire, employée généralement pour le soulagement des lombosciatalgies rebelles. D'autres syndromes douloureux peuvent répondre à la stimulation de nerfs périphériques (nerf d'Arnold dans les céphalées cervicogéniques) ou à la stimulation corticale (syndromes de désafférentation, algies faciales). Par ailleurs, d'excellents résultats sont obtenus lors de désordres fonctionnels comme le tremblement de la maladie de Parkinson (stimulation cérébrale profonde de noyaux du thalamus), certaines formes d'épilepsie (stimulation du nerf vague) ou d'incontinence fécale ou urinaire (stimulation de la racine S3).

Eric Buchser est consultant pour la firme Medtronic Europe Sàrl.

- *Controlled randomised studies have demonstrated the efficacy of medullary stimulation in the treatment of refractory lumbosciatic pain (failed back surgery syndrome), complex regional pain syndrome (CRPS), refractory angina pectoris and peripheral artery disease.*
- *Medicoeconomic comparison with conventional treatments (conservative or surgical) shows a cost/benefit ratio in favour of medullary stimulation in the majority of indications.*

### Modes d'action de la stimulation médullaire

La compréhension du mode d'action de la stimulation médullaire trouve, aujourd'hui encore, son fondement dans la théorie dite du «portillon». Décrite par Melzack et Wall en 1965 [1], cette théorie postule que la stimulation d'un neurone sensitif peut, moyennant l'activation d'un interneurone inhibiteur, bloquer la transmission d'afférences douloureuses. Même si elle ne rend pas compte de la réalité des mécanismes, la théorie du «portillon» a eu un impact considérable sur la recherche fondamentale et les applications cliniques de l'électricité, en particulier le développement de la neuromodulation.

Le mode d'action de la stimulation médullaire n'est pas complètement élucidé et les effets induits par la stimulation médullaire semblent dépendre du contexte. Dans les douleurs neuropathiques, la stimulation médullaire exerce un effet à l'étage spinal par l'activation des fibres du système lemniscal (proprioception) qui stimulent un réseau d'interneurones de la *substantia gelatinosa*, inhibiteurs des couches profondes (lamina IV et V), où se projettent les afférences douloureuses. Au plan supraspinal, la stimulation médullaire provoque une stimulation de faisceaux descendants qui, probablement, exercent un effet inhibiteur de «portillon» aux cornes postérieures de la moelle. D'autres résultats suggèrent un effet analgésique spinal au travers de mécanismes GABAergiques [2, 3]. S'agissant des douleurs ischémiques, les mécanismes énoncés ci-dessus sont également présents. Toutefois des effets neuro-humoraux semblent jouer un rôle important et l'augmentation du flux sanguin capillaire dépend de la libération de substances vasodilatatrices (prostacyclin, substance P, calcitonin gene-related peptide). Cette action s'exerce, en partie, par un effet modulateur sur le système sympathique, lequel paraît devoir être préservé pour que la stimulation médullaire soit efficace. Ainsi, le mécanisme d'action de la stimulation médullaire dépasse la seule inhibition de l'activité vasoconstrictrice du système sympathique [4–6].

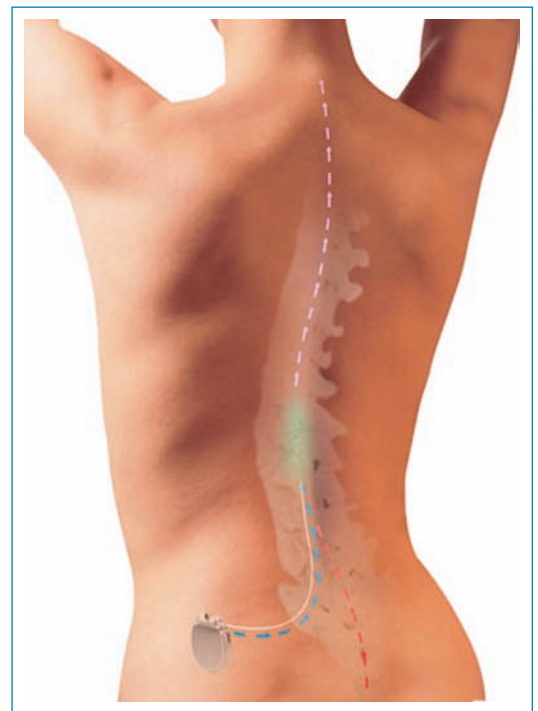
### Aspects techniques et complications

Les stimulateurs médullaires sont issus de la technologie des pacemakers cardiaques, dont le premier a été implanté à Zurich en 1958, près de dix

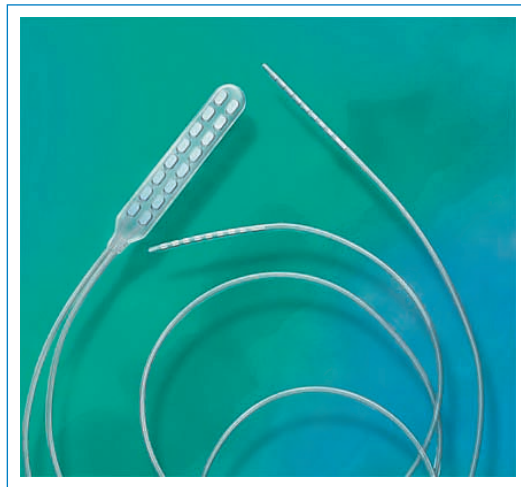
ans avant la première application clinique de la stimulation médullaire [7]. Au cours des quarante dernières années, la qualité et la performance des implants se sont considérablement améliorées (fig. 1 [6]). Initialement unipolaires, les électrodes portent actuellement plusieurs contacts permettant d'augmenter la complexité des champs électriques générés, alors même que la programmation (assistée par des logiciels) est devenue plus simple. Elles se présentent sous forme de «plaques» (chirurgicales) ou de «cylindres» (implantation percutanée) et sont devenues moins rigides mais aussi plus résistantes (fig. 2 [6]).

Les générateurs implantables comprennent aujourd'hui des batteries performantes, dont l'autonomie peut être de plusieurs années, voire rechargeables par induction transcutanée.

Bien que relativement fréquentes, les complications de la stimulation médullaire sont en général mineures, souvent d'ordre technique. Les problèmes les plus communs sont liés aux électrodes qui peuvent migrer (20%) [8] voire se rompre (3%) [9], ou aux générateurs (6%). Dans l'ensemble, le taux de complication semble d'autant plus élevé que l'activité physique du patient est grande ou que le matériel est de génération ancienne [10]. Restent des problèmes technologiques non résolus comme la réalisation d'exams par résonance magnétique (IRM), pour lesquels des solutions concrètes sont actuellement étudiées et devraient être disponibles prochainement. En attendant, la



**Figure 1**  
Vision d'un système de stimulation médullaire: stimulateur implanté dans le flanc gauche. La ligne bleue en pointillé démontre le trajet sous-cutané entre le stimulateur et l'entrée de l'électrode dans l'espace épidural.



**Figure 2**  
Trois exemples d'électrodes de stimulation médullaire: l'une de type «plaque» (à gauche, en haut) et deux électrodes de type «cylindre».

présence d'une électrode de stimulation contre-indique la réalisation d'une IRM, dès lors que les champs magnétiques générés par les appareils de radiologie peuvent engendrer un échauffement des contacts et provoquer des lésions irréversibles du système nerveux [11-13].

### Indications reconnues de la neuromodulation pour le traitement de la douleur chronique

Les indications acceptées recouvrent les douleurs d'origine neuropathique et vasculaire (artériopathie périphérique ou angor) réfractaires aux traitements conventionnels. Les douleurs mécaniques, nociceptives ou viscérales ne sont pas des indications à la stimulation médullaire. De plus, il est généralement admis qu'avant d'implanter un générateur (coûteux), il convient de vérifier l'efficacité du traitement par un test. Cette phase préliminaire comprend l'implantation d'une électrode épidurale que l'on active au moyen d'un générateur externe (peu coûteux) par l'intermédiaire d'une extension transcutanée. Si l'effet clinique obtenu est insatisfaisant, l'électrode peut être retirée. La stimulation médullaire est donc un procédé à la fois peu invasif et réversible [14].

La stimulation électrique des cordons postérieurs génère des paresthésies et, pour que l'effet analgésique se produise, il est nécessaire que ces effets soient ressentis dans les territoires douloureux. Dès lors, la réalisation de travaux cliniques en «double aveugle» est évidemment difficile. A l'exception de situations très particulières, les meilleures études publiées ont un «design» prospectif et randomisé mais le traitement n'est pas réalisé à l'insu du patient ni des soignants.

### Lombosciatalgies chroniques

Le plus important groupe de malades traités par stimulation médullaire concerne les personnes qui souffrent de douleurs neuropathiques (radiculopathie ou lombalgie) dans le cadre de séquelles d'opérations rachidiennes dont le résultat anatomique est par ailleurs satisfaisant. Dans la littérature anglo-saxonne, on parle de «Failed Back Surgery Syndrome» ou FBSS. Cette terminologie malheureuse, inappropriée dès lors qu'elle ne résulte pas d'un échec technique, désigne une entité clinique fréquente, mais difficile à définir. L'étiologie des douleurs dans le FBSS est mal comprise, mais a sans doute une origine mixte, mécanique et neuropathique [15].

L'efficacité de la stimulation médullaire a été étudiée dans un grand nombre de travaux, dont au moins deux études randomisées et contrôlées. Dans la première, 50 patients souffrant de FBSS sont traités soit par stimulation médullaire soit par une deuxième intervention. Le protocole prévoit qu'après six mois d'évolution, les malades peuvent opter pour l'autre traitement si le soulagement obtenu est insuffisant. Une analyse selon l'intention de traiter montre que seule une petite proportion (21%) de malades du groupe stimulation médullaire ont choisi d'être opérés une deuxième fois, alors que plus de la moitié (54%) des sujets réopérés en première intention ont demandé à bénéficier d'une stimulation médullaire ( $p < 0,05$ ) [16, 17]. Évalués après un suivi moyen de trois ans, les patients traités par stimulation médullaire gardent un meilleur soulagement de la douleur et consomment moins d'opiacés que les malades réopérés [18].

La deuxième étude randomisée et contrôlée (PROCESS), dont les résultats seront publiés prochainement [19], compare l'effet de la stimulation médullaire au traitement conservateur, chez 100 malades souffrant de radiculopathie lombaire chronique, persistant au moins six mois après une cure de hernie discale. Le protocole a été publié précédemment [20] et l'étude devrait être disponible dans un court délai.

Par ailleurs, plusieurs revues systématiques de la littérature ont évalué l'efficacité de la stimulation médullaire dans le traitement des lombosciatalgies. En raison de la qualité méthodologique discutabile de la majorité des études (séries non contrôlées), la preuve de l'efficacité antalgique de la stimulation médullaire reste limitée [21-24]. Néanmoins, la littérature suggère que, de façon générale, la stimulation médullaire peut diminuer la douleur de plus de 50% chez plus de la moitié des patients souffrant de lombosciatalgies rebelles aux traitements conventionnels. De plus, la consommation de médicaments, notamment d'opiacés, diminue [25] et l'activité physique augmente [26].

### **Syndrome douloureux régional complexe (SDRC)**

Le syndrome douloureux régional complexe désigne un syndrome clinique qui regroupe des entités connues autrefois sous différentes appellations (syndrome de Südeck ou dystrophie sympathique réflexe). Cette affection, dont le diagnostic reste difficile, est caractérisée par des douleurs sévères (neuropathiques et nociceptives) associées à une dysfonction du système nerveux sympathique [27-30]. Les thérapies physiques restent la base du traitement mais diverses approches pharmacologiques, la pratique de blocs nerveux et la psychothérapie font également partie des recommandations [31].

Une étude randomisée et contrôlée chez 36 malades souffrant de SDRC réfractaire au traitement conventionnel a montré que l'adjonction de la stimulation médullaire à la physiothérapie diminue de manière significative (statistique et clinique) la sévérité des symptômes [32]. Une analyse de suivi, deux ans après l'implantation d'un système de stimulation médullaire, confirme ce bénéfice [33].

Une revue systématique de la littérature portant sur 25 travaux (plus de 500 cas) suggère que la stimulation médullaire diminue les douleurs d'au moins 50%, chez les patients souffrant de douleurs chroniques rebelles dues à un syndrome douloureux régional complexe [34]. Aux Etats-Unis, le SDRC est devenu la deuxième indication de la stimulation médullaire.

### **Douleurs d'origine vasculaire**

L'ischémie provoque des douleurs sévères dont le mécanisme est mixte, neuropathique et nociceptif. Le plus souvent l'ischémie est due à des atteintes artériosclérotiques, vasospastiques (syndrome de Raynaud) ou une combinaison des deux (maladie de Buerger ou syndrome X, défini par des douleurs et des modifications électrocardiographiques typiques de l'ischémie, que l'on attribue à un trouble de la microcirculation).

### **Artériopathie périphérique**

L'effet analgésique de la stimulation médullaire dans les douleurs d'ischémie est décrit pour la première fois en 1976 [35]. Des travaux ultérieurs confirment cet effet, et, de surcroît, suggèrent une amélioration de la mobilité (périmètre de marche), du flux sanguin périphérique [36] et de la guérison des ulcères [37]. Une étude non contrôlée indique que la stimulation médullaire pourrait prévenir l'amputation chez des patients souffrant de stades avancés d'artériopathie oblitérante [38]. L'enthousiasme qui suivit ces publications a cependant été tempéré par une pre-

mière étude randomisée et contrôlée qui dément l'effet préemptif de la stimulation médullaire sur l'amputation [39]. Toutefois, il apparaît que l'amputation est en général plus distale chez les patients traités par stimulation médullaire, minimisant ainsi la perte tissulaire. En 1995, une autre étude randomisée et contrôlée démontrera que, moyennant certaines conditions (valeurs de pression partielle transcutanée en oxygène -  $TcPO_2$ ), la stimulation médullaire peut retarder significativement une amputation majeure (en dessus de la cheville) [40].

Une revue systématique de la littérature récente [41] indique qu'en présence d'une artériopathie périphérique inaccessible à la revascularisation, la stimulation médullaire permet de juguler les douleurs durablement (12 mois), d'augmenter les valeurs de  $TcPO_2$  et d'améliorer l'état clinique (passage d'un stade III à II selon Fontaine). En revanche, la guérison des ulcères ne semble que peu améliorée.

### **Angor chronique réfractaire**

La Société Européenne de Cardiologie définit l'angine de poitrine chronique réfractaire comme «Une affection chronique caractérisée par un angor dû à une insuffisance coronarienne, en présence d'une maladie coronarienne ne pouvant être contrôlé de manière satisfaisante par l'association de traitements médicamenteux, d'angioplastie et de chirurgie coronarienne. Un lien de causalité entre les symptômes et une ischémie myocardique réversible doit être établi cliniquement» [42].

Les progrès des stratégies médicamenteuses et interventionnelles ont indéniablement amélioré la qualité et l'espérance de vie des patients coronariens [43]. Une estimation américaine fait néanmoins état de 2,4 millions de patients souffrant d'angor réfractaire aux Etats-Unis [44] et ce nombre pourrait s'accroître de 100 000 cas par année [45].

D'avantage que l'ignorance du mécanisme d'action, l'obstacle le plus significatif à l'emploi de la stimulation médullaire dans l'angor réfractaire a longtemps été la crainte que le traitement prive le malade d'un symptôme d'alarme essentiel, l'exposant ainsi aux risques rythmiques et tissulaires de l'ischémie. Il est aujourd'hui clairement démontré que ceci n'est pas le cas. Depuis la première utilisation clinique en 1987 [46], des travaux précliniques et cliniques ont démontré de manière convaincante que la stimulation médullaire produit un effet anti-ischémique [47], anti-angineux [48] et anti-arythmique [49]. D'autre part, une étude contrôlée comparant la stimulation médullaire à un placebo montre que la qualité de vie et l'activité fonctionnelle augmentent significativement avec le traitement [50].

Une étude (ESBY) a comparé la stimulation médullaire à la chirurgie de revascularisation coro-



narienne, chez des patients à risque chirurgical augmenté et dont il n'était pas attendu que l'intervention améliore le pronostic vital [51]. Le bénéfice symptomatique (nombre de crises d'angor, consommation de nitrés) évalué six mois après l'intervention est similaire dans les deux groupes, alors que la morbidité péri-opératoire est plus basse dans le groupe stimulation médullaire. A long terme (5 ans), le contrôle de l'angor, la qualité et la durée de vie, de même que les causes de mortalité cardiovasculaires sont identiques dans les deux groupes [52].

### Rapport coût / bénéfice

En dépit du prix élevé de la procédure et du matériel implanté, le rapport coût/bénéfice des traitements par stimulation médullaire s'avère favorable dans la plupart des indications [53]. Dans les lombosciatalgies, des données canadiennes montrent que l'augmentation initiale des coûts est compensée après une période de 24 à 30 mois [54]. De plus, une analyse fondée sur un modèle permettant une extrapolation à l'espérance de vie (36 ans), confirme les avantages de la stimulation médullaire en comparaison du traitement conventionnel non chirurgical [55].

Dans le SDRC, la stimulation médullaire engendre des coûts plus élevés que le traitement conventionnel pendant la première année (4000 dollars, valeur de 1998), mais la tendance s'inverse trois ans plus tard. Si l'on considère une espérance de vie de 40 ans, la stimulation médullaire entraîne une économie estimée à 60 000 dollars par patient [56]. Comme pour les lombosciatalgies, les hypothèses de travail utilisées sont très conservatrices et les estimations paraissent robustes.

L'angine de poitrine réfractaire a un mauvais pronostic avec, annuellement, une mortalité de 16,9%, un taux élevé d'infarctus (25%) et de réhospitalisation (1,3 par patient/année) [57]. Dans une étude de suivi à deux ans [58], la stimulation médullaire s'est révélée significativement ( $p < 0,001$ ) moins chère que le pontage aorto-coronarien. D'autre part, les hospitalisations [59] et les investigations invasives [60] sont moins fréquentes, permettant de compenser le coût de la stimulation médullaire après quinze mois déjà [61]. Ainsi, la stimulation médullaire est plus avantageuse que les procédures de revascularisation (chirurgicale ou endovasculaire) dont le coût cumulatif à cinq ans dépasse 50 000 dollars [62].

La situation est moins claire dans l'artériopathie périphérique, dès lors que les travaux publiés ne prennent pas en compte les bénéfices potentiels résultant d'une amputation différée, une possibilité qui peut concerner plus de 80% de patients bien sélectionnés [63]. De plus, aucune étude n'a évalué le coût de la stimulation médullaire à long terme, et les seules données disponibles concernant des résultats à deux ans, montrant, de façon prévisible, que la stimulation médullaire est plus chère que le traitement conservateur non opératoire [64].

### Conclusion

En dépit de succès parfois remarquables, la stimulation médullaire a longtemps été considérée comme une modalité thérapeutique mystérieuse, tenant davantage de l'effet placebo que d'une thérapie rationnelle. L'avènement de techniques peu invasives, de matériel fiable mais aussi de travaux scientifiques crédibles, ont fait reconnaître ce traitement, même si sa prescription reste encore limitée du fait d'une certaine méconnaissance.

Sans doute, l'efficacité et l'impact économique de la stimulation médullaire doivent-ils être encore confirmés par de nouvelles études contrôlées, et le mode d'action doit être mieux compris. Reste que dans un grand nombre d'affections chroniques, notamment les douleurs, la stimulation médullaire offre une alternative peu invasive, sûre, réversible et pour l'essentiel dénuée d'effets secondaires significatifs. La stimulation médullaire mérite d'être évaluée lorsque les traitements conventionnels échouent ou provoquent des effets secondaires inacceptables.

Par son action modulatrice sur le système nerveux, notamment le système sympathique, la stimulation médullaire a contribué à (re)découvrir la physiopathologie ou le traitement d'affections mal connues ou négligées (comme le SDRC). Dans l'angor, où notre compréhension de l'équilibre métabolique pour l'oxygène est largement dominée par le concept de reperfusion, la stimulation médullaire a mis en valeur l'interaction cruciale entre le cerveau et le cœur.

La stimulation médullaire est aujourd'hui un traitement de dernier recours. S'il s'avérait que le développement que cette technique a connu au cours des trente dernières années persiste, il est probable qu'à l'avenir la stimulation médullaire voie sa priorité reconsidérée.

**Références**

- Linderoth B, Foreman RD. Physiology of spinal cord stimulation: review and update. *Neuromodulation*. 1999;2(1):150–64.
- North RB, et al. Spinal cord stimulation versus repeated lumbosacral spine surgery for chronic pain: a randomized, controlled trial. *Neurosurgery*. 2005;56(1):98–106; discussion 106–7.
- Taylor RS, Van Buyten JP, Buchser E. Spinal Cord Stimulation for Chronic Back and Leg Pain and Failed Back Surgery Syndrome: A Systematic Review and Analysis of Prognostic Factors. *Spine*. 2005;30(1):152–60.
- Stanton-Hicks MD, et al. An updated interdisciplinary clinical pathway for CRPS: report of an expert panel. *Pain Pract*. 2002;2(1):1–16.
- Kemler MA, et al. Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy [see comments]. *N Engl J Med*. 2000;343(9):618–24, 2000;343:618–24.
- Amann W, et al. Spinal cord stimulation in the treatment of non-reconstructable stable critical leg ischaemia: results of the European Peripheral Vascular Disease Outcome Study (SCS-EPOS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2003;26(3):280–6.
- Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2005(3).
- Mannheimer C, et al. Electrical stimulation versus coronary artery bypass surgery in severe angina pectoris: the ESBY study. *Circulation*. 1998;97:1157–63.
- Taylor RS, et al. The cost effectiveness of spinal cord stimulation in the treatment of pain: a systematic review of the literature. *J Pain Symptom Manage*. 2004;27(4):370–8.
- Andrell P, et al. Cost-Effectiveness of Spinal Cord Stimulation versus Coronary Artery Bypass Grafting in Patients with Severe Angina Pectoris – Long-Term Results from the ESBY Study. *Cardiology*. 2003;99(1):20–4.

**Correspondance:**

Dr Blaise Rutschmann  
Service d'anesthésie  
et d'antalgie  
Ensemble Hospitalier de la Côte  
CH-1110 Morges  
[blaise.rutschmann@chuv.ch](mailto:blaise.rutschmann@chuv.ch)

Vous trouverez la bibliographie complète dans la version en ligne de cet article sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch)