



## Spinal cord stimulation: hypotheses on the underlying mechanisms

Lou Cathenaut, Yohann Bohren, Rémy Schlichter, Sylvain Hugel

### ► To cite this version:

Lou Cathenaut, Yohann Bohren, Rémy Schlichter, Sylvain Hugel. Spinal cord stimulation: hypotheses on the underlying mechanisms. *Douleur et Analgésie*, 2024, 37 (2), pp.104-118. <10.1684/dea.2024.0289>. <hal-04765469>

**HAL Id: hal-04765469**

**<https://hal.science/hal-04765469v1>**

Submitted on 4 Nov 2024

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0 - Attribution - Non-commercial use - ShareAlike - International License

**Titre** (en français)

Stimulation médullaire : hypothèses sur les mécanismes mis en jeu

**Title** (en anglais)

Spinal cord stimulation: hypotheses on the underlying mechanisms

**Auteurs/Authors**

Lou CATHENAUT<sup>1</sup>, Yohann BOHREN<sup>1,2</sup>, Rémy SCHLICHTER<sup>1</sup>, Sylvain HUGEL<sup>1</sup>

**Affiliations**

<sup>1</sup> Centre National de la Recherche Scientifique, Université de Strasbourg, Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, Strasbourg, France.

<sup>2</sup> Centre d'Evaluation et de Traitement de la Douleur, Hôpitaux Civils de Colmar, Colmar, France.

**Auteur de correspondance/ Corresponding author**

Sylvain Hugel

Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, UPR3212 CNRS, Université de Strasbourg, 8 allée du Général Rouvillois, F-67084 Strasbourg cedex

0388456666

hugels@inci-cnrs.unistra.fr

**Remerciements / Acknowledgments**

Les recherches de LC, SH et RS sont réalisées grâce au soutien du Centre National de la Recherche Scientifique, de l'Université de Strasbourg et de l'Agence Nationale de la Recherche (ANR) contrat ANR-17-EURE-0022. Les travaux de thèse de LC ont été soutenus par EURIDOL Graduate School of Pain, Neuropole de Strasbourg, et la Société française d'Etude et de Traitement de la Douleur.

**Déclaration des conflits d'intérêt / Conflict of interest statement**

Les auteurs déclarent qu'ils n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

### **Résumé en français**

La neurostimulation médullaire est une technique de neuromodulation non destructrice, et réversible permettant de soulager certaines douleurs chroniques au moyen d'électrodes implantées en regard de la moelle épinière. Les mécanismes d'action de la stimulation médullaire restent mal connus, la moelle épinière dorsale sur laquelle sont placées les électrodes étant une structure complexe intégrant et modulant des informations sensorielles provenant du tronc et des membres. Plusieurs éléments de cette structure d'intégration sont susceptibles d'être activés par la stimulation médullaire. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes hypothèses de mécanismes d'action de la stimulation médullaire.

### **Résumé en anglais**

Spinal cord stimulation is a non-destructive and reversible neuromodulation technique that alleviates certain forms of chronic pain following implantation of stimulation electrodes implanted in contact with the spinal cord. The mechanisms of action of spinal cord stimulation remain poorly understood, the dorsal spinal cord on which the electrodes are placed being a complex structure integrating and modulating sensory information coming from the trunk and the limbs. Several elements of this integrative structure are likely to be activated by spinal cord stimulation. The article reviews the different hypotheses of mechanisms of action of spinal cord stimulation.

# Stimulation médullaire : hypothèses sur les mécanismes

Lou CATHENAUT, Yohann BOHREN, Rémy SCHLICHTER, Sylvain HUGEL

## RESUME

La neurostimulation médullaire est une technique de neuromodulation non destructrice, et réversible permettant de soulager certaines douleurs chroniques au moyen d'électrodes implantées en regard de la moelle épinière. Les mécanismes d'action de la stimulation médullaire restent mal connus, la moelle épinière dorsale sur laquelle sont placées les électrodes étant une structure complexe intégrant et modulant des informations sensorielles provenant du tronc et des membres. Plusieurs éléments de cette structure d'intégration sont susceptibles d'être activés par la stimulation médullaire. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes hypothèses de mécanismes d'action de la stimulation médullaire.

## INTRODUCTION

La douleur neuropathique est définie par l'association internationale pour l'étude de la douleur (International Association for the Study of Pain, IASP) comme « une douleur consécutive à une lésion ou une maladie affectant le système somatosensoriel » [1]. Les douleurs neuropathiques restent sous diagnostiquées avec, en général, un retard de prise en charge notable menant à des consommations excessives en opiacés et un nomadisme médical [2]. Ainsi, l'intensité, la persistance et le retentissement des douleurs neuropathiques affectent la qualité de vie de façon importante [3]. Les douleurs neuropathiques sont des pathologies très complexes à traiter avec moins de 50 % des patients répondant aux traitements pharmacologiques [4,5]. D'autres moyens non pharmacologiques, tel que la neurostimulation électrique transcutanée (TENS), la psychothérapie ou encore des techniques dites complémentaires (hypnose, acupuncture, méditation) sont de plus en plus souvent proposées aux patients douloureux neuropathiques, simultanément ou successivement. De plus, des approches analgésiques non pharmacologiques faisant

Intervenir des procédures de stimulation ont fait l'objet de perfectionnements ou de développements récents, telles que la neurostimulation médullaire (SCS *pour Spinal Cord Stimulation*) ou encore la stimulation des ganglions rachidiens.

La SCS consiste à délivrer des stimulations électriques à la surface de la moelle épinière dorsale à l'aide d'un dispositif implanté. C'est une technique de neuromodulation non destructrice, et réversible. Comme la stimulation a lieu au niveau des cordons dorsaux véhiculant les sensibilités tactiles et proprioceptives conscientes, celle-ci induit en général des paresthésies [6]. En France, cette approche est proposée en 3<sup>ème</sup> ligne de traitement selon les recommandations de la Société Française pour l'Etude et le Traitement de la Douleur (SFETD) dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire et notamment psychologique [7]. En effet, les objectifs d'une telle implantation doivent rester réalistes, en visant une amélioration cliniquement significative, comme par exemple une amélioration de la capacité fonctionnelle, de la qualité de vie du patient ou une diminution, voire un arrêt, du traitement médicamenteux plutôt qu'une disparition totale de la douleur. L'efficacité de la SCS a été démontrée dans plusieurs études randomisées d'essais contrôlés [8]. De façon intéressante, l'amélioration à court terme de la douleur induite par une stimulation fictive constituant un témoin placebo peut atteindre 38 %, suggérant que l'effet placebo lié à la SCS ne peut être négligé [9,10]. De plus, une étude randomisée chez des patients avec des douleurs chroniques post-opératoires rachidiennes, a montré que la SCS, comparée à la stimulation placebo, n'a pas entraîné de différence significative en termes d'incapacité liée à la douleur qu'elle soit d'origine rachidienne ou radiculaire [10]. Durant la dernière décennie, des avancées importantes ont été réalisées, avec notamment le développement de nouveaux protocoles de stimulation permettant de s'affranchir des paresthésies induites par la SCS classique. L'objectif de cette revue est de faire le point sur les différentes hypothèses de mécanismes d'action de la SCS.

## **1. STIMULATION MEDULLAIRE : DECOUVERTES ET PRINCIPES**

### **1.1. Premières approches de neuromodulation en médecine moderne**

Une approche de neuromodulation, la TENS, a été développée au milieu du siècle dernier pour soulager certaines névralgies [11]. La TENS est une approche d'électrothérapie toujours

utilisée et recommandée dans le traitement des douleurs neuropathiques périphériques [7]. En 1965, Melzack et Wall proposent une série d'hypothèses conceptuelles relatives au fonctionnement des systèmes sensoriels impliqués dans la douleur, et en déduisent des implications thérapeutiques potentielles. L'observation principale est que la douleur pourrait être modulée par les fibres afférentes de grand diamètre et de conduction rapide [12]. En 1967, Wall et Sweet ont vérifié cette prédiction en montrant chez huit patients douloureux un soulagement par des stimulations électriques directes des nerfs périphériques [13]. La SCS a été testée pour la première fois en 1967 par Shealy [14] et son équipe, qui ont montré qu'elle pouvait inhiber les douleurs associées aux cancers ou à leur traitement chez l'homme.

## **1.2. Techniques et principes de la SCS**

La SCS consiste à modifier le message nerveux avant que celui-ci soit intégré et interprété comme douloureux par le cortex cérébral [FIGURE 2]. Pour cela, l'électrode de stimulation est implantée, par voie percutanée ou chirurgicalement, en regard de la moelle épinière dans la partie postérieure de l'espace péri-dural. L'implantation de l'électrode est classiquement suivie d'une phase d'essai de stimulation à l'aide d'un générateur externe pour évaluer l'efficacité de la thérapie. Il est communément admis que si l'intensité de la douleur a diminué de plus de 50 %, l'essai est considéré comme réussi et un générateur est implanté en position sous-cutanée. Si l'essai est non concluant, l'électrode est retirée.

L'implantation de l'électrode s'effectue à différents niveaux de la moelle épinière, rostralement par rapport au territoire douloureux principal, comme par exemple entre les niveaux T8 et T11 pour les membres inférieurs et au niveau cervical pour les membres supérieurs. Une fois le générateur connecté à l'électrode, celui-ci permet de délivrer des charges électriques (voir Encadré 2). Les cibles et mécanismes mis en jeu par la SCS et conduisant au soulagement des douleurs sont encore mal connus. De manière générale, un phénomène de type « gate-control » est souvent invoqué bien que ce concept théorique ne renseigne pas sur les réseaux et le traitement de l'information dans la moelle épinière ([15-17] voir Encadré 1 sur le « Gate-Control »).

## **1.3. Indications et efficacité de la stimulation médullaire**

Environ 50 000 neurostimulateurs médullaires étaient posés par an aux Etats-Unis d'Amérique à la fin des années 2010 [18]. La SCS est utilisée dans le cas de différentes douleurs chroniques telles que le « syndrome d'échec de la chirurgie rachidienne » (*failed back surgery syndrome*), ou le syndrome douloureux régional complexe (*complex regional pain syndrome*) [19,20]. Le « syndrome d'échec de la chirurgie rachidienne » est une entité relativement hétérogène en termes de symptômes, allant de la lombalgie à la radiculalgie ou les deux associées avec bien évidemment des mécanismes physiopathologiques différents. A noter que l'utilisation de la SCS dans la prise en charge de la lombalgie chronique n'a à ce jour que peu ou pas d'effet sur cette composante seule [21], mais ceci pourrait être amélioré par de nouveaux matériaux et paradigmes disponibles. Ainsi, en France la Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation de la SCS dans le cadre de douleur chronique neuropathique secondaire résultant d'une radiculalgie chronique persistant depuis au moins un an en postopératoire ; d'un syndrome douloureux chronique tronculaire (d'origine diabétique, zostérienne, traumatique ou chirurgicale) persistant depuis au moins un an et d'un syndrome douloureux régional complexe de type I ou II persistant depuis au moins six mois [22]. En effet, les douleurs neuropathiques chroniques d'origine périphérique sont les principales pathologies pour lesquelles ce type d'approche est utilisé [23,24]. D'autres part, au cours de ces dernières décennies, des études ont démontré que la neurostimulation pouvait soulager d'autres types de douleur, comme les douleurs d'origine ischémique, celles consécutives à une maladie artérielle occlusive périphérique ou encore l'angine de poitrine [24,25]. En effet, de par son effet sympatholytique, la SCS améliore la rhéologie artérielle et la microcirculation, le tout avec un véritable bénéfice sur la douleur et les troubles trophiques en cas de maladie artérielle occlusive [26]. Ainsi, la Haute Autorité de Santé recommande l'utilisation de la SCS en cas de douleur d'origine ischémique, en échec des alternatives thérapeutiques, secondaire à une thromboangéite oblitérante ou maladie de Buerger.

À la suite de la publication initiale de Shealy [14], les indications de la SCS se sont affinées, et l'effet antalgique de la SCS est désormais largement admis. A l'heure actuelle, environ 50% à 70% de patients estiment que la SCS soulage à plus de 50% leur ressenti douloureux [19,27,20,28-31].

#### **1.4. Différents protocoles de SCS**

Plusieurs protocoles distincts de SCS sont utilisés en clinique. Ces protocoles diffèrent par l'amplitude des stimulations, leur durée/largeur, leur forme, et leur fréquence de répétition. La figure 2 détaille les caractéristiques de la SCS-Tonique, de la SCS-Burst, de la SCS-HF (haute fréquence) et de la SCS-HD (haute densité).

La SCS-Tonique est la plus ancienne. Celle-ci peut être qualifiée de *SCS conventionnelle paresthésiante*. Habituellement, la durée et l'amplitude de stimulation de la SCS-Tonique sont ajustées pour dépasser les seuils sensoriels et déclencher des paresthésies [32-37]. Les territoires concernés par ces paresthésies sont d'ailleurs utilisés pour vérifier le bon placement des électrodes [38]. En 2010, De Ridder et al. ont décrit un protocole appelé la « Burst Spinal Cord stimulation » (**SCS-Burst**), ou stimulation sous forme de bouffées qui réduit aussi bien, voire mieux, la douleur que le protocole Tonique, mais sans induire de paresthésies [39]. En effet pour certains patients, ces dernières peuvent perturber le sommeil et être ressenties comme inconfortables [40].

D'autres protocoles de stimulation infraparesthésiques ont ensuite été développés, comme par exemple la **SCS-HF** [33,41], ou la **SCS-HD** [42].

Plusieurs études rapportent un soulagement similaire à différentes fréquences de stimulation en comparant la SCS-Tonique et la SCS-HF dans des modèles animaux [43], et en comparant différentes fréquences de stimulation [33,44]. Mais d'autres rapportent une amélioration en augmentant la fréquence de stimulation [45].

Par ailleurs, des études cliniques laissent à penser qu'il pourrait y avoir des différences dans l'effet de la SCS selon le sexe et le mode de stimulation utilisé [46,47]. Mais des différences selon le sexe n'ont pas été mise en évidence dans d'autres études [48,49].

## **2. SITES ET ELEMENTS CELLULAIRES STIMULES ET MECANISMES D'ACTION DE LA SCS: LES HYPOTHESES**

A de nombreux niveaux du système nociceptif, des nocicepteurs jusqu'aux centres supérieurs, des mécanismes modulant ou contrôlant le gain de l'information nociceptive ont été décrits (voir par exemple [16]). Certains de ces mécanismes intègrent également des informations non nociceptives et présentent des similarités avec le concept du « gate control ». Il est

généralement admis que la SCS met en jeu de tels mécanismes contrôlant le gain de l'information nociceptive. Il existe différentes hypothèses concernant les éléments cellulaires dont la stimulation est responsable de l'effet analgésique de la SCS. A ces hypothèses de cibles correspondent la mise en jeu de mécanismes modulateurs distincts qui ne sont pas mutuellement exclusifs. Les sites impliqués dans les effets de la SCS ne correspondent pas forcément à ceux où la stimulation s'est exercée, celle-ci pouvant recruter des fibres dont l'origine et les terminaisons sont localisées à distance du site de stimulation. Dans les paragraphes suivants sont tout d'abord présentées les hypothèses concernant les sites stimulés puis celles relatives aux mécanismes qui pourraient être recrutés par cette stimulation ainsi que les données qui soutiennent leur implication (utilisant essentiellement de la SCS-tonique). Il faut toutefois souligner que les données cliniques et expérimentales ne permettent pas toujours de déterminer si des sites impliqués dans les effets de la SCS le sont parce qu'ils sont directement stimulés ou s'ils sont recrutés secondairement à la stimulation.

## **2.1. Effet direct de la stimulation médullaire au niveau spinal**

La SCS est réalisée au moyen d'électrodes localisées en regard de la surface dorsale de la moelle épinière. Puisque le courant électrique traversant le tissu décroît très fortement en fonction de la distance aux électrodes, les structures localisées à leur proximité sont les plus susceptibles d'être impliquées dans les effets observés.

Plusieurs éléments distincts du système nociceptif spinal sont directement localisés au voisinage des électrodes : les cordons dorsaux empruntés par la branche principale de l'axone des afférences primaires de type A $\beta$  ; les racines dorsales empruntées par les fibres afférentes primaires projetant vers la moelle épinière ; les couches superficielles de la corne dorsale de la moelle épinière. Dans cette dernière, sont notamment localisées les terminaisons centrales des fibres sensorielles, des réseaux d'interneurones traitant les informations sensorielles, des cellules gliales, des neurones projetant vers les centres supraspinaux et des afférences modulatrices provenant de centres supraspinaux nommées contrôles descendants.

### **2.1.1. Stimulation directe des neurones de la corne dorsale**

Des données cliniques soulignent l'importance de la localisation précise des électrodes de SCS à l'étage spinal concerné [38]. Ces données seraient compatibles avec un effet de la SCS

impliquant au moins partiellement la stimulation directe des neurones et/ou des cellules gliales précisément localisés à l'étage concerné [50]. Récemment, Jensen and Brownstone (2019) ont proposé que des neurones de la corne dorsale de la moelle épinière, notamment des interneurons inhibiteurs, pouvaient être directement stimulés par la SCS. En effet, certains de ces interneurons comme les cellules en îlots ont une large arborisation dendritique rostrocaudale. L'orientation parallèle des électrodes de SCS est idéale pour stimuler efficacement ces neurones, particulièrement lorsque la durée des stimulations est longue ([51], voir encadré « Effet des stimulations »).

### **2.1.2. Stimulation directe d'afférences primaires (racines)**

Dans les racines dorsales, puis dans la moelle, les fibres afférentes primaires empruntant un trajet se rapprochant des électrodes de SCS ; ceci est particulièrement le cas pour les fibres A $\beta$  qui pénètrent dans la moelle plus médio-dorsalement que les autres. De plus, en raison de leur grand diamètre, ces fibres possèdent un seuil d'activation inférieur à celui des autres afférences, les rendant plus susceptibles d'être stimulées que celles faiblement ou non myélinisées.

Mais, en plus des fibres A $\beta$ , les fibres C et A $\delta$  pourraient être costimulées. Les mécanismes mis en jeu par un recrutement des fibres C et A $\delta$  s'ajouteraient alors à ceux engagés par la stimulation des fibres A $\beta$  pour sous-tendre les effets de la SCS (voir plus bas).

### **2.1.3. Stimulation des cordons dorsaux**

Initialement, la SCS était désignée sous les termes de *stimulation des cordons dorsaux* car il était présumé que la stimulation des fibres empruntant ces faisceaux pouvait avoir un effet analgésique. Ce présumé résultait notamment de la prédiction formulée par Melzack et Wall (1965, notre traduction) : « *Les implications thérapeutiques de [notre] modèle (...) suggèrent qu'un contrôle de la douleur pourrait être réalisé en influençant sélectivement les fibres rapides de gros diamètre* ». En effet, les cordons dorsaux sont majoritairement empruntés par les branches ascendantes des axones des afférences de type A $\beta$ , leur stimulation répond donc à cette prédiction.

Les cordons dorsaux sont directement localisés sous les électrodes de SCS et l'orientation rostrocaudale des fibres qui les empruntent est idéale pour une stimulation efficace par ces électrodes dont l'orientation est également rostrocaudale. Tant sur le plan théorique que sur

le plan pratique, les cordons dorsaux représentent donc la structure la plus évidente dont la stimulation pourrait être impliquée dans l'analgésie induite par la SCS [52]. Il faut noter qu'en théorie, les fibres qui pourraient être stimulées dans les cordons dorsaux sont relativement similaires à celles recrutées à faible intensité lors de stimulations des ganglions rachidiens ou des racines dorsales, également utilisées en clinique [53].

Dans l'hypothèse où la stimulation des cordons dorsaux sous-tendrait les effets analgésiques de la SCS, ces effets impliqueraient le plus probablement le recrutement de fibres A $\beta$ , les fibres de large diamètre étant plus excitables que celles de plus petit diamètre. Néanmoins, il ne peut être exclu que le recrutement d'autres fibres soit impliqué. En effet, les cordons dorsaux sont également empruntés par des fibres non myélinisées chez le rat [54] et l'homme [55], et ces fibres pourraient participer au traitement des informations nociceptives [56].

Quelle que soit la nature exacte des fibres stimulées et du/des contrôles modulateurs mis en jeu, plusieurs études confirment le rôle majeur des cordons dorsaux dans l'effet analgésique de la SCS [14,57]. Ceci est également en accord avec des observations chez le rat indiquant que l'allodynie et l'hyperalgésie étaient plus fortement inhibées lorsque la SCS était appliquée à un niveau où les fibres A $\beta$  sont dorso-latérales, plutôt qu'à un niveau où elles sont plus ventrales et moins proches des électrodes [58,59].

L'activation des fibres afférentes empruntant les cordons dorsaux peut à la fois évoquer des potentiels d'action orthodromiques propagés vers les centres supraspinaux et des potentiels d'action antidromiques acheminés vers les collatérales terminant dans corne dorsale, voire vers les terminaisons périphériques de ces fibres. Des expériences chez le rat suggèrent une contribution orthodromique et antidromique (voir plus bas) [60,57].

Il faut préciser que dans le cas d'un effet impliquant la stimulation antidromique, l'effet ne s'exercerait pas au niveau segmentaire de la localisation de l'électrode, mais à des étages inférieurs.

Néanmoins, certaines observations peuvent être difficiles à expliquer en invoquant simplement un effet de la SCS par stimulation des cordons dorsaux. En effet, des expériences de modélisation suggèrent que les couches superficielles de la corne dorsale sont soumises à des densités de courant similaires ou supérieures à celles des cordons dorsaux [6]. Bien que localisés au plus proche des électrodes, les cordons dorsaux ne seraient donc pas obligatoirement les éléments les plus stimulés.

De plus, un effet optimal de la SCS est généralement obtenu lorsque les électrodes sont précisément localisées sur l'axe médian à l'étage médullaire concerné [38]. Cette sensibilité de l'effet de la SCS au déplacement des électrodes sur l'axe antérieur est interprétée par Jensen & Brownstone (2019) comme un argument qui pourrait questionner le rôle de la stimulation des cordons dorsaux dont les fibres s'étendent dans l'axe longitudinal à partir de leurs étages d'entrée respectifs [50]. Néanmoins, dans les cordons dorsaux, la profondeur des fibres provenant de chaque étage augmente en remontant vers l'encéphale, les fibres plus antérieures recouvrant les postérieures. Ceci pourrait également expliquer la sensibilité de l'effet de la SCS à des déplacements dans l'axe antérieur et n'exclue donc pas forcément l'implication des cordons dorsaux.

## **2.2. MECANISMES SOUS-TENDANT LES EFFETS DE LA SCS : *DIRECT ET INDIRECT***

La plupart des hypothèses relatives aux mécanismes sous-tendant les effets analgésiques de la SCS impliquent une modulation des neurones de la corne dorsale et des réseaux qu'ils forment. Cette modulation peut être directe, segmentaire, ou indirecte en faisant intervenir le recrutement de contrôles descendants. Par ailleurs, une contribution additionnelle de mécanismes purement supraspinaux indépendants d'une modulation s'exerçant dans la corne dorsale de la moelle épinière ne peut être exclue, et serait compatible avec certaines observations [61].

L'effet supraspinal pourrait expliquer les changements émotionnels et psychologiques induits par la stimulation électrique spinale. La SCS améliorerait d'abord la perception de la douleur et ensuite la qualité de vie du patient en diminuant les troubles psychologiques dus à la douleur chronique [62]. Mais, d'autres auteurs ont montré que le SCS induisait une modulation significative de l'excitabilité corticale chez des patients douloureux neuropathiques [63].

### **2.2.1. Recrutement des neurones de la corne dorsale et mise en jeu des réseaux locaux dont ils font partie**

La corne dorsale de la moelle épinière comprend des réseaux contrôlant l'information nociceptive et notamment son gain. L'organisation de ces réseaux est extrêmement complexe et assez mal connue. De nombreux travaux indiquent que le fonctionnement de ces réseaux est modifié en conditions inflammatoires ou neuropathiques, notamment au niveau de leurs

maillons inhibiteurs [64-69]. Ces réseaux peuvent être activés de manière naturelle par les fibres afférentes ou par les contrôles descendants. La majorité des études indique que la SCS recrute directement ou indirectement des éléments de ces réseaux. Par exemple, dans un modèle de douleur neuropathique, la SCS augmente la présence du marqueur d'activité c-fos dans les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière [70], suggérant l'activation de ces neurones et l'éventuelle mise en jeu de mécanismes de plasticité par la SCS.

Dans les laminae I-II, qui sont les plus proches des sites de stimulation, plusieurs réseaux inhibiteurs pouvant potentiellement réduire le gain de l'information nociceptive ont été décrits et pourraient être recrutés par la SCS. Ce recrutement pourrait être direct, notamment en ce qui concerne les cellules en ilots, soit indirects, via l'activation des racines dorsales pour les fibres afférentes C et A $\delta$  [71,69]. Par exemple, dans la lamina II, l'un de ces réseaux met en jeu des interneurons inhibiteurs dont les synapses sont facilitées à des fréquences de stimulation de plusieurs dizaines de Hz, mais pas à des fréquences inférieures [72-75]. Ces interneurons correspondent probablement aux cellules en ilot dont l'arborisation dendritique est très étendue dans l'axe rostrocaudal [72,73]. Un autre réseau inhibiteur pouvant être activé par les fibres A $\beta$  a été décrit dans la lamina II [76,77] et pourrait potentiellement être recruté lors de stimulations de ces afférences par la SCS. Il faut rappeler que l'activation des fibres C et A $\delta$  n'a probablement pas lieu sans que les fibres A $\beta$  soient également recrutées. Ainsi, les réseaux inhibiteurs des couches superficielles et profondes de la corne dorsale de la moelle épinière pourraient être simultanément recrutés.

La SCS pourrait également recruter des neurones localisés dans les couches plus profondes de la corne dorsale de la moelle épinière. Ces couches comprennent de nombreux neurones à convergence intégrant des informations provenant de différents types de fibres sensorielles et certains de ces neurones à convergence sont des neurones de projection vers les centres supraspinaux [71,69]. Ces neurones deviennent hyperexcitables en conditions neuropathiques, et la SCS réduit leur hyperexcitabilité et inhibe leur réponse à la stimulation des fibres C, tant chez des animaux témoins que neuropathiques [78,79], indiquant la mise en jeu de contrôles inhibiteurs.

En cas de stimulation des racines, en plus des fibres A $\beta$ , des fibres C et A $\delta$  pourraient être costimulées. La stimulation de ces fibres à certaines fréquences pourrait recruter préférentiellement des réseaux inhibiteurs, notamment dans la lamina II [75], ce qui pourrait paradoxalement réduire le gain de l'information nociceptive bien que des fibres nociceptives

soient stimulées. De tels réseaux inhibiteurs recrutables à certaines fréquences pourraient également exister dans d'autres laminae [80,81].

Outre les neurones, des cellules non neuronales comme les cellules gliales pourraient être impliquées dans les effets de la SCS, soit en étant directement stimulées [82] soit en étant recrutées de manière secondaire. Par exemple, des études indiquent que la SCS change le niveau d'activation des cellules microgliales dans des modèles de douleur neuropathique, soit en réduisant leur activation [83] ou en l'augmentant [84,85].

Par ailleurs, il a également été montré que la SCS facilitait le phénomène de dépolarisation des fibres afférentes [86]. Ce phénomène inhibe de manière présynaptique les afférences en les dépolarisant et en abaissant leur résistance membranaire. La SCS pourrait faciliter ce phénomène d'inhibition présynaptique en stimulant directement les afférences et/ou en recrutant des neurones de la corne dorsale et des réseaux qu'ils forment, ou des contrôles descendants (voir §2.2.2.).

### **2.2.2. Recrutement des neurones de la corne dorsale et des réseaux dont ils font partie suite à la stimulation antidromique des cordons dorsaux**

Bien qu'elle soit réduite en durée et en amplitude, l'analgésie induite par la SCS persiste malgré la lésion des cordons dorsaux en amont du site de SCS [57]. De plus, l'effet inhibiteur de la SCS sur les neurones à convergence des couches profondes de la corne dorsale de la moelle épinière disparaît en grande partie lors d'une lésion en aval du site de stimulation [87]. Ces données indiquent que l'effet de la SCS implique au moins partiellement un effet local, segmentaire. Une telle inhibition du gain de l'information nociceptive au niveau spinal par stimulation des fibres A $\beta$  pourrait impliquer les contacts entre les collatérales A $\beta$  et des interneurons inhibiteurs de la corne dorsale de la moelle épinière. De tels contacts ont été mis en évidence dans la lamina II chez la souris [77]. A leur tour, ces interneurons pourraient inhiber le transfert de l'information nociceptive provenant de fibres C et A $\delta$  dans la lamina II, mais également diminuer l'activation à bas seuil des neurones de projection intégrant à la fois des informations nociceptives et non nociceptives [88,89]. Ceci est compatible avec des données indiquant que la SCS inhibe le réflexe de flexion à la chaleur ainsi que la réponse à la chaleur nociceptive médiée par les fibres C [90,91]. Néanmoins, ces observations sont également compatibles avec une stimulation directe de neurones de la corne dorsale, notamment celle des interneurons inhibiteurs ([92,93]).

### **2.2.3. Recrutement de centres supraspinaux par stimulation orthodromique des cordons dorsaux**

L'activation orthodromique des fibres A $\beta$  des cordons dorsaux pourrait recruter des contrôles descendants projetant en retour vers les réseaux de la corne dorsale de la moelle épinière. Néanmoins, l'activation de structures supraspinales par les voies ascendantes n'est pas forcément le mécanisme le plus évident : la majorité des fibres A $\beta$  projettent vers d'autres étages spinaux et seules 15% d'entre elles atteignent le niveau cervical [59]. Le recrutement de contrôles descendants par la SCS est souvent considéré comme indiquant que l'effet de cette procédure implique la stimulation orthodromique de fibres A $\beta$ . Une étude menée chez le rat indique que la SCS augmente l'activité électrique dans le Locus Coeruleus, mais que paradoxalement ni l'inhibition de cette structure, ni le blocage des récepteurs de la noradrénaline dans la moelle épinière ne bloquent l'effet analgésique de la SCS [94], suggérant que les contrôles descendants noradrénergiques ne seraient pas impliqués. En revanche, dans un modèle de douleur neuropathique, les rats répondants à la SCS présentent une augmentation de la concentration de sérotonine dans la corne dorsale de la moelle épinière lors des stimulations [95] suggérant le recrutement de contrôles descendants sérotoninergiques. D'autres études indiquent un rôle au moins partiel du recrutement de contrôles descendants par stimulation orthodromique des cordons dorsaux. Par exemple, la SCS induit une activation indirecte du noyau prétectal antérieur qui est impliqué dans le recrutement de contrôles descendants inhibiteurs [96]. De plus, dans un modèle de douleur neuropathique chez le rat, la stimulation directe des noyaux des cordons dorsaux au niveau du bulbe rachidien a un effet analgésique, même lorsque les cordons dorsaux sont lésés postérieurement à la stimulation [60]. Néanmoins, des travaux du même groupe indiquent que l'analgésie induite par la SCS ainsi que la durée de l'effet sont réduits de moitié lorsque les cordons dorsaux sont sectionnés en amont d'une stimulation au niveau thoracique [57]. Ceci indique que la stimulation orthodromique des cordons dorsaux est impliquée dans l'effet analgésique de la SCS, mais que d'autres mécanismes sont mis en jeu. Par ailleurs, les contrôles descendants pourraient également être recrutés dans le cas d'une stimulation directe des neurones de la corne dorsale formant par la SCS, et n'impliquent pas obligatoirement la stimulation de fibres A $\beta$ .

### **2.3. Neurotransmetteurs et neuromodulateurs impliqués dans les effets de la SCS**

Au niveau spinal, la SCS met en jeu des contrôles inhibiteurs et augmente la libération de GABA chez les animaux qui répondent bien à la procédure analgésique. Cette augmentation de GABA extracellulaire persiste après l'arrêt de la SCS, et est associée à une diminution de la concentration extracellulaire de glutamate et d'aspartate [93,97-99]. De plus, les décours temporels de l'analgésie et de la diminution de l'hyperactivité des neurones à convergence des couches profondes sont similaires au décours temporel de l'élévation de GABA dans la corne dorsale lors de la SCS [98,99]. L'augmentation de libération de GABA dans la corne dorsale induite par la SCS pourrait provenir de la stimulation directe des neurones et terminaisons GABAergiques, mais pourrait également résulter de l'excitation d'autres terminaisons localisées dans la moelle et libérant d'autres neurotransmetteurs et neuromodulateurs. En effet, dans la corne dorsale, la libération de GABA est par exemple potentialisée par la sérotonine, l'ATP, l'acétylcholine, la noradrénaline, et le glutamate [100-104]. La SCS augmente d'ailleurs la concentration spinale de sérotonine chez des rats neuropathiques répondants à la procédure, et l'analgésie implique des récepteurs GABA<sub>B</sub> [95]. L'augmentation de GABA extracellulaire, mais aussi d'adénosine, modulent l'inhibition au niveau spinal en agissant respectivement sur des récepteurs GABA<sub>B</sub> et A1. Ces récepteurs modulent de manière activité-dépendante les transmissions synaptiques inhibitrices à certaines synapses de la corne dorsale de la moelle épinière [80,105,75]. L'effet analgésique de la SCS est potentialisé par l'injection intrathécale conjointe d'agonistes GABA<sub>B</sub> et A1 tandis qu'il est inhibé par les antagonistes de ces récepteurs [99,106,107], indiquant le rôle important de ces récepteurs dans les effets de la SCS.

Le système opioïde endogène semble également mis en jeu par la SCS, mais avec une mise en jeu différente des récepteurs mu et delta selon la fréquence de stimulation utilisée [108].

Par ailleurs, certaines données suggèrent un rôle modulateur d'autres récepteurs sur les effets analgésiques de la SCS. Par exemple, l'application intrathécale de kétamine rend réceptifs à la SCS des rats qui ne l'étaient pas [109], suggérant une modulation par des récepteurs NMDA. Lors de SCS à basse fréquence, les endocannabinoïdes seraient mis en jeu dans la réversion durable de l'hyperalgésie dans un modèle de douleur neuropathique [110].

Les effets de la SCS semblent donc mettre en jeu des tonus extracellulaires de GABA et d'adénosine et peuvent être modulés par différents types de récepteurs de neurotransmetteurs et neuromodulateurs.

#### **2.4. Mise en jeu de mécanismes de plasticité à court- et long-terme par la SCS.**

L'intensité des informations nociceptives est codée sous forme de trains de potentiels d'action par les fibres afférentes primaires qui contactent les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière [111]. L'intégration de telles informations codées en fréquence implique un type de plasticité particulier au décours temporel très court (de l'ordre de la milliseconde à quelques minutes), qui est qualifié de plasticité synaptique à court-terme [112]. Ce type de plasticité n'a pas forcément de rôle dans la rémanence des informations, mais il constitue l'un des mécanismes majeurs du traitement des informations par les synapses. Ces phénomènes très sensibles à la fréquence d'activité, et donc de stimulation, pourraient être engagés dans les effets de la SCS qui pourrait ainsi modifier le traitement des informations [113].

Des phénomènes de plasticité au décours temporel plus long (heure, jours ou plus) sont désignés sous le terme de plasticité synaptique à long-terme. Dans des conditions physiologiques, ces phénomènes peuvent être mis en jeu en réponse à l'activité du réseau, mais ils pourraient également être mis en jeu par la SCS. En effet, certains des mécanismes engagés par la SCS impliquent des acteurs moléculaires et cellulaires mis en jeu lors ces plasticités. Par exemple, les récepteurs GABA<sub>B</sub> et A1 sont fortement impliqués dans la plasticité à court-terme dans la corne dorsale de la moelle épinière [105,75] ainsi que dans les effets analgésiques de la SCS (voir plus haut). Concernant la plasticité à long-terme, des études réalisées chez l'animal [114,79] mais également chez l'homme [115,27], ont montré que la durée de l'inhibition et de l'analgésie excédait celle de la SCS. De plus, chez certains patients, un soulagement prolongé est observé après plusieurs séances [116,20]. Ces résultats suggèrent la mise en place de mécanismes de plasticité consécutifs à la SCS. Il semblerait également que la SCS présente deux composantes : une à action immédiate et l'autre plus tardive. Guan *et al.* ont montré chez les rats neuropathiques que cette composante plus lente impliquerait une diminution de l'excitabilité des neurones à convergence [79]. De plus, il semblerait que la SCS empêche le développement du phénomène de sensibilisation observé lors de stimulations répétées des fibres nociceptives (phénomène de Wind-up) [79]. Enfin, la simple mise en jeu par les fibres A $\beta$  d'interneurones inhibant les informations nociceptives

provenant des fibres C et A $\delta$  ne permet pas d'expliquer simplement pourquoi la SCS est relativement inefficace sur les douleurs inflammatoires alors qu'elle soulage des douleurs neuropathiques.

## **2.5. Le type de SCS favoriserait certains mécanismes**

Des résultats récents suggèrent que chaque type de SCS favoriserait le recrutement de mécanismes différents tout en mettant en jeu des mécanismes communs. Il était initialement proposé que la SCS-HF induisait un bloc de conduction dans les fibres A $\beta$  des cordons dorsaux [117,118], ce qui était cohérent avec certaines modélisations [119]. Cette hypothèse est réfutée par d'autres modélisations [120], par des expériences chez l'animal [43,121], et par des données cliniques (cité sans référence dans [122]). Par ailleurs, la SCS à 4 et 60 Hz augmente l'expression du marqueur d'activation c-fos dans le noyau du raphé magnus et dans la corne dorsale alors que la SCS à 100 Hz ne l'augmente que dans la corne dorsale, suggérant que l'augmentation des fréquences de stimulation privilégierait un effet local [123]. Ces données suggèrent que le site d'action de la SCS-HF pourrait majoritairement s'exercer sur les réseaux de la corne dorsale de la moelle épinière. Par ailleurs, le type de SCS semble également affecter différemment les marqueurs inflammatoires et l'activation des cellules gliales impliqués dans les mécanismes d'installation et d'entretien des douleurs neuropathiques : en particulier, la HF-SCS semble, comparée à la stimulation conventionnelle, mieux restaurer la balance neuroimmunitaire impliquée dans différents modèles animaux de douleur neuropathique [85].

Les mécanismes mis en jeu par la SCS-Burst et la SCS-Tonique semblent également différer. Par exemple, la SCS-Burst ne semble pas activer les fibres A $\beta$  à la différence de la SCS-Tonique [124], ce qui pourrait suggérer un effet primaire segmentaire (local) de la SCS-Burst. Néanmoins, la SCS-Burst ne semble pas impliquer les récepteurs GABA $_B$  de la corne dorsale alors que ces récepteurs semblent très importants dans la composante segmentaire de la SCS-Tonique [125]. Les travaux de l'équipe de De Ridder indiquent que la SCS-Burst réduit la connectivité entre le cortex cingulaire antérieur dorsal et les structures corticales parahippocampiques mesurée par électroencéphalographie, alors que la SCS-tonique ne présente pas un tel effet [126]. Des expériences chez le rat indiquent que la SCS-Burst affecte particulièrement les aires supra-spinales responsables du traitement des aspects cognitifs et

motivationnels de la douleur chez le rat [127]. Ceci suggère que les effets analgésiques de la SCS-Burst pourraient stimuler directement les neurones de la corne dorsale et diminuer leur capacité à relayer les messages nociceptifs vers les centres supraspinaux impliqués dans la perception douloureuse [122].

## CONCLUSION

Bien que la SCS représente un outil important dans le traitement de certaines douleurs chroniques, les mécanismes sous-tendant son efficacité restent encore mal compris. La combinaison de données cliniques et de recherche clinique et fondamentale a déjà permis d'affiner les hypothèses. Un grand nombre de données cliniques soutiennent l'efficacité de cette thérapie, et avec la multiplicité des paradigmes de stimulation infraparesthésique, les patients disposent désormais de plus d'options. En effet, les modes infraparesthésiques semblent se révéler prometteurs, cependant des études randomisées de plus grande envergure et indépendantes sont nécessaires pour confirmer les résultats cliniques préliminaires. Les études précliniques ont permis d'approfondir notre compréhension mécanistique de la neurostimulation médullaire avec parfois des implications translationnelles directes. Dans cette revue, nous avons présenté les multiples éléments neuronaux, neurotransmetteurs et neuromodulateurs qui ont été impliqués dans les mécanismes analgésiques spinaux et supraspinaux de la neurostimulation médullaire. Dans la plupart des études, la mise en jeu directe ou indirecte de contrôles spinaux du gain de l'information nociceptive a été proposée. Malgré ces données, une compréhension détaillée des voies neuronales et des circuits impliqués dans l'analgésie selon le type de stimulation fait toujours défaut et nécessite une poursuite des recherches précliniques combinant des enregistrements électrophysiologiques ou d'imagerie cellulaire sur des animaux neuropathiques implantés. Chez l'homme, peu d'études se sont intéressées aux voies neuronales activées chez les patients porteurs de neurostimulation médullaire. Des études cliniques d'imagerie non invasives pourraient permettre d'y répondre en partie et de vérifier les résultats qui pourraient être obtenus chez l'animal.

De toutes ces futures recherches qu'elles soient fondamentales ou cliniques résultera une meilleure compréhension des mécanismes d'action impliqués, et donc une amélioration dans son utilisation clinique quotidienne par exemple en adaptant les protocoles de stimulation en

fonction de la symptomatologie et/ou l'étiologie douloureuse du patient. Pour une meilleure compréhension, les études futures devraient également s'intéresser aussi bien aux échecs qu'aux réussites de cette thérapie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, Hansson P, Hughes R, Nurmikko T, Serra J (2008) Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology* 70:1630-1635.
2. Parsons B, Schaefer C, Mann R, Sadosky A, Daniel S, Nalamachu S, Stacey BR, Nieshoff EC, Tuchman M, Anshel A (2013) Economic and humanistic burden of post-trauma and post-surgical neuropathic pain among adults in the United States. *J Pain Res* 6:459-469.
3. Attal N, Lanteri-Minet M, Laurent B, Fermanian J, Bouhassira D (2011) The specific disease burden of neuropathic pain: results of a French nationwide survey. *Pain* 152:2836-2843.
4. Baron R (2006) Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective. *Nat Clin Pract Neurol* 2:95-106.
5. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, McNicol E, Baron R, Dworkin RH, Gilron I, Haanpaa M, Hansson P, Jensen TS, Kamerman PR, Lund K, Moore A, Raja SN, Rice AS, Rowbotham M, Sena E, Siddall P, Smith BH, Wallace M (2015) Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol* 14:162-173.
6. Holsheimer J (1998) Computer modelling of spinal cord stimulation and its contribution to therapeutic efficacy. *Spinal Cord* 36:531-540.
7. Moisset X, Lanteri-Minet M, Fontaine D (2020) Neurostimulation methods in the treatment of chronic pain. *J Neural Transm (Vienna)* 127:673-686.
8. Cruccu G, Garcia-Larrea L, Hansson P, Keindl M, Lefaucheur JP, Paulus W, Taylor R, Tronnier V, Truini A, Attal N (2016) EAN guidelines on central neurostimulation therapy in chronic pain conditions. *Eur J Neurol* 23:1489-1499.
9. Al-Kaisy A, Palmisani S, Pang D, Sanderson K, Wesley S, Tan Y, McCammon S, Trescott A (2018) Prospective, Randomized, Sham-Control, Double Blind, Crossover Trial of Subthreshold Spinal Cord Stimulation at Various Kilohertz Frequencies in Subjects Suffering From Failed Back Surgery Syndrome (SCS Frequency Study). *Neuromodulation* 21:457-465.
10. Hara S, Andresen H, Solheim O, Carlsen SM, Sundstrom T, Lonne G, Lonne VV, Taraldsen K, Tronvik EA, Oie LR, Gulati AM, Sagberg LM, Jakola AS, Solberg TK, Nygaard OP, Salvesen OO, Gulati S (2022) Effect of Spinal Cord Burst Stimulation vs Placebo Stimulation on Disability in Patients With Chronic Radicular Pain After Lumbar Spine Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 328:1506-1514.
11. Paraf P (1948) Traitement des algies par les courants diadynamiques. *Bull Soc Med (Paris)* 65:114-115.
12. Melzack R, Wall PD (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* 150:971-979.
13. Wall PD, Sweet WH (1967) Temporary abolition of pain in man. *Science* 155:108-109.
14. Shealy CN, Mortimer JT, Reswick JB (1967) Electrical inhibition of pain by stimulation of the dorsal columns: preliminary clinical report. *Anesth Analg* 46:489-491.
15. Mendell LM (2014) Constructing and deconstructing the gate theory of pain. *Pain* 155:210-216.
16. Treede RD (2016) Gain control mechanisms in the nociceptive system. *Pain* 157:1199-1204.
17. Woolf CJ (2022) Pain modulation in the spinal cord. *Front Pain Res (Lausanne)* 3:984042.
18. Hong A, Varshney V, Hare GM, Mazer CD (2021) [Not Available]. *CMAJ* 193:E30-E33.

19. Kemler MA, Barendse GA, van Kleef M, de Vet HC, Rijks CP, Furnee CA, van den Wildenberg FA (2000) Spinal cord stimulation in patients with chronic reflex sympathetic dystrophy. *N Engl J Med* 343:618-624.
20. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB (2008) The effects of spinal cord stimulation in neuropathic pain are sustained: a 24-month follow-up of the prospective randomized controlled multicenter trial of the effectiveness of spinal cord stimulation. *Neurosurgery* 63:762-770; discussion 770.
21. Traeger AC, Gilbert SE, Harris IA, Maher CG (2023) Spinal cord stimulation for low back pain. *Cochrane Database Syst Rev* 3:CD014789.
22. Haute Autorité de Santé (2014) Evaluation des systèmes implantables de neurostimulation médullaire. Service d'évaluation des dispositifs. Saint-Denis La Plaine : HAS. In.
23. Lindblom U, Meyerson BA (1975) Influence on touch, vibration and cutaneous pain of dorsal column stimulation in man. *Pain* 1:257-270.
24. Linderoth B, Meyerson BA (2009) Spinal cord stimulation; Techniques, indications and outcome. In: *Textbook of stereotactic and functional neurosurgery* 2nd Edition (A. M. Lozano PLGRRT, ed), p 3288. Berlin-Heidelberg: Springer Verlag.
25. Deer TR, Mekhail N, Provenzano D, Pope J, Krames E, Leong M, Levy RM, Abejon D, Buchser E, Burton A, Buvanendran A, Candido K, Caraway D, Cousins M, DeJongste M, Diwan S, Eldabe S, Gatzinsky K, Foreman RD, Hayek S, Kim P, Kinfe T, Kloth D, Kumar K, Rizvi S, Lad SP, Liem L, Linderoth B, Mackey S, McDowell G, McRoberts P, Poree L, Prager J, Raso L, Rauck R, Russo M, Simpson B, Slavin K, Staats P, Stanton-Hicks M, Verrills P, Wellington J, Williams K, North R (2014) The appropriate use of neurostimulation of the spinal cord and peripheral nervous system for the treatment of chronic pain and ischemic diseases: the Neuromodulation Appropriateness Consensus Committee. *Neuromodulation* 17:515-550; discussion 550.
26. Donas KP, Schulte S, Ktenidis K, Horsch S (2005) The role of epidural spinal cord stimulation in the treatment of Buerger's disease. *J Vasc Surg* 41:830-836.
27. Kumar K, Taylor RS, Jacques L, Eldabe S, Meglio M, Molet J, Thomson S, O'Callaghan J, Eisenberg E, Milbouw G, Buchser E, Fortini G, Richardson J, North RB (2007) Spinal cord stimulation versus conventional medical management for neuropathic pain: a multicentre randomised controlled trial in patients with failed back surgery syndrome. *Pain* 132:179-188.
28. North RB, Kumar K, Wallace MS, Henderson JM, Shipley J, Hernandez J, Mekel-Bobrov N, Jaax KN (2011) Spinal cord stimulation versus re-operation in patients with failed back surgery syndrome: an international multicenter randomized controlled trial (EVIDENCE study). *Neuromodulation* 14:330-335; discussion 335-336.
29. de Vos CC, Meier K, Zaalberg PB, Nijhuis HJ, Duyvendak W, Vesper J, Enggaard TP, Lenders MW (2014) Spinal cord stimulation in patients with painful diabetic neuropathy: a multicentre randomized clinical trial. *Pain* 155:2426-2431.
30. Slangen R, Schaper NC, Faber CG, Joosten EA, Dirksen CD, van Dongen RT, Kessels AG, van Kleef M (2014) Spinal cord stimulation and pain relief in painful diabetic peripheral neuropathy: a prospective two-center randomized controlled trial. *Diabetes Care* 37:3016-3024.
31. Deer T, Slavin KV, Amirdelfan K, North RB, Burton AW, Yearwood TL, Tavel E, Staats P, Falowski S, Pope J, Justiz R, Fabi AY, Taghva A, Paicius R, Houden T, Wilson D (2018) Success Using Neuromodulation With BURST (SUNBURST) Study: Results From a Prospective, Randomized Controlled Trial Using a Novel Burst Waveform. *Neuromodulation* 21:56-66.
32. Meyerson BA, Linderoth B (2006) Mode of action of spinal cord stimulation in neuropathic pain. *J Pain Symptom Manage* 31:S6-12.
33. Shechter R, Yang F, Xu Q, Cheong YK, He SQ, Sdrulla A, Carteret AF, Wacnik PW, Dong X, Meyer RA, Raja SN, Guan Y (2013) Conventional and kilohertz-frequency spinal cord stimulation

- produces intensity- and frequency-dependent inhibition of mechanical hypersensitivity in a rat model of neuropathic pain. *Anesthesiology* 119:422-432.
34. Smits H, van Kleef M, Holsheimer J, Joosten EA (2013) Experimental spinal cord stimulation and neuropathic pain: mechanism of action, technical aspects, and effectiveness. *Pain Pract* 13:154-168.
  35. Miller JP, Eldabe S, Buchser E, Johaneck LM, Guan Y, Linderöth B (2016) Parameters of Spinal Cord Stimulation and Their Role in Electrical Charge Delivery: A Review. *Neuromodulation* 19:373-384.
  36. Perruchoud C, Mariotti N (2016) [Spinal cord stimulation for the management of chronic pain]. *Rev Med Suisse* 12:1234-1237.
  37. Joosten EA, Franken G (2020) Spinal cord stimulation in chronic neuropathic pain: mechanisms of action, new locations, new paradigms. *Pain* 161 Suppl 1:S104-S113.
  38. Law JD, Miller LV (1982) Importance and documentation of an epidural stimulating position. *Appl Neurophysiol* 45:461-464.
  39. De Ridder D, Plazier M, Kamerling N, Menovsky T, Vanneste S (2013) Burst spinal cord stimulation for limb and back pain. *World Neurosurg* 80:642-649.e641.
  40. Ross E, Abejón D (2014) Improving patient experience with spinal cord stimulation: implications of position-related changes in neurostimulation. *Neuromodulation* 17 Suppl 1:36-41.
  41. Rapcan R, Mlaka J, Venglarčík M, Vinklerová V, Gajdos M, Illes R (2015) High-frequency - Spinal Cord Stimulation. *Bratisl Lek Listy* 116:354-356.
  42. Sweet J, Badjatiya A, Tan D, Miller J (2016) Paresthesia-Free High-Density Spinal Cord Stimulation for Postlaminectomy Syndrome in a Prescreened Population: A Prospective Case Series. *Neuromodulation* 19:260-267.
  43. Song Z, Viisanen H, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B (2014) Efficacy of kilohertz-frequency and conventional spinal cord stimulation in rat models of different pain conditions. *Neuromodulation* 17:226-234; discussion 234-225.
  44. Thomson SJ, Tavakkolizadeh M, Love-Jones S, Patel NK, Gu JW, Bains A, Doan Q, Moffitt M (2018) Effects of Rate on Analgesia in Kilohertz Frequency Spinal Cord Stimulation: Results of the PROCO Randomized Controlled Trial. *Neuromodulation* 21:67-76.
  45. Youn Y, Smith H, Morris B, Argoff C, Pilitsis JG (2015) The Effect of High-Frequency Stimulation on Sensory Thresholds in Chronic Pain Patients. *Stereotact Funct Neurosurg* 93:355-359.
  46. Kumar K, Hunter G, Demeria D (2006) Spinal cord stimulation in treatment of chronic benign pain: challenges in treatment planning and present status, a 22-year experience. *Neurosurgery* 58:481-496; discussion 481-496.
  47. Conic RRZ, Caylor J, Cui CL, Reyes Z, Nelson E, Yin S, Lerman I (2022) Sex-specific differences in the efficacy of traditional low frequency versus high frequency spinal cord stimulation for chronic pain. *Bioelectron Med* 8:8.
  48. Taylor RS, Desai MJ, Rigoard P, Taylor RJ (2014) Predictors of pain relief following spinal cord stimulation in chronic back and leg pain and failed back surgery syndrome: a systematic review and meta-regression analysis. *Pain Pract* 14:489-505.
  49. Mekhail N, Costandi S, Saweris Y, Armanyous S, Chauhan G (2022) Impact of biological sex on the outcomes of spinal cord stimulation in patients with chronic pain. *Pain Pract* 22:432-439.
  50. Jensen MP, Brownstone RM (2019) Mechanisms of spinal cord stimulation for the treatment of pain: Still in the dark after 50 years. *Eur J Pain* 23:652-659.
  51. Stern S, Agudelo-Toro A, Rotem A, Moses E, Neef A (2015) Chronaxie Measurements in Patterned Neuronal Cultures from Rat Hippocampus. *PLoS One* 10:e0132577.
  52. Dimitrijevic MR, Faganel J, Sharkey PC, Sherwood AM (1980) Study of sensation and muscle twitch responses to spinal cord stimulation. *Int Rehabil Med* 2:76-81.
  53. Esposito MF, Malayil R, Hanes M, Deer T (2019) Unique Characteristics of the Dorsal Root Ganglion as a Target for Neuromodulation. *Pain Med* 20:S23-S30.

54. Langford LA, Coggeshall RE (1981) Unmyelinated axons in the posterior funiculi. *Science* 211:176-177.
55. Saliani A, Perraud B, Duval T, Stikov N, Rossignol S, Cohen-Adad J (2017) Axon and Myelin Morphology in Animal and Human Spinal Cord. *Front Neuroanat* 11:129.
56. Patterson JT, Chung K, Coggeshall RE (1992) Further evidence for the existence of long ascending unmyelinated primary afferent fibers within the dorsal funiculus: effects of capsaicin. *Pain* 49:117-120.
57. Barchini J, Tchachaghian S, Shamaa F, Jabbur SJ, Meyerson BA, Song Z, Linderroth B, Saadé NE (2012) Spinal segmental and supraspinal mechanisms underlying the pain-relieving effects of spinal cord stimulation: an experimental study in a rat model of neuropathy. *Neuroscience* 215:196-208.
58. Smith MC, Deacon P (1984) Topographical anatomy of the posterior columns of the spinal cord in man. The long ascending fibres. *Brain* 107 ( Pt 3):671-698.
59. Smith KJ, Bennett BJ (1987) Topographic and quantitative description of rat dorsal column fibres arising from the lumbar dorsal roots. *J Anat* 153:203-215.
60. El-Khoury C, Hawwa N, Baliki M, Atweh SF, Jabbur SJ, Saadé NE (2002) Attenuation of neuropathic pain by segmental and supraspinal activation of the dorsal column system in awake rats. *Neuroscience* 112:541-553.
61. Bohren Y, Boimesl F, Salvat E, Timbolschi ID (2023) Spinal Cord Stimulation as A Treatment of Neuropathic Pain Can Also Have an Impact on The Quality of Sexual Life: A Case Report. *Journal of Regional Anesthesia & Pain Medicine* 1:1-4.
62. Kelly GA, Blake C, Power CK, O'Keeffe D, Fullen BM (2012) The impact of spinal cord stimulation on physical function and sleep quality in individuals with failed back surgery syndrome: a systematic review. *Eur J Pain* 16:793-802.
63. Schlaier JR, Eichhammer P, Langguth B, Doenitz C, Binder H, Hajak G, Brawanski A (2007) Effects of spinal cord stimulation on cortical excitability in patients with chronic neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain* 11:863-868.
64. Coull JA, Boudreau D, Bachand K, Prescott SA, Nault F, Sik A, De Koninck P, De Koninck Y (2003) Trans-synaptic shift in anion gradient in spinal lamina I neurons as a mechanism of neuropathic pain. *Nature* 424:938-942.
65. Coull JA, Beggs S, Boudreau D, Boivin D, Tsuda M, Inoue K, Gravel C, Salter MW, De Koninck Y (2005) BDNF from microglia causes the shift in neuronal anion gradient underlying neuropathic pain. *Nature* 438:1017-1021.
66. Miraucourt LS, Dallel R, Voisin DL (2007) Glycine Inhibitory Dysfunction Turns Touch into Pain through PKCgamma Interneurons. *Plos One* 2.
67. Peirs C, Patil S, Bouali-Benazzouz R, Artola A, Landry M, Dallel R (2014) Protein kinase C gamma interneurons in the rat medullary dorsal horn: distribution and synaptic inputs to these neurons, and subcellular localization of the enzyme. *J Comp Neurol* 522:393-413.
68. Petitjean H, Pawlowski SA, Fraine SL, Sharif B, Hamad D, Fatima T, Berg J, Brown CM, Jan LY, Ribeiro-da-Silva A, Braz JM, Basbaum AI, Sharif-Naeini R (2015) Dorsal Horn Parvalbumin Neurons Are Gate-Keepers of Touch-Evoked Pain after Nerve Injury. *Cell Rep* 13:1246-1257.
69. Peirs C, Seal RP (2016) Neural circuits for pain: Recent advances and current views. *Science* 354:578-584.
70. Smits H, Kleef MV, Honig W, Gerver J, Gobrecht P, Joosten EA (2009) Spinal cord stimulation induces c-Fos expression in the dorsal horn in rats with neuropathic pain after partial sciatic nerve injury. *Neurosci Lett* 450:70-73.
71. Cordero-Erausquin M, Inquimbert P, Schlichter R, Hugel S (2016) Neuronal networks and nociceptive processing in the dorsal horn of the spinal cord. *Neuroscience* 338:230-247.
72. Grudt TJ, Perl ER (2002) Correlations between neuronal morphology and electrophysiological features in the rodent superficial dorsal horn. *J Physiol* 540:189-207.

73. Lu Y, Perl ER (2003) A specific inhibitory pathway between substantia gelatinosa neurons receiving direct C-fiber input. *J Neurosci* 23:8752-8758.
74. Lu Y, Perl ER (2005) Modular organization of excitatory circuits between neurons of the spinal superficial dorsal horn (laminae I and II). *J Neurosci* 25:3900-3907.
75. Cathenaut L, Leonardon B, Kuster R, Inquimbert P, Schlichter R, Hugel S (2022) Inhibitory interneurons with differential plasticities at their connections tune excitatory/inhibitory balance in the spinal nociceptive system. *Pain* 163:e675-e688.
76. Schoffnegger D, Heinke B, Sommer C, Sandkuhler J (2006) Physiological properties of spinal lamina II GABAergic neurons in mice following peripheral nerve injury. *J Physiol* 577:869-878.
77. Daniele CA, MacDermott AB (2009) Low-threshold primary afferent drive onto GABAergic interneurons in the superficial dorsal horn of the mouse. *J Neurosci* 29:686-695.
78. Yakhnitsa V, Linderroth B, Meyerson BA (1999) Spinal cord stimulation attenuates dorsal horn neuronal hyperexcitability in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 79:223-233.
79. Guan Y, Wacnik PW, Yang F, Carteret AF, Chung CY, Meyer RA, Raja SN (2010) Spinal cord stimulation-induced analgesia: electrical stimulation of dorsal column and dorsal roots attenuates dorsal horn neuronal excitability in neuropathic rats. *Anesthesiology* 113:1392-1405.
80. Chery N, De Koninck Y (2000) GABA(B) receptors are the first target of released GABA at lamina I inhibitory synapses in the adult rat spinal cord. *J Neurophysiol* 84:1006-1011.
81. Schneider SP (2008) Local circuit connections between hamster laminae III and IV dorsal horn neurons. *J Neurophysiol* 99:1306-1318.
82. Cedeno DL, Kelley CA, Chakravarthy K, Vallejo R (2021) Modulation of Glia-Mediated Processes by Spinal Cord Stimulation in Animal Models of Neuropathic Pain. *Front Pain Res (Lausanne)* 2:702906.
83. Shinoda M, Fujita S, Sugawara S, Asano S, Koyama R, Fujiwara S, Soma K, Tamagawa T, Matsui T, Ikutame D, Ando M, Osada A, Kimura Y, Kobayashi K, Yamamoto T, Kusama-Eguchi K, Kobayashi M, Hayashi Y, Iwata K (2020) Suppression of Superficial Microglial Activation by Spinal Cord Stimulation Attenuates Neuropathic Pain Following Sciatic Nerve Injury in Rats. *Int J Mol Sci* 21.
84. Shu B, He SQ, Guan Y (2020) Spinal Cord Stimulation Enhances Microglial Activation in the Spinal Cord of Nerve-Injured Rats. *Neurosci Bull* 36:1441-1453.
85. de Geus TJ, Franken G, Joosten EAJ (2023) Spinal Cord Stimulation Paradigms and Pain Relief: A Preclinical Systematic Review on Modulation of the Central Inflammatory Response in Neuropathic Pain. *Neuromodulation* 26:25-34.
86. Shimoji K, Shimizu H, Maruyama Y, Matsuki M, Kuribayashi H, Fujioka H (1982) Dorsal column stimulation in man: facilitation of primary afferent depolarization. *Anesth Analg* 61:410-413.
87. Yakhnitsa VA, Linderroth B, Meyerson BA (1998) Modulation of dorsal horn neuronal activity by spinal cord stimulation in a rat model of neuropathy: The role of the dorsal funicles. *Neurophysiology* 30:424-427.
88. Torsney C, MacDermott AB (2006) Disinhibition opens the gate to pathological pain signaling in superficial neurokinin 1 receptor-expressing neurons in rat spinal cord. *J Neurosci* 26:1833-1843.
89. Takazawa T, MacDermott AB (2010) Synaptic pathways and inhibitory gates in the spinal cord dorsal horn. *Ann N Y Acad Sci* 1198:153-158.
90. Saadé N, Atweh AF, Tabet MS, Jabbur SJ (1985) Inhibition of nociceptive withdrawal flexion reflexes through a dorsal column-brainstem-spinal loop. *Brain Res* 335:306-308.
91. Marchand S, Bushnell MC, Molina-Negro P, Martinez SN, Duncan GH (1991) The effects of dorsal column stimulation on measures of clinical and experimental pain in man. *Pain* 45:249-257.
92. Dubuisson D (1989) Effect of dorsal-column stimulation on gelatinosa and marginal neurons of cat spinal cord. *J Neurosurg* 70:257-265.

93. Baba H, Yoshimura M, Nishi S, Shimoji K (1994) Synaptic responses of substantia gelatinosa neurones to dorsal column stimulation in rat spinal cord in vitro. *J Physiol* 478 ( Pt 1):87-99.
94. Song Z, Ansah OB, Meyerson BA, Pertovaara A, Linderöth B (2013) Exploration of supraspinal mechanisms in effects of spinal cord stimulation: role of the locus coeruleus. *Neuroscience* 253:426-434.
95. Song Z, Ultenius C, Meyerson BA, Linderöth B (2009) Pain relief by spinal cord stimulation involves serotonergic mechanisms: an experimental study in a rat model of mononeuropathy. *Pain* 147:241-248.
96. Rees H, Roberts MH (1989) Activation of cells in the anterior pretectal nucleus by dorsal column stimulation in the rat. *J Physiol* 417:361-373.
97. Stiller CO, Cui JG, O'Connor WT, Brodin E, Meyerson BA, Linderöth B (1996) Release of gamma-aminobutyric acid in the dorsal horn and suppression of tactile allodynia by spinal cord stimulation in mononeuropathic rats. *Neurosurgery* 39:367-374; discussion 374-365.
98. Cui JG, O'Connor WT, Ungerstedt U, Linderöth B, Meyerson BA (1997) Spinal cord stimulation attenuates augmented dorsal horn release of excitatory amino acids in mononeuropathy via a GABAergic mechanism. *Pain* 73:87-95.
99. Cui JG, Meyerson BA, Sollevi A, Linderöth B (1998) Effect of spinal cord stimulation on tactile hypersensitivity in mononeuropathic rats is potentiated by simultaneous GABA(B) and adenosine receptor activation. *Neurosci Lett* 247:183-186.
100. Hugel S, Schlichter R (2000) Presynaptic P2X receptors facilitate inhibitory GABAergic transmission between cultured rat spinal cord dorsal horn neurons. *J Neurosci* 20:2121-2130.
101. Song Z, Meyerson BA, Linderöth B (2008) Muscarinic receptor activation potentiates the effect of spinal cord stimulation on pain-related behavior in rats with mononeuropathy. *Neurosci Lett* 436:7-12.
102. Gassner M, Ruscheweyh R, Sandkühler J (2009) Direct excitation of spinal GABAergic interneurons by noradrenaline. *Pain* 145:204-210.
103. Zhang HM, Chen SR, Cai YQ, Richardson TE, Driver LC, Lopez-Berestein G, Pan HL (2009) Signaling mechanisms mediating muscarinic enhancement of GABAergic synaptic transmission in the spinal cord. *Neuroscience* 158:1577-1588.
104. Leonardon B, Cathenaut L, Vial-Markiewicz L, Hugel S, Schlichter R, Inquimbert P (2022) Modulation of GABAergic Synaptic Transmission by NMDA Receptors in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Front Mol Neurosci* 15:903087.
105. Hugel S, Schlichter R (2003) Convergent control of synaptic GABA release from rat dorsal horn neurones by adenosine and GABA autoreceptors. *J Physiol* 551:479-489.
106. Lind G, Meyerson BA, Winter J, Linderöth B (2004) Intrathecal baclofen as adjuvant therapy to enhance the effect of spinal cord stimulation in neuropathic pain: a pilot study. *Eur J Pain* 8:377-383.
107. Lind G, Schechtmann G, Winter J, Meyerson BA, Linderöth B (2008) Baclofen-enhanced spinal cord stimulation and intrathecal baclofen alone for neuropathic pain: Long-term outcome of a pilot study. *Eur J Pain* 12:132-136.
108. Sato KL, King EW, Johaneck LM, Sluka KA (2013) Spinal cord stimulation reduces hypersensitivity through activation of opioid receptors in a frequency-dependent manner. *Eur J Pain* 17:551-561.
109. Truin M, Janssen SP, van Kleef M, Joosten EA (2011) Successful pain relief in non-responders to spinal cord stimulation: the combined use of ketamine and spinal cord stimulation. *Eur J Pain* 15:1049.e1041-1049.
110. Sun L, Tai L, Qiu Q, Mitchell R, Fleetwood-Walker S, Joosten EA, Cheung CW (2017) Endocannabinoid activation of CB1 receptors contributes to long-lasting reversal of neuropathic pain by repetitive spinal cord stimulation. *Eur J Pain* 21:804-814.
111. Adrian ED, Zotterman Y (1926) The impulses produced by sensory nerve-endings: Part II. The response of a Single End-Organ. *J Physiol* 61:151-171.

112. Buonomano DV (2007) The biology of time across different scales. *Nat Chem Biol* 3:594-597.
113. Cathenaut L, Schlichter R, Hugel S (2023) Short-term plasticity in the spinal nociceptive system. *Pain* 164:2411-2424.
114. Maeda Y, Wacnik PW, Sluka KA (2008) Low frequencies, but not high frequencies of bi-polar spinal cord stimulation reduce cutaneous and muscle hyperalgesia induced by nerve injury. *Pain* 138:143-152.
115. Moore KA, Kohno T, Karchewski LA, Scholz J, Baba H, Woolf CJ (2002) Partial peripheral nerve injury promotes a selective loss of GABAergic inhibition in the superficial dorsal horn of the spinal cord. *J Neurosci* 22:6724-6731.
116. Gybels J, Kupers R (1987) Central and peripheral electrical stimulation of the nervous system in the treatment of chronic pain. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 38:64-75.
117. Kilgore KL, Bhadra N (2004) Nerve conduction block utilising high-frequency alternating current. *Med Biol Eng Comput* 42:394-406.
118. Kilgore KL, Bhadra N (2014) Reversible nerve conduction block using kilohertz frequency alternating current. *Neuromodulation* 17:242-254; discussion 254-245.
119. Arle JE, Mei L, Carlson KW, Shils JL (2016) High-Frequency Stimulation of Dorsal Column Axons: Potential Underlying Mechanism of Paresthesia-Free Neuropathic Pain Relief. *Neuromodulation* 19:385-397.
120. Lempka SF, McIntyre CC, Kilgore KL, Machado AG (2015) Computational analysis of kilohertz frequency spinal cord stimulation for chronic pain management. *Anesthesiology* 122:1362-1376.
121. Crosby ND, Janik JJ, Grill WM (2017) Modulation of activity and conduction in single dorsal column axons by kilohertz-frequency spinal cord stimulation. *J Neurophysiol* 117:136-147.
122. Linderoth B, Foreman RD (2017) Conventional and Novel Spinal Stimulation Algorithms: Hypothetical Mechanisms of Action and Comments on Outcomes. *Neuromodulation* 20:525-533.
123. Maeda Y, Ikeuchi M, Wacnik P, Sluka KA (2009) Increased c-fos immunoreactivity in the spinal cord and brain following spinal cord stimulation is frequency-dependent. *Brain Res* 1259:40-50.
124. Tang R, Martinez M, Goodman-Keiser M, Farber JP, Qin C, Foreman RD (2014) Comparison of burst and tonic spinal cord stimulation on spinal neural processing in an animal model. *Neuromodulation* 17:143-151.
125. Crosby ND, Weisshaar CL, Smith JR, Zeeman ME, Goodman-Keiser MD, Winkelstein BA (2015) Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Differentially Activate GABAergic Mechanisms to Attenuate Pain in a Rat Model of Cervical Radiculopathy. *IEEE Trans Biomed Eng* 62:1604-1613.
126. De Ridder D, Vanneste S (2016) Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation: Different and Common Brain Mechanisms. *Neuromodulation* 19:47-59.
127. Meuwissen KPV, van der Toorn A, Gu JW, Zhang TC, Dijkhuizen RM, Joosten EAJ (2020) Active Recharge Burst and Tonic Spinal Cord Stimulation Engage Different Supraspinal Mechanisms: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study in Peripherally Injured Chronic Neuropathic Rats. *Pain Pract* 20:510-521.

#### Encadré 1

##### **Concept du Gate control**

Dans une publication remarquable datant de 1965, Melzack et Wall ont proposé un ensemble d'hypothèses concernant les mécanismes mis en jeu dans l'élaboration de la douleur. Ces hypothèses sont souvent nommées *théories* par anglicisme.

Leurs hypothèses ont été proposées comme une alternative à deux hypothèses qui apparaissaient alors mutuellement exclusives : la douleur comme résultant d'un **système sensoriel spécifique** (specificity theory) et la douleur comme résultant d'un **type d'activité** précis dans un système traitant également des informations non douloureuses (pattern theory). Les hypothèses de Melzack et Wall permettaient de concilier partiellement l'hypothèse du type d'activité avec certains éléments de l'hypothèse spécifique, et surtout permettaient de prendre en compte les observations cliniques de l'époque ainsi que ce qui était alors supposé de l'organisation des réseaux formés par les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière.

Parmi l'ensemble d'hypothèses formulées par Melzack et Wall, l'une traitait de la convergence entre des fibres afférentes de petit et de plus gros diamètre sur des neurones de projection de la moelle épinière. Dans cette hypothèse appelée contrôle du portillon (gate control), la balance entre les informations provenant des deux types de fibres était assurée par des interneurones de la lamina II inhibant présynaptiquement les afférences primaires. Ces interneurones hypothétiques assuraient alors le rôle de « portillon » : donnant la priorité aux informations provenant de l'un ou l'autre type de fibre selon leur activité respective.

La composition et l'organisation des réseaux du système nociceptif spinal tels qu'ils sont compris aujourd'hui sont considérablement plus complexes et bien différents de ce que

Melzack et Wall avaient proposé [71,69]. Ainsi, nombre de prédictions découlant de l'hypothèse du gate control n'ont pas pu être vérifiées expérimentalement [15].

Le concept du « gate control » ne permet donc pas d'éclairer sur la réalité des réseaux et du traitement de l'information dans la moelle épinière. Les données expérimentales actuelles indiquent que divers systèmes modulateurs contrôlent le gain de l'information nociceptive, de la périphérie jusqu'aux centres supraspinaux [16]. Pourtant, même s'il s'avère aujourd'hui partiellement incorrect, le schéma conceptuel du réseau spinal de Melzack et Wall a eu le mérite de conceptualiser de manière simple un mécanisme complexe et a fortement stimulé la recherche d'interactions entre le système nociceptif et non nociceptif, ces interactions pouvant contribuer à l'effet de la TENS et la de la SCS.

## Encadré 2

### **Effet des stimulations électriques sur le tissu nerveux et paramètres de la SCS**

La SCS est effectuée via un générateur qui délivre des charges électriques autour de l'électrode, créant ainsi un champ électrique local.

Les effets de telles stimulations pourront s'exercer sur les corps cellulaires, les synapses et axones traversés par le champ électrique [35]. Ce champ peut changer le potentiel membranaire des éléments cellulaires traversés. Dans les neurones, des potentiels d'action peuvent être produits si la dépolarisation atteint leur seuil de déclenchement. Si la dépolarisation des axones est prolongée, les canaux dépendants du potentiel impliqués dans le potentiel d'action peuvent s'inactiver, ce qui conduit à un bloc de conduction.

L'amplitude de la dépolarisation des éléments cellulaires provoquée par la stimulation dépend de l'intensité et de la durée du courant, de la conductivité du tissu, de la résistance des électrodes, mais également de la distance entre les électrodes et ces éléments cellulaires, de leur diamètre, de leur degré de myélinisation, etc.

Par exemple, des stimulations de courte durée stimulent plus des petits éléments, et sont donc plus susceptibles de stimuler des axones que des dendrites. Par ailleurs, des éléments cellulaires dont l'orientation est parallèle à celle des électrodes sont plus efficacement stimulés.

Les protocoles de SCS diffèrent par leur amplitude, leur durée/largeur de stimulation, leur forme et leur fréquence de répétition [Figure 2]. L'amplitude, exprimée en mA, détermine

l'étendue de la zone stimulée et influence donc le nombre de fibres et de corps cellulaires recrutés. L'intensité de stimulation est donc reliée à celle des paresthésies, car des intensités plus fortes recrutent un territoire plus large du tissu nerveux. La durée ou largeur de la stimulation (ms,  $\mu$ s) est le temps durant lequel le courant est délivré pour une amplitude donnée. Ce paramètre joue sur le nombre d'éléments cellulaires recrutés ainsi que sur l'étendue des paresthésies associées. La fréquence quant à elle, est exprimée en hertz (Hz) et représente le nombre de stimulations par seconde. Par ailleurs, la résistance (ou impédance) de l'interface entre l'électrode et le tissu et celle du tissu lui-même peuvent jouer sur l'effet de la stimulation. Ces résistances peuvent changer selon la situation physiologique ou pathologique.

## **Légendes des figures**

### Figure 1

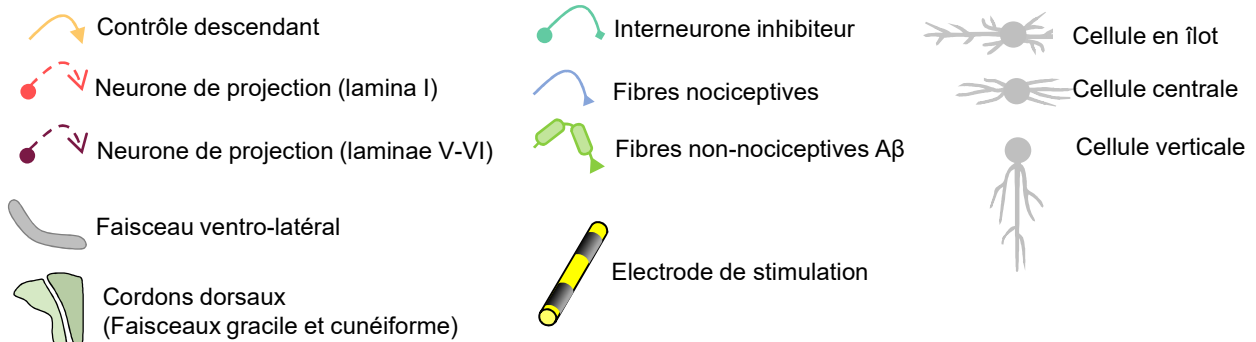
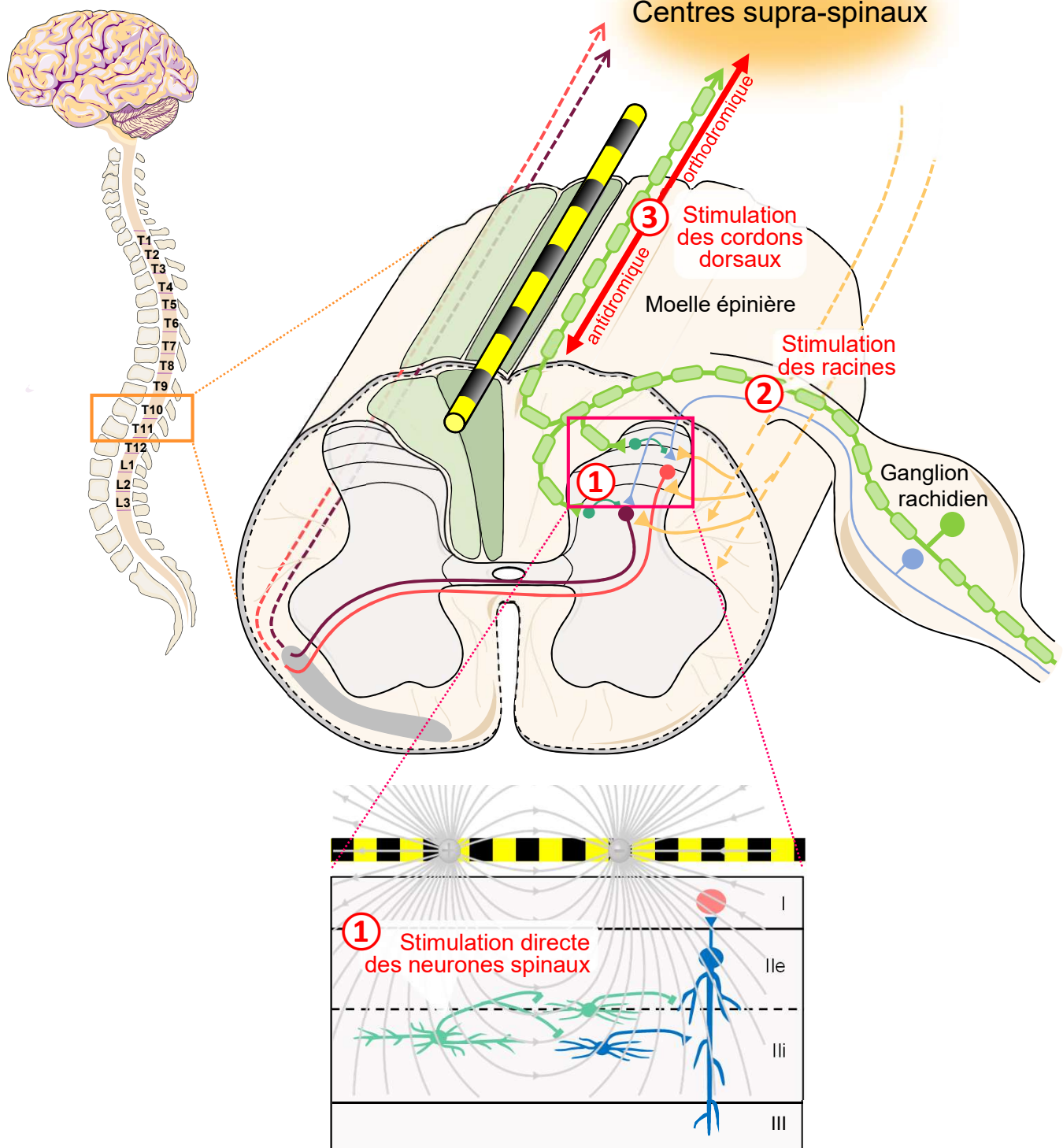
Principe et hypothèses sur les mécanismes d'action de la stimulation médullaire. La stimulation directe de neurones de la corne dorsale (1), notamment celle des cellules en ilot pourrait représenter un des mécanismes d'action de la SCS. La stimulation des fibres afférentes, notamment des fibres A $\beta$  au niveau des racines dorsales et de leur entrée dans la moelle épinière (2), pourrait également représenter l'un des mécanismes d'action de la SCS. La stimulation antidromique et orthodromique des cordons dorsaux (3) est la plus ancienne des hypothèses relatives aux mécanismes d'action de la SCS. La stimulation des fibres afférentes des faisceau Gracile et Cunéiforme par la SCS peut évoquer des potentiels d'action allant vers les centres supra-spinaux et vers les collatérales des fibres A $\beta$  contactant les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière. Figure adaptée de Jensen & Brownstone (2018) et de Joosten & Franken (2020).

### Figure 2

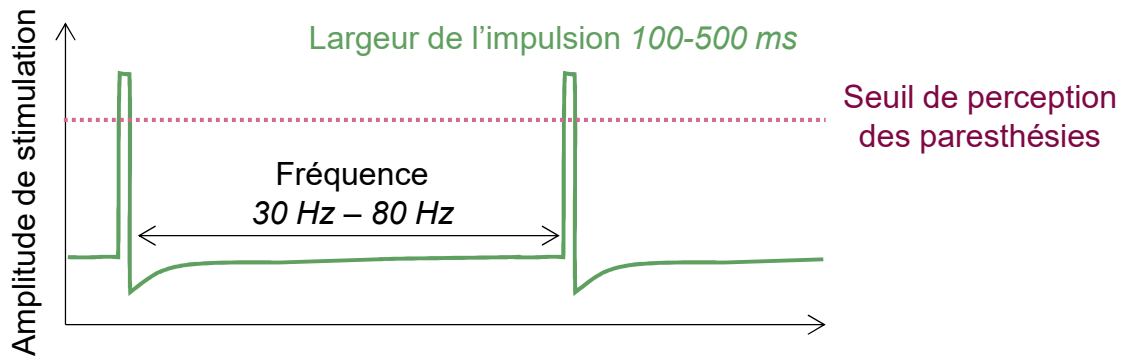
Les différents types de protocoles de stimulation médullaire

A. La SCS-Tonique consiste en l'application en continu de stimulations d'une durée allant de 100-500 ms à une fréquence de 30-80 Hz. L'amplitude de stimulation utilisée lors de ce protocole de stimulation génère chez le patient des paresthésies. B. La SCS-Burst consiste à

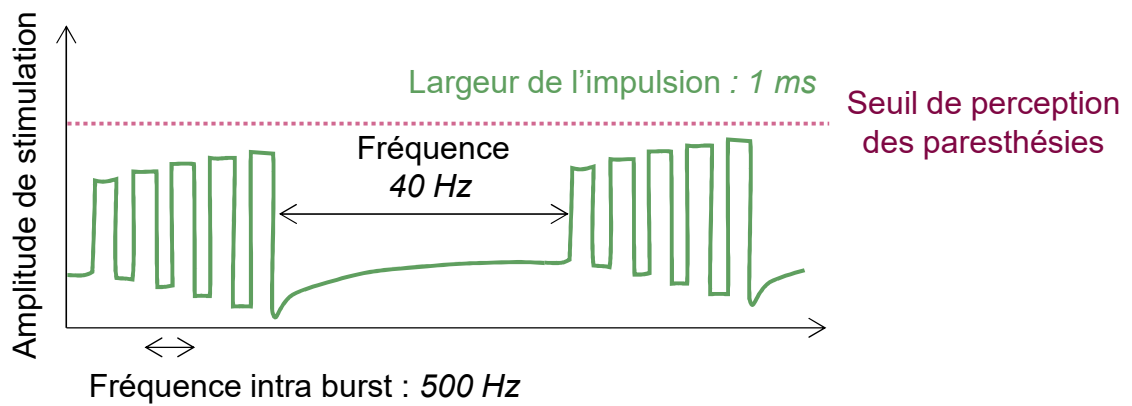
appliquer des trains de cinq stimulations de 1 ms à 500 Hz répétées à une fréquence de 40 Hz. C. La SCS-HF consiste en une stimulation tonique à une fréquence supérieure à 10000 Hz. La SCS-Burst et la SCS-HF sont des protocoles où la stimulation ne génère pas de paresthésies. D. La SCS-haute-densité consiste en la répétition de stimulations de 500 ms à 500 Hz.



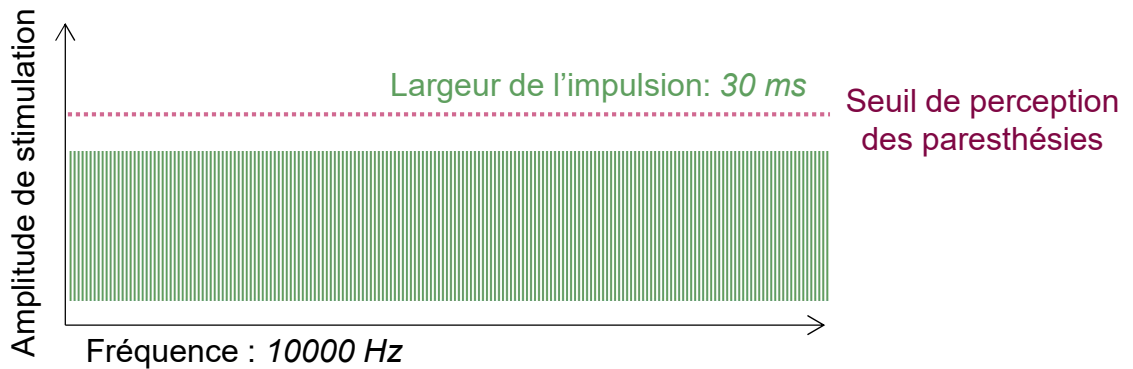
### A. SCS-TONIQUE



### B. SCS-BURST



### C. SCS-HAUTE-FREQUENCE



### D. SCS-HAUTE-DENSITE

