MINISTÈRE DES ARMÉES

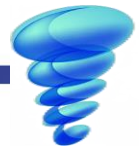
Liberté
Égalité
Fraternité

anr agence nationale de la recherche
AU SERVICE DE LA SCIENCE

PHYSIO-PATHOLOGIE DES DOULEURS D'ARRACHEMENT ET D'AMPUTATION

Laurent THEFENNE, Anne KAVOUNIDIAS, Raphaëlle SCHLINGER

Service de santé des armées



LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

- Le terme de douleur de membre fantôme a été inventé pour traduire cette sensation en 1872, par Mitchell SW

Mitchell SW. Injuries of nerves and their consequences. Philadelphia: Lippincott, 1872.

Service de santé
des armées

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Descriptif

Service de santé
des armées

Définition

Hallucinose

sensation de membre fantôme

Définition

Algohallucinose = douleur du membre fantôme (MF)

Toute sensation, mouvement ou posture, volontaire ou involontaire,

perçue dans la partie du corps manquante du patient

et décrite comme **désagréable**

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Clinique

- Douleur neuropathique dans le membre
  - Intermittentes / continues
  - Quelque soit la partie du corps amputé
- Statique ou en Mouvement (en torsion fréquemment)
- Position du membre fantôme souvent identique à celle qu'occupait le membre juste avant l'interruption des influx

Service de santé des armées

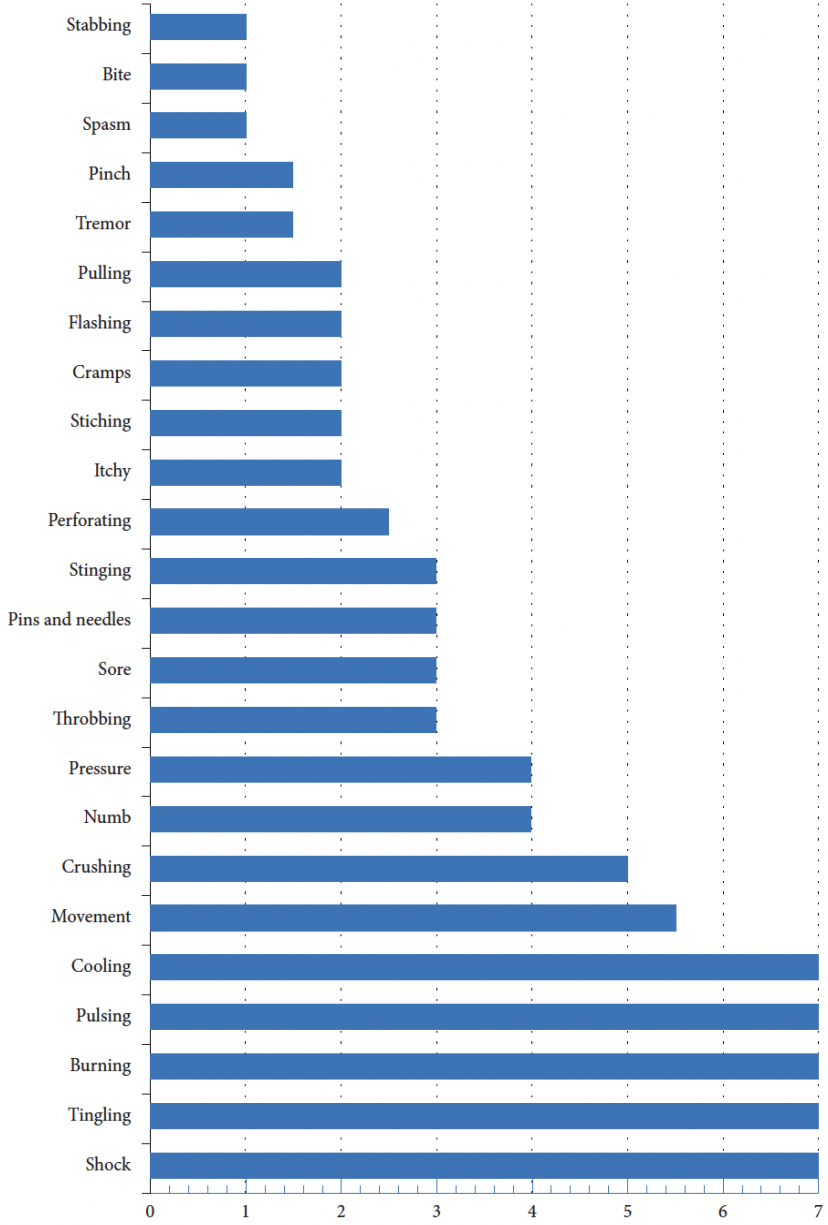


FIGURE 2: Distribution of the PLP descriptors' weekly frequency.

Perception du membre

Etude sur des amputés traumatiques

Ensemble de symptômes perçus dans la région du membre amputé

Sugawara et al 2021

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Diagnostic différentiel

- Douleur musculosquelettique
- Douleur cicatricielle
- Douleur d'adaptation membre résiduel / prothèse
- Douleur de névrome
- Douleur projeté exemple sciatique.

Service de santé
des armées

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Attention

- Survenir également : Rectum, lèvres, pénis, testicules, langue, dent…
- Mais aussi, les lésions
  - des nerfs périphériques (par exemple, avulsion du plexus brachial)
  - du système nerveux central (par exemple paraplégie)
- Semble s'atténuer dans le temps : Baisse de la fréquence et de la durée des douleurs, intensité similaire
- Impact qualité du sommeil, qualité de vie, comportement

MINISTÈRE DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Epidémiologie

- Confusion algohallucinose et hallucinose
- Hallucinose : 70-100%
- **Algohallucinose : 60-90%**
- En diminution

Sherman, Pain, 1984, Jensen 199, Flor 2013

MINISTÈRE DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Facteurs favorisants

- Indépendante
  - de l'âge, du sexe, de l'ethnie, du niveau d'éducation
  - de la cause, du niveau et du côté de l'amputation

- **Dépendant de**
  - La douleur avant amputation
  - Stimuli douloureux per-opératoires mal contrôlés
  - Traitement de la douleur aiguë post-opératoire inadapté

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Ambroise Paré,1552

Physiopathologie

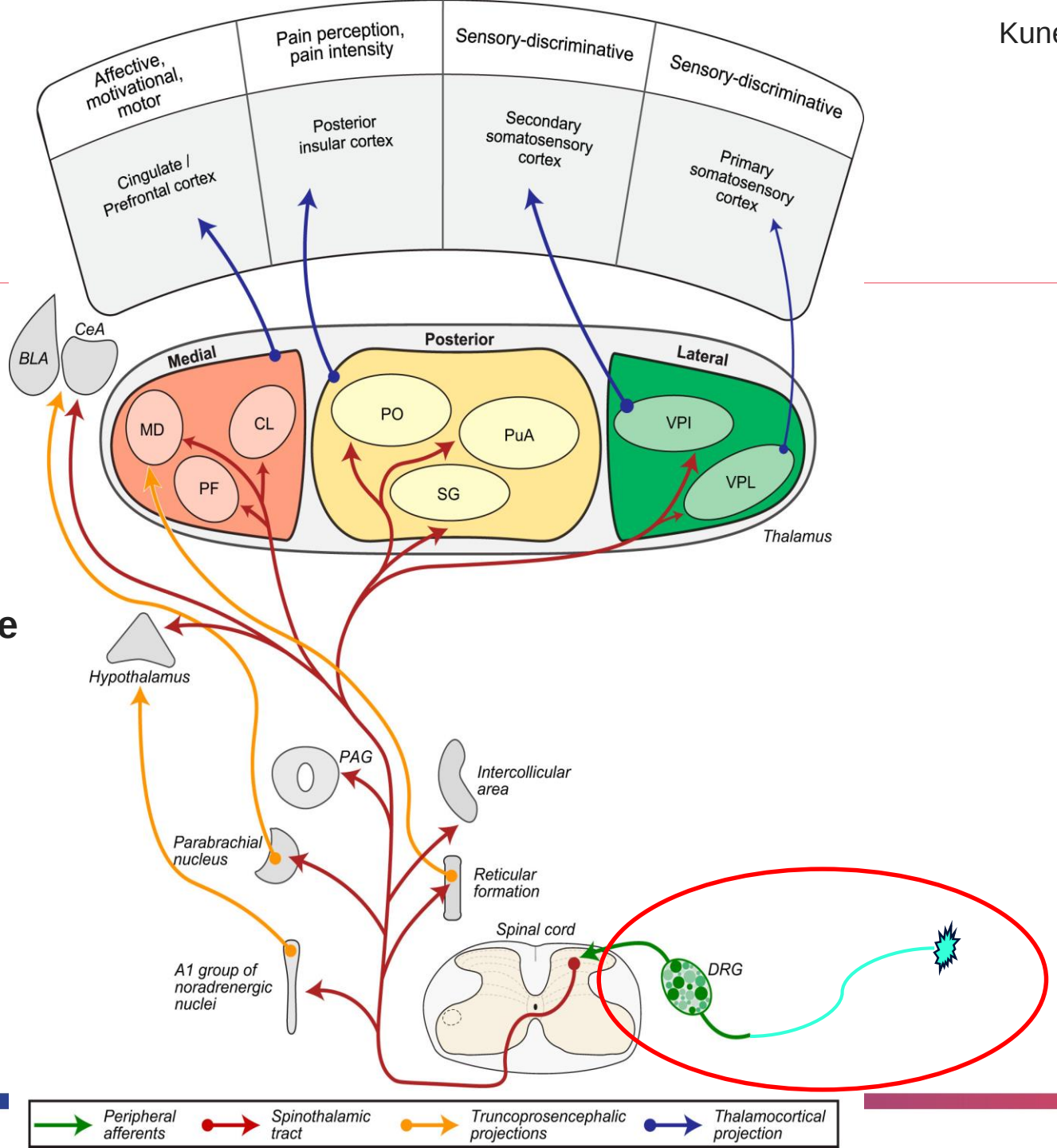
LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche
AU SERVICE DE LA SCIENCE

Service de santé des armées

Kuner R et Luner T, Physiol Rev, 2021

Circuit dans la douleur aigue et chronique



MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Facteurs périphériques

- **Conséquences morphologiques de l'amputation**
  - Dégénérescence neuronale et axonale
  - La régénérescence est stimulée par NGF (cellules de Schwann)
  - Les excroissances neurales forment un névrome.
  - Fibres C, A∂ et Aδ et Fibres sympathiques / éphases

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Conséquences électrophysiologique (1)

- Repousse nerveuse siège d'une hyperactivité spontanée, rythmique pour les fibres myélinisées, arythmique pour les fibres amyélinisées

MAIS

- Douleur survient avant l’apparition d’un névrome
- Intérêt de la Lidocaïne : bloque les canaux sodiques MAIS pas toujours efficace (Vaso et al 2014)

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Conséquences électrophysiologique (2)

- Les cellules ganglionnaires siège d'une électrogenèse arythmique, spontanée et provoquée, favorisée par l'invasion de fibres adrénergiques, les agonistes ά1 étant excitateurs et les agonistes ά2 inhibiteurs
- Injections **d'épinéphrine** => augmentation de l'AH chez certains amputés
- Agents **bloquants** adrénergiques ou blocage temporaire ou chirurgical de l'activation sympathique : réduction de l'AH, non systématique

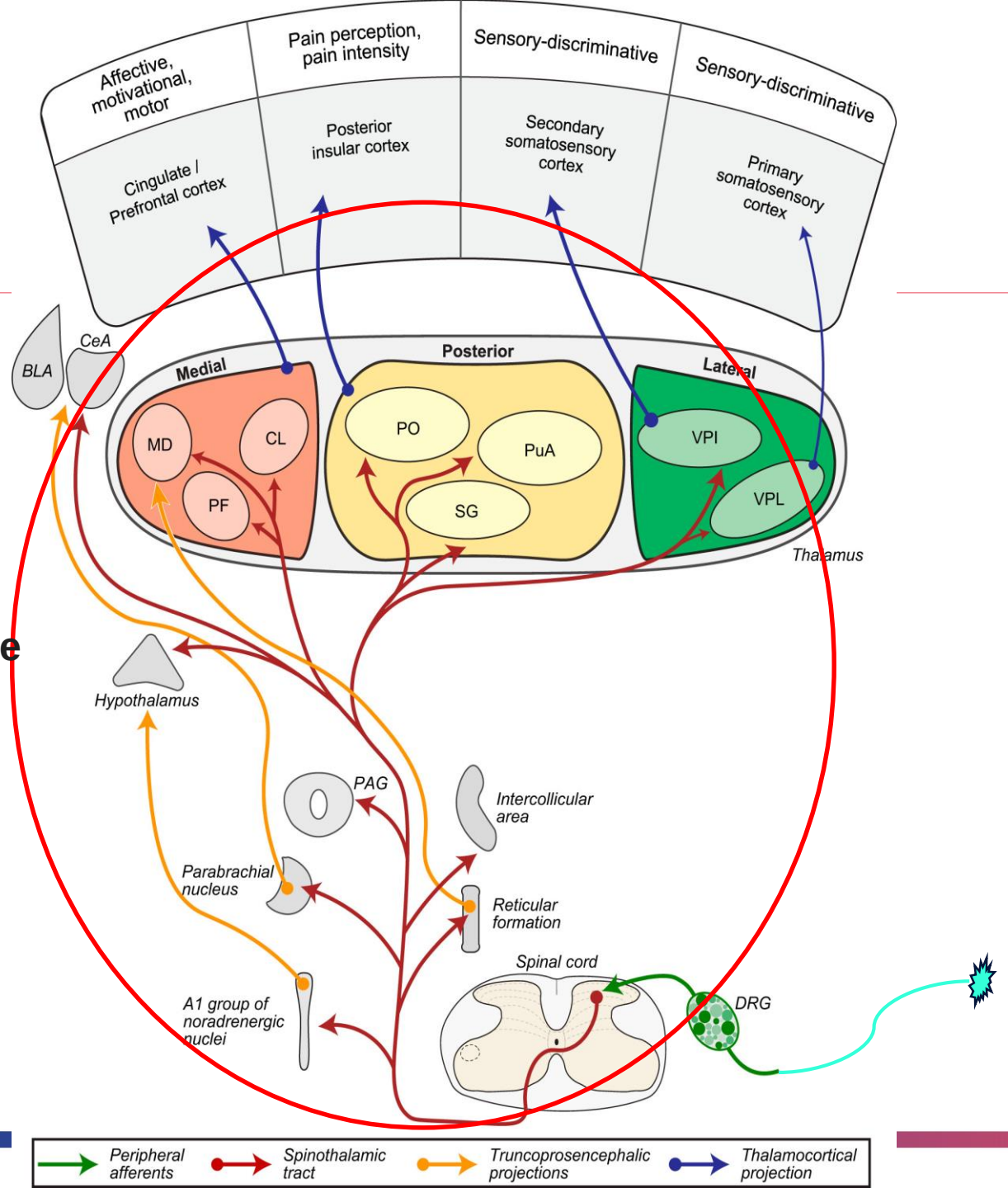
MINISTÈRE DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Variation des taux de neurotransmetteurs probables dans les afférences après amputations

	Neurotransmetteur		Récepteur	
	↘	↗	↘	↗
Afférences de petit diamètre	Substance P Somatostatine CGRP	Enz de synthèse de l'oxyde nitrique Neuropeptide Y Cholécystokine Peptide vasoactif intestinal Peptide activant l'adénylate cyclase	Neuropeptide Y **Opioïdes**	Cholécystokine
Afférences de gros diamètre	CGRP	Enz de synthèse de l'oxyde nitrique Galanine Peptide vasoactif intestinal Neuropeptide Y Peptide activant l'adénylate cyclase		Cholécystokine Neuropeptide Y

Kuner R et Luner T, Physiol Rev, 2021

Circuit dans la douleur aigue et chronique



MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Facteurs centraux : Moelle épinière

- Perte des influx de la périphérie
- Activité anarchique des neurones au niveau de la corne dorsale
- Irritation de la corne dorsale :
  - Expansion des champs récepteurs périphériques (fibre A dans lamelle II)
  - Hyperalgésie mécanique
  - Hyperexcitabilité : libération accrue de Glutamate (R. NMDA)
  - Réduction des processus inhibiteurs (diminution activité GABA)
- Somatotopie

Service de santé
des armées

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Facteurs centraux : Réorganisation corticale

- **Conséquences électrophysiologiques**
- Hyperactivité due à une hypersensibilité de dénervation et à une altération des mécanismes inhibiteurs du fait
  - Altérations de l'environnement ionique
  - Réorganisation somatotopique régions sensorielles et motrices du cerveau
  - Plasticité des neurones
- Neurones du tronc cérébral, thalamiques et corticaux sont concernés

Service de santé
des armées

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Conséquences morphologiques

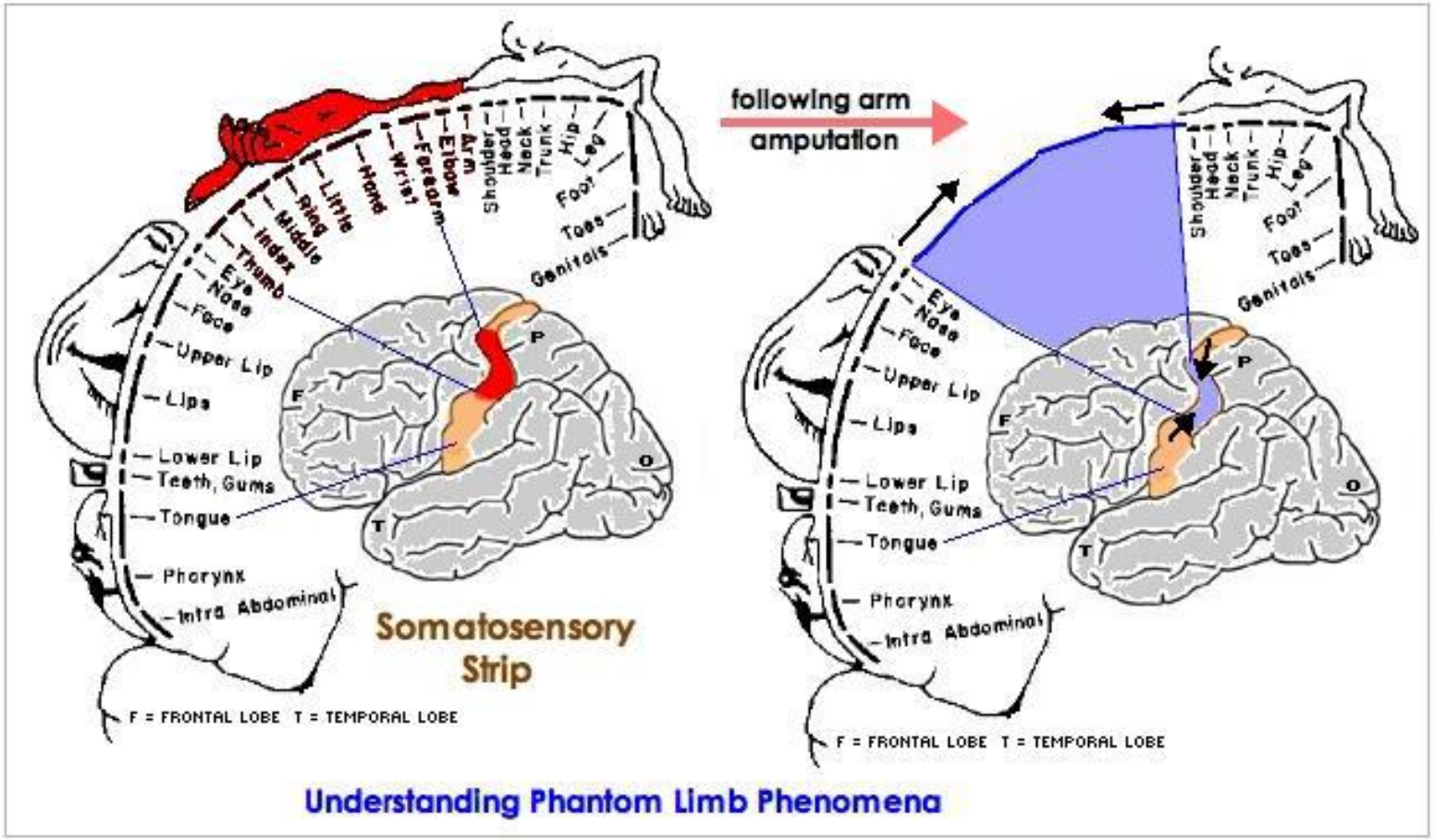
- Normalement image corporelle se construit par différentes source d'informations notamment sensorielles. Modelage dynamique et continu Déclenchement AH par stimulation zone adjacente ET parfois éloignée?
- Perte d'entées sensorielles chez les amputés, les représentations corticales voisines envahissent la zone de représentation de la partie amputée

Intérêt de l'utilisation continue de la prothèse par l'intégration multisensorielle

Service de santé
des armées

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Conséquences morphologiques



Possible plus de changement si AH

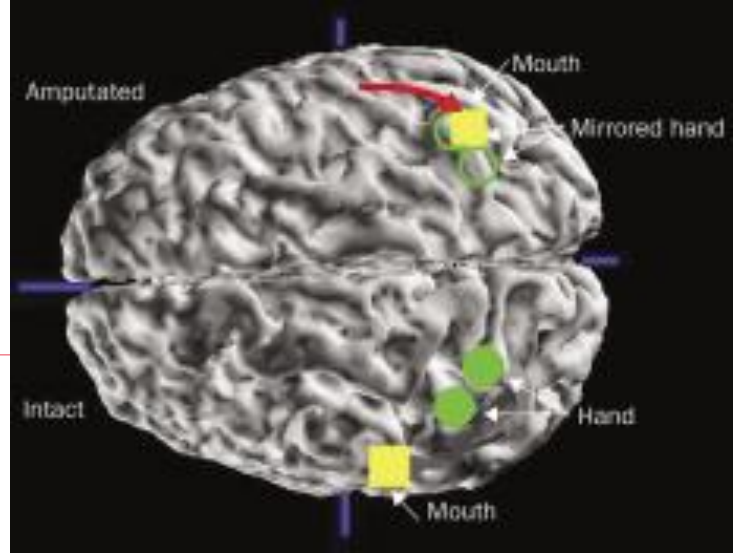
KARL et al., 2001

Hypothèse de déclenchement :

- Mémoire de la douleur des zones somatosensorielles
- Réduction des connexions interhémisphériques
- Excitabilité accrue
- Réorganisation aussi des zones médiatrices des caractéristiques affectives et motivationnelles de la douleur

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Conséquences morphologiques



- Cortex moteur
  - Ex Main immobilisée et dégradation du réseau cortical sensorimoteur
  - Ex mouvements des lèvres conduit à l'activation de la zone où la main et le bras amputés étaient auparavant représentés chez les patients souffrant de douleur du membre fantôme, mais pas chez les amputés ne souffrant pas de douleur
- Non retrouvés au niveau de la moelle à ce jour

Flor H Lancet neurol 2022

- Mauvaise adaptation de la plasticité cérébrale suite à l'amputation serait donc au cœur du mécanisme d'apparition des algohallucinoses
- A modifier par des illusions sensorielles ?

PhantomPain projet

Etude des origines centrales et périphériques de la douleur fantôme, et mise au point d'une thérapie innovante par stimulation proprioceptive musculaire

R Schlienger, L Théfenne, P Giraux, H Bessaguet, L Havé, J Sein, B Nazarian, F Lamberton, JL Anton & A Kavounoudias

Objectifs

1. Tester une nouvelle approche thérapeutique par retour sensoriel proprioceptif
2. Explorer les réorganisations du système nerveux au niveau cérébral et spinal en IRM

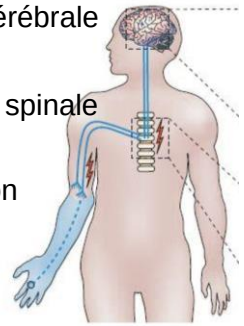
Traitement

Illusion de mouvement
Du membre fantôme

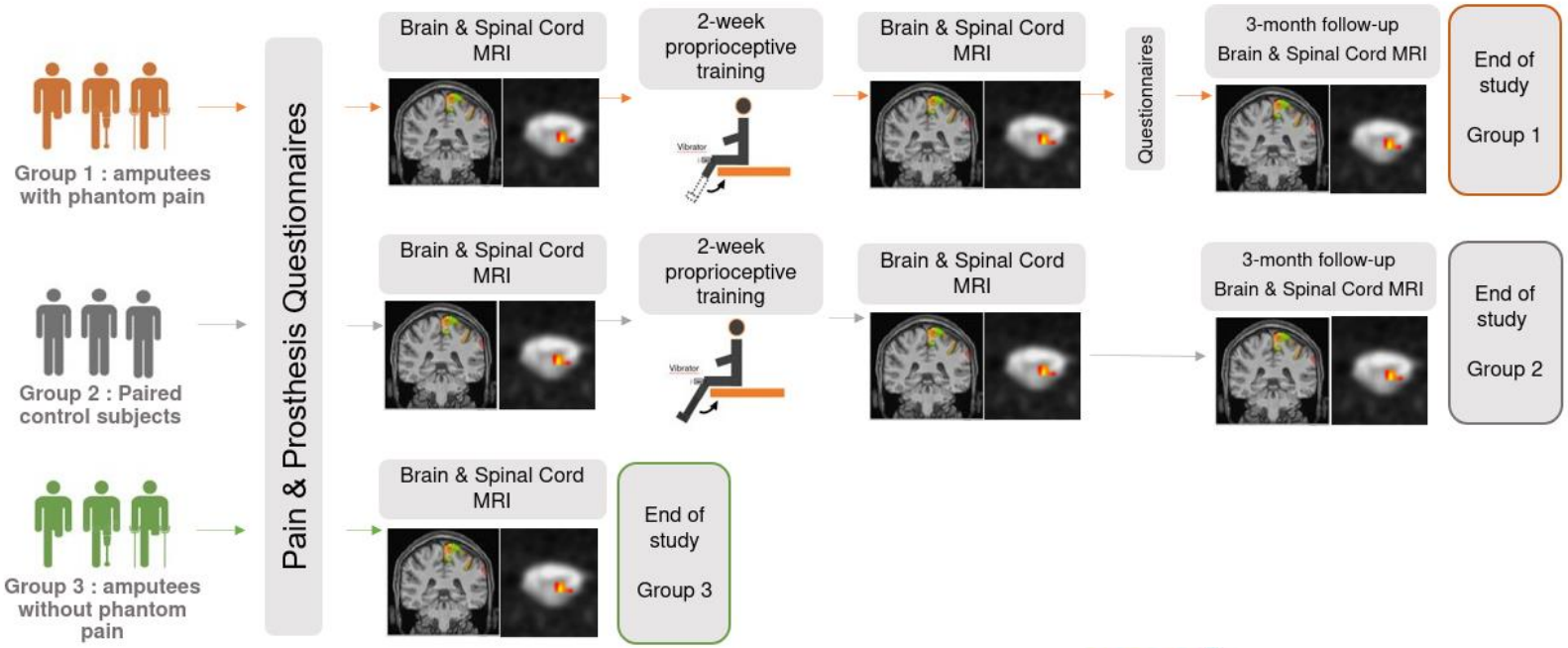
Activation cérébrale

Activation spinale

Vibration ➔ stimulation des fibres sensorielles proprioceptives



Plan de l'étude



LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche
Service de santé des armées

Phantom Pain project

Participants & Procedure

	Brain fMRI	2-week proprio. treatment	Brain fMRI
Paired healthy controls	✓	✓	✓
Amputees No PLP	✓	✗	✗
Amputees with PLP	✓	✓	✓

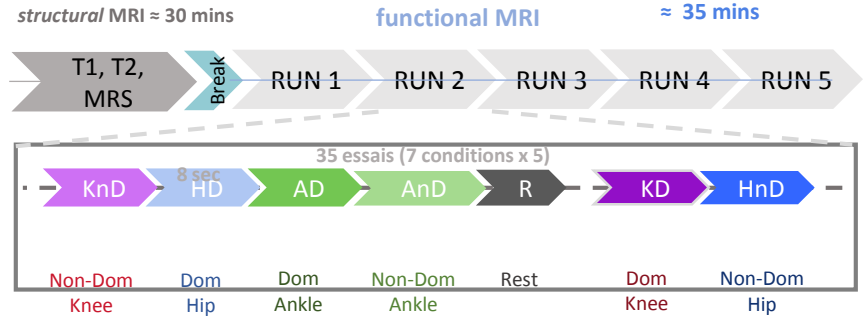
Proprioceptive Treatment

Daily 45 min stimulation of quadriceps and hamstring muscles, using mechanical vibration for 2 weeks.

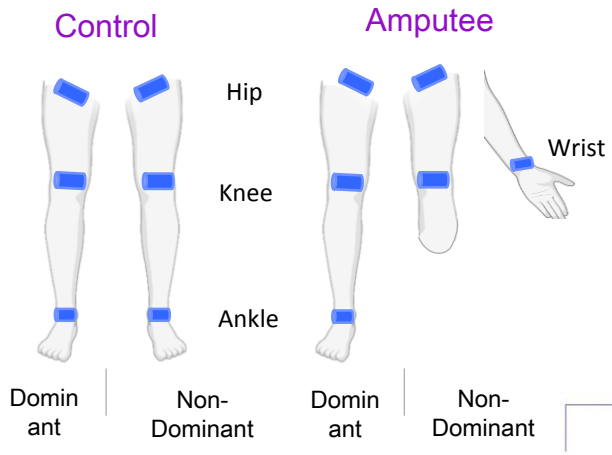
Pain assessment was estimated every day using an analog visual scale (0-10)

Brain MRI Acquisition

Prisma Scanner 3T.



Mechanical vibration on tendons to induce illusions of movement



LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche AU SERVICE DE LA SCIENCE

Service de santé des armées

Phantom Pain project

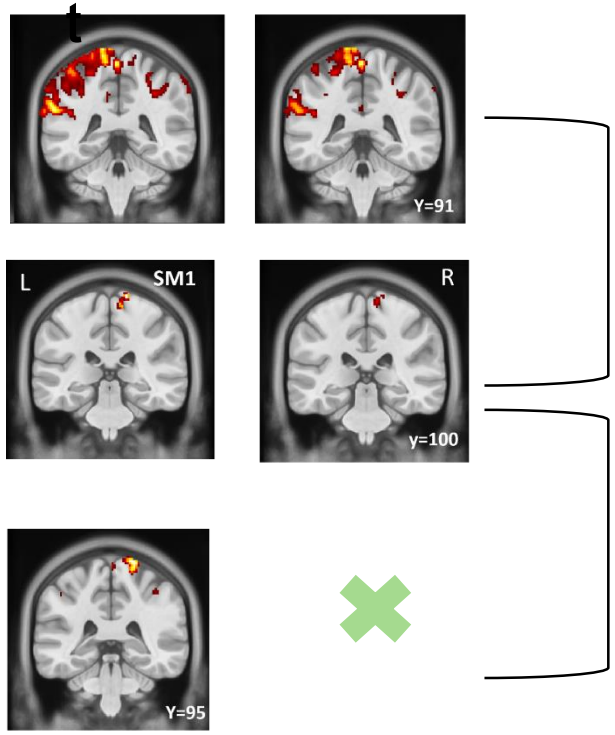
MINISTÈRE DES ARMÉES
Liberté Égalité Fraternité

Group 1 : amputees with phantom pain → **Amputee WITH PLP**

Group 2 : Paired control subjects → **Healthy Controls**

→ **Ampute e NO PLP**

Brain Activations Pre vs. Post



Knee vibration of the amputated or non-dominant leg

Before proprioceptive treatment :
Hyper-excited sensorimotor area

After proprioceptive treatment:
Activations more restricted to the leg area in the sensorimotor region

Compared to control participants pre-treatment:
Similar activation extents

LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche AU SERVICE DE LA SCIENCE

Service de santé des armées

MINISTÈRE DES ARMÉES
Liberté Égalité Fraternité

Phantom Pain project

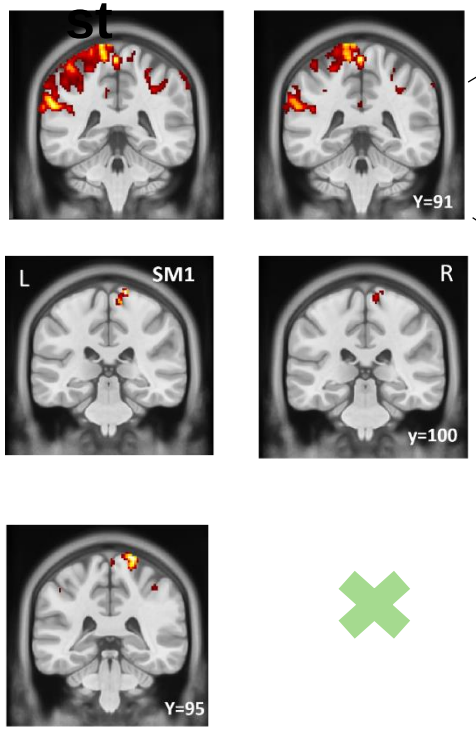
Etude des origines centrales et périphériques de la douleur fantôme, et mise au point d'une thérapie innovante par stimulation proprioceptive musculaire

Group 1 : amputees with phantom pain → **Amputee WITH PLP N=1** Right-transtibal

Group 2 : Paired control subjects → **Healthy Controls N=11**

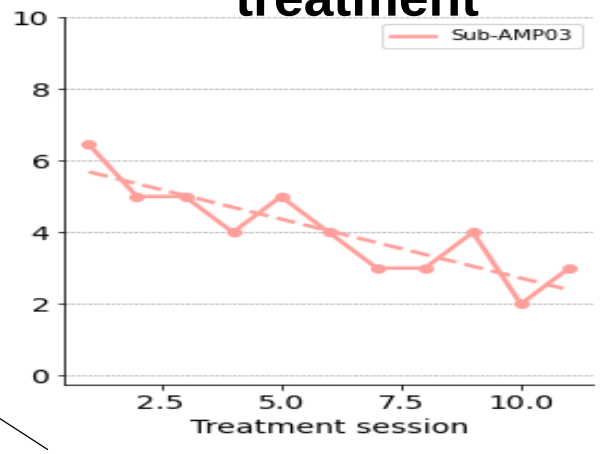
Ampute e NO PLP N=1 Left trans-tibial

Brain Activations Pre vs. Post



Knee vibration of the amputated or non-dominant leg

Pain evolution with treatment



Preliminary conclusion:
Providing proprioceptive signals to the brain may counteract disruptions in the sensorimotor network and have a therapeutic impact on phantom pain

LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche AU SERVICE DE LA SCIENCE

Service de santé des armées

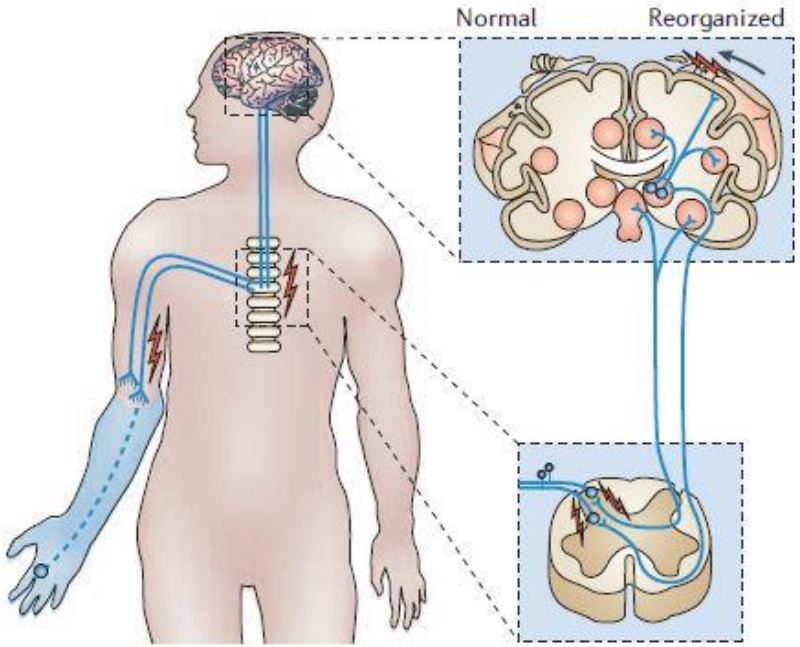
MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité

Facteurs psychologiques

- AH déclenchée et exacerbée par des facteurs psychologiques
- Stress via système sympathique et tension musculaire
- Soutient préop => moins de risque d'AH
- Importance des stratégies d'adaptation
- *Les croyances fausses*
  - Chagrin non résolu de la perte du membre / manifestation psychosomatique d'une personnalité prémorbide

Service de santé
des armées

Conclusion



Central changes
- Unmasking
- Sprouting
- General disinhibition
- Map remodelling
- Loss of neurons and neuronal function
- Denervation
- Alterations in neuronal and glial activity
- Sensory–motor and sensory–sensory incongruence

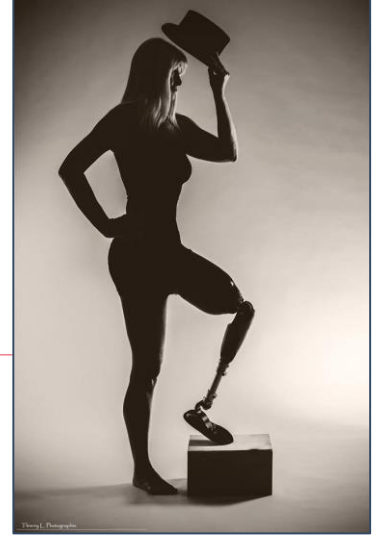
Peripheral changes
- Structural changes in neurons and axons
- Ectopic impulses
- Ephaptic transmission
- Sympathetic–afferent coupling
- Down- and upregulation of transmitters
- Alterations in channels and transduction molecules
- Selective loss of unmyelinated fibres

Flor et al. Nature review 2006

- Action périphérique
- Rôle majeur au niveau central
- MAIS rôle de la moëlle épinière mal évalué
- Entretien psychologique
- Influence génétique possible
- Importance de la physiopathologie pour proposer des thérapeutiques

Interaction

MINISTÈRE
DES ARMÉES
Liberté
Égalité
Fraternité



LABORATOIRE DE NEUROSCIENCES COGNITIVES

anr agence nationale de la recherche
AU SERVICE DE LA SCIENCE

Service de santé des armées