

MISE AU POINT

De la nociception spécifique à la sensibilisation : Théories et mécanismes des phénomènes inexplicés de la douleur persistante.

**Aux médecins
Aux patients**

**Aux scientifiques en neurosciences
Aux thérapeutes**

Claude SPICHER, OT, swiss HT¹, Nathan RISCH, pht², Thomas OSINSKI, PhD, pht³, Joseph-Omer DYER, PhD, pht⁴, Guillaume LÉONARD, PhD, pht⁵, Pierre SPRUMONT, MD⁶, Jean-Marie ANNONI, MD⁷, Françoise SCHOENENWEID⁸, MD, François MOUTET, MD⁹, Noémie MERMET-JORET, PhD¹⁰, Sibeles de Andrade Melo KNAUT, PhD, pht¹¹

Malgré plus de deux siècles de recherches, le grand public et les professionnels de la santé continuent parfois à avoir une conception mécaniste et réductrice du phénomène complexe de la douleur. Par exemple, un stimulus nocif au contact de la peau activerait préférentiellement

¹ Centre de rééducation sensitive du corps humain ; Clinique Générale ; Rue Hans-Geiler 6 ; CH - 1700 Fribourg Suisse claude.spicher@neuropain.ch

² Masseur-kinésithérapeute DE ; 1, Place Domremy ; 45100 Orléans, France

³ Masseur-kinésithérapeute DE ; 26, Rue de Thymerais ; 78570 Andrésy, France

⁴ Professeur adjoint, Programme de physiothérapie ; Ecole de réadaptation ; Faculté de médecine ; Université de Montréal ; H3C 3J7 Montréal (Qc), Canada

⁵ Professeur agrégé, Programme de physiothérapie ; École de réadaptation ; Faculté de médecine et des Sciences de la santé, Université de Sherbrooke ; J1H 5N4 Sherbrooke (Qc), Canada

⁶ Professeur émérite, Unité d'anatomie ; Département de médecine ; Université de Fribourg ; Route Albert-Gockel 1 ; CH - 1700 Fribourg, Suisse

⁷ Neurologue, Unité de neurologie, Département de médecine, Université de Fribourg & Hôpital Fribourgeois (HFR), Case postale ; CH-1708 Fribourg, Suisse

⁸ Algologue, Place de la Gare 15 ; CH-1700 Fribourg, Suisse

⁹ Professeur émérite, consultant, CHU Grenoble Alpes ; Chirurgie Plastique Réparatrice et Esthétique, Chirurgie de la Main et des Brûlés, SOS Main Grenoble ; CS 10217 ; F- 38043 Grenoble CEDEX 9, France

¹⁰ DANDRITE: Danish Research Institute of Translational Neuroscience; Department of Biomedicine, Aarhus University; Ole Worms Allé 3, building 1171; 8000 Aarhus C; Danemark

¹¹ Professeure du Département de physiothérapie; Universidade Estadual do Centro-Oeste do Paraná; 85070-180 Guarapuava (PR), Brésil

UN type de récepteur cutané qui transmettrait spécifiquement cette information de danger par UN type de fibre nerveuse vers UN type de cellule nerveuse dans le cerveau. Cette conception est basée sur la théorie de la spécificité qui stipule que le type de terminaison sensorielle stimulée détermine la nature de la sensation perçue (Frey von, 1896). Depuis les années 1940 (Leriche, 1940), cette théorie de la spécificité a été battue en brèche pour finalement être rejetée globalement par la théorie de la porte [en anglais *Gate control theory* (Melzack & Wall, 1965)]. Lorsqu'un patient souffre de douleurs persistantes, bien après que le stimulus nocif ait été appliqué, d'autres mécanismes – notamment dans la moelle épinière – entrent en jeu : bien plus qu'un simple circuit électrique qui se rendrait d'un point (le champ récepteur sur la peau) à un autre (dans le cortex somatosensoriel primaire). Nous proposons ici une présentation didactique – et forcément simplifiée – de ce thème qui tente d'appréhender le phénomène de la douleur unique de chaque patient (Le Breton, 2017).

Anatomie et physiologie du système nerveux somatosensoriel.

Un capteur « mécano-récepteur » est stimulé par les déformations mécaniques de la peau (i.e. un corpuscule de Pacini d'un demi millimètre de diamètre). Il est relié à une neurofibre de type A β (Gasser, 1941), de grand diamètre (8 μ m ou 8 millièmes de millimètre), largement myélinisée (avec une vitesse de conduction de 50 m/sec). Chaque fibre nerveuse A β transmet l'information de la stimulation d'un mécanorécepteur cutané vers le corps cellulaire du neurone somatosensoriel primaire. Elle transmet des informations tactiles, mais pas spécifiquement. Le deuxième axone relie le corps cellulaire du neurone somatosensoriel primaire au neurone somatosensoriel secondaire en passant par les couches (*laminae*) Ii (*i* comme *inner*), III, IV ou V.

La peau contient également des terminaisons nerveuses libres (dénudées de récepteurs) qui, par des neurofibres de type C de petit diamètre (1 μ m donc 8 fois plus fines que les fibres nerveuses A β), non myélinisées (avec une vitesse de conduction de 1 m/sec donc 50 fois plus lentes qu'une neurofibre A β), sont reliées au corps cellulaire du neurone nociceptif primaire. En neurobiologie humaine, cette neurofibre C – entre autres – est responsable de la nociception : mot qui signifie littéralement : « capter ce qui peut nuire » (Risch et al., 2017). Chaque fibre nerveuse de type C transmet des informations nociceptives lentes et diffuses, mais pas seulement : elle conduit aussi les sensations liées aux démangeaisons et aux caresses.

Dans une branche cutanée sensitive de nerf spinal, les neurofibres sont nombreuses : A α , A β , A δ et C. Pour des raisons de simplification, nous n'évoquons pas ici les neurofibres de type A δ , qui répondent à la stimulation des mécanorécepteurs par la déformation mécanique de la peau, mais contribuent également à la détection de douleurs. Lorsque ces différentes fibres sensorielles parviennent à la moelle épinière, elles peuvent utiliser deux voies différentes pour transmettre leurs informations vers les centres nerveux au-dessus de la moelle épinière. Pour simplifier, ces deux voies de projection du système nerveux somatosensoriel sont le système lemniscal pour le tact et le système extra-lemniscal, appelé de nos jours système antéro-latéral (ou spino-thalamique).

Le **système lemniscal** est afférent (du latin *affere* : apporter) de la périphérie vers les organes centraux. Il est constitué de trois neurones de projection : primaire, secondaire et tertiaire (**Fig. 1**) :

1). Le neurone somatosensoriel primaire A β relie le mécanorécepteur cutané à un neurone somatosensoriel secondaire dans le bulbe. Le corps cellulaire du neurone somatosensoriel primaire est situé dans le ganglion spinal. Ce neurone comporte deux axones. Le premier axone relie le mécano-récepteur sous cutané au corps cellulaire. Le second axone – formant avec ses semblables une voie ascendante – va du corps cellulaire, via une couche (*lamina*) profonde, de la corne postérieure de la moelle faire synapse avec le neurone somatosensoriel secondaire (**Fig. 1**) ;

2). Le corps cellulaire du neurone somatosensoriel secondaire est situé à un niveau supra-spinal dans le bulbe ipsilatéral. Son axone croise la ligne médiane dans le bulbe, puis remonte et va faire synapse sur le corps cellulaire du neurone somatosensoriel tertiaire controlatéral au niveau du thalamus ;

3). Le neurone somatosensoriel tertiaire est situé à un niveau supra-spinal dans le thalamus controlatéral. Il projette un axone vers le cortex somatosensoriel primaire (S1), sur les faces « latérale et médiale » du cerveau : la partie antérieure du cortex pariétal, en arrière du sillon latéral. L'historien Korbinian Brodmann (1909) a énuméré, selon la séquence 2 – 3, ces aires corticales juxtaposées.

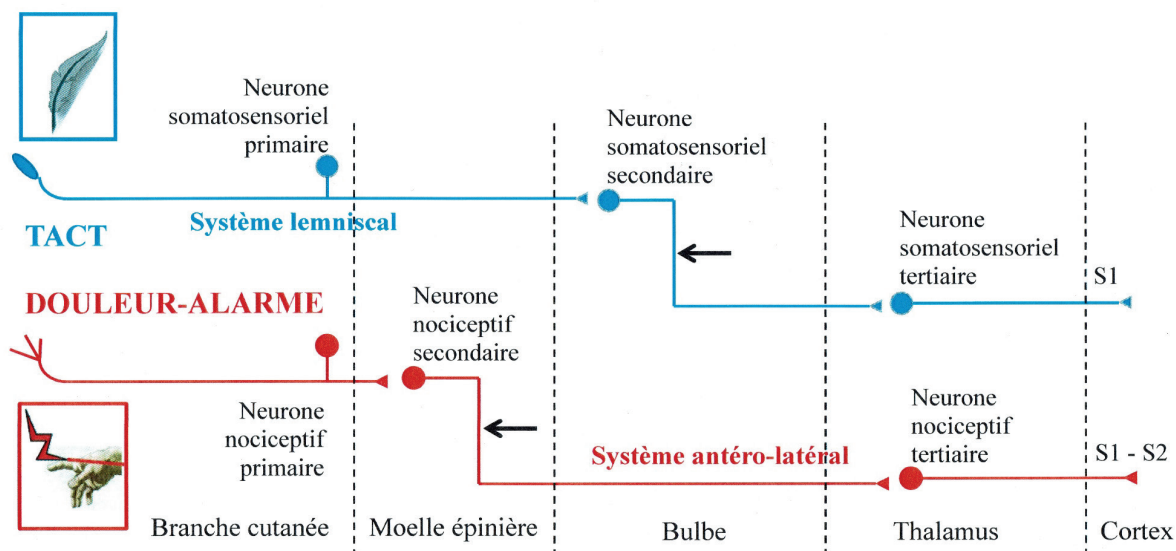


Figure 1 : L'anatomie du système nerveux somatosensoriel spinal, supra-spinal et cortical.

← ≡ décussation : région anatomique où l'axone croise la ligne médiane.

Le **système antéro-latéral** (ou spino-thalamique) est également afférent. Il est aussi constitué de trois neurones (**Fig. 1**) :

1). Le neurone nociceptif primaire C relie les terminaisons nerveuses libres et les mécanorécepteurs à haut seuil au neurone nociceptif secondaire dont le corps cellulaire est dans la corne postérieure de la moelle épinière. Le corps cellulaire du neurone nociceptif primaire – tout comme celui du neurone somatosensoriel primaire - est situé dans le ganglion spinal ;

2). Le neurone nociceptif secondaire projette un axone qui croise la ligne médiane de la moelle épinière, puis remonte jusqu'aux noyaux thalamiques controlatéraux et va faire synapse avec le neurone nociceptif tertiaire. Le corps cellulaire du neurone nociceptif secondaire est situé dans la moelle épinière, soit dans la couche I de Rexed, partie superficielle de la corne postérieure, soit dans la couche Ilo (*o* comme *outer*), communément appelée la substance gélatineuse. Le neurone nociceptif secondaire est souvent désigné comme étant le neurone de transmission. Cette appellation vient du fait qu'il transmet le signal nociceptif en provenance du neurone primaire vers le thalamus. Ces interneurons de transmission sont sous l'influence d'autres interneurons qui peuvent l'exciter ou l'inhiber (Todd & Koerber, 2006 ; Abaira & Ginty, 2013 ; Braz et al., 2014). Les interneurons excitateurs représentent la majorité des neurones des couches superficielles de la corne postérieure (I et Ilo). Différentes sous-populations d'interneurons excitateurs sont identifiées grâce à l'expression de marqueurs neurochimiques. Ainsi, certains interneurons excitateurs expriment notamment la somatostatine, la calbindine ou encore la protéine kinase $C\gamma$ (*Protein Kinase $C\gamma$ - PKC γ*) (Polgar et al., 1999 ; Gutierrez-Mecinas et al., 2016). Parmi les interneurons exprimant ces différents marqueurs, certains sont impliqués plus spécifiquement dans les circuits nociceptifs. Une attention toute particulière a été portée aux interneurons qui expriment la *PKC γ* (Mermet-Joret et al., 2017) ;

3). Le neurone nociceptif tertiaire est situé dans le thalamus, à un niveau supra-spinal. Son axone remonte et va faire synapse au niveau cortical tant au niveau du cortex préfrontal que des cortex somatosensoriels (S1 et S2). Le neurone nociceptif tertiaire transmet également des informations vers les structures limbiques (cortex cingulé) et l'insula qui sont impliquées dans la dimension affectivo-émotionnelle du phénomène de la douleur (Goffaux et al., 2011 ; Marchand, 2014).

Système nerveux périphérique ou central ?

En **neurologie**, la démarcation entre le système nerveux central (SNC) et le système nerveux périphérique (SNP) est claire. Le cerveau et la moelle épinière font partie du SNC tandis que les structures nerveuses qui projettent à partir ou vers le SNC (i.e. nerfs spinaux) font partie du SNP.

Ainsi, le système nerveux somatosensoriel est périphérique de la peau jusqu'au neurone somatosensoriel primaire du ganglion spinal et à la racine postérieure associée. La voie ascendante, la corne postérieure de la moelle épinière, le bulbe, le thalamus et le cerveau font partie intégrante du SNC. En d'autres termes, les capteurs, leurs axones et leurs neurones somatosensoriels primaires sont périphériques au système spinal et supra-spinal.

En **neurosciences** - sans consensus -, le corps cellulaire du neurone somatosensoriel primaire et ses deux axones histologiquement identiques font partie du **système nerveux somatosensoriel périphérique**, c'est à dire :

- Le mécano-récepteur dans la peau, l'axone $A\beta$, le neurone somatosensoriel primaire, la **corne postérieure** de la moelle épinière et la voie ascendante jusqu'au bulbe, non-compris ;

- L'axone C depuis sa terminaison libre dans la peau, le neurone nociceptif primaire dans la corne postérieure et la voie ascendante jusqu'au thalamus, non compris.

Mécanismes de sensibilisation spinale, supra-spinale et/ou corticale

« Ma douleur est une autre » (Moutet, 2016) : l'**allodynie mécanique** - stimulus qui normalement ne devrait jamais provoquer de douleurs et qui commence à le faire (Woolf & Salter, 2000) - est générée par des mécanismes de sensibilisation de la peau (Devor, 2013), du ganglion spinal (Sukhotinsky et al., 2004), de la corne postérieure (Kohama et al., 2000 ; Sukhotinsky et al., 2004 ; Todd & Koerber, 2006), du thalamus et de certaines aires corticales dont la partie antérieure de l'insula - cortex profond situé en arrière du front - (Schweinhart et al., 2006).

Les mécanismes de sensibilisation périphérique proviennent notamment de bourgeonnement (**Fig. 2**) des voies ascendantes A β des couches V, IV, III et IIi vers les couches IIo et I (Woolf et al., 1992 ; Koerber et al., 1999 ; Kohama et al., 2000). Woolf & Salter (Science, 2000) parlent même de modification : les neurofibres de gros calibres A β exciteraient les neurofibres C par des interneurones excitateurs, des couches profondes aux couches superficielles de la corne postérieure.

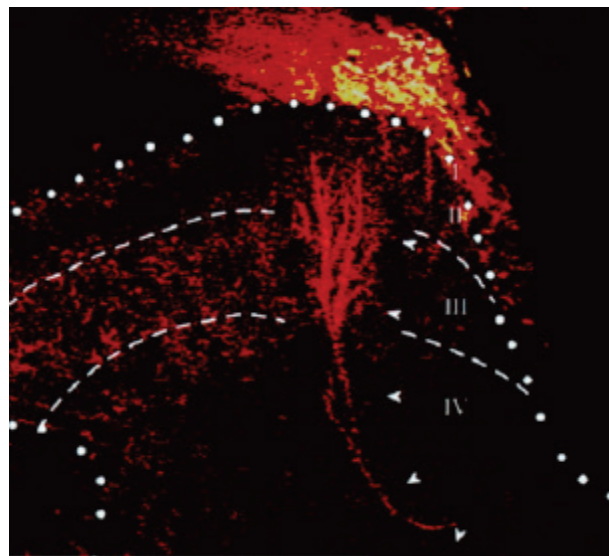


Figure 2 : Bourgeonnement maladaptatif de la corne postérieure profonde vers la corne postérieure superficielle (des couches de Rexed IV - III vers la substance gélatineuse II). C'est un des mécanismes de sensibilisation qui expliquerait l'hypersensibilité au toucher de la peau (D'après Kohama et al., 2000).

L'implication de la PKC γ dans la nociception a été démontrée dans de nombreuses études utilisant différents modèles de douleur, comme les douleurs neuropathiques. Parmi ces études, certaines ont montré, par exemple, qu'une section ou une ligature de nerf sciatique (Labombarda et al., 2008) va provoquer une surexpression de la PKC γ et également l'apparition d'une hyperalgésie secondaire et/ou d'une allodynie mécanique. L'administration d'un inhibiteur spécifique de la PKC γ réduit drastiquement le comportement de fuite lié à

l'allodynie et diminue l'expression de la PKC γ (Nakajima et al., 2011); ou encore, l'inhibition de la PKC γ par un antagoniste atténue l'allodynie induite par une injection d'éthanol (Shumilla et al., 2005). Enfin, le développement de souris neuropathiques déficientes en PKC γ a permis de montrer que l'allodynie mécanique est nettement diminuée chez ces souris par rapport aux souris sauvages (Malmberg et al., 1997).

Ainsi, un circuit polysynaptique entre les fibres myélinisées de type A β et les neurones nociceptifs de la couche I est activé lors d'une l'allodynie mécanique. Dans ce circuit non fonctionnel en condition physiologique, l'information tactile est capable de se transformer en information douloureuse via l'activation des interneurons PKC γ au niveau de la couche II (Braz et al, 2014 ; Peirs et al., 2016).

Les études, en utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (de l'anglais : *Transcranial Magnetic Stimulation – TMS*), démontrent que les individus souffrant de douleurs chroniques présentent plusieurs changements au niveau du système nerveux central dont, entre autres, une diminution de l'inhibition intracorticale ainsi qu'un changement dans la représentation corticale (cortex moteur et somatosensoriel) (Flor et al., 1997 ; Lefaucheur et al., 2006 ; Krause et al., 2006 ; Mhalla et al., 2011). Ces changements peuvent justifier ce qu'on appelle le syndrome de la douleur dysfonctionnelle, liée aux altérations des mécanismes neurophysiologiques centraux de modulation de la douleur.

Comme première conclusion, les mécanismes de sensibilisation dans la corne postérieure de la moelle épinière (Kohama et al., 2000 ; Sukhotinsky et al., 2004 ; Todd & Koerber, 2006) sont qualifiés parfois de périphériques (Woolf & Salter, 2000 ; Chiu et al., 2012 ; Devor, 2013) et plus fréquemment de centraux (Schweinhart, 2006 ; Bennett, 2012). Les deux points de vue ne sont pas faux, mais reflètent chacun des concepts différents – de leur dénotation à leur univers de sens. Nonobstant, le lecteur peut s'y perdre, c'est pourquoi nous proposons - pour éviter tout malentendu – de **spécifier la région anatomique de la sensibilisation** : mécanismes de sensibilisation spinale, supra-spinale et/ou corticale.

De la théorie de la spécificité à la théorie de la porte

Comme l'expliquent magistralement Ronald Melzack et Patrick Donald Wall (1989), la théorie de la spécificité (Frey von, 1896) est issue d'un contexte du XIX^e siècle qui remonte même à Descartes (1662). Max von Frey pensait qu'une mosaïque de quatre types de points somatosensoriels véhiculait spécifiquement le toucher (corpuscules de Meissner), le froid (corpuscules de Krause), la chaleur (corpuscules de Ruffini) et la douleur (terminaisons libres, sans éponyme). Cette théorie, purement organiciste – pour ne pas dire bijective –, peut expliquer encore de nos jours le système de douleur-alarme, mais échoue à expliquer les douleurs persistantes, qui résistent à la levée du stimulus nocif. Un exemple typique est donné par les douleurs neuropathiques fantômes, qui apparaissent après l'amputation d'un membre donc avec la disparition de la possibilité de le stimuler de manière nocive. « Même si elle a permis une avancée sans précédent de la recherche au cours de la première moitié du XX^e siècle, la théorie de la spécificité laisse des failles fondamentales dans la compréhension, la théorisation et l'application de la lutte contre la douleur » (Spicher, 2002).

La douleur est le résultat d'une analyse, par le système nerveux, de l'ensemble de la situation à un moment donné, tenant compte de l'activité des nocicepteurs et des autres données dont il dispose dont notamment la dimension psychologique sensorielle (Melzack & Wall, 1989). La douleur est une dialectique entre des influences excitatrices et d'autres inhibitrices (Marchand, 2014). Nous apprenons à accepter que la douleur n'est pas produite par la simple activation d'un seul système spécifique de signalisation, mais qu'elle est assujettie à une série de contrôles psychologiques agissant dans le contexte d'un système nerveux intégré complet (Le Breton, 2017) ; « ce qui a incité à rejeter globalement la doctrine de la spécificité » (Melzack & Wall, 1989). Cette théorie a été une avancée significative dans notre compréhension de la douleur (Moayedid & Davis, 2013).

La théorie de la porte stipule, à raison, que les neurofibres de gros calibre A β peuvent inhiber l'activité des neurones nociceptifs secondaires ou neurones de transmission de la corne postérieure (Melzack & Wall, 1965). Cependant, cela n'infirme pas que les lésions des neurofibres A β puissent être aussi une des causes des douleurs neuropathiques. En effet la théorie de la porte fait aussi intervenir des neurones descendants pouvant faciliter ou inhiber les afférences nociceptives (Marchand, 2012 ; Osinski et al., 2017). En 1965, cette théorie venant compléter ce qui était bien connu depuis un siècle, à savoir que les névralgies étaient associées à une hypoesthésie tactile dues à des lésions des neurofibres A β (Létiévant, 1869, 1873 ; Frey von, 1896 ; Head et al., 1905 ; Trotter & Davies, 1907). Par la suite, lors de tentatives de synthèse, des auteurs (Lindblom & Verillo, 1979 ; Devor, 2009) ont rappelé au monde scientifique ce qui avait été oublié, c'est-à-dire d'examiner attentivement les troubles somesthésiques même si les patients se plaignent surtout de leurs douleurs neuropathiques persistantes.

Les neurofibres de gros calibre A β inhibent les neurofibres C par des interneurons de transmission inhibiteurs qui se situeraient dans la corne postérieure de la moelle épinière. L'allodynie mécanique a aujourd'hui deux étiologies reconnues : des lésions de neurofibres C (Attal et al., 1998) – causées par exemple par des brûlures cutanées - et des lésions de neurofibres A β – causées par exemple par un traumatisme -, car lorsqu'elle se rétrécit, puis disparaît, l'hypersensibilité au toucher fait toujours place à une hypoesthésie tactile sous-jacente. L'allodynie mécanique est donc une HYPO-esthésie tactile paradoxalement douloureuse au toucher (Spicher et al, 2008a, 2008b ; Bouhassira & Attal, 2012 ; Spicher et al, 2016 ; Packham, 2016).

Comme deuxième conclusion, la théorie de la porte abandonne la notion de douleur purement sensorielle et véhiculée directement au cerveau. Bien qu'elle ne rende pas compte de certains mécanismes cérébraux de la douleur, elle présente une conception dynamique de celle-ci : elle intègre d'autres dimensions de la personne, bien au-delà du dualisme corps-esprit (Le Breton, 2017). C'est seulement ainsi que nous pouvons tracer un chemin qui tente d'appréhender le phénomène de la douleur UNIQUE de chaque patient, qu'elle persiste ou non dans ses dimensions biologique, psychologique, sociale et interpersonnelle.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Abraira, V.E. & Ginty, D.D. (2013). The Sensory Neurons of Touch. *Neuron*, 79, 618-639.
- Attal, N., Brasseur, L., Chauvin, M. & Bouhassira, D. (1998). A case of ‘pure’ dynamic mechano-allodynia due to a lesion of the spinal cord : pathophysiological considerations. *Pain*, 75, 399-404.
- Bennett, G.J. (2012). What Is Spontaneous Pain and Who Has It? *J Pain*, 13(10), 921-929.
- Bouhassira, D. & Attal, N. (2012). *Douleurs neuropathiques* (2^e édition). Paris : Arnette-Wolters Kluwer.
- Braz, J., Solorzano, C., Wang, X. & Basbaum, A.I. (2014). Transmitting pain and itch messages: A contemporary view of the spinal cord circuits that generate Gate Control. *Neuron*, 82(3), 522–536.
- Brodmann, K. (1909). *Vergleichende Lokalisationslehre der Großhirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Leipzig : Johann Ambrosius Barth Verlag (traduit en anglais par Laurence Garey sous : Brodmann, K. [1994]. *Brodmann's Localisation in the Cerebral Cortex*. London : Smith-Gordon).
- Chiu, I.M., Hehn von, C.A. & Woolf, C.J. (2012). Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nat Neurosci*, 15, 1063–1067.
- Descartes (1662). *De homine*. Lugduni Batavorum : apud Franciscum Moyarum & Petrum Leffen.
- Devor, M. (2009). Ectopic discharge in A-beta afferents as a source of neuropathic pain. *Exp Brain Res*, 196(1), 115-128.
- Devor, M. (2013). Neuropathic Pain: Pathophysiological Response of Nerves to Injury. In S.B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey & D.C. Turk (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain*, (6th ed.) (pp. 861-888). Philadelphia: Elsevier Saunders.
- Flor, H., Braun, C., Elbert, T. & Birbaumer, N. (1997). Extensive reorganization of primary somatosensory cortex in chronic back pain patients. *Neurosci Lett*, 224(1), 5-8.
- Frey von, M. (1896). Untersuchung über die Sinnesfunktion der Menschlichen Haut : Erste Abhandlung : Druckempfindung und Schmerz. Des XXIII Bandes der Abhandlungen der mathematisch – physischen Classe der Königlichen Sächsischen Gesellschaft des Wissenschaftes (pp. 175-266). Leipzig : S. Hirzel, III. (traduit en anglais sous : H.O. Handwerker & K. Brune (Eds.) [1987]. *Classical German contributions to pain research* (pp. 69-131)).
- Gasser, H.S. (1941). The classification of nerve fibers. *Ohio J Sci*, 41(3), 145-159.
- Goffaux, P., Léonard, G., & Marchand, S. (2011). Probing pain processing in the cingulate cortex: Behavioral and functional studies in humans. In R. Schmidt & B. Willis (Eds.), *Encyclopedia of Pain* (Vol. 2) (pp. 2741-2745). New-York : Springer.
- Gutierrez-Mecinas, M., Kuehn, E.D., Abraira, V.E., Polgár, E., Watanabe, M. & Todd, A.J. (2016). Immunostaining for Homer reveals the majority of excitatory synapses in laminae I-III of the mouse spinal dorsal horn. *Neurosci*, 329, 171–181.
- Head, H., Rivers, W.H.R. & Sherren, J. (1905). The afferent nervous system from a new aspect. *Brain*, 28, 99-115.
- Koerber, H.R., Mirnics, K., Kavookjian, A.M. & Light, A.R. (1999). Ultrastructural Analysis of Ectopic Synaptic Boutons Arising From Peripherally Regenerated Primary Afferent Fibers. *J Neurophysiol*, 81, 1636-1644.
- Kohama, I., Ishikawa, K. & Kocsis, J.D. (2000). Synaptic Reorganization in the Substantia Gelatinosa After Peripheral Nerve Neuroma Formation : Aberrant Innervation of Lamina II Neurons by Aβ Afferents. *J Neurosci*, 20, 1538-1549.
- Krause, P., Förderreuther, S. & Straube, A. TMS motor cortical brain mapping in patients with complex regional pain syndrome type I. *Clin Neurophysiol*, 117(1), 169-176.
- Labombarda, F., Coronel, M.F., Villar, M.J., Nicola, A.F.D. & González, S.L. (2008). Neuropathic pain and temporal expression of preprodynorphin, protein kinase C and N-methyl-D-aspartate receptor subunits after spinal cord injury. *Neurosci Lett*, 447, 115–119.
- Le Breton, D. (2017). *Tenir : douleur chronique et réinvention de soi*. Paris : Editions Métailié.
- Lefaucheur, J.P., Drouot, X., Menard-Lefaucheur, I., Keravel, Y. & Nguyen, J.P. (2006). Motor cortex rTMS restores defective intracortical inhibition in chronic neuropathic pain. *Neurology*, 67, 1568-1574.

- Leriche, R. (1940). *La chirurgie de la douleur* (2e éd.). Paris:Masson.
- Létievant, E. (1869). Phénomènes physiologiques et pathologiques consécutifs à la section des nerfs du bras. *Lyon médical*, 3, 150-164, 225-243, planches I à VI.
- Létievant, E. (1873). *Traité des sections nerveuses : physiologie pathologique, indications - procédés opératoires*. Paris, France : J.B. Baillière & Fils.
- Lindblom, U. & Verrillo, R.T. (1979). Sensory functions in chronic neuralgia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 42(5), 422-435.
- Malmberg, A.B., Brandon, E.P., Idzerda, R.L., Liu, H., McKnight, G.S. & Basbaum, A.I. (1997). Diminished Inflammation and Nociceptive Pain with Preservation of Neuropathic Pain in Mice with a Targeted Mutation of the Type I Regulatory Subunit of cAMP-Dependent Protein Kinase. *J Neurosci*, 17(19), 7462–7470.
- Marchand, S. (2012). *Le phénomène de la douleur* (2^{ème} édition). Montréal : Chenelière Education inc. (Traduit en anglais sous : Marchand, S. [2012]. *The Phenomenon of Pain* (2nd ed.). Seattle: IASP Press). Le même livre est édité en France: Marchand, S. (2012). *Le phénomène de la douleur : Comprendre pour soigner* (2^{ème} édition). Paris : Masson.
- Marchand, S. (2014). Basic neurophysiology of the development, persistency and treatment of pain (Guesteditorial). *e-News Somatosens Rehab*, 11(1), 3-17.
- Melzack, R. & Wall, P.D. (1965). Pain mechanisms : a new theory. A gate control system modulates sensory input from the skin before it evokes pain perceptions and response. *Science*, 150, 971-979.
- Melzack, R. & Wall, P.D. (1989). *Le défi de la douleur* (1^{ère} édition). Toronto : Edisem.
- Mermet-Joret, N., Chatila, N., Pereira, B., Monconduit, L., Dallel, R. & Antri, A. (2017). Lamina Specific Postnatal Development of PKC γ Interneurons within the Rat Medullary Dorsal Horn. *Dev. Neurobiol*, 77(1):102-119.
- Mhalla, A., Baudic, S., Ciampi de Andrade, D., Gautron, M., Perrot, S., Teixeira, M.J., Attal, N. & Bouhassira, D. (2011). Long-term maintenance of the analgesic effects of transcranial magnetic stimulation in fibromyalgia. *Pain*, 152(7), 1478-1485.
- Moayed, M. & Davis, K.D. (2013). Theories of pain : from specificity to gate control. *J Neurophysiol*, 109, 5-12.
- Moutet, F. (2016). Ma douleur est une autre. *e-News Somatosens Rehab*, 13(3), 97-98.
- Nakajima, A., Tsuboi, Y., Suzuki, I., Honda, K., Shinoda, M., Kondo, M., Matsuura, S., Shibuta, K., Yasuda, M., Shimizu, N., et al. (2011). PKC γ in Vc and C1/C2 is involved in trigeminal neuropathic pain. *J Dent Res*, 90, 777–781.
- Osinski, T., Lallemand, A. & Russo, T. (2017). Modulation et dérèglements neurophysiologiques des voies de la douleur. *Kinesither Rev*, 17(186), 16-32.
- 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.
- Polgár, E., Fowler, J.H., McGill, M.M. & Todd, A.J. (1999). The types of neuron which contain protein kinase C gamma in rat spinal cord. *Brain Res*, 833, 71–80.
- Risch, N., Pointeau, F. & Poquet, N. (2017). Nociception. *Kinesither Rev*, 17(186), 5-15.
- Packham, TL. Complex regional pain syndrome: advancing rehabilitation through better evaluation and treatment. Doctoral Thesis, 2016. Téléchargeable : <https://macsphere.mcmaster.ca/handle/11375/20621> (9.11.2017).
- Schweinhardt, P., Glynn, C., Brooks, J., McQuay, H., Jack, T., Chessell, I., Bountra, C. & Tracey, I. (2006). An fMRI study of cerebral processing of brush-evoked allodynia in neuropathic pain patients. *NeuroImage*, 32(1), 256-265.
- Shumilla, J.A., Liron, T., Mochly-Rosen, D., Kendig, J.J. & Sweitzer, S.M. (2005). Ethanol withdrawal-associated allodynia and hyperalgesia: age-dependent regulation by protein kinase C epsilon and gamma isoenzymes. *J Pain*, 6(8), 535-549.

- Spicher, C.J., Mathis, F., Degrange, B., Freund, P. & Rouiller, E.M. (2008a). Static Mechanical Allodynia is a Paradoxical Painful Hypo-aesthesia : Observations derived from neuropathic pain patients treated with somatosensory rehabilitation. *Somatosens Mot Res*, 25(1), 77-92.
- Spicher, C.J., Ribordy, F., Mathis, F., Desfoux, N., Schönnenweid, F. & Rouiller, E.M. (2008b). L'allodynie mécanique masque une hypoesthésie : Observations topographiques de 23 patients douloureux neuropathiques chroniques. *Doul & Analg*, 21, 239-251.
- Spicher, P. (2002). *Le phénomène de la douleur chez l'enfant. De l'organisation temporelle aux moyens de faire face*. Thèse de doctorat présentée à la Faculté des Lettres de l'Université de Fribourg, Suisse. Bibliothèque Cantonale Universitaire réédité sous : Spicher, P. [2010]. *Le phénomène de la douleur chez les enfants : ou comment l'enfant apprend à gérer la douleur*. Sarrebruck : Editions universitaires européennes.
- Sukhotinsky, I., Ben-Dor, E., Raber, P. & Devor, M. (2004). Key role of the dorsal root ganglion in neuropathic tactile hypersensitivity. *Eur J Pain*, 8, 135-143.
- Todd, J. & Koerber, H.R. (2006). Neuroanatomical substrates of spinal nociception. In S.B. McMahon & M. Koltzenburg (Eds.), *Wall and Melzack's Textbook of Pain* (5th ed.) (pp. 73-90). Philadelphia : Elsevier.
- Trotter, W.M. & Davies, H.M. (1907). The exact determination of areas of altered sensibility. *Rev Neurol Psychiatry*, 38, 134-246.
- Woolf, C.J. & Salter, M.W. (2000). Neuronal Plasticity : Increasing the Gain in Pain. *Science*, 288, 1765-1768.
- Woolf, C.J., Shortland, P. & Coggeshall, R.E. (1992) Peripheral nerve injury triggers central sprouting of myelinated afferents. *Nature*, 355, 75-78.