



HAL
open science

La glossodynie primaire est-elle une douleur neuropathique ?

Anne-Solène Tanguy

► **To cite this version:**

Anne-Solène Tanguy. La glossodynie primaire est-elle une douleur neuropathique ?. Chirurgie. 2016. dumas-01342493

HAL Id: dumas-01342493

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01342493>

Submitted on 6 Jul 2016

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.

Université de Bordeaux
Collège des Sciences de la Santé
UFR des Sciences Odontologiques

Année 2016

Thèse n°46

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE

Présentée et soutenue publiquement

Par Anne-Solène TANGUY

Née le 14 Août 1989 à PAU(64)

Le 1^{er} Juillet 2016

**La glossodynie primaire est-elle une douleur
neuropathique ?**

Directeur de Thèse

Docteur Jean-Christophe FRICAIN

Membres du Jury

Président et Directeur	M. Jean-Christophe FRICAIN	Professeur des Universités
Assesseur	M. Jacques COLAT-PARROS	Maître de Conférences des Universités
Rapporteur	M. Sylvain CATROS	Maître de Conférences des Universités
Invité	M. Nicolas GLOCK	Ancien assistant

UNIVERSITE DE BORDEAUX

Président M. Manuel TUNON de LARA

Directeur de Collège des Sciences de la Santé M. Jean-Luc PELLEGRIN

COLLEGE DES SCIENCES DE LA SANTE UNITE DE FORMATION ET DE RECHERCHE DES SCIENCES ODONTOLOGIQUES

Directrice	Mme BERTRAND Caroline	58-02
Directrice Adjointe-Chargée de la Formation initiale	Mme ORIEZ-PONS Dominique	58-01
Directeur Adjoint-Chargé de la Recherche	M. FRICAIN Jean-Christophe	57-02
Directeur Adjoint-Chargé des Relations Internationales	M. LASSERRE Jean-François	58-02

ENSEIGNANTS DE L'UFR

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Caroline	BERTRAND	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Marie-José	BOILEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Véronique	DUPUIS	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Christophe	FRICAIN	Chirurgie-buccale-Pathologie et thérapeutique	57-02

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Elise	ARRIVE	Prévention épidémiologie-Economie de la santé-Odontologie légale	56-03
Mme	Cécile	BADET	Sciences biologiques	57-03
M.	Etienne	BARDINET	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Michel	BARTALA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Cédric	BAZERT	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Christophe	BOU	Prévention épidémiologie-Economie de la santé-Odontologie légale	56-03
Mme	Sylvie	BRUNET	Chirurgie buccale-Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Sylvain	CATROS	Chirurgie buccale-Pathologie et thérapeutique	57-02
M.	Stéphane	CHAPENOIRE	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jacques	COLAT-PARROS	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Jean-Christophe	COUTANT	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	François	DARQUE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	François	DE BRONDEAU	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Yves	DELBOS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Raphael	DEVILLARD	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	Emmanuel	D'INCAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Bruno	ELLA NGUEMA	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
M.	Dominique	GILLET	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	Jean-François	LASSERRE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Yves	LAUVERJAT	Parodontologie	57-01
Mme	Odile	LAVIOLE	Prothèse dentaire	58-02
M.	Jean-Marie	MARTEAU	Chirurgie buccale-Pathologie et thérapeutique	57-02
Mme	Javotte	NANCY	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Adrien	NAVEAU	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Dominique	ORIEZ	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	Jean-François	PELI	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	Philippe	POISSON	Prévention épidémiologie-Economie de la santé-Odontologie légale	56-03

M.	Patrick	ROUAS	Odontologie pédiatrique	56-01
M.	Johan	SAMOT	Sciences biologiques	57-03
Mme	Maud	SAMPEUR	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cyril	SEDARAT	Parodontologie	57-01
Mme	Noélie	THEBAUD	Sciences biologiques	57-03
M.	Eric	VACHEY	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01

ASSISTANTS

Mme	Audrey	AUSSEL	Sciences biologiques	57-03
M.	Wallid	BOUJEMAA AZZI	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	Julien	BROTHIER	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	CONTREPOIS	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Clarisse	DE OLIVEIRA	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Cédric	FALLA	Prévention épidémiologie-Economie de la santé-Odontologie légale	56-03
M.	Guillaume	FENOUL	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
Mme	Elsa	GAROT	Odontologie pédiatrique	56-01
Mme	Sandrine	GROS	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Olivia	KEROUREDAN	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
Mme	Alice	LE NIR	Sciences anatomiques et physiologiques	58-03
Mme	Karine	LEVET	Prévention épidémiologie-Economie de la santé-Odontologie légale	56-03
M.	Alexandre	MARILLAS	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
Mme	Marie	MEDIO	Orthopédie dento-faciale	56-02
Mme	Darrène	NGUYEN	Sciences biologiques	57-03
M.	Ali	NOUREDDINE	Prothèse dentaire	58-02
Mme	Chloé	PELOURDE	Orthopédie dento-faciale	56-02
M.	Jean-Philippe	PIA	Prothèse dentaire	58-02
M.	Mathieu	PITZ	Parodontologie	57-01
Mme	Charlotte	RAGUENEAU	Prothèse dentaire	58-02
M.	Clément	RIVES	Odontologie conservatrice-Endodontie	58-01
M.	François	ROUZE L'ALZIT	Prothèse dentaire	58-02
M.	François	VIGOUROUX	Parodontologie	57-01

A notre Président et Directeur de Thèse

Monsieur le Professeur Jean-Christophe FRICAIN

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

Directeur Adjoint de l'UFR des Sciences Odontologiques

Sous-section Chirurgie buccale-Pathologie et thérapeutique 57-02

Je tiens à vous remercier infiniment pour la confiance que vous m'avez accordée concernant la soutenance de ce sujet. Ce projet a su éveiller mon intérêt dès le début et m'a permis d'élargir mes connaissances très limitées dans le domaine des douleurs neuropathiques. Grâce à cela, les mécanismes de la douleur me paraissent moins obscurs et bien d'éléments appris au cours de ce travail serviront dans ma pratique. La médecine buccale restera toujours un centre d'intérêt majeur pour moi et cela n'est pas étranger à l'enseignement reçu par vos soins en faculté ! Vous aimez ce métier aux aspects multiples et vous avez su faire partager cette passion ! Un grand merci donc !

A notre Rapporteur

Monsieur le Docteur Sylvain CATROS

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Sous-section Chirurgie buccale-Pathologie et thérapeutique 57-02

Merci d'avoir accepté de collaborer à ce travail. J'ai eu la chance de vous assister au cours de mon stage hospitalier à Pellegrin, stage au cours duquel j'ai beaucoup appris sur l'implantologie et la pathologie buccale. Je retiendrai votre savoir-faire indéniable et votre gentillesse envers vos étudiants et patients !

A notre Assesseur

Monsieur le Docteur COLAT PARROS Jacques

Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier

Sous-section Sciences anatomiques et physiologiques 58-03

Un grand merci pour votre présence sur ce projet ainsi que pour vos conseils avisés donnés lors de mon stage clinique à Pellegrin ! Merci également pour vos enseignements théoriques sur les biomatériaux, matière qui a toujours été difficile pour moi à maîtriser mais dont je mesure tout l'intérêt maintenant que je pratique lors de remplacements !

A notre Invité

Monsieur le Docteur GLOCK Nicolas

Assistant

Sous-section Sciences anatomiques et physiologiques 58-03

whisky ! Aux cousins, cousines, quel bonheur d'avoir pu profiter de vous pendant ces années ! J'espère que cela continuera ! Je vous souhaite également plein de bonheur ! Anaïs : ma petite cousine adorée so british ! Tu resteras toujours dans mon cœur malgré la distance et je pense à toi-même si je ne te le dis pas ! Que le meilleur pour la suite ! Manon : Merci pour ta bonne humeur ! Tu « pétilles » de vie ! Renaud : Trouver sa voie n'est pas chose facile mais tu y arriveras et je te souhaite d'être heureux ! Bisous à toi Alex : La petite dernière mais plus si petite que ça ! Je t'embrasse fort ! Maxime : Plein de bonheurs pour toi également ! Ta détermination sera payante, sois en persuadé ! Bisous à toi.

A la famille Bignon ; Margot, Hugo, Marion, Manu, Loic, Tantes Rachel et Edwige, mamie Tasque

Les moments partagés ne sont pas si fréquents mais c'est toujours avec plaisir que je vous revois et j'espère de tout cœur le meilleur pour vous ! Marion : Garde ta bonne humeur si contagieuse ! Je te souhaite plein de bonheur dans ta vie aussi bien professionnelle que sentimentale ! Tu le mérites ! Et merde pour ton permis moto !!! Roule ma poule ! A mamie et Edwige : mes pensées vont aussi vers vous deux et je vous aime tendrement ! Une petite pensée aussi à papi qui me manque.

Aux Sauvaget : Gilles et sa famille(Leo, Pierre et sa famille), Marc, Claire, Nico, Rémi

Je me rappellerai toujours avec bonheur votre accent et votre bonne humeur anti –déprime ! Que le meilleur pour vous ! A Gilles : tu restes un parrain formidable depuis toutes ces années ! Et moi une fillote pas si exemplaire que ça ! Merci encore pour ta générosité et ta gentillesse ! Bisous à toi et à la famille !

A mes amis

A mes amies d'enfance : Caroline, Leslie, Julie

Quelle bonheur que la vie vous ait mis sur mon chemin ! Il est toujours difficile de décrire l'importance que cette amitié a pour moi ! Vous serez toujours dans mon cœur et je serai toujours là pour vous ! Caroline : on parlait petites de faire vétérinaire ! Au final, on fait quand même le même métier ,mais dans le domaine des dents! Qui aurait pu l'imaginer ! Il n'empêche que le lien d'amitié qui nous unit va bien au-delà de tout ça ! Merci encore pour ces délires et joies partagés ! Profite bien de la Réunion avec Quentin mais n'y reste pas trop longtemps surtout! Julie : pas le même métier mais la même vision des choses et tellement de moments de bonheur passés avec toi ! Ta ténacité a fini par payer et j'espère que le milieu de l'urbanisme sera une source d'épanouissement pour toi ! Je t'embrasse fort et plein de bonheurs avec Damien ! Et aussi plein de meuhmeuh en pensées ! Leslie : également , que dire de plus que je t'aime très fort ! Je suis tellement heureuse que ton choix de revenir au pays t'ait été profitable ! (j'étais un peu inquiète pour toi à Paris !) Je te souhaite le meilleur pour l'avenir et merci encore d'être une amie aussi fidèle !

A mes amies des îles et d'ailleurs : Jessica, Aurore, Jaimie, Huberte, Mélynda, Céline, Sandra, Rawen

Qu'aurait été mes années d'études sans vous les filles ? Bien mornes certainement ! Vous avez apporté le soleil dans vos bagages et vous avez su m'en faire profiter ! Je vous adore toutes et n'ai qu'une hâte, visiter vos petits coins de paradis respectifs et surtout vous revoir pour partager encore et encore de bons moments ! Vous me manquez quand même un peu ! Jessica : Merci encore pour tes éclats de rire et ces moments partagés au cours de nos voyages ! Je te souhaite que du bonheur pour la suite et que tu arrives à trouver ta voie ! Ne regrette surtout pas le chemin parcouru et fonce !

Aurore : Tes gâteaux me manquent mais aussi ta présence ! Toi qui hésitais à partir à Montpellier, finalement je pense que tu ne le regrettes pas et ça j'en suis heureuse pour toi ! Que de souvenirs coréens avec toi et Jess ! A quand le prochain ? Plein de bonheur !

Jaimie : Bordeaux, Clermont Ferrand, puis après peut être la Bretagne (sait-on jamais !) ! Le départ vers les régions montagneuses t'a également été profitable même si au départ c'était difficile ! Je t'embrasse fort et pense souvent à toi !

Mélynda : Sous un calme apparent, une détermination à toute épreuve ! En attendant de te visiter en Guadeloupe, je t'embrasse fort et ne te souhaite que du bonheur !

Céline : Amour et bonheur avec Ludo ! Encore merci pour ta joie de vivre si communicative ! Rien que de penser à nos délires, ça va tellement mieux ! Tu es la seule à être restée sur Bordeaux ces derniers temps et tu ne t'imagines pas combien ça a compté pour moi ! Le temps des apéros sur la plage arrive alors tiens-toi prête !

Sandra : La femme médecin ! Année difficile pour toi (internat !!!) et laborieuse ! Il en faut du courage pour faire médecine ! Ta volonté et ton humour arriveront à bout des difficultés, j'en suis persuadée ! J'adore passer du moment avec toi ! Encore merci !

Huberte ; Une danseuse de bachata professionnelle et accessoirement une dentiste brillante ! J'espère que ces bises traverseront les 8000 km qui nous séparent ! Sinon je les ferai directement lors de ma visite prochaine en Guyane ! Je t'embrasse fort !

Rawen : la troisième interne du groupe et la seule qui ne vienne pas des îles mais de Bordeaux. Heureux hasard que notre première rencontre sur les bancs de la première année de médecine ! Merci encore pour ton amitié et ta gentillesse et encore du courage pour la suite !

TABLE DES MATIERES

I. INTRODUCTION

II. CRITERES DIAGNOSTIQUES DE LA STOMATODYNIE PRIMAIRE

II.1 Le tableau clinique

II.1.1 Population concernée

II.1.2 Localisation des symptômes

II.1.3 Signes qualitatifs

II.1.4 Evaluation quantitative de la douleur

II.1.5 Signes associé

1.5.1 La xérostomie subjective

1.5.2 La dysgueusie

II.2 Diagnostic différentiel : la stomatodynie secondaire

III. MECANISMES ETIOPATHOGENIQUES DE LA STOMATODYNIE PRIMAIRE : LA THEORIE NEUROPATHIQUE

III.1 Les preuves de neuropathie périphérique des fibres nociceptives

III.1.1 Rappel anatomo-physiologique sur le trijumeau et les nocicepteurs

III.1.2 Anomalie des seuils sensoriels thermiques

III.1.3 Dégénérescence nerveuse des petites fibres : les résultats de la double immunofluorescence

III.1.4 Surexpression des nocicepteurs sur les terminaisons libres restantes

III.1.4.1 Les récepteurs vanilloïdes sur les fibres C « peptidergiques »

III.1.4.2 Les récepteurs à l'ATP sur les fibres « non-peptidergiques »

III.1.5 Sensibilisation des récepteurs

III.1.5.1 Immunodosage des médiateurs de l'inflammation neurogène

III.1.5.2 Augmentation de la synthèse en NGF et amplification de l'inflammation neurogène

III.1.5.3 Dosage salivaire des médiateurs de l'inflammation chronique locale

III.1.6 Perturbation de la microcirculation neurovasculaire périphérique

III.1.7 Ephases entre système nociceptif et système gustatif

III.1.8 Influence des composants salivaires sur la perception de la douleur : relations entre sensation de sécheresse buccale et stomatodynie primaire

III.1.9 Atrophie et défaut de maturation de la muqueuse linguale

III.1.10 Les preuves pharmacologiques : effet de l'anesthésie locale sur la douleur

III.2 Les mécanismes centraux de la douleur dans la stomatodynie primaire

- III.2.1 Les principaux relais de la douleur
- III.2.2 La sensibilisation centrale
- III.2.3 Hyperactivité des aires cérébrales aux composantes cognitives et affectivo-émotionnelles de la douleur
- III.2.4 Altération des contrôles descendants de la douleur
 - III.2.4.1 Hypoactivité thalamique
 - III.2.4.2 Hypoactivité des aires motrices
 - III.2.4.3 Altération de la voie dopaminergique inhibitrice nigrostriatale des ganglions de la base
 - III.2.4.4 Altération du contrôle descendant inhibiteur sérotoninergique d'origine mésencéphalique
- III.2.5 Contrôles segmentaires de la douleur
 - III.2.5.1 La voie trigéminale lemniscale
 - III.2.5.1.1 Altération du réflexe de clignement
 - III.2.5.1.2 Résultats de l'exploration lemniscale par les potentiels évoqués somesthésiques
 - III.2.5.1.3 Dysfonctionnement du gate control
 - III.2.5.2 Le système gustatif
 - III.2.5.2.1 Preuves psychophysiques d'altération du goût
 - III.2.5.2.2 Gustation et modulation segmentaire de la douleur
- III.3 Les preuves polyneuropathiques dans la stomatodynie primaire
 - III.3.1 La neuropathie végétative
 - III.3.1.1 Réponses cutanées sympathiques ou potentiels évoqués sympathiques
 - III.3.1.2 Les tests cardio-vasculaires : fréquence cardiaque au repos et test de ventilation profonde
 - III.3.1.3 Le questionnaire de dysautonomie (SCOPA-AUT)
 - III.3.2 Autres atteintes nerveuses périphériques
 - III.3.2.1 Altération des potentiels évoqués auditifs précoces
 - III.3.2.2 Conduction nerveuse sensitive et motrice des membres inférieurs et supérieurs

IV. LES FACTEURS DE RISQUE DE LA STOMATODYNIE PRIMAIRE

IV.1 Prédisposition génétique

- IV.1.1 Polymorphisme du gène de l'interleukine IL-1 β
- IV.1.2 La théorie contestée des « super-goûteurs »
- IV.1.3 Les désordres immunologiques

IV.2 Les facteurs acquis

- IV.2.1 La théorie des hormones
 - IV.2.1.1 Chute des hormones stéroïdiennes gonadiques lors de la ménopause

IV.2.1.2 Perturbations du contrôle des glucocorticoïdes dans un contexte anxio-dépressif et de stress chronique

IV.2.1.2.1 Rôle des troubles de l'anxiété chronique et de la dépression dans la stomatodynie primaire

IV.2.1.2.2 Impact du stress chronique sur le système hormonal surrénalien

IV.2.1.2.3 Autres manifestations psychophysiques associées au stress

IV.2.1.3 Déplétion des stéroïdes neuroactifs trophiques et protecteurs du système nerveux

IV.2.2 Autre facteur environnemental : les microtraumatismes répétés

V. CONCLUSION

INDEX

BIBLIOGRAPHIE

I. Introduction(1,2)

La glossodynie primaire ou sensation de brûlure linguale est une pathologie chronique souvent rencontrée dans le syndrome de brûlure buccale ou stomatodynie primaire. Cette dernière se définit d'après *International Headache Society* comme une sensation de brûlure intraorale pour laquelle aucune cause médicale ni dentaire n'a été retrouvée(1). Ce syndrome se caractérise par la présence d'une muqueuse douloureuse d'apparence clinique normale. Il se différencie ainsi de la stomatodynie secondaire, sensation de brûlure buccale qui se manifeste en présence de signes pathologiques locaux et/ou systémiques cliniquement et/ou biologiquement décelables. Le traitement du facteur causal permet la résolution de la pathologie ce qui n'est pas le cas pour la stomatodynie primaire d'étiologie idiopathique.

L'absence de consensus sur les critères diagnostiques de la stomatodynie primaire rend l'évaluation de sa prévalence complexe : on considère qu'elle touche 0,7 à 15 % de la population générale et plus particulièrement les femmes ménopausées à partir de 60 ans. Le résultat de *Tammiala-Salonen* et al en 1993 semblerait être le plus proche de la réalité; sur une population communautaire de 600 sujets ayant subi une série d'exams rigoureux afin d'écartier le risque de confusion du syndrome avec la stomatodynie secondaire, seulement 1 % était concerné par la pathologie.(1)

Les facteurs étiologiques de la stomatodynie primaire sont mieux connus aujourd'hui. La thèse neuropathique est actuellement privilégiée par rapport à une origine purement psychogène. Celle-ci avait, en effet, longtemps été évoquée face à des personnes anxieuses ou déprimées dont l'examen clinique ne révélait pas d'anomalies. La douleur neuropathique apparaît suite à une lésion ou une maladie affectant le système somato-sensoriel. Elle peut concerner aussi bien le système nerveux périphérique que le système nerveux central. De telles anomalies ont pu être identifiées dans la stomatodynie primaire. Grâce à de nouvelles méthodes de recherches, une avancée considérable dans la compréhension des mécanismes physiopathologiques a été faite même si de nombreux points restent encore sujets à discussion.

A partir de l'analyse bibliographique d'articles publiés au cours de ces quinze dernières années, nous évoquerons, dans un premier temps, les preuves scientifiques recueillies sur l'origine neuropathique de la stomatodynie primaire. Les facteurs de risque seront ensuite étudiés.

II. Critères diagnostiques de la stomatodynie primaire

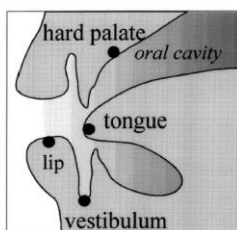
II.1 Le tableau clinique

Aucun organisme international n'a, à l'heure actuelle, établi un consensus sur les critères d'évaluation et de diagnostic de la stomatodynie primaire. L'examen clinique ne révélant aucune lésion détectable cliniquement, l'essentiel de la démarche diagnostique repose sur l'interrogatoire du patient à propos des caractéristiques de la douleur ainsi que sur l'exclusion de pathologies locales et systémiques connues pour provoquer des sensations de brûlure buccale.

II.1.1 Population concernée (1,3)

La population touchée par la stomatodynie primaire est majoritairement féminine. En fonction des auteurs, le rapport homme/femme variait ainsi de 1/3 à 1/10. La prévalence augmentait également nettement chez les femmes à partir de la ménopause. La moyenne d'âge de la population touchée était d'environ 60 ans. La prévalence dans la population générale se rapprochait de 1 % avec l'existence d'un intervalle large variant de 0.7 à 15 %. Cet écart important serait essentiellement dû à l'absence d'un consensus officiel sur les critères diagnostiques de la stomatodynie primaire.

II.1.2 Localisation des symptômes(1,3-5)



Topographie des régions buccales symptomatiques dans la stomatodynie primaire, en dehors de la langue (Heckmann 2001)(schéma 1)(5)

Toujours d'après la littérature, les douleurs buccales concernaient fréquemment les deux tiers antérieurs de la langue; cette sensation de brûlure pouvait également s'étendre au palais dur, aux lèvres supérieure et inférieure ainsi qu'aux gencives(voir schéma 1(5)). Forssell a ainsi constaté une localisation stricte à la langue uniquement pour 7 des 52 patients atteints de stomatodynie primaire : la majorité présentait des symptômes linguaux étendus à la lèvre et au palais dur.(4)

L'extension vers la région pharyngée pouvait se retrouver avec des paresthésies associées, à type de sensation de rétrécissement des voies aérodigestives négatives à l'endoscopie. Les signes cutanés restaient rares mais possibles. La douleur était généralement symétrique et ressentie bilatéralement sans suivre de trajet nerveux anatomique.(1)

II.1.3 Signes qualitatifs(1,2)

Les recherches sur la stomatodynie primaire ont montré que la douleur était généralement perçue comme une sensation de brûlure pour 65 à 85% des sujets. La stomatodynie pouvait également se manifester sous forme de paresthésies ou troubles de la sensibilité allant d'une simple gêne mal définie.(picotement de la langue), à une sensation de gonflement des tissus, concernant notamment les lèvres ou la gorge avec impression d'étouffement.

La douleur est chronique. Elle se manifeste tous les jours depuis plus de trois à six mois. Elle peut se maintenir des années. La résolution peut être spontanée. Les symptômes sont diurnes, ne réveillent pas le patient et ne perturbent que peu l'endormissement. La douleur est calmée lors des repas ce qui permet de différencier la stomatodynie d'une névralgie atypique dont les douleurs irradiantes restent constantes lors des repas.

II.1.4 Evaluation quantitative de la douleur(1,3,4)

Elle s'effectue à l'aide d'échelles numériques ou d'une échelle visuelle analogique : le patient est invité à noter la douleur ressentie en termes d'intensité de 0 pour douleur absente à 10 pour douleur très forte. A l'EVA, la douleur a été estimée en moyenne à 8 d'après Carlos et al. D'autres auteurs ont trouvé des valeurs plus proche de 6 (3).La douleur ressentie était comparable à celle éprouvée lors d'une pulpite dentaire. Selon Forssell (2002), le degré d'intensité de la douleur ressentie était indépendant du sexe de la personne.(4) Ces échelles EVA ou numérique sont très largement utilisés

par les cliniciens pour le suivi thérapeutique ainsi que pour connaître l'évolution de la pathologie en fonction du temps.

Ainsi, Lauria et al ont différencié trois formes de stomatodynie primaire :(3)

-Type 1 : la douleur apparaît le matin plus ou moins rapidement après le réveil et évolue en s'intensifiant progressivement au cours de la journée pour atteindre son climax en fin de soirée. L'étude de Forssell en 2002 a noté que ce mode de déroulement concernait la moitié des 52 patients étudiés pour la pathologie, soit la majorité.

-Type 2 : la douleur reste constante tout le long de la journée sans variation d'intensité

-Type 3 ; l'intensité de la douleur est constante avec des périodes asymptomatiques au cours de la journée.

II.1.5 Signes associées(1)

II.1.5.1 La xérostomie subjective

La sensation de bouche sèche concerne 50 % des patientes atteintes de stomatodynie primaire sans constater d'altération du débit salivaire.

II.1.5.2 La dysgueusie

Il s'agit d'une perception erronée du goût des aliments ou la présence d'un goût persistant dans la bouche. La littérature parle de sujets avec un goût persistant d'amertume ou de métal. Les altérations du goût concernent essentiellement le salé puis le sucré et l'amer. Ces dysgueusies sont nettement atténuées lors de l'ingestion d'aliments solides lors des repas alors que les aliments liquides augmentent ce trouble.

II.2. Diagnostic différentiel : la stomatodynie secondaire(1,6)

La stomatodynie secondaire est une sensation de brûlure buccale s'exprimant en présence d'une lésion tissulaire locale ou bien d'une maladie systémique.

On identifie plusieurs facteurs locaux capables de déclencher une sensation de brûlure buccale et dont le traitement aboutit à la résolution ou l'atténuation des symptômes :

-Les pathologies infectieuses buccodentaires d'origine bactérienne, parasitaire ou virale : gingivites bactériennes ulcéro-nécrotique, stomatite herpétique, candidoses, lésions ulcéreuses..

-Pathologies inflammatoires : lichen plan

-Lésion tumorales

-Soins dentaires iatrogènes : électro galvanisme, allergies aux matériaux dentaires, prothèses mal adaptées.

-Habitudes para fonctionnelles : pulsion linguale, grincements dentaires

-Dysfonction des glandes salivaires associée à une hyposialie objective: pathologies obstructives d'origine lithiasique

Des maladies systémiques peuvent également être impliquées dans l'apparition d'une stomatodynie.

On notera parmi celles –ci :

-les pathologies endocriniennes : le diabète insulino-dépendant, l'hypothyroïdie

-les maladies associées à des carences nutritionnelles comme le fer (anémie pernicieuse de Biermer), les vitamines B12, B1, B6 ou encore le zinc

-les maladies auto-immunes : syndrome de Goujerot Sjögren

-maladies neurologiques dégénératives: maladie de Parkinson, Alzheimer , sclérose en plaque

-les troubles psychologiques : l'hypochondrie, les troubles paranoïdes.

La stomatodynie symptôme peut se manifester suite à la prise de médicaments comme les antihistaminiques, neuroleptiques, anti-hypertensifs, diurétiques, médicaments anti arythmiques dont certains sont à l'origine d'une hyposialie objective.

L'ensemble de ces facteurs locaux et systémiques doivent être analysés lors des étapes d'anamnèse, examen clinique et complémentaires avant de s'orienter vers un diagnostic de stomatodynie idiopathique.

III. Mécanismes étiopathogéniques de la stomatodynie primaire : la théorie neuropathique

Face à une douleur chronique, deux principales causes peuvent être évoquées :

- douleur par excès de nociception liée à un phénomène inflammatoire
- douleur neuropathique périphérique, par lésion de nerfs sensoriels périphériques ou bien douleur centrale, par lésion de structures relais ou de modulation de la douleur au niveau du système nerveux central. C'est la théorie actuellement privilégiée par les auteurs pour expliquer la stomatodynie primaire ; nous exposerons leurs résultats obtenus après évaluation de la stomatodynie primaire avec des outils utilisés dans le diagnostic des douleurs neuropathiques périphériques et centrales.

III.1 Les preuves de neuropathie périphérique des fibres nociceptives

III.1.1 Rappel anatomophysiologique sur le trijumeau et les nocicepteurs.(3,7-9)

La région oro-faciale est innervée majoritairement par les branches du nerf trijumeau. Il s'agit du cinquième nerf crânien, à la fois sensitif et moteur. L'ensemble des influx nerveux sensitifs trigéminaux sont transmis au ganglion trigéminal ou ganglion de Gasser (fosse moyenne de la base du crâne) depuis l'œil, les structures superficielles et profondes de la face et le crâne via trois branches principales ; le nerf ophtalmique V1, le nerf maxillaire V2 et le nerf mandibulaire V3. Le nerf ophtalmique est purement sensitif et produit la sensibilité du front, paupière supérieure, glandes lacrymales et sinus frontaux. Le nerf maxillaire sensitif assure la sensibilité cutanée de la joue, la région temporale, la paupière inférieure, la lèvre supérieure, l'aile du nez, la muqueuse nasale, les dents du maxillaire, le nasopharynx, le sinus maxillaire, le palais dur et mou, les amygdales ainsi que la dure mère de la fosse crânienne moyenne. La branche mandibulaire contient des fibres à la fois motrice et sensitive et forme un tronc commun qui se divise en deux branches antérieure et postérieure au niveau de la fosse infra temporale. La division antérieure est essentiellement motrice alors que la postérieure est mixte.

La division antérieure innerve huit muscles : le masséter, le temporal, le ptérygoïde médial et latéral, le tenseur du tympan, le tenseur du voile du palais, le mylo-hyoïdien, le ventre antérieur du digastrique.

La division postérieure donne trois branches terminales avec des fonctions sensitives et motrices : le nerf auriculotemporal, le nerf lingual, et le nerf alvéolaire inférieure.(7)

La sensibilité nociceptive et tactile de la cavité buccale dépend ainsi majoritairement, mais pas exclusivement, des branches maxillaire et mandibulaire du trijumeau. Le signal nociceptif y est généré au niveau des terminaisons libres des fibres nerveuses de faible diamètre grâce à l'expression à ce niveau de nocicepteurs. Ces derniers sont responsables de la transduction du message douloureux par transformation d'une énergie en potentiel de récepteur.

Il en existe deux types :

- nocicepteurs unimodaux activés uniquement par des stimulations mécaniques

- nocicepteurs polymodaux activés par différentes stimulations (mécaniques, thermiques, chimiques).

En fonction du type de nocicepteurs majoritairement exprimé, on distingue deux types de fibres nociceptives :

- Les fibres myélinisées A δ . Leur fréquence de décharge est plus importante que les fibres C et elles répondent majoritairement à des stimulations mécaniques et, à moindre degré, thermiques d'intensité élevé. Elles contribuent à une meilleure discrimination des modalités nociceptives engagées dans le symptôme douloureux. Leur activation serait à l'origine d'une douleur rapide, bien localisée, à type de « piqûre » et enclenchant un réflexe protecteur de retrait.

- Les fibres C sont des fibres sans gaine de myéline et conduisent moins rapidement l'influx nerveux que les fibres myélinisées. Elles possèdent généralement des nocicepteurs polymodaux. Il existe deux sous populations de fibres C : les fibres « peptidergiques » qui expriment des neurotransmetteurs peptidiques comme la substance P et le CGRP (inflammation neurogène) et les fibres « non-peptidergiques » qui n'expriment pas de neuropeptides. Les fibres C sont responsables d'une douleur tardive, mal localisée, plus diffuse et à type de brûlure. Elles seraient majoritaires au niveau de la muqueuse linguale, d'après Lauria, ce qui expliquerait les signes cliniques retrouvés.(3)

III.1.2 Anomalie des seuils sensoriels thermiques(4,10,11)

Des seuils sensoriels thermiques anormaux ont été trouvés dans plusieurs travaux utilisant le test sensoriel quantitatif. Il s'agit d'une méthode semi-objective psychophysique qui évalue le fonctionnement des fibres de petit diamètre, véhiculant la nociception et la sensibilité thermique. Elle repose sur l'application, à l'aide d'un thermotesteur, de stimulations thermiques contrôlées non invasives, au niveau de la muqueuse linguale: la température varie en moyenne de 5°C à 50°C maximum. Le seuil somesthésique est déterminé en questionnant le sujet examiné sur la perception ressentie au niveau de la zone stimulée (perception chaud, froid, douleur). Les seuils de la zone cible (la langue) sont comparés avec des seuils obtenus sur des zones asymptomatiques (poignet par exemple). Selon les études, deux types de résultats à caractéristiques opposées ont été observés.

La plupart des auteurs ont trouvé des signes sensoriels négatifs avec généralement une hypoesthésie thermique et une augmentation des seuils de détection au chaud et froid (Forssell en 2002 et Puhakka en 2010). En 2002, Ito a même révélé une hypoalgésie. Malgré tout, Puhakka (2010) a constaté que les hypoesthésies au froid étaient plus fréquentes que les hypoalgésies. Ces signes d'hypoesthésie, chez Forssell(2002), ne s'accompagnaient pas de déficit tactile ce qui témoignerait d'une anomalie touchant strictement les fibres nerveuses de petit diamètre.(4,10)

D'autres auteurs ont révélé la présence de signes sensoriels positifs chez les patients atteints de stomatodynie primaire, avec des symptômes d'hyperalgésies dont l'origine était une diminution du seuil de douleur (Gremeau Richard en 2010)(11) . Forssell en 2002 a repéré également deux patients sur 46 malades qui souffraient d'allodynie thermique (douleurs évoquées par des stimulations normalement non douloureuses).(4)

Cette hétérogénéité de résultats est liée à une méthode d'évaluation thermique variable en fonction des auteurs . Cette différence pouvait concerner plusieurs paramètres :

-type de stimulation thermique: thermode pour certains et laser argon pour Svensson(1993) qui mettait ainsi en évidence une augmentation de la tolérance à la douleur et un ratio seuil de douleur sur seuil sensoriel diminué

- le diamètre de la thermode utilisée: Grémeau Richard utilisait deux types de thermodes de diamètre 9x9 mm pour le 1/3 antérieur de la langue et 25x50 mm pour le poignet

-l'isolement salivaire de la thermode linguale

-la méthodologie de détermination des seuils sensoriels. Deux types de méthodes étaient utilisés :

- La méthode des limites utilisée par Gremeau Richard. Elle consiste à appliquer des séries de stimulations d'intensité croissante ou décroissante et le sujet doit interrompre la stimulation à l'aide d'un bouton stop dès la détection d'une sensation (seuil de perception) ou lorsque la stimulation devient douloureuse. (seuil de douleur). Gremeau Richard faisait croître la température appliquée à une vitesse de 1°C/secondes et répétait cinq fois la série de stimulations. Elle obtenait une moyenne à partir des cinq mesures de seuil enregistré.
- La méthode par paliers. Les séries de stimulations décroissante ou croissante sont appliquées aléatoirement et le sujet doit répondre après chaque stimulation (sensation ou absence de sensation, douleur ou absence de douleur).

La première méthode était la plus rapide mais avait pour désavantage d'enregistrer des seuils plus élevés que ceux obtenus avec l'autre méthode.

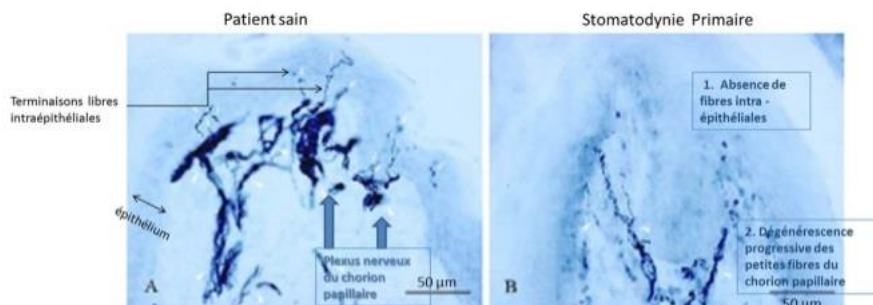
-l'analyse des résultats : la comparaison s'appuyait sur des mesures de référence déterminées dans une région buccale asymptomatique dont la localisation variait d'une étude à l'autre.

Les patients atteints de stomatodynie primaire montraient des formes opposées d'anomalies thermiques QST (hypoesthésie ou hyperesthésie, et parfois hypoesthésie combiné avec des hyper phénomènes) rendant le test QST insuffisant dans le diagnostic des stomatodynies primaires.

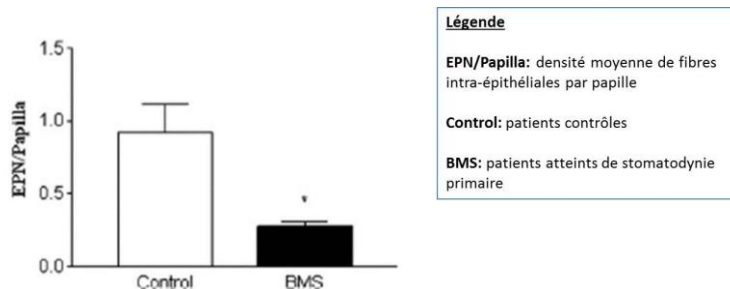
D'autre part, cette méthode d'exploration de la sensibilité et de la douleur thermique étudie la fonction des petites fibres mais ne renseigne pas sur le niveau exact de l'atteinte qui peut aussi bien concerner les fibres nerveuses périphériques que leurs terminaisons centrales. C'est en tout cas ce que laisse suggérer l'étude de Gremeau Richard, où aucune différence significative n'est constatée dans les seuils de douleur au chaud de deux groupes de femmes atteintes de stomatodynie primaire même si l'étiopathogénèse reposait sur deux mécanismes différents avec soit une lésion nerveuse périphérique pour l'un (groupe « périphérique ») soit une lésion centrale pour l'autre.(groupe « central »).(11)

III.1.3 Dégénérescence nerveuse des petites fibres : les résultats de la double immunofluorescence (3,10,12–14)

Au vu des résultats psychophysiques, des auteurs ont tenté de révéler la présence d'un processus de dégénérescence nerveuse touchant le système périphérique. Ils ont entrepris, pour cela, la biopsie de la muqueuse linguale de patients atteints de glossodynie primaire afin de quantifier la densité des fibres nerveuses intra-épithéliales. Lauria, en 2005, a comparé les résultats de prélèvements réalisés sur la partie antéro-latérale de la langue de 12 patients atteints de glossodynie primaire et de 9 sujets sains. Cette région est pourvue de papilles fongiformes et filiformes. La sensibilité thermique et algique y est assurée par les fibres nerveuses de petit diamètre provenant du nerf lingual, branche du trijumeau. Leur révélation par immunohistofluorescence, à l'aide d'anticorps PGP 9.5, a montré la présence de fibres intra-épithéliales uniquement au niveau des papilles fongiformes. Le calcul de la densité de fibres nerveuses intra-épithéliales par papille a abouti à la découverte d'un taux de fibres au sein des papilles fongiformes significativement diminué chez les patients atteints de glossodynie primaire comparés aux sujets sains (*voir schéma 2(3)*). La densité moyenne d'innervation épithéliale était également plus faible dans le groupe malade avec une valeur de 10.29/mm contre 27.73/mm dans le groupe contrôle. Des anticorps MBP et PMP 22 ont ensuite été dirigés respectivement contre la gaine de myéline et les cellules de Schwann des fibres nerveuses. Lauria a ainsi montré que les fibres nerveuses papillaires étaient majoritairement des fibres C amyéliniques avec peu de fibres A δ . Les terminaisons libres intra-épithéliales amyéliniques étaient dénuées de cellules de Schwann et fonctionneraient, selon l'auteur, comme des nocicepteurs polymodaux. La double immunofluorescence a révélé, d'autre part, des anomalies de structure des fibres nerveuses du plexus nerveux présent au niveau du derme papillaire.(3) Ces signes de dégénérescence nerveuse ont également été observés par les travaux de Yilmaz, en 2007 (*voir schéma 3(13)*), ainsi que Puhakka et Beneng en 2010. Ces auteurs ont fait une corrélation positive entre la durée des symptômes et la sévérité de la dégénérescence nerveuse, confirmant l'implication de la neuropathie périphérique dans la douleur buccale chronique des stomatodynies primaires. (13,14) La raison de l'apparition d'un tel phénomène reste cependant encore inexplicée, à ce jour.



Révélation par immunofluorescence des anticorps PGP 9,5 (marqueurs des fibres nerveuses de petit diamètre) sur une coupe de papille fongiforme linguale d'un patient sain (image A) et d'un patient atteint de stomatodynie primaire (image B) Lauria 2005 Schéma 2(3)

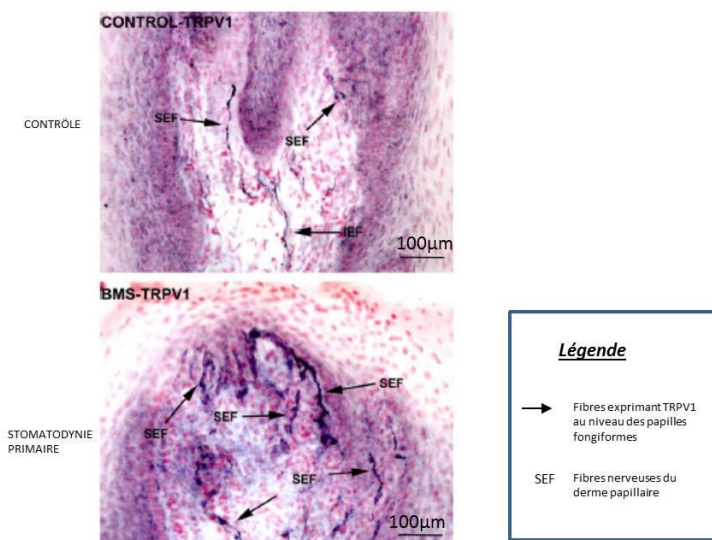


Diminution significative de la densité moyenne de fibres intra-épithéliales par papille chez des patients atteints de stomatodynie primaire comparé à un groupe contrôle: calcul de la densité à partir de prélèvements du 1/3 antérieur du dos de la langue.(Etude de Yilmaz 2007) Schéma 3(13)

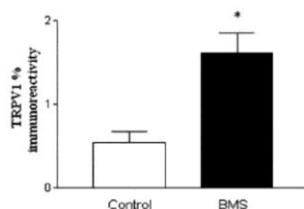
III.1.4 Surexpression des nocicepteurs sur les terminaisons libres restantes

III.1.4.1 Les récepteurs vanilloïdes sur les fibres C « peptidergiques » (3,13)

Sur le plan moléculaire, des auteurs ont identifié des nocicepteurs, présents sur les fibres amyéliniques restantes, qui seraient impliqués dans les symptômes d'hyperalgésies thermiques chroniques des stomatodynies primaires. Yilmaz, en 2007, s'est intéressé, ainsi, à l'expression des récepteurs vanilloïdes TRPV1 au sein de la muqueuse linguale de 10 patients atteints de glossodynie primaire. Ces nocicepteurs, portés par les fibres C « peptidergiques », sont des canaux ionotropiques qui s'ouvrent sous l'effet d'un stimulus thermique supérieur à 48°C ; ils laissent ainsi entrer le calcium et d'autres cations à l'intérieur de la cellule, déclenchant des processus d'excitation cellulaire à l'origine d'une sensation de chaleur voir de brûlure intense. L'analyse immunohistochimique d'échantillons de papilles fongiformes, provenant du 1/3 antérieur du dos de la langue, a révélé une concentration moyenne de fibres positives au TRPV1 plus élevée dans les échantillons des patients malades comparés aux valeurs calculées chez 10 sujets sains (*voir schéma 4(13)*). Le ratio de fibres positives au TRPV1 sur le nombre total de fibres périphériques (de petit et de large diamètre) était également plus élevé chez les patients malades (*voir schéma 5(13)*). D'autre part, les scores de douleur étaient d'autant plus importants sur l'échelle visuelle analogique, que le taux moyen de fibres positives au TRPV1 augmentait. L'intensité de l'hyperalgésie thermique ressentie dépendrait du nombre de récepteurs exprimés par les fibres amyéliniques C au niveau du chorion muqueux. L'auteur rajoutait, en accord avec les résultats de Lauria(2005), qu'en raison de l'absence de corrélation entre l'intensité de douleur évaluée par EVA et la sévérité de la neuropathie périphérique, le développement de l'hyperalgésie aurait davantage été lié à la surexpression de TRPV1 au niveau des fibres restantes qu'à la perte progressive des fibres sensorielles périphériques.

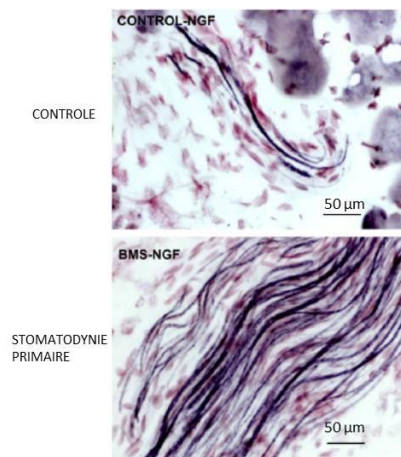


Révélation par immunohistochimie de fibres exprimant le récepteur TRPV1 au niveau des papilles fongiformes linguales de patients contrôles et de patients atteints de stomatodynie primaire. Schéma 4(13)

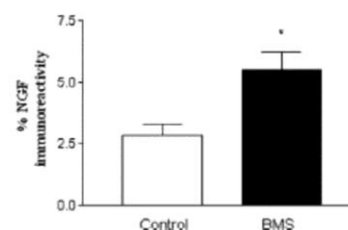
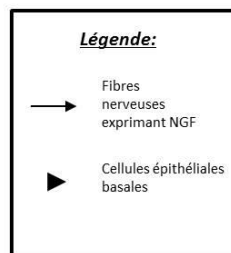
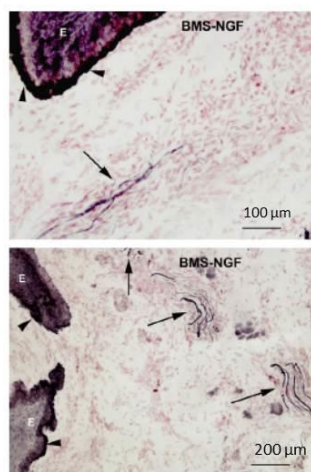


Représentation graphique du taux moyen de fibres positives au TRPV1 (en %) (TRPV1 % Immunoreactivity) dans le groupe contrôle (Control) et le groupe atteint de stomatodynie primaire (BMS) (p=0,0011) (schéma 5(13))

L'expression variable de TRPV1 par les fibres nociceptives est régulée par la présence d'un autre polypeptide : le facteur de croissance NGF. Ce dernier est connu pour se fixer sur le récepteur transmembranaire TrkA présent sur les fibres C « peptidergiques ». Sa révélation par immunohistochimie, sur d'autres coupes de papilles fongiformes linguales issues des mêmes patients, a montré une augmentation significative du taux de fibres positives au NGF chez les patients atteints de stomatodynie primaire comparé aux patients contrôles. (voir schéma 6(13)). Yilmaz a également observé une concentration importante de ces facteurs de croissance au niveau de la couche basale de l'épithélium des patients malades. (voir schéma 6 bis(13) et 7(13))



Coupes linguales après révélation par immunohistochimie de fibres du derme papillaire exprimant NGF chez un patient contrôle et un patient souffrant de stomatodynie primaire Schéma 6(13)



Pourcentage moyen de cellules épithéliales basales révélées par des anticorps dirigés contre NGF (% NGF Immunoreactivity) dans le groupe contrôle (Control) et le groupe atteint de stomatodynie primaire (BMS) ($p < 0,0147$) Schéma 7(13)

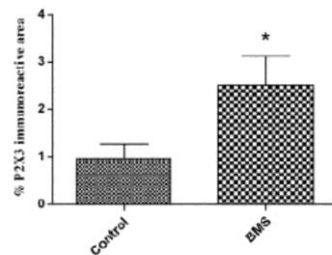
Révélation par immunohistochimie de NGF au niveau des cellules épithéliales de la couche basale sur de coupes linguales de patients atteints de stomatodynie primaire (Schéma 6bis(13))

En se fixant sur le récepteur transmembranaire TrkA des fibres C « peptidergiques », le facteur NGF enclencherait la phosphorylation de la protéine p38 nucléaire dont le rôle est de stimuler la traduction du gène codant pour TRPV1. Sa libération massive par les cellules épithéliales basales avoisinant les fibres nerveuses périphériques favoriserait la synthèse des récepteurs nociceptifs TRPV1 à l'origine des symptômes d'hyperalgésies thermiques.

La raison de la libération massive de NGF par les cellules épithéliales pourrait être liée à la perte progressive des fibres nerveuses périphériques, comme il a été constaté sur la peau de rongeurs ayant subi une dénervation périphérique partielle.

III.1.4.2 Les récepteurs à l'ATP sur les fibres « non peptidergiques »(9,14,15)

Suite aux découvertes de Yilmaz, Beneng, en 2010, a révélé, selon le même mode opératoire que son prédécesseur, la surexpression, dans la pathologie, d'un autre type de récepteur, P2X3 (voir schéma 8(14)). Ces récepteurs purinergiques sont activés par fixation, a des concentrations élevées, du neurotransmetteur ATP ou Adénosine Triphosphate libéré lors de lyses cellulaires. Ils se localisent principalement au sein des terminaisons périphériques et centrales des fibres C de petit diamètre « non peptidergiques ».



Pourcentage moyen de fibres exprimant P2X3 (P2X3 immunoreactive area) sur des coupes linguales de patients contrôles(Control) et atteints de stomatodynie primaire(BMS)(p=0,024)Beneng,2010 (schéma 8(14))

A la différence des récepteurs TRPV1, Beneng n'a pas trouvé de corrélation positive entre le taux de fibres positives au P2X3 et les scores de douleur EVA. Ces nocicepteurs mettraient donc en jeu des mécanismes nociceptifs différents de ceux engagés par les récepteurs TRPV1. L'explication avancée par l'auteur est que les fibres C amyéliniques « peptidergiques » et « non-peptidergiques » ne se projettent pas sur les mêmes couches du premier relai central de la douleur, au niveau du tronc cérébral : tandis que les fibres « peptidergiques » se termineraient dans la couche I et la couche II superficielle, les fibres « non peptidergiques » feraient relai avec des neurones secondaires issus de la couche II profonde. L'information nociceptive véhiculée par les deux types de fibres ne serait donc pas la même.

Les récepteurs diffèrent des récepteurs vanilloïdes également par leur mode de régulation : des études in vitro (Fabbretti en 2006), par mise en culture de neurones trigéminaux, ainsi que l'étude de personnes atteintes de migraine chronique (Gianitullin 2008) (15), ont montré qu'une concentration élevée de P2X3 au sein des terminaisons périphériques pourrait être liée à la fixation membranaire répétée du peptide CGRP qui favoriserait sur long terme, la transcription du gène codant pour le récepteur purinergique.

Les récepteurs purinergiques seraient donc les témoins d'un processus pathologique chronique : leur rôle dans l'apparition et le maintien des symptômes de la stomatodynie primaire reste encore à élucider.

III.1.5 Sensibilisation des récepteurs

III.1.5.1 Immunodosage des médiateurs de l'inflammation neurogène (16–18)

Les nocicepteurs peuvent moduler leur réponse en fonction de l'intensité et de la durée de la stimulation, par des mécanismes adaptatifs très précis. La répétition d'un stimulus provoque une sensibilisation des récepteurs entraînant un abaissement de leur seuil d'activation et une amplification de leurs réponses. Ce phénomène est lié à la libération par certaines fibres C « peptidergiques » de médiateurs biochimiques : après stimulation nociceptive de ces fibres, l'influx nerveux qui se propage de la périphérie vers le système nerveux central, peut également circuler de façon antidromique et provoquer, au niveau des terminaisons libres issues de la même fibre, une libération, par réflexe axonal, de substance P, CGRP (peptide liée au gène de la calcitonine) et neurokinine A. Ces substances font parties de la famille des tachykinines. Elles provoquent une vasodilatation locale par

action sur les fibres nerveuses végétatives ainsi qu'une dégranulation des mastocytes qui libèrent ainsi d'autres substances excitatrices et sensibilisatrices. Cette cascade d'évènements, appelée inflammation neurogène, est ainsi à l'origine de l'amplification de l'hyperalgésie. Le peptide CGRP favoriserait, en outre, la synthèse de récepteurs nociceptifs purinergiques type P2X3, comme vu précédemment. L'immunodosage salivaire quantitatif de ces peptides par différents auteurs n'a pas permis, cependant, de mettre en évidence, de façon certaine, ce phénomène dans les stomatodynies primaires. Deux types de résultats ont été trouvés.

Les travaux de Zidverc-Trajkovic en 2009 et de Borelli en 2010 ont abouti à l'observation de taux salivaires moyens en peptide CGRP et substance P plus faibles chez les patients atteints de stomatodynie primaire comparés au groupe contrôle. (16,18) Cette variation, pour la substance P, (Borelli 2010) ne pouvait pas être attribuée à la sécrétion glandulaire car la détermination de la concentration en protéines totales des échantillons salivaires ne différait pas entre les deux groupes. Les auteurs ont interprété ces résultats comme une preuve indirecte de l'existence d'un processus périphérique de dégénérescence nerveuse des petites fibres et notamment des fibres C « peptidergiques ». Leurs travaux confirmeraient ainsi ceux de Lauria en 2005 sur la révélation par immunohistofluorescence de la perte progressive des fibres intra-épithéliales sur des coupes linguales de papilles fongiformes. La différence des taux salivaires moyens en CGRP entre les deux groupes (Zidverc-Trajkovic) n'était cependant pas significative.

Ces résultats s'opposaient à ceux de Boras en 2010 qui a trouvé, au contraire, des taux salivaires moyens en neurokinine A, substance P et CGRP augmentés chez 26 patientes atteintes de stomatodynie primaire par rapport à 22 femmes saines. La différence trouvée n'était pas significative mais elle serait le reflet, selon l'auteur, d'un processus d'inflammation neurogène à l'origine d'une sensibilisation des récepteurs nociceptifs.

Leurs conclusions ne s'appuyaient pas sur la même méthodologie. Les différences concernaient plusieurs paramètres dont, entre autres :

- la taille des échantillons : Zidverc-Trajkovic a étudié 78 personnes atteintes de stomatodynie primaire en incluant des patients avec des pathologies neurologiques (troubles extrapyramidaux, antécédent d'AVC)

- le sexe de la population examinée : Boras n'a sélectionné que des femmes quand 1/3 des personnes étudiées étaient des hommes dans les autres études. Ce critère ne serait cependant pas significatif dans la variation des taux salivaires moyens mesurés en substance P et CGRP.

- l'âge du groupe contrôle : les femmes contrôles étaient âgées de 50 ans en moyenne contre 65 ans dans le groupe malade chez Boras. Cette moyenne d'âge était plus élevée dans l'étude de Borelli (70 ans). Ce paramètre n'aurait cependant pas d'influence sur les taux salivaires moyens en substance P et CGRP selon Borelli et Zidverc-Trajkovic.

- Durée du prélèvement : le prélèvement était réalisé sans stimulation salivaire, patient à jeun et sans avoir consommé de tabac, pendant 15 minutes pour Zidverc-Trajkovic et 5 min pour Borelli et Boras.

- Méthode de révélation immunocytochimique des peptides différente pour chaque auteur : elle faisait appel à un dosage indirect avec un réactif radiomarqué limitant pour Zidverc-Trajkovic, un dosage indirect avec un réactif enzymatique limitant pour Boras, et la méthode ELISA pour Borelli. Cette dernière méthode non compétitive utilise un réactif enzymatique en excès ce qui la rend plus précise et plus spécifique que les méthodes indirectes.

Parmi ces trois études, celle de Borelli semblerait la plus précise : elle ne présentait pas de biais de sélection (échantillons de taille, sexe, âge équivalents) et sa méthode était plus précise que celle utilisée par les auteurs précédents (test ELISA). C'est, d'autre part, le seul auteur à trouver une différence significative dans les taux salivaires moyens en substance P entre les deux groupes. Il confirmerait, ainsi, la théorie de Zidverc-Trajkovic sur le processus de dégénérescence diffus des petites fibres. Cependant, la taille de l'échantillon restait faible. On peut ainsi conclure, qu'au vu du manque de données sur l'immunodosage salivaire des neuropeptides dans la pathologie, son intérêt comme outil diagnostique de la stomatodynie primaire reste limité et très insuffisant.

III.1.5.2 Augmentation de la synthèse en NGF et amplification de l'inflammation neurogène(13,18)

Parallèlement à l'inflammation neurogène provoquée par la libération axonale des neuropeptides CGRP et substance P, Yilmaz (2007) a révélé, par immunohistochimie, une concentration élevée de NGF à proximité des fibres nerveuses C « peptidergiques » chez des patients atteints de stomatodynie primaire.(13) En plus de stimuler la synthèse de nocicepteurs et de favoriser ainsi indirectement la libération des neuropeptides par les petites fibres, cette neurotrophine est capable de provoquer sa propre libération par les mastocytes lors du processus de dégranulation, optimisant

ainsi son effet sensibilisateur. Confirmant les résultats immunohistochimiques, la mesure de sa concentration salivaire chez 20 patients atteints de stomatodynie primaire, à l'aide d'un test ELISA (Borelli 2010), a montré des taux moyens plus élevés dans la population malade que dans le groupe contrôle. (schéma9(18))

Borelli a étudié, d'autre part, l'activité des mastocytes, acteurs cellulaires stratégiques de la sensibilisation périphérique : leurs vésicules contiennent, outre NGF, de nombreuses molécules intervenant dans la réponse immunitaire innée ayant pour certaines un fort potentiel sensibilisateur et algique.(histamine). La fixation d'une substance type SP, CGRP ou NGF induit une réaction de libération de leur contenu dans l'espace matriciel avec pour effet d'augmenter le territoire de la zone inflammatoire. L'activité de ces cellules a pu être déterminée en mesurant le taux salivaire d'une de ces molécules vésiculaires : la tryptase. La substance était révélée dans chaque échantillon salivaire après réaction avec un réactif chromophore selon un procédé immunologique. La spectrophotométrie a ainsi montré des taux plus élevés en tryptase dans la population malade en comparaison à la population contrôle, confirmant une activité plus importante des mastocytes dans la stomatodynie primaire. Une deuxième série d'examen, effectués chez 10 malades et 10 contrôles, à six mois d'intervalle, traduisait également la présence de taux salivaires moyens en NGF et tryptase plus élevés chez les malades. Le processus de sensibilisation périphérique se maintiendrait donc dans le temps, expliquant les symptômes d'hyperalgésie chronique des stomatodynies primaires. (18)

Parameter	BMS	Controls	P-value
Flow rate (ml min ⁻¹)	0.43 ± 0.07	0.64 ± 0.09	0.0657NS
Lower 95% CI of mean	0.29	0.46	
Upper 95% CI of mean	0.56	0.82	
Protein (mg ml ⁻¹)	1.88 ± 0.12	1.87 ± 0.11	0.9547NS
Lower 95% CI of mean	1.63	1.63	
Upper 95% CI of mean	2.12	2.11	
NGF (pg ml ⁻¹)	697.8 ± 72.5	342.6 ± 55.8	0.0010S
Lower 95% CI of mean	546.1	225.2	
Upper 95% CI of mean	849.6	458.8	
Substance P* (pg ml ⁻¹)	37.24 ± 4.68	57.72 ± 8.52	0.0437S
Lower 95% CI of mean	27.28	39.55	
Upper 95% CI of mean	47.21	75.89	
Tryptase (µg ml ⁻¹)	0.182 ± 0.024	0.090 ± 0.017	0.0008S
Lower 95% CI of mean	0.131	0.055	
Upper 95% CI of mean	0.233	0.125	

Résultats de l'analyse des échantillons salivaires de patients atteints de stomatodynie primaire et de sujets sains: comparaison des taux salivaires moyens en NGF et tryptase dans les deux groupes avec un indice de significativité fixé à 5%.(S= significatif ; NS= Non significatif) (Borelli 2010) Schéma 9(18)

III.1.5.3 Dosage salivaire des médiateurs de l'inflammation chronique locale(16,19–22)

L'inflammation neurogène aboutit donc à la libération d'un ensemble de médiateurs contribuant à la « soupe inflammatoire » ; ces substances sont capables de diffuser dans les tissus avoisinants élargissant progressivement la zone inflammatoire. Ainsi, des auteurs comme Zidverc-Trajkovic en 2009 ou encore Borelli en 2010, ont constaté que la majorité de leurs patients présentaient des symptômes linguaux étendus à l'ensemble de la cavité buccale(16,18). La mise en place d'un processus pathologique chronique aboutit généralement à la libération par les macrophages et/ou cellules dendritiques, de cytokines pro-inflammatoires comme les interleukines IL-1, IL-6 et le facteur de nécrose TNF-α. Les auteurs ont donc suggéré qu'un processus inflammatoire chronique, à un niveau infra clinique, pourrait conduire à une altération des seuils en cytokines à l'origine des symptômes de brûlure buccale. Leurs concentrations salivaires seraient dépendantes de l'activité inflammatoire de la pathologie mais également du débit salivaire mesuré, qui a tendance à faire diminuer les concentrations en interleukines mesurées lorsque le volume salivaire augmente. Les résultats de Simcic en 2006 sur des taux plus élevés d'interleukine IL -2 et IL-6 dans la stomatodynie primaire seraient ainsi biaisés car il ne mesurait pas en parallèle le débit salivaire des patients sélectionnés et il aurait pu avoir inclus dans son analyse des patients atteints d'une hyposialie objective, facteur étiologique connu des stomatodynies secondaires. La variation mesurée aurait donc pu être en lien avec un débit salivaire diminué chez les patients malades sans rapport avec la présence d'un phénomène pathologique.(19) Dans les études où le débit salivaire des patients malades restait inchangé par rapport aux contrôles, aucune différence significative des taux en interleukines n'était constatée. Seul Pekiner en 2009 a trouvé une légère augmentation des IL-6

salivaires. (20) Son analyse se basait cependant sur un échantillon pouvant comprendre des patients atteints de maladie parodontale, autre maladie chronique et source potentielle de libération d'interleukines dans la salive, d'après Kyung im Suh. (21)

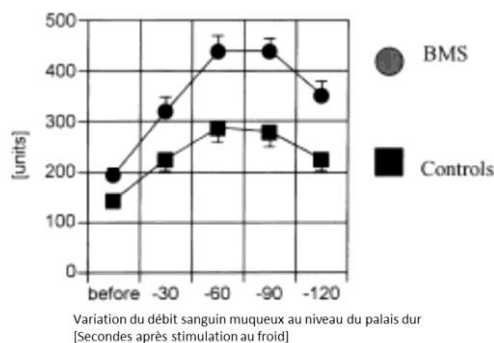
En effet, selon cet auteur, l'augmentation des valeurs de l'immunodosage des cytokines salivaires serait davantage en lien avec une augmentation des échanges protéiques entre plasma et salive lors des saignements provoqués ou spontanés de la gencive. Pour quantifier ces échanges et vérifier sa théorie, Kyung im Suh a utilisé une protéine extrinsèque d'origine sérique ; la transferrine. Il s'agit d'un indicateur de contamination sanguine de la salive dont la concentration salivaire a tendance à augmenter quand le débit diminue. Grâce à deux types de prélèvements salivaires stimulés et non stimulés recueillis chez 40 femmes atteintes de stomatodynie primaire et 20 contrôles, Kyung im Suh a étudié les effets de la variation de la concentration salivaire en transferrine sur les taux salivaires en cytokines IL-1 β , IL-6, TNF- α . Il a constaté que les taux en cytokines étaient corrélés aux valeurs de la transferrine dans les deux types de prélèvements salivaires chez les patients malades et les contrôles. De plus, l'augmentation du taux en cytokines dans la salive non stimulée par rapport à la salive stimulée d'une même personne, était en corrélation avec une concentration augmentée en transferrine entre ces deux types de salive. D'autre part, dans le cas d'une faible contamination sanguine des échantillons salivaires (faibles taux salivaires en transferrine inférieurs à 0.3 mg/dL), aucune différence significative dans les taux salivaires en cytokines n'était constatée entre les patientes malades et les contrôles. Ces résultats seraient en accord avec ceux de Boras, en 2010, qui, excluant les patients atteints de maladie parodontale, ne trouvait également aucune différence significative dans les taux salivaires en IL-2 et IL-6 entre les patients atteints de stomatodynie primaire et ceux en bonne santé. Son résultat cependant aurait pu être biaisé par l'inclusion dans son groupe de malades, de patients atteints d'hyposialie objective. (22)

En conséquence, le dosage salivaire des cytokines pro-inflammatoires serait sous l'influence de nombreux paramètres encore difficiles à identifier à ce jour : cet outil n'est donc pas suffisamment fiable et reproductible pour pouvoir l'utiliser dans le diagnostic des stomatodynies primaires.

III.1.6 Perturbation de la microcirculation neurovasculaire périphérique (5,23–25)

Le réflexe axonal déclenché lors d'une stimulation nociceptive aboutit à la libération des peptides de l'inflammation neuronale qui, outre leur contribution dans la « soupe inflammatoire », vont être détectés par les cellules musculaires lisses constitutives de la paroi des vaisseaux à proximité ; la contraction cellulaire induite par CGRP et substance P va aboutir localement à une augmentation du calibre des vaisseaux et du débit sanguin : c'est la vasodilatation. Afin de vérifier ce phénomène dans les stomatodynies primaires, plusieurs techniques directes et indirectes ont été exposées dans la littérature.

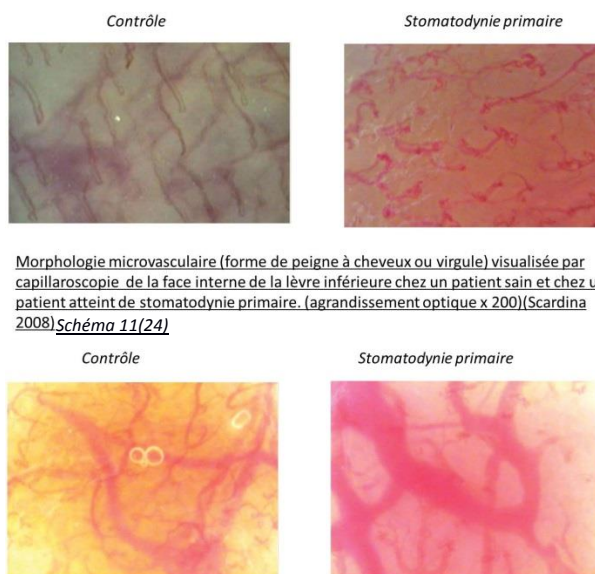
Heckmann, en 2001, a utilisé la méthode de la vélocimétrie laser à effet Doppler pour étudier la variation locale du débit sanguin suite à l'application d'une stimulation nociceptive au froid au niveau de plusieurs régions souvent symptomatiques dans la pathologie, à savoir le palais dur, la lèvre inférieure, la gencive attachée et la langue (*voir schéma 1(5)*). La vélocimétrie laser à effet Doppler est une technique qui étudie le décalage de fréquence de la lumière diffusée par des globules rouges en mouvement suite à l'application d'un faisceau laser. Le décalage augmente avec la vitesse des cellules sanguines et reflète donc le débit sanguin. Un suivi du débit sanguin périphérique a donc été réalisé chez 13 patients atteints de stomatodynie primaire et 13 sujets sains, âgés de 64 ans environ, en ayant soin d'exclure de l'étude ceux qui prenaient des médicaments cardiovasculaires. (*voir schéma 10(5)*) Au cours des 60-90 premières secondes suivant la stimulation nociceptive au froid, le débit a augmenté dans les deux groupes puis diminué jusqu'à revenir à un seuil basal. Les mesures enregistrées étaient cependant plus élevées chez les patients souffrant de stomatodynie primaire comparés au groupe contrôle en particulier au niveau du palais dur où la différence était significative.



Variations moyennes (exprimées en unités arbitraires) du débit sanguin muqueux mesuré au niveau du palais dur 13 patients atteints de stomatodynie primaire (BMS) et 13 sujets contrôles (Controls) (Heckmann 2001) Schéma 10(5)

Les débits cardiaques, pression artérielle et pression partielle en CO₂ des personnes examinées évoluaient également au cours de l'expérimentation dans les deux groupes, mais sans différence significative. La fonction cardio-circulatoire, sous contrôle du système nerveux végétatif, n'était donc pas altérée. D'après Heckmann, l'enregistrement d'une réponse de vasodilatation (au palais notamment) plus importante chez les malades pourrait donc être lié à la présence d'une concentration périphérique élevée en peptides CGRP et substance P en rapport avec un processus neuropathique sous-jacent. D'autres substances libérées lors d'évènements inflammatoires chroniques auraient également pu participer à cet effet vasodilatateur majoré. (5)

La vasodilatation périphérique a également été constatée lors de capillaroscopies effectuées chez 14 patients atteints de stomatodynie primaire (Scardina). Les critères cliniques de sélection étaient similaires à ceux de Heckmann, avec en plus une exclusion des patients présentant des habitudes para-fonctionnelles comme le bruxisme ou les mouvements de pulsion linguale, facteurs étiologiques reconnus d'altération de la microcirculation sanguine périphérique. L'auteur a observé, au microscope optique à faible agrandissement (x 200), des capillaires de la muqueuse de plusieurs régions symptomatiques: la face ventrale de la langue (1/3 antérieur), la face interne de la lèvre inférieure. La comparaison avec des images obtenues chez 14 sujets contrôles a révélé une altération de la morphologie des anses capillaires; au niveau de la lèvre inférieure, la forme de « peigne » ou de « virgule », habituellement observée dans les images contrôles, présentait des courbures ou ramifications chez les patients malades. (voir schéma 11(24)) Les portions afférentes et efférentes des anses capillaires étaient dilatées dans les deux régions buccales chez les patients malades (voir schéma 11bis(24)). Le diamètre global des capillaires était également plus élevé dans la stomatodynie primaire. (24) (voir schéma 12(24))



Morphologie microvasculaire (forme de peigne à cheveux ou virgule) visualisée par capillaroscopie de la face interne de la lèvre inférieure chez un patient sain et chez un patient atteint de stomatodynie primaire. (agrandissement optique x 200) (Scardina 2008) Schéma 11(24)

Morphologie microvasculaire observée lors d'une capillaroscopie effectuée sur sujet sain et patient atteint de stomatodynie primaire au niveau de la langue (agrandissement x 200) (Scardina 2008) Schéma 11bis(24)

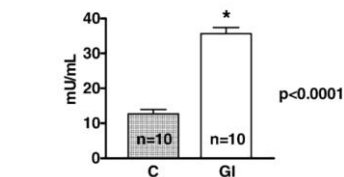
PARAMETER (IN MILLIMETERS)	SUBJECT GROUP (MEAN ± SD)†		P VALUE	SIGNIFICANCE
	With BMS	Control		
Length	0.194 ± 0.054	0.186 ± 0.044	.4434	NS‡
Total Diameter	0.03558 ± 0.00600	0.02448 ± 0.00490	.0003	S‡
Afferent Diameter	0.01088 ± 0.00163	0.00688 ± 0.00240	9.154 × 10 ⁻⁶	S
Efferent Diameter	0.01677 ± 0.00444	0.00833 ± 0.00170	.0004	S
Density	19.04 ± 14.88	18.42 ± 6.66	.4772	NS

* BMS: Burning mouth syndrome.
† The authors evaluated the differences by means of the Mann-Whitney test for nonparametric data;
‡ P = .05 was considered to be significant.
‡ SD: Standard deviation.
‡ NS: Not significant.
‡ S: Significant.

Schéma 12(24)

Sur le plan moléculaire, le marquage salivaire de protéases à sérine comme les kallibréines, synthétisés par les glandes submandibulaires, témoignerait également, indirectement, de la présence d'un phénomène de vasodilatation périphérique. En effet, les kallibréines induisent la production de kinines, peptides vasoactifs, à partir de kininogène de haut poids moléculaire. Les kinines ont une durée de vie courte : en se fixant à leurs récepteurs exprimés au niveau de l'endothélium, elles stimulent la libération par ces cellules, d'oxyde nitrique qui favorise la relaxation des cellules musculaires lisses et donc une vasodilatation vasculaire locale. (23) Le taux de kallibréine glandulaire active peut être déterminé par immunodosage en utilisant un inhibiteur spécifique de la kallibréine glandulaire, le trasylole. Les résultats de Loeb (2008) sur un échantillon de patients atteints du syndrome de brûlure buccale ont ainsi montré une activité de la protéase plus élevée que dans le groupe contrôle de taille équivalente. (voir schéma 13(25)) Elle serait le témoin indirect d'une synthèse majorée de kinines dans la stomatodynie primaire, témoignant ainsi de la présence d'un processus inflammatoire chronique. La synthèse permanente des kinines pourrait engendrer dans le temps des modifications profondes de la physiologie des cellules musculaires lisses et provoquer un remodelage vasculaire pathologique, d'où une augmentation du diamètre des capillaires, visible sur les images obtenues par capillaroscopie. (25) (Scardina)

Ainsi, deux théories existent quant à l'origine de la vasodilatation microcirculatoire neurovasculaire dans la stomatodynie primaire. Ce phénomène pourrait être lié à la synthèse locale permanente de neuropeptides SP et CGRP en lien avec la présence d'un processus neuropathique périphérique. Elle pourrait également se mettre en place suite à l'apparition secondaire d'un processus inflammatoire chronique à l'origine d'une prolifération locale de médiateurs humoraux de l'inflammation comme les kinines.



Activité de la kallibréine tissulaire mesurée dans les échantillons salivaires de 10 sujets contrôles (C) et 10 sujets atteints de stomatodynie primaire (GI) exprimée en mU/mL. Loeb 2008. Voir schéma 13(25)

III.1.7 Ephases entre systèmes nociceptif et système gustatif(3)

Il s'agit de connexions anormales qui s'établissent entre des fibres nerveuses appartenant à un système sensoriel différent. À côté de la sensibilité thermoalgique du nerf lingual, la reconnaissance de la saveur des aliments est véhiculée, en partie, par le nerf de la corde du tympan, branche du nerf facial VII ; ce nerf innervé les 2/3 antérieurs de la langue et est stimulé au niveau des bourgeons du goût présents au sein des papilles fongiformes. En 1998, Witt et Reuter auraient ainsi visualisé, à l'aide de techniques d'immunofluorescence réalisées sur des coupes linguales de patients atteints de stomatodynie primaire, des contacts synaptiques entre des terminaisons amyéliniques intra-épithéliales et des terminaisons nerveuses innervant les bourgeons du goût de papilles fongiformes de la langue. Lauria en 2005 a repris cette découverte et émis l'hypothèse que la stimulation de ces éphases pourrait à la fois induire une sensation de brûlure et affecter la perception gustative, expliquant le symptôme de dysgueusie souvent rencontré dans les stomatodynies primaires. Cependant, aucune étude récente n'a pu, à ce jour, mettre en évidence ce phénomène qui fait concurrence au processus de dégénérescence des petites fibres nerveuses nociceptives intra-épithéliales, pour lequel plus de preuves sont rassemblées.

III.1.8 Influence des composants salivaires sur la perception de la douleur : relations entre sensation de sécheresse buccale et stomatodynie primaire.(8,20,25–28)

La salive totale de la cavité buccale représente l'ensemble des sécrétions glandulaires associées aux éléments issues du fluide gingival, bactéries, débris alimentaires, desquamation cellulaires de la muqueuse ... La sécrétion issue des glandes est sous dépendance des innervations autonomes parasympathiques cholinergiques (provenant des noyaux salivaires supérieurs et inférieurs bulbaires) et orthosympathiques noradrénergiques (provenant du tractus intermedio-latéralis). La salive primitive des acini est au départ isotonique ; elle devient hypotonique par réabsorption/sécrétion active d'électrolytes lors de son passage dans les différents canaux glandulaires. Une fois libérée dans la cavité buccale, les éléments organiques ou minéraux se mélangent à la flore buccale extérieure (bactérie, fluide gingival) pour former la salive finale. La composition peut évoluer en fonction du volume salivaire excrété : celui-ci varie au cours de la journée selon un rythme circadien et peut

augmenter lors de l'activation d'arcs réflexes sollicitant l'innervation parasympathique. Ces réflexes peuvent être engagés notamment par stimulation des afférences nociceptives ou encore gustatives lors des repas. Cependant, dans le cas d'un débit salivaire constant, l'altération de la composition de la salive totale pourrait également refléter un processus pathologique local ou systémique.

A l'opposé des études des années 90 qui n'ont pas trouvé d'altération de la composition salivaire chez les patients atteints de stomatodynie primaire (Lundy 1997, Tammiala Salonen 1993), d'autres mesures quantitatives et qualitative plus récentes, effectuées à partir d'échantillons salivaires non stimulés ont montré, en présence d'un débit salivaire normal, des concentrations en protéines totales augmentées chez les malades par rapport au groupe contrôle. Hershkovich et Nagler en 2004 ont ainsi enregistré dans la salive non stimulée de 91 patients atteints d'un syndrome de brûlure buccale idiopathique, des taux salivaires plus élevés en immunoglobulines IgA, M, G et albumine (d'origine sérique) par rapport aux sujets contrôles (N=90). D'après eux, la libération de ces éléments dans la salive serait consécutive à une atrophie microscopique de la muqueuse linguale chez ces patients. (Lauritano,2008)(27)

En 2005, Granot et Nagler ont également découvert, sur 25 malades, une augmentation, dans la salive non stimulée, d' α -amylase et de potassium, électrolyte sécrété activement par les glandes salivaires. Un modèle de régression linéaire réalisé à partir des données QST recueillis dans les différents groupes établirait, d'autre part, un lien entre l'augmentation salivaire de ces deux éléments d'origine glandulaire et l'augmentation des seuils de perception au chaud des individus. L'origine de la sécrétion augmentée en α -amylase reste inexplicée : elle pourrait être l'expression d'une activation réflexe du système parasympathique par stimulation continue des fibres afférentes nociceptives et /ou gustatives. Elle pourrait être également le témoin, d'après Woda (2009), d'un dysfonctionnement central lorsque la stomatodynie primaire apparaît dans un contexte de stress chronique. D'autres études sont indispensables pour vérifier son lien avec la pathologie. Notons cependant qu'une hyperactivité du système parasympathique d'origine périphérique et/ou central expliquerait également l'augmentation des concentrations en lysozyme (Hershkovich et Nagler,2004) et en kallitréine (Loeb 2008)(25), enzymes, qui, conjointement à l'amylase, sont sécrétées exclusivement par les glandes salivaires.(26)

Les résultats de Hershkovich et Nagler(2004) ainsi que ceux de Granot et Nagler(2005) ne seraient pas vérifiés par l'équipe de De Moura qui, en 2007, a séparé par électrophorèse verticale, à partir d'échantillons de salive stimulée, les protéines salivaires de même poids moléculaire, chez 24 personnes atteintes de stomatodynie primaire et 24 contrôles. Les profils enregistrés révélaient une expression diminuée des protéines à bas poids moléculaires (inférieur à 13kDA) chez les patients malades par rapport à leurs homologues en bonne santé. Le taux de protéines à haut poids moléculaire restait au contraire inchangé(28).

Plusieurs paramètres peuvent expliquer cette variabilité de résultats : la sélection des participants (nombre d'effectifs faibles chez De Moura, critères d'inclusion et d'exclusion variables en fonction des études), mais également la méthode utilisée (immunodosage enzymatique des constituants salivaires sans stimulation salivaire préalable chez Granot et Nagler , électrophorèse d'échantillons salivaires stimulés chez De Moura), le rythme circadien de l'individu au moment du prélèvement.

La modification de la composition salivaire constatée impliquerait plusieurs mécanismes à l'origine de l'hyperalgésie ressentie :

-altération de la fonction lubrifiante de la salive avec apparition d'un déséquilibre écologique au sein de la cavité buccale. La défense antibactérienne serait affaiblie et les nocicepteurs linguaux comme TRPV1 plus souvent sollicités. Par ailleurs, l'augmentation de la viscosité salivaire conduirait à un recouvrement insuffisant des surfaces par un film fin et discontinu expliquant la sensation de bouche sèche.

-altération de la gustation ; diminution du pouvoir de solubilisation salivaire des substances sapides analysées par les bourgeons du goût. Ce phénomène aboutirait à long terme, par manque de sollicitation des récepteurs gustatifs, à une altération du système périphérique gustatif qui a un rôle modulateur de la douleur au niveau central.(tronc cérébral).

L'altération de certains constituants salivaires serait envisagé mais leur dosage reste difficilement interprétable au vu de la variabilité des résultats obtenus : la difficulté réside principalement dans la maîtrise de paramètres propres à l'individu comme le rythme circadien qui, à un temps donné, est à l'origine d'une composition salivaire différente d'un individu à un autre. Cet examen ne peut donc être envisagé pour diagnostiquer de façon fiable les stomatodynies primaires.

III.1.9 Atrophie et défaut de maturation de la muqueuse linguale(29)

Une muqueuse linguale saine comprend un épithélium pavimenteux stratifié non kératinisé qui s'organise en quatre couches cellulaires reposant sur une membrane basale. Ces couches se caractérisent chacune par un type cellulaire : on identifie ainsi de la périphérie de l'épithélium vers le chorion sous-jacent les cellules superficielles énucléées, les cellules superficielles nucléées, les cellules intermédiaires et enfin les cellules basales. Ces dernières sont déterminantes dans la régénération de l'épithélium car elles comprennent des cellules souches indifférenciées à fort potentiel mitotique. Après quelques cycles de division, certaines vont entamer un processus de différenciation terminale en migrant vers les couches supérieures. Cette migration s'accompagne d'une modification de la forme de la cellule avec finalement une perte de son contenu nucléaire avant desquamation dans le milieu extérieur (la salive). Malgré une apparence clinique normale de la muqueuse dans les stomatodynies primaires, l'étude du processus de différenciation cellulaire au sein du tissu épithélial a révélé certaines anomalies. L'examen au microscope optique x400 de frottis cellulaires issus d'une région linguale symptomatique de 20 patientes atteintes de stomatodynie primaire (âge moyen 57 ans) a montré, en comparaison avec les images issues d'un groupe contrôle, des différences morphométriques et morphologiques. Pour chaque groupe, les valeurs morphométriques de 50 cellules sélectionnées au hasard sur les lames, ont été enregistrées et analysées. Wandeur a constaté un volume nucléaire moyen augmenté ainsi qu'un volume cytoplasmique diminué dans le groupe des malades comparés aux valeurs mesurées chez les sujets sains. Il a ainsi révélé l'existence d'une atrophie de l'épithélium buccal qui se caractérise par une diminution de la taille des cellules suite à la perte de constituants intracellulaires. Cette observation fait écho aux travaux de Lauritano en 1998 dont l'analyse histologique de prélèvement linguaux a mis également en évidence des signes d'atrophie de la muqueuse chez 70 % des patients atteints de stomatodynie primaire. De plus, Wandeur a quantifié les différents types cellulaires rencontrés et noté une prédominance de cellules intermédiaires chez les patients malades contrairement aux cellules superficielles nucléées retrouvées en majorité chez les sujets sains. L'atrophie épithéliale, couplée à un défaut de maturation cellulaire seraient des signes d'une couche épithéliale amincie au niveau de la muqueuse linguale des patients atteints par la pathologie. Les terminaisons nerveuses y seraient plus exposées aux agents extérieurs physiques et chimiques, expliquant ainsi les symptômes d'hypersensibilité. L'origine de tels phénomènes reste inexpliquée car ces muqueuses atrophiées sont d'habitude rencontrées chez les personnes âgées polypathologiques. Ces résultats se basent cependant sur un effectif insuffisant de malades et nécessitent d'être confirmées par d'autres études.

III.1.10 Les preuves pharmacologiques ; effet de l'anesthésie locale sur la douleur (9,11)

Les anesthésiques locaux ont un effet antalgique en ciblant les canaux sodiques voltage dépendants exprimés par les petites fibres nerveuses et responsables de la conduction de l'influx nociceptif. Ils bloquent essentiellement les canaux sensibles à la tetrodotoxine (TTXs) qui déclenchent un potentiel d'action à bas seuil et dont la cinétique d'activation est rapide au contraire des canaux résistants à la tetrodotoxine (TTXr) présents uniquement sur les fibres C et dont la cinétique d'inactivation est lente avec peu de potentiels d'action générés mais de longue durée. Parmi ces substances, la lidocaïne est très utilisée dans le milieu médical même si son absence de spécificité pour les fibres nociceptives peut entraîner des effets indésirables comme le blocage des messages du tact et de la motricité à l'origine de paralysies transitoires.(9) Dans le cas d'une neuropathie périphérique, l'utilisation de telles substances pourraient permettre une résolution temporaire de la douleur. Grémeau-Richard, en 2010, a donc mené un essai randomisé en double aveugle sur deux groupes dont l'un était constitué de 20 femmes atteintes de stomatodynies primaires avec brûlure linguale depuis plus de quatre mois et l'autre de 20 femmes contrôles (pour les valeurs de référence). Le but était d'évaluer l'efficacité de la lidocaïne dans le traitement de la douleur linguale chronique. Sur une période de deux semaines, deux injections dont l'une de lidocaïne, à une semaine d'intervalle chacune, ont été réalisées au niveau du nerf lingual chez les patientes malades. La substance injectée était soit de la lidocaïne, soit un placebo à base de sérum physiologique: ni l'expérimentateur, ni les patientes ne savaient quelle substance était administrée lors de l'injection. Il leur était, de plus, demandé d'évaluer avant et 15 minutes après injection, la douleur via l'échelle visuelle analogique EVA. Au bout des deux semaines, la comparaison des valeurs EVA obtenues avant et après injection des molécules de lidocaïne et de sérum physiologique, a permis de différencier deux sous-groupes chez les patientes malades: le

premier (N=10) dit « périphérique » présentait, suite à l'injection de la lidocaïne, un soulagement de la douleur de plus de deux points sur l'échelle EVA avec une baisse moyenne de 4.3+/-3.1 points. Le second dit « central » ne présentait pas, après injection de lidocaïne, d'amélioration de la douleur. Pire, chez certaines personnes, la douleur s'aggravait avec une augmentation en moyenne de 0.08+/-2.6 points sur l'échelle EVA contrairement aux valeurs obtenues après injection de sérum physiologique (baisse moyenne de 1.5+/-3.6 points sur l'échelle EVA). La stomatodynie primaire serait donc dépendante de deux types de mécanismes étiopathogéniques différents : la neuropathie périphérique ne serait pas seule responsable dans l'apparition de la stomatodynie primaire. Des anomalies centrales pourraient également s'observer en concomitance à ces signes périphériques. L'anesthésie du nerf lingual permettrait de faire la différence entre un facteur causal majoritairement périphérique et une douleur d'origine centrale. L'auteur a démontré cependant une incapacité de la lidocaïne à traiter efficacement la douleur chronique des stomatodynies primaires. Ses effets étaient, en effet, similaires à ceux obtenus suite à l'administration d'un placebo. La théorie de l'implication de mécanismes centraux dans la pathologie s'appuierait, outre l'absence de résolution complète, même transitoire, de la douleur buccale lors d'une injection linguale de lidocaïne, à l'existence de scores HAD (Hospital Anxiety and Depression Scale *annexe 1*) plus élevés chez les patientes atteintes de stomatodynie primaire comparés au groupe contrôle. Ces symptômes d'anxiété chronique, qui témoignent d'un dysfonctionnement du système nerveux central, se manifesteraient ainsi plus particulièrement dans le groupe « central » où les valeurs HAD enregistrées étaient plus élevées que dans le groupe « périphérique ». (11)

III.2 Les mécanismes centraux de la douleur dans la stomatodynie primaire

Le message nociceptif généré au niveau des récepteurs des terminaisons libres amyéliniques va rejoindre le système nerveux central en transitant par plusieurs relais où des systèmes de modulation de la douleur vont pouvoir être mis en place. Certains de ces systèmes pourraient notamment être impliqués dans l'apparition de la stomatodynie primaire.

III.2.1 Les principaux relais de la douleur(7–9,30,31)

L'ensemble des fibres nociceptives et tactiles du trijumeau présente un corps cellulaire contenu dans le cavum de Meckel, au niveau de la fosse moyenne de la base du crâne : le ganglion de Gasser. Emerge de ce dernier au niveau de son bord postéro-interne la racine sensitive qui va pénétrer le tronc cérébral et donner deux collatérales : une ascendante vers le noyau principal au sein du pont (pour les fibres du tact) et une descendante vers le noyau du tractus spinal au niveau du bulbe rachidien. Le noyau du tractus spinal se compose de trois sous-unités appelées les sous-noyau oral, interpolaire et caudal qui reçoivent chacune des fibres de la collatérale descendante. Cette dernière comprend quelques fibres A β du tact qui se projettent sur l'ensemble du complexe sensitif du trijumeau, mais surtout les fibres de la sensibilité thermique et de la nociception A δ et C. Les fibres A δ d'origine cutanée se projettent sur les trois sous-noyaux tandis que celles provenant des tissus profonds se projettent essentiellement avec les fibres C sur le noyau sous-caudal. Le complexe sensitif du trijumeau reçoit en plus des afférences du trijumeau, les afférences des nerfs facial, hypoglosse et vague ce qui explique la difficulté à localiser la douleur dans certaines pathologies. La nociception est relayée principalement par le sous-noyau oral et le sous-noyau caudal. Ce dernier présente une structure en cinq couches. La majorité des fibres nociceptives de petit diamètre se termine dans les couches superficielles I et II et font synapse avec les neurones secondaires de projection. Les fibres du tact se terminent, quant à elles, dans les couches I et V. On distingue deux types de neurones de projection : les neurones nociceptifs spécifiques sont présents dans la couche I. Ils répondent à des stimulations périphériques de forte intensité véhiculées par les fibres de petit diamètre. Les neurones nociceptifs non spécifiques présents dans la couche V répondent à des stimulations de faible et forte intensité et leur fréquence de réponse augmente avec l'intensité de stimulation. Ils reçoivent des afférences des fibres sensorielles nociceptives et non nociceptives(A β). A partir des neurones nociceptifs spécifiques et non spécifiques du noyau du tractus spinal, l'influx nerveux douloureux va remonter vers les structures supra-segmentaires via les voies nociceptives dites extralaminaires.

La voie trigémino-thalamique est une voie ascendante sensori-discriminative de la douleur orofaciale empruntée par les fibres A δ (voie à conduction rapide de la douleur aiguë). Les neurones de

second ordre provenant du noyau du tractus spinal vont émettre des axones dont certains vont décussé et traverser la ligne médiane au niveau de la région pontique par le faisceau ascendant ventral et rejoindre le complexe ventro-postéro-médial du thalamus controlatéral. A ce niveau, les axones font synapse avec les neurones de troisième ordre qui émettent des afférences vers les cortex somesthésiques SI et SII du lobe pariétal via la capsule interne. Ces aires corticales émettent des connexions intercérébrales entre elles afin d'élaborer une analyse qualitative précise de la stimulation nociceptive.

L'autre **voie trigémino-réticulaire** se projette essentiellement, à partir des neurones nociceptifs non spécifiques de la couche V, sur la formation réticulée latérale (noyaux gigantocellulaires) et une région caudale de la formation réticulée appelée le subnucléus reticularis dorsalis. La formation réticulée présente un réseau diffus d'interneurones qui se répartissent en trois larges colonnes latérale, médiane (noyaux du raphé médian bulbaires et ponto-mésencéphalique et substance grise périaqueducule) et para-médiane le long du tronc cérébral. Ces colonnes se retrouvent bilatéralement de part et d'autre de la ligne médiane. Leur activation nociceptive permet la régulation des réactions d'éveil et de vigilance associée à la douleur. De nombreux noyaux sont impliqués. Ainsi, activés quasi-exclusivement, quelque-soit la partie du corps concerné, on trouve les noyaux du subnucléus reticularis dorsalis qui pourraient jouer un rôle spécifique dans la douleur. Cette région ne permet pas de retranscrire l'information somatotopique de la stimulation mais encode de façon fidèle l'intensité de la douleur. Elle émet des projections vers les régions corticales via les thalamus non spécifiques bilatéraux. Elle constitue, d'autre part, un lieu stratégique, point de départ des voies du contrôle descendant inhibiteur de la douleur et son activité serait régulé par plusieurs régions du diencephale par l'intermédiaire de connexions nerveuses rétro-actives. (30) En bref, l'activation de la formation réticulée implique un réseau de neurones complexe aboutissant à la projection de voies nerveuses, via les thalamus non spécifiques, sur le cortex pré-frontal, système limbique, l'hypothalamus et le striatum.

D'autres voies ascendantes sont citées récemment dans la littérature dont la voie trigémino-parabrachio-amygdalienne : cette voie associe une composante cognitive et affectivo-émotionnelle à la douleur et implique une région particulière de la formation réticulée latérale, l'aire para-brachiale. La sollicitation du système limbique dès le deuxième neurone expliquerait que la réaction comportementale de retrait et de protection précède la discrimination consciente de la douleur. (8) Ces voies vont donc activer, directement ou indirectement par le biais de connexions cérébrales, des régions corticales et sous-corticales dont chacune permet le traitement d'une des composantes de la douleur (sensori-discriminative, affective et émotionnelle, cognitive et comportementale). On distingue plusieurs complexes :

-L'aire corticale somato-sensorielle primaire SI : elle est située au niveau du lobe pariétal entre le sillon central et post-central. L'aire somatique primaire ou aires de Brodmann 3a,3b,1,2 est dédiée à la discrimination des propriétés du message nociceptif et présente une organisation topique.

-Les aires corticales associatives secondaires : leur stimulation permet au sujet d'attribuer une signification à l'expérience sensorielle. On y retrouve :

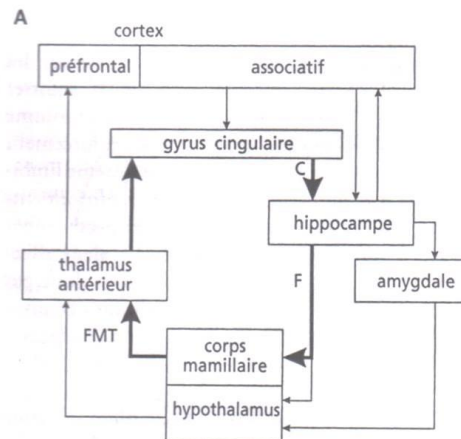
- Le cortex pariétal postérieur ou aire 5 de Brodmann et cortex somatique secondaire ; anatomiquement proche de l'aire somatique primaire, le cortex somatique secondaire rassemble diverses informations sensorielles (visuelles, auditives, somatiques) qui concernent le corps propre du sujet ainsi que l'environnement dans lequel il se trouve. Il élabore un système de référence spatiale en vue du mouvement et grâce auquel le sujet arrive à se situer par rapport à son environnement. Ce cortex peut recevoir ses informations du thalamus mais également de l'aire somatique primaire via des connexions cortico-corticales. Il envoie à son tour des projections vers des structures limbiques telles que l'amygdale et l'hippocampe. Les neurones de SI peuvent également projeter vers une aire postérieure au SII, le cortex pariétal postérieur. Ce dernier reçoit également des voies nerveuses directes de SII et projette, à son tour, sur des aires motrices et prémotrices.
- Le cortex préfrontal ; intervient dans l'attention et la vigilance au stimulus douloureux. Le cortex préfrontal est une région cérébrale impliquée également dans l'apprentissage des sensations nociceptives. Il planifie le mouvement et constitue un lieu important de l'anticipation et du contrôle de la douleur et de l'émotion. Cette aire est alimentée par les aires associatives pariétales et temporales ainsi que par le système limbique (cortex préfrontal médian)

-Le système limbique ; il comprend des structures corticales et sous-corticales des lobes frontal et temporal. Il élabore la composante affectivo-émotionnelle de la douleur et régule les réponses végétatives associées. Il comprend plusieurs structures qui s'organisent en un réseau : le circuit de Papez (voir schéma 14(31)). Ce dernier comprend :

- **Le gyrus cingulaire :** aire cognitive supérieure où se développe l'affect négatif de la douleur. A ce niveau, l'émotion devient consciente. Il reçoit les informations sensorielles du thalamus

antérieur ainsi que des aires associatives corticales pariétales et préfrontales. Inclus dans le circuit de Papez, le gyrus émet des projections sur l'hippocampe et l'amygdale

- **L'hypothalamus** : structure essentielle pour le déclenchement des émotions. L'hypothalamus est le lieu d'élaboration notamment de la réponse végétative émotionnelle neuroendocrinienne. Il active le système nerveux sympathique en augmentant la sécrétion d'hormones du stress (à l'origine de la sudation, accélération du rythme cardiaque et augmentation de la pression artérielle). Il contribue également à l'élaboration de la motivation comportementale (manger, boire, sexe). Son activité est contrôlée par le complexe amygdalien via l'hippocampe dont il reçoit des afférences.
- **L'amygdale** : elle opère un lien entre les aires corticales associatives via le gyrus cingulaire/hippocampe et l'hypothalamus. Son rôle est de contrôler les réponses comportementales et neuroendocriniennes de l'émotion élaborée par l'hypothalamus.



Le circuit de Papez (corrigé par Mac Lean)

Schéma des principales connexions impliquées dans le circuit de Papez (en traits gras) complétées par des connexions plus récemment décrites (en traits fins) (schéma issu du livre *Neurosciences*, 4^{ème} édition, Boisacq-Schepens, 2004) **Schéma 14(31)**

-le striatum : autre structure sous corticale qui élabore une réponse motrice d'alarme automatique suite à la stimulation douloureuse. Cette région reçoit également des fibres de l'amygdale qui lui transmet des signaux relatifs aux renforcements émotionnels, l'intégrant ainsi dans le système limbique.(31)

L'ensemble de ces structures élaborent des connexions cérébrales entre-elles et permettent une interprétation précise de la stimulation douloureuse. Il suffit d'un dysfonctionnement d'une de ces entités pour engendrer une réponse douloureuse inadaptée persistante. Une altération centrale se manifeste via deux types de mécanismes : la sensibilisation centrale par hyperexcitabilité nerveuse, un défaut d'inhibition par atteinte des voies de régulation de la douleur descendante ou segmentaire.

III.2.2 La sensibilisation centrale(6,9,32)

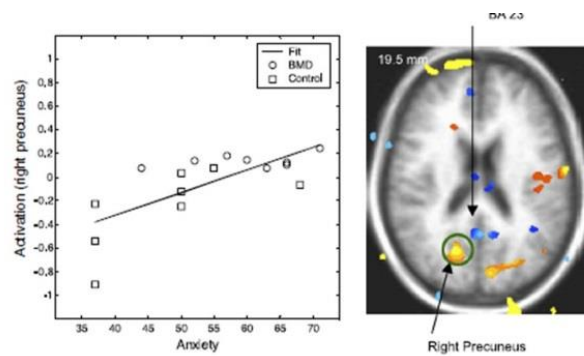
L'influx nociceptif, au niveau du premier relai neuronal, est véhiculé par des neurotransmetteurs excitateurs qui permettent la transmission de l'information des afférences primaires aux neurones secondaires via le glutamate. Ce dernier se fixe en temps normal préférentiellement sur les récepteurs AMPA. Suite à plusieurs stimulations nociceptives ou une stimulation intense supraliminaire, deux phénomènes peuvent apparaître consécutivement à la libération massive d'acides aminés excitateurs ; la fixation du glutamate sur les récepteurs NMDA en plus des récepteurs AMPA ainsi que la libération post synaptique de neuromédiateurs type CGRP et substance P qui activent également le récepteur NMDA. L'activation du récepteur NMDA est à l'origine d'événements intracellulaires complexes qui aboutissent à une hyperexcitabilité des neurones nocicepteurs du tronc cérébral ; ce phénomène se traduit par l'apparition de décharges spontanées au sein des neurones secondaires et par une augmentation de leurs réponses aux stimulations. Cette sensibilisation centrale peut être à l'origine de l'hyperalgésie ressentie par le patient. Aucun examen expérimental n'a permis véritablement, à l'heure actuelle, de mettre en évidence ce phénomène dans la stomatodynie primaire. Seule l'analyse, par Gao(2000) et Mendak-Ziolko(2012), des potentiels évoqués somesthésiques du système trigéminal de patientes atteintes de stomatodynie primaire, avec

sensation de brûlure buccale, a témoigné d'une excitabilité accrue du système nerveux somesthésique (latences des potentiels diminués et amplitudes augmentées) chez ces patientes comparés aux contrôles dont l'origine serait lié à un phénomène de sensibilisation périphérique et/ou central du système nociceptif.(6,32)

III.2.3 Hyperactivité des aires cérébrales associées aux composantes cognitives et affectivo-émotionnelles de la douleur.(31,33–35)

La composante affective et émotionnelle confère à la sensation douloureuse sa tonalité désagréable, pénible. Elle est mise en jeu par le stimulus nociceptif lui-même ainsi que par les conditions environnementales dans lesquelles le stimulus intervient (contexte socio-culturel, vécu du sujet). Elle implique la mise en fonction d'un réseau complexe de structures au sein du système nerveux central, qui peuvent être activées par plusieurs types de voies ascendantes ; une voie directe trigémino-ponto-amygdalienne et une voie indirecte. Cette dernière emprunte la voie ascendante sensori-discriminative de la douleur via le thalamus et les aires corticales somesthésiques SI et SII et se poursuit par une voie cortico-limbique qui intègre au passage des données de modulation cognitive issues entre autre du cortex préfrontal médian. L'ensemble des informations issues de ces différentes voies converge ensuite sur les aires du gyrus cingulaire antérieur et du cortex insulaire, aires corticales spécifiquement associées à la composante affective déplaisante de la douleur. Les émotions désagréables et les comportements associés ont généralement des effets à court terme et se manifestent par de l'anxiété, la peur, la détresse. Cependant, dans des cas de pathologie chronique, les propriétés de plasticité de la structure (neuroplasticité) peuvent subir des altérations et aboutir à des modifications de comportement durables: on retrouve ainsi ,fréquemment associés à la stomatodynie primaire ,des états d'anxiété chronique ou de dépression , témoignant de l'existence de processus dysfonctionnels dans certaines régions cérébrales .

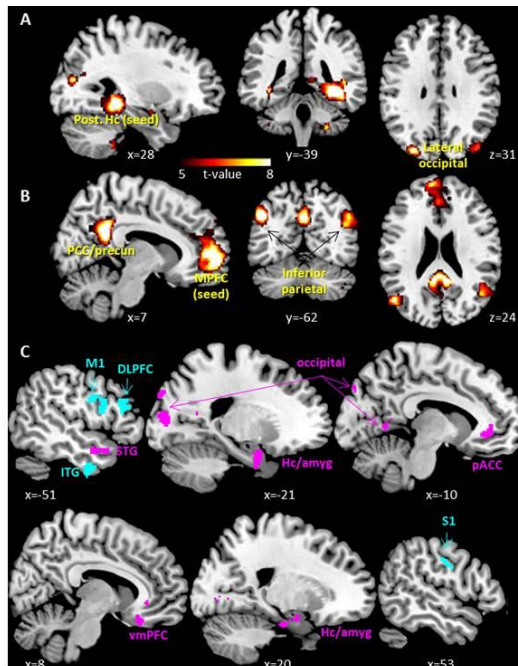
Afin de les identifier, Albuquerque a examiné huit femmes atteintes de stomatodynie primaire et huit autres femmes contrôles de même âge (50 ans environ) à l'aide d'une IRM fonctionnelle à forte résolution temporelle. L'IRM fonctionnelle est le moyen actuel facile d'accès pour comprendre le fonctionnement cérébral et étudier les connexions qui s'établissent entre ses régions. L'examen consiste en l'acquisition successive d'images qui permettent de suivre les modulations du signal BOLD lors de la réalisation d'une tâche. Ce signal BOLD (blood oxygen level-dependent) reflète le rapport oxyhémoglobine/désoxyhémoglobine cérébral qui est d'autant plus important que l'activité neuronale est importante : en effet, plus l'activité neuronale augmente, plus sa consommation en oxygène et hémoglobine augmente et plus la circulation sanguine locale sera riche en oxygène. On considère qu'il existe une relation linéaire entre l'activité neuronale et les fluctuations du signal BOLD et ce dernier serait donc un reflet indirect de cette activité. (35)Les patientes ont donc été soumises à plusieurs cycles de stimulations thermiques appliquées dans la région du masséter droit et dont certaines étaient au-dessus du seuil de douleur au chaud. Les cartes d'activation cérébrales obtenues ont montré une modification significative du signal fractionnel émis par les régions cérébrales dans les deux groupes lors du passage d'une stimulation thermique non nociceptive à une stimulation nociceptive au chaud. Cependant, chez les patientes atteintes de stomatodynie primaire , l'examen a mis en évidence une activation cérébrale du cortex cingulaire antérieur et des précunéus droit et gauche plus élevée que dans le groupe contrôle. L'activité mesurée dans les précunéus était, d'autre part, en corrélation positive avec les niveaux d'anxiété et troubles obsessionnels compulsifs trouvés, lors de l'évaluation psychologique des participantes avec l'échelle SCL-90R.(33)(voir schéma 15(33))



Analyse des corrélations entre les régions cérébrales activées lors du passage d'une stimulation thermique élevée à une stimulation nociceptive au chaud, et les scores d'anxiété selon l'échelle SCL-90. schéma 15(33)

- (a) Schéma représentant l'activation du précunéus droit en fonction des scores d'anxiété
 (b) Représentation des régions cérébrales montrant une corrélation positive avec les scores d'anxiété(précuneus) (en rouge) et celles montrant une corrélation négative avec les scores d'anxiété (en bleu) ($p < 0,01$) (Albuquerque,2006)

Ces découvertes s'additionnent à celles de Shariq A. Khan(2014) qui a montré des anomalies fonctionnelles et morphologiques d'une autre région impliquée dans les processus cognitifs et émotionnels de la douleur, le cortex préfrontal médian. (*voir schéma 16(34)*) Il a réalisé pour cela des IRM structurales et fonctionnelles au repos de 9 patientes diagnostiquées pour une stomatodynie primaire de type 1 (intensité de douleur faible le matin, élevée le soir avec augmentation continue dans la journée) selon Forssell, qu'il a comparé avec les résultats obtenus dans un groupe contrôle de 9 femmes en bonne santé. A la différence de la méthode d'Albuquerque, qui observait les régions cérébrales activées lors de l'application d'une stimulation nociceptive, l'IRM fonctionnelle au repos de Shariq A. Khan n'a nécessité aucune stimulation initiale : elle quantifiait les interactions entre plusieurs aires cérébrales, distantes entre-elles, mais fonctionnellement connectées, grâce à l'analyse des fluctuations corrélées du signal BOLD. Elle ne nécessitait pas la coopération du patient. (35) La comparaison, au préalable, des IRM structurales de chaque groupe, permettait d'identifier deux régions d'intérêt (clusters) : d'une part l'hippocampe/amygdale droit avec un volume moyen de substance grise augmentée chez les patientes malades et d'autre part le cortex préfrontal médian gauche (CPF m) où le volume moyen de substance grise y était diminuée. L'auteur a suivi ensuite l'évolution des connectivités fonctionnelles qui s'établissaient entre les régions cérébrales en fonction de l'intensité de douleur ressentie par les patientes atteintes de stomatodynie primaire. Pour cela, deux séries d'IRM ont été réalisées à deux moments différents de la journée dont une le matin, quand la douleur était modérée, et une le soir quand la douleur était intense. L'auteur a fait également remplir à toutes les participantes de l'étude, des questionnaires pour évaluer la qualité de la douleur (Questionnaire Mc GILL), le niveau d'anxiété (Inventaire d'anxiété Etat-Trait), le niveau de dépression (Questionnaire de Beck). La comparaison des cartes de connectivités fonctionnelles du groupe malade, obtenues à partir des IRM fonctionnelles du matin et de l'après-midi, a montré que le cortex préfrontal médian gauche (ou CPF m gauche), élaborait des connexions cérébrales significativement plus importantes avec les cortex insulaire antérieur et cingulaire antérieur gauche ainsi qu'avec l'amygdale /hippocampe droit, l'après -midi par rapport au matin.



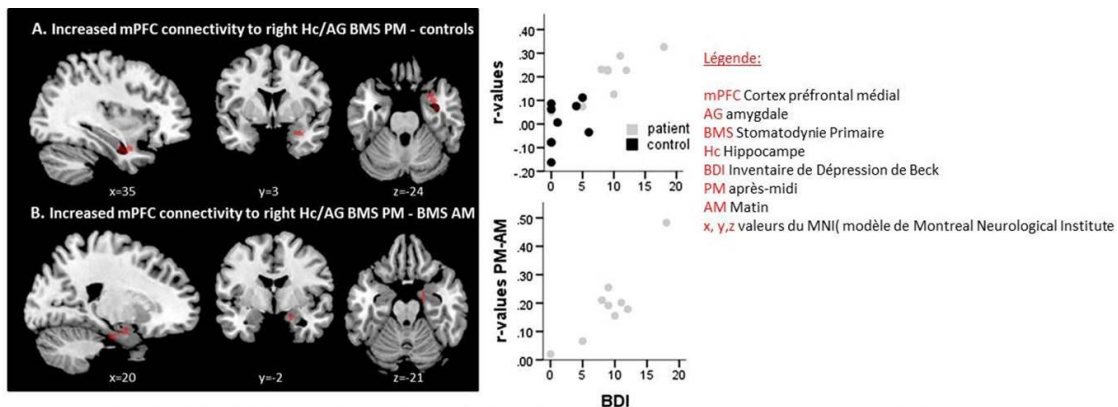
Légende:

- DLPFC Cortex Préfrontal Dorsolatéral
- Hc/amyg Hippocampe/amygdale
- M1 Cortex moteur primaire
- pACC Cortex cingulaire antérieur
- PCC/precun Cortex cingulaire postérieur/précuneus
- S1 Cortex somatosensoriel primaire
- vmPFC Cortex Préfrontal Ventromédial
- VBM Volumétrie voxel à voxel
- x,y,z valeurs du modèle du Montreal Neurological Institute

IRM fonctionnelle au repos (Shariq A. Khan 2014) Schéma 16(34)

- (A,B) Cartes de connectivité cérébrale illustrant les régions fonctionnellement connectées entre-elles avec un index moyen de connectivité fonctionnelle important (t variant entre 5 et 8) (t=index de connectivité fonctionnelle qui quantifie l'importance de la corrélation temporelle du signal dans un réseau)
- (A) Régions cérébrales connectées avec le cluster hippocampe/amygdale droit(selon les données de la volumétrie voxel à voxel (IRM structurale))
- (B) Régions cérébrales connectées avec le cluster cortex préfrontal médial gauche(selon les données de la volumétrie voxel à voxel (IRM structurale)). Régions connectées forment le réseau par défaut.
- (C) Evolution significative des connexions cérébrales avec les clusters hippocampe (en cyan) et cortex préfrontal médial(en magenta) entre le matin et l'après midi. Le cyan représente des connexions améliorées le matin avec l'hippocampe et le magenta des connexions améliorées l'après-midi avec le CPF médial.

La différence de connectivité entre cortex préfrontal médian gauche et amygdale/hippocampe droit était d'autre part, positivement corrélée au degré d'anxiété mesuré par l'inventaire anxiété état-trait. De plus, la comparaison des cartes de connectivité fonctionnelle entre les groupes cas /contrôles a montré une connectivité augmentée du CPF médian gauche avec l'hippocampe et l'amygdale droit dans le groupe malade par rapport au groupe contrôle. (voir schéma 17(34))



Connectivités fonctionnelles entre CPF médial gauche et amygdale /hippocampe droit augmentées chez les patientes atteintes de stomatodynies primaires en après midi par rapport aux connectivités enregistrées lors des IRM fonctionnelles au repos du matin chez les patientes malades et contrôles (Shariq A. Khan, 2014) Schéma 17(34)

- (A) Les patientes atteintes de stomatodynie primaire avaient des connexions cérébrales entre CPF médial gauche et Hippocampe/amygdale droit augmentées l'après-midi par rapport aux patientes contrôles. Valeurs de connectivité en corrélation positive avec les scores de dépression dans le : groupe malade mais pas dans le groupe contrôle seul.
- (B) Connectivités fonctionnelles entre CPF médial gauche et amygdale/hippocampe droit augmentées l'après midi par rapport au matin. Différence de connectivité corrélée négativement avec les scores de dépression (BDI) et les scores d'anxiété état-trait des patientes malades

La stomatodynie primaire se caractériserait donc par une activité importante des régions cérébrales en charge des processus cognitifs et émotionnels de la douleur : ce dysfonctionnement s'accompagnerait de troubles d'anxiété chronique et de comportements compulsifs dont l'origine serait une hyperactivité de la voie cortico-limbique. Les auteurs ont ainsi pu identifier trois grandes structures :

-le cortex préfrontal médian : sa connexion cérébrale avec les cortex cingulaire et insulaire antérieures augmentait avec l'intensité de la douleur. Sa forte activité dans la stomatodynie primaire expliquerait les signes d'altérations morphométriques observés sur les IRM anatomique des patientes malades.

-Les cortex cingulaire et insulaire antérieur et les précunéus : ces derniers sont localisés à la partie postéro-médiane du lobe pariétal. Ils formeraient, avec le cortex préfrontal et les cortex cingulaire et insulaire antérieur un réseau cérébral de mode par défaut ou RMN impliqué dans les mécanismes de la conscience du soi. Son rôle dans la douleur serait également associé à l'élaboration de manifestations anxieuses d'après Albuquerque. D'autre part, l'activité des cortex cingulaire et insulaire antérieurs étudié par Shariq A. Khan serait corrélée à l'intensité de la douleur ressentie par le sujet.

-Le complexe hippocampe/amygdale :

L'hippocampe est une structure bilatérale du système limbique qui peut être séparée en deux parties fonctionnellement différentes avec un hippocampe antérieur, responsable des manifestations de l'anxiété état, et un hippocampe postérieur associé à l'anxiété trait. Les données de l'IRM anatomique et fonctionnelle au repos des groupes malades et contrôles ont permis d'identifier des différences structurelles au sein de l'hippocampe postérieur, et des différences de connectivité fonctionnelle entre CPF médian gauche et hippocampe antérieur/amygdale droit. D'après Shariq A. Khan, l'activation de l'hippocampe antérieur par le CPF médian participerait à l'élaboration de la douleur. En effet, cette connexion augmentait avec l'intensité de la douleur et était à l'origine de manifestations anxieuses au vue de la corrélation positive établie entre les scores anxiété état-trait et la connectivité fonctionnelle CPF/hippocampe. Une forte activité de cette connexion, en cas de douleur chronique provoquerait, à plus ou moins long terme, une réorganisation structurelle de la partie postérieure de l'hippocampe aboutissant à des troubles anxieux chroniques.

L'amygdale, autre structure bilatérale de la région antéro-inférieure du lobe temporal, reçoit de nombreuses projections, principalement des régions sensorielles du thalamus et des aires corticales supérieures par l'intermédiaire du gyrus cingulaire antérieur et de l'hippocampe.(circuit de Papez). Son comportement hyperactif dans la perception centrale de la douleur (aspect émotionnel) a également été mis en évidence dans la pathologie au vue de l'augmentation de sa connectivité avec le CPF médian gauche chez les malades par rapport aux contrôles.

L'ensemble des structures cérébrales évoquées forment un réseau appelé circuit de Papez. Ce dernier participe à l'élaboration de la composante affectivo-émotionnelle de la douleur et serait donc anormalement sollicité dans les stomatodynies primaires.

III.2.4 Altération des contrôles descendants de la douleur (30,33)

En réponse à un influx nociceptif, des mécanismes de modulation inhibiteurs de la douleur peuvent être mis en place, au niveau cérébral, par les structures supra-segmentaires : ces contrôles dits descendants font intervenir plusieurs types de neurotransmetteurs comme la sérotonine, la noradrénaline, les opioïdes ou encore la dopamine. Ils agissent sur le premier relai trigéminal de la transmission nociceptive au niveau des fibres afférentes primaires, des neurones de projection, ou encore des interneurons inhibiteurs segmentaires. Ces contrôles sont exercés généralement depuis le tronc cérébral. Le plus connu est celui mis en place par la substance grise péri-aqueducule (formation réticulée médiane) mais bien d'autres noyaux de la formation réticulée peuvent être impliqués comme l'aire para-brachiale... La stimulation de ces régions permet ainsi d'inhiber la transmission de l'information nociceptive vers les structures corticales et sous-corticales sans affecter les autres fonctions sensorielles. Récemment, on a identifié des contrôles mis en place par certaines structures corticales qui projetaient sur une région caudale de la formation réticulée, le subnucleus reticularis dorsalis (impliqué également dans la voie ascendante trigémino-réticulaire). On pourrait ainsi envisager que le cortex cérébral, par le biais de ses influences descendantes sur les neurones du subnucleus reticularis dorsalis, puisse modifier l'information nociceptive qui converge sur lui-même.

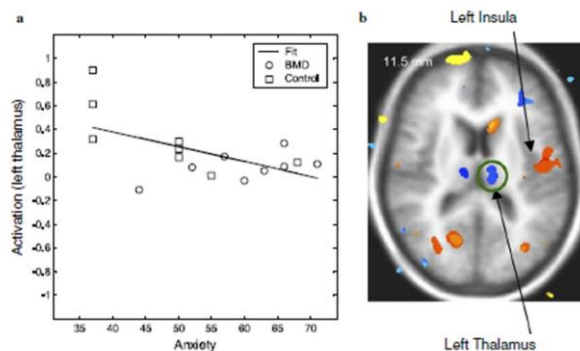
Dans certaines douleurs chroniques, des travaux expérimentaux ont montré l'existence de changements structuraux ainsi qu'une réorganisation fonctionnelle des régions cérébrales associées à la modulation de la douleur. Ces modifications de la plasticité neuronale, qui se caractérisent, notamment dans la stomatodynie primaire, par une diminution de l'activité cérébrale globale, aboutiraient à une altération de certaines voies du contrôle descendant inhibiteur de la douleur et à

l'apparition de symptômes d'hyperalgésies. Albuquerque en 2006 n'a ainsi identifié que 4 clusters de forte activité cérébrale chez huit patientes touchées par le syndrome de brûlure buccale contre 10 trouvés dans le groupe des huit femmes en bonne santé.

On localise plusieurs régions cérébrales qui présentent des anomalies fonctionnelles et/ou structurales et qui sont probablement impliquées dans l'apparition de la stomatodynie primaire.

III.2.4.1 Hypoactivité thalamique(33)

Albuquerque (2006) a montré une diminution de l'activité cérébrale particulièrement dans la région thalamique. Cette baisse d'activité des thalamus a souvent été observée dans d'autres pathologies à douleurs chroniques. Son mécanisme d'action dans l'inhibition de la douleur n'est pas encore très bien compris à ce jour mais des auteurs comme Kupers et al en 2000 ont démontré un soulagement de la douleur chez un malade atteint de douleurs chroniques quand le thalamus était stimulé. Une corrélation négative entre les symptômes d'anxiété (indicateur de l'activité du système nociceptif afférent) et l'activité thalamique a également pu être faite dans la stomatodynie primaire (voir schéma 18(33)). On pense ainsi que les thalamus joueraient ainsi un rôle majeur dans l'inhibition de la douleur grâce au contrôle de voies descendantes inhibitrices de la douleur issues du tronc cérébral. Une diminution de leur activité favoriserait l'apparition de douleurs chroniques et de troubles d'anxiété.



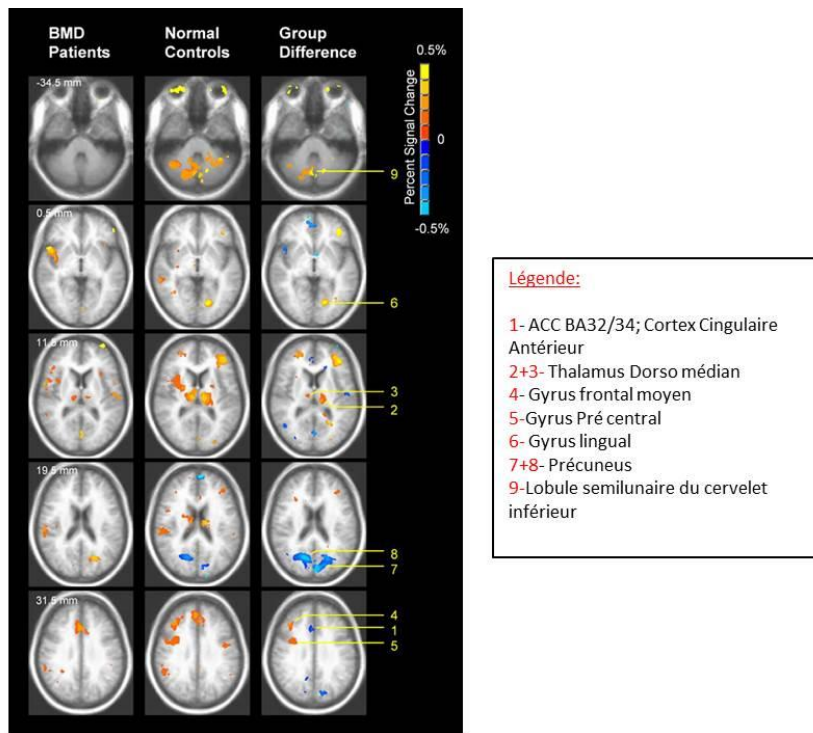
Analyse des corrélations entre les régions cérébrales activées lors du passage d'une stimulation thermique élevée à une stimulation nociceptive au chaud, et les scores d'anxiété selon l'échelle SCL-90

(a) Schéma représentant l'activation du thalamus en fonction des scores d'anxiété

(b) Représentation des régions cérébrales montrant une corrélation positive avec les scores d'anxiété (insula) (en rouge) et celles montrant une corrélation négative avec les scores d'anxiété (thalamus) (en bleu) (p<0,01) (Albuquerque,2006) Schéma 18(33)

III.2.4.2 Hypoactivité des aires motrices(33)

L'étude d'Albuquerque a noté, en plus de l'hypoactivité thalamique, une baisse d'activité au niveau des aires cérébrales motrices comme le gyrus frontal moyen, le cervelet (lobule semi-lunaire) et le cortex précentral des patientes atteintes de stomatodynie primaire en comparaison avec le groupe contrôle. (voir schéma 19(33)) Ces régions cérébrales communiquent avec l'aire corticale motrice primaire afin d'initier le mouvement volontaire. Garcia Larrea, en 1997, a constaté qu'une stimulation électrique de ces aires motrices procurait un soulagement partiel des douleurs chez des patients atteints de neuropathie. Selon Albuquerque, ces régions feraient partie d'une des voies de contrôle inhibiteur descendant de la douleur soit directement en inhibant l'activité des neurones nociceptifs via une voie cortico-trigéminal, soit indirectement en relayant l'information au thalamus. L'auteur pouvait constater, cependant, que la baisse d'activité dans ces régions cérébrales, s'observait sans manifestation, chez les malades, de troubles moteurs cliniques. L'altération des aires motrices dans la stomatodynie primaire serait donc restreinte à un groupe de neurones spécialisés dans le contrôle inhibiteur descendant de la douleur. L'activité de ce réseau neuronal moteur serait, d'autre part, sous contrôle des ganglions de la base et notamment du système dopaminergique nigro-striatal qui révèle également des anomalies dans la pathologie.



Cartes d'activation du groupe atteint de stomatodynie primaire (BMS patients), du groupe contrôle (Normal Controls) et représentation des différences d'activation entre les deux groupes (Group Difference) (Albuquerque, 2006) Schéma 19/33

Le code de couleur représente les changements du signal fractionnel lors du passage d'une stimulation thermique élevée à une stimulation nociceptive au chaud

III.2.4.3 Altération de la voie dopaminergique inhibitrice nigro-striatale des ganglions de la base (36)

Le striatum est une structure sous corticale, paire, qui se compose du putamen et du noyau caudé. Ces structures forment avec le globus pallidum les ganglions de la base. Le striatum reçoit des afférences sensitivo-sensorielles du thalamus mais également du cortex : de nombreuses projections provenant des cortex somesthésiques secondaires SII, gyrus cingulaire antérieur mais également du complexe amygdalien ont pu être mises en évidence. Le striatum est relié également à la substance noire du mésencéphale par l'intermédiaire de neurones dopaminergiques: des preuves directes et indirectes d'un dysfonctionnement de ce système ont été révélées dans la stomatodynie primaire.

III.2.4.3.1 Perte de l'habituation du réflexe de clignement (4,37,38)

Il s'agit d'une preuve indirecte d'un dysfonctionnement du système dopaminergique nigrostrié. Le réflexe de clignement provoqué par une stimulation électrique d'une des branches sensibles du nerf trijumeau est un réflexe extéroceptif-nociceptif. Il est principalement étudié pour le nerf supra-orbitaire mais permet également l'exploration des nerfs infraorbitaire, lingual et mentonnier. Il est enregistré à l'aide de deux électrodes positionnées sur les muscles orbiculaires des paupières, patient allongé. On obtient deux enregistrements, un pour chaque électrode. La réponse induite se compose de trois éléments;

-le premier composant R1 apparaît précocement et n'est visible que sur l'enregistrement de l'électrode ipsilatérale à la stimulation. Il présente une latence peu variable de l'ordre de 10-12 ms. R1 reflète l'activité des fibres tactiles myélinisées de gros diamètre A β . La réponse R1 est inconstante sur les enregistrements des nerfs infraorbitaire et mentonnier.

-le second élément R2 d'apparition tardive s'observe bilatéralement quel que soit le côté stimulé (R2i et R2c ; i pour ipsilatéral et c pour controlatéral). Il présente des latences variables de 30-40 ms et des signaux de plus grande amplitude que R1. Il est à l'origine de la fermeture des paupières dans le réflexe de clignement. La réponse R2 représente à la fois l'activité des fibres tactiles et des fibres nociceptives de petit diamètre A δ . Leur seuil d'apparition est proche du seuil de perception de la

stimulation électrique contrairement à la réponse R1 qui nécessite des intensités plus élevées pour être visualisée. La stimulation du nerf lingual, à des intensités de stimulation élevées, ne permet de retrouver la composante R2 bilatéralement que chez 50% des sujets adultes sains.

-le troisième composant R3 est visible de façon inconstante uniquement pour des stimulations d'intensité élevée. La réponse R3 est bilatérale. Certains auteurs pensent qu'elle reflète l'activité des fibres nociceptives. La composante R3 peut être trouvée dans des stimulations de faible intensité et révèle dans ce cas une excitabilité augmentée du réflexe de clignement.

Le circuit neuronal impliqué dans le signal enregistré n'est donc pas le même pour les différents composants R1 (arc réflexe oligosynaptique impliquant le noyau principal du trijumeau et le noyau facial ipsilatéral), R2 et R3 (arc réflexe polysynaptique impliquant le noyau spinal du trijumeau et les noyaux facial ipsi et controlatéral).(37)

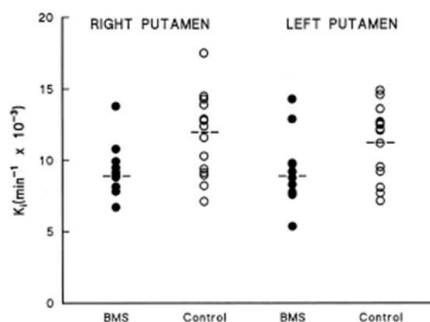
Outre l'analyse bilatérale des latences et amplitudes des différents composants, qui nous renseignent sur la localisation périphérique ou centrale de la lésion nerveuse, certains auteurs étudient l'habituation de la réponse R2 ipsilatérale ; cette composante diminue d'amplitude après application de plusieurs stimulations répétées à fréquence et intensité constante.

Chez des sujets atteints de stomatodynie primaire, l'étude de Forssell de 2002 a révélé une habituation diminuée de la composante R2 après stimulation répétée du nerf supra orbitaire.(4)

L'auteur a étudié, chez 52 patients atteints de stomatodynie primaire, l'évolution de l'amplitude de la composante R2 du réflexe au cours de huit stimulations consécutives délivrées à une fréquence de 1 Hz. Chez un sujet sain, l'amplitude de R2 diminuait de moitié entre la première et la troisième stimulation. Forssell a constaté que la variation d'amplitude de la composante R2 du réflexe était inférieure à 50% pour 11 des 52 patients malades. Ces résultats, couplés à la présence de composantes nociceptives chez 18 malades pour lesquels a été appliquée une stimulation en dessous du seuil de douleur, étaient révélateurs d'une excitabilité augmentée du réflexe. Or, cette perte d'habituation, révélée par d'autres travaux effectués en 2007 par Forssell et Puhakka en 2010, a été retrouvée notamment chez des patients atteints de la maladie de Parkinson dont le mécanisme étiopathogénique impliquait une altération du système dopaminergique nigrostrié. D'après Jaaskelainen, l'hyperexcitabilité du réflexe dans la stomatodynie primaire serait ainsi liée à une absence d'activation, par le système nigrostrié lésé, des fibres nigrotectales projetant à partir de la substance noire sur le colliculus supérieur(mésencéphale) (ces dernières auraient un effet inhibiteur à l'origine de l'atténuation de la composante R2 du réflexe de clignement après plusieurs stimulations répétées)

III.2.4.3.2 Preuves issues de la neuroimagerie.(35,36,38-40)

La théorie d'une altération du système nigrostrié, émise par Forssell en 2002, s'appuyait à l'époque sur les travaux de Jaaskelainen qui, en 2001, a révélé un dysfonctionnement de la voie dopaminergique nigrostriée lors d'une tomographie par émission de positon réalisée sur 10 patientes atteintes de glossodynies primaires. Le neurotransmetteur ciblé par l'étude, la dopamine, est stocké

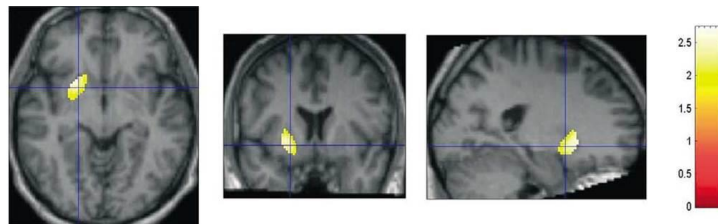


Taux moyen de ¹⁸F-Fluorodopa fixé par minutes au niveau des putamen droit(right) et gauche(left) de patients atteints de stomatodynie primaire (BMS) et de patients contrôles(Control)(en min⁻¹ x 10⁻³)
Jaaskelainen,2001 (schéma 20(40))

dans les neurones présynaptiques du locus niger ou substance noire du mésencéphale puis libéré dans la fente synaptique, pour être ensuite capté par des récepteurs post synaptiques du striatum, structure fonctionnelle sous-corticale. Les travaux de Jaaskelainen ont analysé le fonctionnement de la voie dopaminergique pré-synaptique en marquant le précurseur de la dopamine, la dopa, à l'aide d'un radioisotope à base de fluor, le ¹⁸F. Cette molécule, ¹⁸F-Fluorodopa, agit en se fixant sur les vésicules de stockage de dopamine pré-synaptique et reflète ainsi l'intégrité fonctionnelle pré-synaptique de la voie nigrostriée. Le calcul du taux moyen de métabolite fixé par la région pré-synaptique, chez 10 patientes atteintes de stomatodynie primaire et 15 femmes saines (d'âge moyen 60 ans), a montré une diminution

globale de la fixation du radioisotope et de l'activité dopaminergique chez les sujets malades par rapport aux contrôles ;(voir schéma 20(40)) cette diminution s'observait, en particulier, dans la région des putamen droit et gauche du striatum où les valeurs mesurées correspondaient à 80 % des valeurs de référence calculées chez les sujets sains.(40)

En 2003, Hagelberg a constaté, quant à lui, une altération de la voie dopaminergique nigrostriatale post synaptique. Il a évalué par TEP le volume de distribution striatal des radioligands ^{11}C -NNC76 et ^{11}C - raclopride, antagonistes respectifs des récepteurs dopaminergiques D1 et D2. Les récepteurs D2 sont notamment connus pour activer un réseau de fibres inhibitrices contrairement aux récepteurs D1 qui contribueraient à l'activation de systèmes nerveux facilitateurs. Les mesures quantitatives de la TEP sur les radiotraceurs étaient couplées aux données issues d'une IRM structurelle ,à résolution spatiale élevée. L'analyse morphométrique sur cerveau entier des images a permis de repérer des changements structurels diffus entre les individus. L'auteur a étudié, ainsi, voxel à voxel ,les différences locales de fixation en radiotraceurs des différents tissus cérébraux (35) Il a constaté une fixation significativement plus importante de ^{11}C -raclopride aux récepteurs D2 ainsi qu' une baisse du ratio des volumes de distribution ^{11}C -NNC76 / ^{11}C -raclopride au niveau des putamen des malades par rapport aux contrôles. (*voir schéma 21(39)*)Ce phénomène n'était pas corrélé à l'âge des patientes pour le putamen gauche. Hagelberg a ainsi supposé que la hausse du volume de distribution de ^{11}C -raclopride au niveau des putamen était due à une baisse pathologique du taux de dopamine endogène dans cette région. (39)



Analyse volumétrique voxel à voxel (IRM structurelle)montrant une fixation augmenté de ^{11}C -raclopride dans le putamen gauche des patients atteints de stomatodynie primaire comparés aux contrôles.($P=0,038$). (Hagelberg,2003) Les différences locales de substance sont visualisées par un gradient colorimétrique(en jaune). Normalisation spatiale des images IRM avec un cerveau modèle et représentation selon la convention neurologique (côté droit du cerveau correspond au côté droit de l'image). Schéma 21(39)

On pense que l'altération de la voie dopaminergique nigrostriée contribuerait à l'apparition des stomatodynies primaires par perte d'un système inhibiteur descendant en lien avec une baisse de fixation de la dopamine endogène aux récepteurs D2. Sa participation dans le contrôle inhibiteur descendant de la douleur serait indirecte via un relai thalamique même si le mécanisme d'action reste encore à élucider. Les récepteurs D2 activeraient en parallèle plusieurs systèmes inhibiteurs dont celui impliqué dans le réflexe de clignement, d'où les anomalies constatées par Forssell en 2002. Par ailleurs, à l'inverse de la maladie de Parkinson pour laquelle est également constatée une baisse du taux de dopamine endogène au sein des ganglions de la base, ce phénomène ne s'accompagne pas, dans la stomatodynie primaire, de signes cliniques moteurs ou psychiatriques : cette pathologie chronique serait donc issu d'un fonctionnement anormal d'un nombre limité de neurones striés spécialisés, tout particulièrement, dans la nociception. Aucun lien n'a cependant encore été fait entre les anomalies d'activation et de connectivités fonctionnelles trouvées entre certaines régions cérébrales (Albuquerque et Shariq A. Khan) et le déficit en dopamine endogène mesuré dans les ganglions de la base.

III.2.4.4 Altération du contrôle descendant inhibiteur sérotoninergique d'origine mésencéphalique. (25,41)

Sous contrôle des structures supra-segmentaires, le tronc cérébral peut également être à l'origine de deux voies de contrôle inhibitrices distinctes.

-la voie descendante sérotoninergique des noyaux bulbaires du raphé médian ,région qui est sous contrôle de la substance grise péri-aqueducule SGPA (mésencéphale)

-la voie descendante noradrénergique du locus coeruleus.

La stimulation des neurones de ces deux voies est à l'origine d'effets analgésiques par blocage de la transmission de messages nerveux nociceptifs via l'action d'interneurones inhibiteurs.

La voie sérotoninergique exerce ainsi un contrôle inhibiteur sur les neurones nociceptifs non spécifiques du premier relai trigéminale. Les interneurones inhibiteurs sont activés par des projections descendantes issues de la substance grise péri-aqueducule mésencéphalique, elle-même sous contrôle des centres supra-segmentaires. L'activation de la voie sérotoninergique peut également

provenir de l'influx nociceptif lui-même car elle fait partie d'une boucle de rétroaction négative spino-bulbo-spinale.(41)

En 2008, l'équipe de Loeb a constaté une diminution de la concentration sérique en sérotonine chez 8 patients souffrant du syndrome de brûlure buccale comparés avec 10 autres volontaires sains de même âge . Loeb a attribué la baisse du taux de sérotonine sérique des patients malades à l'existence d'une altération centrale. (25) Ces résultats pourraient être le signe d'un dysfonctionnement de la voie sérotoninergique du contrôle inhibiteur de la douleur. Mais c'est sans compter sur le fait qu'une chute en sérotonine est également rencontrée dans les troubles de l'humeur comme la dépression. Le dosage sérique en sérotonine pourrait tout aussi bien être le reflet de cet état psychologique plus qu'un défaut d'inhibition central de la douleur. Or, aucune évaluation psychologique n'a été faite dans l'étude pour connaître l'origine d'une telle baisse. En l'absence d'autres études, on ne peut donc conclure sur l'intérêt d'une telle mesure pour diagnostiquer les stomatodynies primaires.

Encore beaucoup de zones d'ombre persistent quant à la compréhension des mécanismes physiopathologiques centraux impliquant les contrôles descendants de la douleur. Les liens qui existent entre certaines régions cérébrales dysfonctionnelles (thalamus, aires cérébrales cognitivo-émotionnelles, aires motrices) et les ganglions de la base restent à établir. D'autre part, on ne sait toujours pas comment ces régions supra-segmentaires exercent une action inhibitrice sur le complexe sensitif du trijumeau : mise en place de voies de contrôle directes ou indirectes via plusieurs relais, présence ou non d'un relai réticulaire(connu pour être le point de départ de la mise en place de systèmes inhibiteurs).

III.2.5 Contrôles segmentaires de la douleur

Face à une stimulation nociceptive, l'organisme peut également activer des systèmes modulateurs issus des structures nerveuses périphériques : ces systèmes peuvent agir aussi bien via la voie nociceptive elle-même, grâce à une boucle de rétroaction spino-bulbo-spinale que par l'intermédiaire de voies sensorielles non nociceptives.

III.2.5.1 La voie trigéminal lemniscale(8)

Les informations sensorielles tactiles à haut degré de discrimination spatiale sont transmises via le système lemniscal composé de fibres myélinisées à gros calibre et à conduction rapide : les fibres A β . Ces dernières vont arriver au niveau du tronc cérébral et se distribuer principalement au noyau principal du trijumeau. Elles rejoignent la voie nociceptive au niveau du ventre postéro-médian du thalamus et se dirigent ensuite vers les aires corticales contralatérales de discrimination du tact S1 et S2. Leur rapport étroit avec la voie nociceptive a fait germer l'idée d'une possible interaction entre ces deux systèmes à l'origine de la symptomatologie de la pathologie.

III.2.5.1.1 Altération du réflexe de clignement (4,6,38)

Le réflexe de clignement évalue l'intégrité des fibres myélinisées tactiles du système afférent sensoriel trigéminal : une anomalie des enregistrements témoigne d'une conduction nerveuse altérée au niveau du système afférent d'origine périphérique (lésion des fibres tactiles et/ou nociceptives) ou centrale(lésion du tronc cérébral) .Un enregistrement est considéré comme anormal en cas d'un allongement des latences ,d'un ou plusieurs composants au-delà d'une valeur seuil de référence, ou bien si un de ces composants est absent.

En 1997, Jaaskelainen a montré un réflexe de clignement anormal chez 11 personnes atteintes de stomatodynie primaire avec la nécessité d'une intensité de stimulation électrique du nerf supra orbitaire plus élevée pour enregistrer la composante tactile R1.(38)

Sur un échantillon plus large de 52 patients malades, Forssell en 2002 a confirmé les travaux de Jaaskelainen et trouvé un réflexe de clignement anormal pour 10 d'entre eux après stimulation des nerfs supra-orbitaire, mentonnier et lingual. Les anomalies touchaient l'ensemble des nerfs sensitifs pour six d'entre eux et il trouvait des signes électrophysiologiques de lésion centrale pour quatre personnes. (4) Ces découvertes vont dans le sens des travaux de Mendak-Ziolko, en 2012, qui a

trouvé une augmentation significative des enregistrements anormaux chez les personnes atteintes du syndrome de brûlure buccale(6). D'après Forssell, malgré l'absence de signes cliniques telle qu'un déficit de la sensation tactile, des enregistrements électrophysiologiques anormaux couplés à des signes d'hypoesthésies révélés par des tests sensoriels quantitatifs seraient révélateurs d'une pathologie infraclinique d'origine neuropathique touchant les fibres à gros et /ou petit calibre. Cet examen reste donc complexe à interpréter et il nécessite l'utilisation d'autres tests neurophysiologiques pour pouvoir préciser la localisation de la neuropathie.

III.2.5.1.2 Résultats de l'exploration lemniscale par les potentiels évoqués somesthésiques(6,32,42)

Les potentiels évoqués somesthésiques permettent également d'explorer la voie trigéminal lemniscale. Ils sont obtenus par stimulation électrique de récepteurs sensoriels périphériques et sont recueillis par des électrodes de surface. Les réponses de l'enregistrement sont de faible amplitude et nécessitent donc l'application d'une stimulation électrique d'intensité suffisante. L'interprétation de cet examen permettrait de mettre en évidence une altération de la conduction nerveuse sans préciser sa localisation le long de la voie lemniscale. L'équipe de Gao a été une des premières à utiliser cette méthode pour explorer le trijumeau de 19 sujets atteint de stomatodynie primaire. Elle a ainsi réalisé la stimulation électrique du nerf lingual droit et gauche et appliqué une intensité de stimulation trois fois supérieure au seuil de douleur(PT) du patient, déterminé préalablement par électroneuromyographie. Les électrodes de recueils ont été positionnées aux points T3-T4 au-dessus de l'oreille et une électrode de référence extra-cérébrale a été posée au niveau du poignet afin d'améliorer la qualité de l'enregistrement. Une courbe de potentiels positifs et négatifs P1-P5 et N1-N5 a été obtenue et les latences des composantes P4, N3 ainsi que celle du potentiel de plus forte amplitude ont été analysées. Gao a comparé les résultats de trois groupes : le premier comprenait 10 patients atteints de stomatodynie primaire avec une sensation d'engourdissement de la langue, le second 22 patients également atteints de stomatodynie primaire mais avec une sensation de brûlure buccale, et le troisième était un groupe contrôle composé de 3 femmes en bonne santé. Il a ainsi trouvé deux types de résultats en fonction du symptôme prédominant. Les patients souffrant d'engourdissement de la langue ont présenté, quelque -soit le côté étudié, et en accord avec des seuils de douleur augmentés, des potentiels évoqués d'amplitude diminuée et des latences P4 et N3 augmentées par rapport au groupe contrôle bien que cette augmentation ne soit pas significative. Au contraire, les patients témoignant d'une sensation de brûlure buccale, ont révélé des signes d'hyperexcitabilité nerveuse avec des seuils de douleur diminuée, des latences P4, N3 diminuées et une apparition précoce du potentiel de plus forte amplitude pour les côtés droit et gauche. (voir schéma 22(32))

	Control (1)	BMS with numbness (2)	BMS with pain (3)	F value	q test		
					1&3	1&2	2&3
PT(mA)	6.0 ± 0.573	6.5 ± 2.767	2.9 ± 1.021	15.36(**)	**	NS	**
LN3(ms)	117.0 ± 17.47	132.0 ± 25.98	95.7 ± 17.64	11.54 (**)	*	NS	**
LP4(ms)	176.7 ± 7.554	178.1 ± 41.17	148.2 ± 24.06	4.73 (*)	*	NS *	**
LS(ms)	111.8 ± 16.28	124.2 ± 22.64	77.5 ± 28.85	81.99 (**)	**	NS	**

1. NS showed $P > 0.05$. * showed $P > 0.05$. ** showed $P < 0.01$.
2. There was 1/6 of group 1, 2/10 of group 2, and 12/22 of group 3 with samples showing earlier spike potential.

Résultats des seuils de douleurs(PT),latences des potentiels N3(LN3) et P4(LP4) et latence du potentiel de plus forte amplitude(LS) chez des patients contrôles(Control), des patients atteints de stomatodynie primaire avec engourdissement de la langue(BMS with numbness) , et chez des patients atteints de stomatodynie primaire avec sensation de brûlure buccale(BMS with pain), Gao(2000)Schéma 22(32)

Au vu des résultats, Gao a mis en évidence des mécanismes étiopathogéniques différents en fonction du symptôme exprimé: le premier groupe confirmerait l'existence d'un processus de dégénérescence nerveuse affectant la transmission des messages nerveux au sein du système lemniscal. La sensation de brûlure buccale du second groupe découlerait d'une sensibilisation périphérique et/ou centrale du système nociceptif d'origine inflammatoire. Ces travaux doivent être

interprétées avec prudence car les biais de l'étude sont importants : la taille des groupes étudiés n'est pas équivalente, la taille de l'échantillon global est faible, les critères de diagnostic de la stomatodynie primaire ne sont pas évoqués(32). La seule autre étude qui a analysé les potentiels évoqués somesthésiques de patients atteints du syndrome buccal est celle de Mendak -Ziolko en 2012. Cette dernière a montré une augmentation d'amplitude des potentiels évoqués P2 et N2 en accord avec une excitabilité nerveuse élevée. (6) Sa méthode d'enregistrement était d'autre part différente de celle de Gao, car le trijumeau était stimulé au niveau de la commissure labiale et l'électrode de recueil était située au niveau de l'aire pariétale somesthésique controlatérale à la stimulation. La comparaison des résultats de ces deux études ne nous permet pas de comprendre le mécanisme étiopathogénique sous-jacent à la stomatodynie primaire. Les potentiels évoqués somesthésiques témoignent d'un processus pathologique des fibres de gros et/ou petit diamètre mais cet examen reste peu pertinent pour la compréhension de la pathologie.

III.2.5.1.3 Dysfonctionnement du *gate control*(41)

D'après les études précédentes, la pathologie pourrait s'accompagner dans certains cas d'une lésion de la voie lemniscale des fibres tactiles de gros calibre. Ce dysfonctionnement conduirait, d'après certains auteurs, à la perte d'un

mécanisme inhibiteur des voies nociceptives présent au niveau du tractus spinal du trijumeau. Le dispositif en cause a été évoqué et modélisé pour la première fois par Melzack et Wall en 1965 dans la théorie du portillon ou *gate control*. Il suggère la présence d'interneurones dans la couche II du noyau sous-caudal du complexe sensitif du trijumeau, qui inhiberait l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques présents dans la couche V. L'activité de ces interneurones inhibiteurs serait stimulée par les fibres tactiles. Les fibres A δ et C, quant à elles, stimuleraient l'activité d'interneurones facilitateurs de la transmission de l'influx nociceptif au niveau de ces mêmes neurones

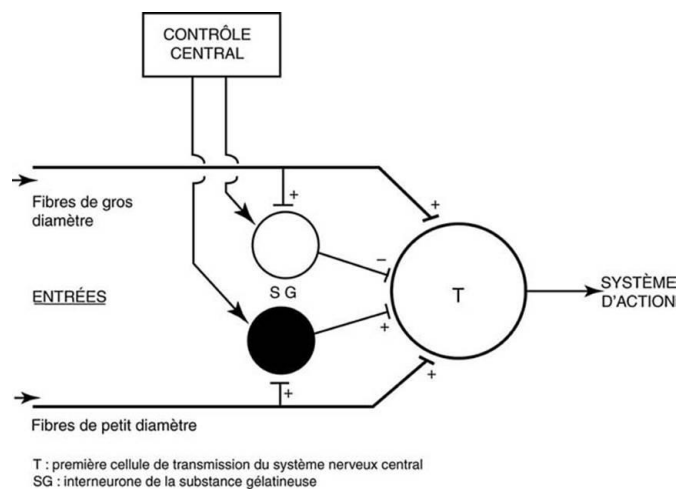


Schéma révisé de la « théorie du portillon » Calvino 2006 Schéma 23(41)

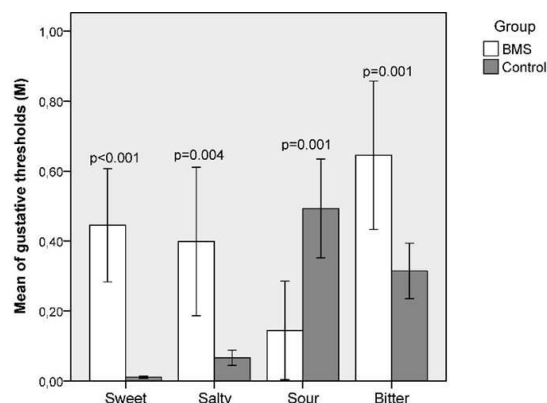
nociceptifs non spécifiques. (voir schéma 23(41)) Ce mécanisme expliquerait la diminution de ressentie d'une douleur aigue après stimulation des fibres du tact. Une altération de ces dernières compromettrait l'activité inhibitrice des interneurones inhibiteurs qui ne joueraient plus un rôle modulateur de transmission du message nociceptif vers les structures supra-segmentaires. Les examens neurophysiologiques ont identifié une altération conjointe des fibres nociceptives et tactiles sans mettre en évidence l'existence d'un tel processus dans la pathologie: la forte proximité anatomique qui existe entre les fibres tactiles et nociceptives nous amène à penser qu'une atteinte périphérique du système nociceptif peut s'accompagner, par extension du processus lésionnel, à l'altération de quelques fibres tactiles de plus gros diamètre. Le *gate control* pourrait ainsi contribuer à aggraver la sensation de brûlure, même s'il ne semble pas être le principal facteur étiologique des stomatodynies primaires.

III.2.5.2 Les système gustatif

III.2.5.2.1 Preuves psychophysiques d'altération du goût(8,26,43,44)

Parallèlement à la sensation de brûlure linguale spontanée, 70% des patients atteints de stomatodynie primaire souffrent également de dysgueusie. Les patients se plaignent ainsi d'une sensation constante de goût amer ou métallique en bouche. La réalisation d'une gustométrie chimique (Siviero , 2011, Granot et Nagler 2005) chez ces patients a montré également des seuils de

reconnaissance des saveurs altérés . Cette technique analyse les principales modalités gustatives salé(chlorure de sodium), sucré(saccharose), acide(acide citrique), amer(quinine), après présentation aux candidats de solutions aqueuses plus ou moins concentrées en substances gustatives .Le but est d'évaluer la capacité qu'a un individu à reconnaître la saveur analysée . Le seuil de reconnaissance du soluté correspond ainsi à la concentration minimale à partir de laquelle la substance est reconnue. Siviero a ainsi constaté, sur une population de 22 patients atteints de stomatodynie primaire, des seuils plus élevés pour la reconnaissance des goûts salé, sucré et amer et des seuils plus faibles pour la détection du goût acide, par rapport aux données recueillies chez 30 personnes contrôles.(44) (voir schéma 24(44))



Seuils moyens de reconnaissance du sucré (sweet), salé(salty) et amer plus élevés dans le groupe atteint de stomatodynie primaire (BMS) comparé aux contrôles (Control group). Seuils moyens de reconnaissance de l'acide (sour) plus faibles dans le groupe atteint de stomatodynie primaire comparé aux contrôles (N=50) (Siviero, 2011) Schéma 24(44)

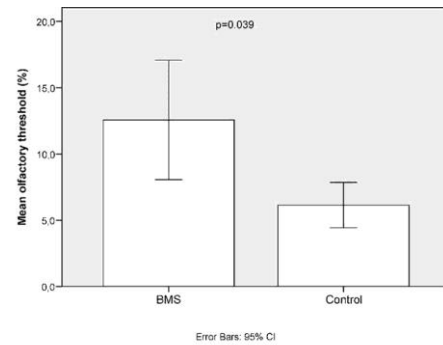
Egalement, Granot et Nagler (2005) ont trouvé, parallèlement à une composition salivaire modifiée, des scores gustatifs moyens augmentés chez 71 % de leurs patients diagnostiqués pour une stomatodynie primaire. En fonction de la concentration à partir de laquelle le goût ciblé n'était plus reconnu (salé, sucré, acide, amer), les valeurs du déficit gustatif allaient de 1, quand il s'observait à de faibles concentrations, jusqu'à 3, lorsque le déficit était constaté pour des solutions très concentrées en substances gustatives. Ils ont ainsi obtenu des scores moyens de 2.25 pour les patients malades contre 0.33 pour les contrôles. (26)

La stomatodynie primaire s'accompagnerait donc, pour certaines personnes, d'une altération des récepteurs gustatifs. Ces derniers sont exprimés par les bourgeons du goût, qui sont des regroupements de cellules spécialisées dans la détection de molécules gustatives solubles dans la salive. La reconnaissance d'une substance par la cellule réceptrice provoque la dépolarisation dendritique de neurones sensoriels situés à son pôle basal. La langue est très riche en bourgeons du goût, ce qui explique pourquoi elle est très souvent concernée par la dysgueusie.

La transmission des messages du goût, au niveau de cet organe sensoriel, peut se faire via deux nerfs distincts, en fonction de la zone linguale stimulée. Le nerf de la corde du tympan est une branche du nerf facial et s'occupe de l'innervation sensorielle des deux tiers antérieurs de la langue. Le goût dans le 1/3 postérieur est véhiculé par le nerf glossopharyngé. Les deux branches gustatives se réunissent au niveau du tractus solitaire du bulbe rachidien où leur information est relayée vers les structures supra-segmentaires du gyrus post central homolatéral via le thalamus ventral postéro-médian homolatéral. (8) Selon Halpern et Nelson (1965), la perception continue d'un goût amer serait liée à l'existence, au niveau du tractus solitaire, d'un système de rétrocontrôle négatif réciproque entre les afférences issues de la corde du tympan et celles provenant du glossopharyngé ; les fibres de la corde du tympan stimulées inhiberaient la transmission des messages sensoriels gustatifs provenant des fibres du glossopharyngé et vice-versa. La dysgueusie résulterait donc d'une absence d'inhibition des messages nerveux provenant des bourgeons du goût responsables de l'amertume, au niveau du

1/3 postérieur de la langue ; elle témoignerait donc d'une lésion des afférences de la corde du tympan.

D'autre part, la reconnaissance d'aliments en bouche fait intervenir le goût mais également d'autres propriétés sensorielles comme l'odorat ou le tact. Les yeux fermés et le nez bouché, il est très difficile de faire la différence entre du thé ou du café. La dysgueusie pourrait donc provenir de l'altération d'autres systèmes sensoriels. En 2011, Siviero a étudié le seuil olfactif dans un très faible échantillon de patients malades et contrôles (N=5) à l'aide de solutions aqueuses en isopropanol de plus en plus concentrées. La méthode consistait à présenter simultanément au patient deux bouteilles dont l'une était remplie de la solution et l'autre d'eau distillée. Le seuil olfactif correspondait à la concentration minimale à laquelle le patient choisissait la bouteille d'isopropanol trois fois d'affilée. Les seuils enregistrés par l'auteur étaient plus élevés chez les malades comparés aux contrôles. (voir schéma 25(44)) Selon ce dernier, la perturbation à la fois des sens olfactifs et gustatifs dans la stomatodynie primaire serait la preuve d'un mécanisme central altéré sous-jacent dont l'origine pourrait être une lésion de la voie thermoalgique.

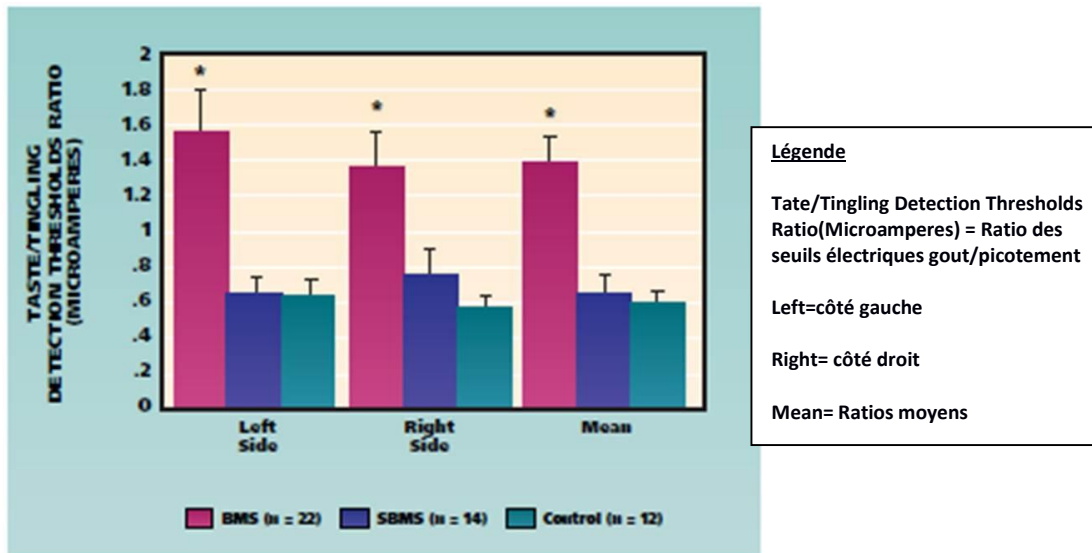


Les patients atteints de stomatodynie primaire (BMS) présentent des seuils olfactifs (en ordonnées) plus élevés que les contrôles (Controls) (N=5) (Siviero 2011) Schéma 25(44)

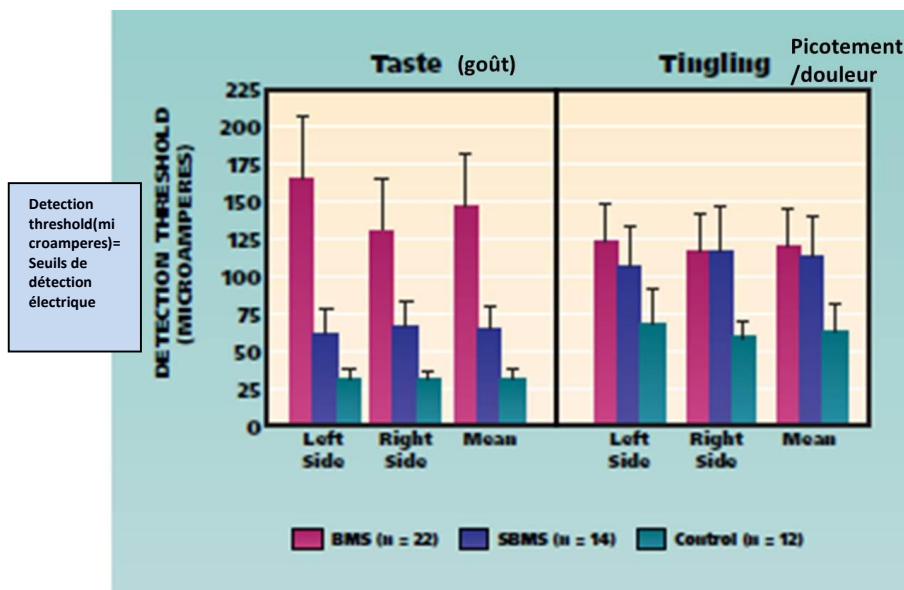
III.2.5.2.2 Gustation et modulation segmentaire de la douleur(11,43,45–47)

Actuellement, les scientifiques pensent qu'il existerait un système réciproque de modulation centrale de l'information sensorielle entre le système gustatif et le système nociceptif. Formaker et Franck ont ainsi trouvé que l'identification du goût salé et acide était rendue plus difficile pour des personnes souffrant d'une sensation de brûlure linguale chronique que pour des sujets en bonne santé. Ils en ont conclu que l'activation de la voie nociceptive aurait un impact sur la perception du goût. Réciproquement, la stimulation du goût pourrait également diminuer l'intensité de la douleur. En effet, l'expérience clinique nous rapporte que les personnes atteintes de glossodynie primaire mangent souvent un bonbon ou chewing-gum pour les aider à soulager leur sensation de brûlure au cours de la journée. D'autre part, Anseloni et al ont démontré en 2005 que l'administration orale de saccharose stimulait l'activité de neurones au sein de la substance grise péri-aqueducule et du noyau raphé magnus, deux régions cérébrales clés impliquées dans l'élaboration des voies descendantes inhibitrices de la douleur(45). En 2007 et 2011, Eliav et Nasri Heir ont repris la théorie de Bartoshuk (1996), selon laquelle, la douleur chronique dans la stomatodynie primaire serait liée à la perte du contrôle inhibiteur qu'exercent les fibres du goût sur le système somato-sensoriel trigéminal. Ils ont réalisé, pour cela, une électrogustométrie des deux tiers antérieurs de la langue : à l'aide d'un courant électrique appliquée sur la langue, le fonctionnement des fibres afférentes primaires des nerfs lingual et de la corde du tympan droit et gauche a été évalué parmi trois groupes de volontaires (à savoir 22 patients atteints de stomatodynie primaire, 14 patients atteints de stomatodynie secondaire, et 12 sujets sains) pour Eliav et deux groupes constitués de 25 patients atteints de stomatodynie primaire et 20 sujets contrôles pour Nasri Heir (2011). Les séries de stimulation électrique pour déterminer les seuils de reconnaissance de la sensation du goût acide/métallique par le nerf de la corde du tympan ont été réalisées en premier. Les valeurs moyennes des côtés droit et gauche des seuils électriques de détection de la douleur, ont ensuite été recueillies pour les nerfs sensitifs lingual, sous-orbitaire et mentonnier. Elles correspondaient à l'intensité du courant minimale à partir de laquelle le sujet percevait des sensations de démangeaison ou picotement. Pour pallier les limites de l'électrogustométrie, les auteurs ont préconisé le calcul des ratios moyen droit et gauche du seuil électrique de reconnaissance du goût acide/métallique sur le seuil électrique de douleur/picotement/démangeaison (ratio goût/ picotement). En effet, les seuils électriques du goût enregistrés dépendaient de plusieurs facteurs dont la sécrétion salivaire. La sensation gustative provoquée lors de la stimulation électrique était dépendante de la qualité et de la quantité de salive produite par l'individu : le courant électrique provoquait un relargage, au niveau de l'anode, d'ions hydrogènes dans le milieu salivaire ce qui entraînait une diminution du pH salivaire, permettant l'activation de canaux ioniques responsables de la sensation du goût acide. D'autre part, la taille de l'électrode, sa composition (matériau), et la distance appliquée entre anode et cathode pouvaient également influencer les seuils enregistrés. D'après Eliav et Nasri Heir (2011), les valeurs du ratio seraient fiables et reproductibles, contrairement à celles des seuils électriques, soumis à la variabilité

interindividuelle. Ces auteurs ont ainsi trouvé que la moyenne des ratios obtenus, pour les deux côtés, était significativement plus élevée chez les patients atteints de stomatodynie primaire comparés aux patients atteints de stomatodynie secondaire et contrôles. (voir schéma 26(43)) Ces résultats s'accompagnaient également de seuils électriques moyens du goût plus élevés dans la stomatodynie primaire, sans différences significatives constatées entre les groupes concernant les seuils électriques de détection de la sensation de picotement des nerfs sous-orbitaire et mentonnier droits et gauches. (voir schéma 27(43)) Ils en ont déduit que les valeurs élevées des ratios moyens étaient révélatrices d'un dysfonctionnement de la transmission du goût au niveau de la corde du tympan. (43,45) A Eliav d'ajouter qu'une altération unilatérale du nerf de la corde du tympan constatée chez 13 des 22 patients atteints de stomatodynie primaire (7 côté gauche et 6 côté droit) suffisait à provoquer une sensation de brûlure buccale bilatérale.

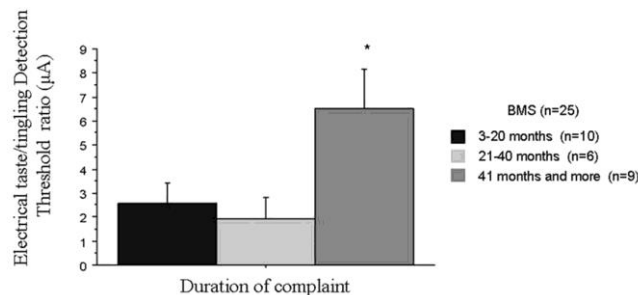


Ratio moyen des seuils électriques du goût /picotement significativement plus élevés chez les patients atteints de stomatodynie primaire (BMS) comparés aux autres groupes contrôles (Control) et atteints de stomatodynie secondaire (SBMS). Une altération du goût sur au moins un des côtés de la langue est trouvée chez 18(82%) des 22 patients atteints de stomatodynie primaire, 4 (29%) des 14 patients atteints de stomatodynie secondaire et un (8%) des 12 patients contrôles. Les astérisques marquent les différences significatives trouvées entre les patients atteints de stomatodynie secondaire et les sujets contrôles. (Eliav 2007) Schéma 26(43)



Stimulation électrique appliquée bilatéralement aux deux tiers antérieurs de la langue chez des patients atteints de stomatodynie primaires (BMS) et secondaires (SBMS), et des sujets contrôles (Control). Le seuil électrique moyen de reconnaissance du goût était plus élevé dans le groupe de stomatodynie primaire comparé à ceux des groupes de stomatodynie secondaire (P=0,036) et contrôle (P=0,007). Dans les groupes de stomatodynie secondaire et contrôle, le seuil électrique de reconnaissance du goût était significativement plus faible que le seuil électrique de détection de la démangeaison/douleur. (Eliav 2007) Schéma 27(43)

D'autre part, Nasri Heir (2011) a trouvé des ratios moyens goût/picotement significativement plus élevés dans le groupe de patients atteints de stomatodynie primaire depuis plus de 41 mois (9 patients) par rapport aux groupes exprimant des symptômes cliniques depuis moins longtemps (avant 41 mois). (45) (Schéma 28(45))



Patients atteints de stomatodynie primaire montrant des ratios électriques goût/picotement moyens de la langue (en ordonnées) significativement plus élevés dans le groupe présentant des symptômes depuis plus de 41 mois (9 patients) comparés aux groupes présentant des symptômes depuis 3-20 mois (10 patients) et 21-40 mois (6 patients) (Nasri Heir, 2011) Schéma 28(45)

Ces travaux sont également approuvés par Grémeau Richard (2010), qui a réalisé une électrogustométrie, selon une méthode par paliers, sur 20 femmes atteintes de stomatodynie primaire et 20 femmes contrôles ; les seuils électriques du goût acide enregistrés étaient plus élevés dans le groupe malade et 75% des valeurs obtenues étaient inférieures à 29.3 µA contre 10 µA dans le groupe sain. (11)

Il semblerait donc qu'un dysfonctionnement de la corde du tympan (unilatéral ou bilatéral) entraîne une hyperactivité compensatoire des fibres nociceptives du nerf lingual. On peut imaginer que ces deux systèmes sensoriels et gustatifs exercent, à l'équilibre, une action inhibitrice réciproque par l'intermédiaire d'un réseau d'interneurones au niveau du tronc cérébral. Une lésion du système gustatif s'accompagnerait d'une perte de cet équilibre avec pour conséquence un défaut d'inhibition du système nociceptif et apparition de symptômes d'hyperalgésie. Ce déséquilibre pathologique pourrait, en cas de chronicité, provoquer une réorganisation fonctionnelle de certains réseaux neuronaux conduisant à une sensibilisation centrale avec étendue de la douleur à d'autres régions initialement asymptomatiques. A ce titre, le système gustatif aurait donc un rôle étiologique dans l'apparition des stomatodynies primaires. D'après Woda (2009), une lésion du système gustatif apparaîtrait, à la ménopause, lors de la chute du taux d'oestrogènes, expliquant ainsi la prévalence élevée des femmes ménopausées dans la pathologie. (47) Ce facteur hormonal serait à l'origine de la dégénérescence des fibres intraépithéliales de la muqueuse linguale constatée par Lauria et al (2005). Le ratio goût/picotement de Eliav et Nasri Heir pourrait, dans ce cas, être proposé comme un outil diagnostique fiable des stomatodynies primaires.

Malgré tout, on ne peut pas écarter, à ce jour, la possibilité que l'altération du goût n'apparaisse que secondairement à la stomatodynie primaire. Une sensibilisation périphérique chronique du système nociceptif, associée ou non à des mécanismes adaptatifs centraux de neuroplasticité pourrait également conduire à une perturbation du fonctionnement gustatif. Enfin, les mécanismes étiopathogéniques de la pathologie peuvent varier d'un individu à l'autre, en témoignent les résultats surprenants de Just et al en 2011 qui, à l'inverse de ses contemporains, a trouvé des seuils gustatifs par électrogustométrie élevés pour des seuils de douleur induits à la capsaïcine également élevés chez ses patients atteints de stomatodynie primaire. (46)

III.3 Les preuves polyneuropathiques dans la stomatodynie primaire

A côté des preuves expérimentales de neuropathie périphérique focale et d'anomalies centrales, certains auteurs ont révélé des signes d'atteinte neurologique dans des territoires et systèmes éloignés de la cavité buccale, pouvant faire penser à l'existence d'une polyneuropathie. Cette affection bilatérale à prédominance distale peut concerner plusieurs types de fibres sensibles, motrices et /ou végétatives du système nerveux périphérique. La forme la plus répandue est la polyneuropathie diabétique : les personnes diabétiques sont cependant exclues des études sur la

stomatodynie primaire. L'origine de ces atteintes périphériques multiples pourrait donc être en lien avec le syndrome de brûlure buccal chronique.

III.3.1 La neuropathie végétative (6,8,48)

L'exploration du système nerveux autonome par Mendak-Ziolko et Koszewicz (2012), a révélé des anomalies. En temps normal, ce système est en charge de l'innervation des muscles lisses des viscères ainsi que de celle du myocarde. On distingue le système nerveux sympathique et le système nerveux parasympathique par leurs fonctions physiologiques antagonistes. L'activation du sympathique intervient dans des réactions d'urgences, d'adaptation au stress en provoquant une accélération cardiaque et une vasoconstriction vasculaire. Le parasympathique, à l'inverse, engendre un ralentissement du rythme cardiaque. A eux deux, le sympathique et le parasympathique assurent l'homéostasie (régulation du milieu intérieur) de l'organisme et ils participent à plusieurs comportements et réactions émotionnelles.(8). L'analyse du système nerveux autonome nécessite, au préalable, l'exclusion des patients prenant une médication capable d'interférer avec l'enregistrement des paramètres végétatifs.

III.3.1.1 Réponses cutanées sympathiques ou potentiels évoqués sympathiques(6,8,48)

Ce test analyse la résistance cutanée de l'organisme qui dépend de l'activité des glandes sudoripares : le fonctionnement de ces dernières est assuré par l'innervation des fibres amyéliniques de nerfs sympathiques efférents. La stimulation électrique de ces nerfs au niveau du nerf médian de l'avant-bras droit engendre une sécrétion de transpiration avec modification du pH cutané et apparition de potentiels électriques qui vont pouvoir être recueillis au niveau des membres supérieurs (paume de la main) et inférieurs (plante du pied) par l'intermédiaire d'une électrode active. Une électrode de terre est placée au poignet droit. Trois à cinq stimulations sont ainsi délivrées et on sélectionne parmi les séries de réponses celle qui présente la latence la plus courte. Sont considérés anormaux les enregistrements avec absence de réponses ou avec un allongement des latences au-delà de deux déviations standard par rapport aux valeurs calculées dans le groupe contrôle. Koszewicz a ainsi observé, des potentiels anormaux, avec des latences allongées, au niveau des pieds d'un groupe de 33 patients atteints de stomatodynie primaire par rapport aux valeurs de références calculées chez 30 sujets sains. L'auteur révélerait ainsi des troubles végétatifs témoignant d'un début de polyneuropathie axonale longueur dépendante : il s'agit d'une atteinte diffuse et symétrique intéressant les extrémités distales des fibres nerveuses en commençant par celles de plus grande longueurs. Cette polyneuropathie débute donc au pied, et atteint progressivement des fibres plus courtes comme celles des mains. Ces affirmations doivent cependant être considérées avec précaution car l'auteur s'est appuyé sur une étude non randomisée et son contemporain Mendak-Ziolko n'a pas trouvé d'anomalies lorsqu'il réalisait ce test dans sa population de malades.

III.3.1.2 Les tests cardiovasculaires : fréquence cardiaque au repos et test de ventilation profonde(6,48)

Le premier test évalue le rythme cardiaque au repos des individus en mesurant les intervalles R-R (intervalles entre deux complexes QRS de dépolarisation ventriculaire) d'un électrocardiogramme. L'activité des systèmes nerveux sympathiques et orthosympathiques du myocarde est étudiée à travers l'analyse spectrale des basses fréquences du signal (activité du sympathique) et hautes fréquences (activité du parasympathique). Le ratio basse fréquence / haute fréquence (BF/HF) évalue l'équilibre entre ces deux systèmes.

Le second test étudie l'arythmie sinusale qui est une variation physiologique de la fréquence cardiaque lors des mouvements de respiration. Un électrocardiogramme permet également de suivre l'évolution de RR au cours d'une succession d'inspiration (accélération du rythme cardiaque)- expiration (ralentissement du rythme cardiaque) de 5 secondes chacune. On calcule le ratio E/I qui correspond à la moyenne des espaces RR expiratoires enregistrés sur la moyenne des espaces RR inspiratoire= $\frac{1}{2}$.

Les résultats étaient similaires dans les deux études avec l'observation d'un ralentissement significatif du rythme cardiaque au repos ainsi que des ratios moyens E/I plus faibles dans le groupe malade par rapport aux contrôles. Ils révélaient ainsi un dysfonctionnement du système nerveux parasympathique dans la stomatodynie primaire. Les ratios BF/HF calculés par Koscewicz restaient, quant à eux, inchangés dans les deux groupes. Le fonctionnement anormal du parasympathique ne remettrait donc pas en cause l'équilibre fonctionnel établi entre sympathique et parasympathique au sein du myocarde.

III.3.1.3 Le questionnaire de dysautonomie (SCOPA-AUT)(6,48)

L'altération du système végétatif était également révélée par les réponses des patients malades au questionnaire de dysautonomie. Il s'agit d'un outil d'évaluation quantitatif de l'ensemble du système nerveux végétatif qui liste les symptômes objectifs et subjectifs révélateurs d'un dysfonctionnement de ce système. La sévérité de la dysautonomie évolue en fonction de la valeur du score total : on diagnostique une dysautonomie légère pour un score de 4 à 7, une dysautonomie modérée entre 8 et 11, et une dysautonomie sévère pour des valeurs au-delà de 12. Mendak-Ziolko et Koscewicz ont trouvé des valeurs plus élevées chez les patients atteints de stomatodynie primaire par rapport aux contrôles, avec des signes de dysautonomie légère dans l'étude de Mendak-Ziolko et modérée dans l'étude de Koscewicz. D'après ce dernier, le dysfonctionnement du système végétatif dans la stomatodynie primaire pourrait être lié à une altération du système nigrostrié ; cette supposition s'appuie sur la comparaison des résultats du groupe malade avec ceux obtenus chez 20 patients atteints de la maladie de Parkinson. Cette pathologie se caractérise par la perte progressive des neurones dopaminergiques situés dans le locus niger (substance noire) et s'accompagne de signes moteurs (tremblements, déséquilibre postural, bradykinésie) et autonomiques comme l'hypotension orthostatique. Les malades de Parkinson présentaient, d'après l'étude, des résultats similaires aux patients atteints de stomatodynie primaire avec des signes de dysautonomie modérée, une altération du parasympathique dans les tests cardiovasculaires, ainsi qu'un allongement des latences des potentiels évoqués sympathiques dans les membres inférieurs, d'où l'hypothèse d'un processus étiopathogénique commun entre la stomatodynie primaire et cette pathologie. Ce rapprochement effectué avec la maladie de Parkinson doit cependant être considéré avec précaution, et d'autres études à plus fort niveau de preuve sont également nécessaires pour attester d'un dysfonctionnement du système nerveux autonome dans la stomatodynie primaire.

III.3.2 Autres atteintes nerveuses périphériques

III.3.2.1 Altération des potentiels évoqués auditifs précoces(6,42)

Les potentiels auditifs précoces permettent l'exploration de la fonction sensorielle périphérique auditive et de la transmission bulbo-protubérantielle. Ils sont obtenus durant les dix premières millisecondes suivant la stimulation de la cochlée au niveau de l'oreille interne. L'enregistrement se fait à distance du site de sa genèse (mastoides ou lobule de l'oreille), à la surface du scalp (sommet du crâne) et correspond à une série de cinq ondes. La stimulation sonore va être transmise à l'oreille interne ou cochlée après traversée successive de la membrane tympanique et de la cavité de l'oreille moyenne où sont amplifiés les mouvements de la membrane par l'intermédiaire de trois osselets mobiles (marteau, enclume, étrier). La cochlée est logée dans l'os temporal et contient l'organe de Corti riche en cellules réceptrices, à l'origine de la transcription d'un message mécanique en message électrique sous forme de potentiels d'action le long des terminaisons afférentes du nerf cochléaire (nerf auditif VIII).

Les axones des nerfs cochléaire droit et gauche vont venir pénétrer le tronc cérébral ou ils vont converger et entrer en synapse avec des interneurons. Certaines fibres vont se diriger vers les noyaux cochléaires ventral et dorsal à la partie supérieure du bulbe rachidien et d'autres vont croiser la ligne médiane et former le corps trapézoïde avant d'atteindre le noyau olivaire supérieur controlatéral. Les fibres auditives quittent l'olive supérieure controlatérale et continuent dans leur trajet dans le lemnie latéral puis, soit se terminent dans le tronc cérébral, soit poursuivent leur chemin vers le cortex auditif dans la circonvolution temporale supérieure controlatérale. Le spectre des fréquences audibles chez un adulte jeune est entre 20 et 20000 Hz et diminue avec l'âge. L'intensité d'une stimulation est exprimée en db. Les ondes I à V permettent de suivre la progression de la mise en activité des voies et centres auditifs du tronc cérébral sans pour autant être capable d'identifier les

structures anatomiques qui les génèrent de façon précise. L'onde I représenterait l'activation du nerf auditif à proximité de la cochlée. L'origine des autres ondes est difficile à déterminer de par la proximité anatomique des structures mais on pense que l'onde II se réfère aux noyaux cochléaire et l'onde III au noyau olivaire supérieur. Les ondes IV et V font référence à des régions du thalamus controlatéral (corps genouillés médians) avant l'arrivée au cortex auditif.

Dans l'étude de Mendak-Ziolko(2012), le patient était couché dans une chambre insonorisée. Dans l'oreille test, était délivrée un stimulus auditif de 0,1ms à 20,3 Hz et d'intensité 65dB au-dessus du seuil auditif (intensité de stimulation minimale pour laquelle apparaît l'onde V) tandis qu'en simultanée était délivrée dans l'oreille opposée un stimulus d'intensité de 35db au-dessus du seuil. Pour chaque patient, 2000 réponses ont été enregistrées, amplifiées et moyennées. L'auteur a analysé dans les enregistrements droit et gauche les ondes I et V et les interlatences I-III, III-V et I-V. Il a considéré comme pathologique :

-Un allongement des interlatences I-III et /ou III-V si elles étaient accompagnées d'un allongement de l'interlatence I-V

-Un allongement de la latence I si elle était accompagnée par des changements de latence d'autres composants

Sur 33 patients atteints de stomatodynie primaire et 30 contrôles, d'âge moyen 60 ans, Mendak-Ziolko a trouvé dans la population malade une augmentation significative des latences absolues I, III, V et de l'interlatence I-V des deux côtés. Cet enregistrement traduirait ainsi une atteinte périphérique du nerf auditif avec perturbation de la transmission nerveuse bulbo-protubérantielle, en lien avec un processus neuropathique de démyélinisation ou une dégénérescence axonale. D'autre part, un modèle de régression linéaire a identifié un risque d'apparition de stomatodynie primaire 25 fois plus important, pour des latences V allongées au-delà de 5.96 ms du côté droit, ce qui montre l'importance de ce facteur dans la pathologie.

III.3.2.2 Conduction nerveuse sensitive et motrice des membres inférieurs et supérieurs(6,42)

La conduction nerveuse sensitive enregistre en un point d'un nerf sensitif (nerf ulnaire de la paume de la main) le potentiel provoqué par une stimulation en un autre point. On l'utilise pour explorer majoritairement les fibres à seuil électrique bas comme les fibres du tact. A partir du point de stimulation, le flux nerveux se propage dans les sens orthodromique et antidromique. On analyse la vitesse de conduction de l'influx nerveux le long de la fibre avec l'étude de la latence du potentiel. Un ralentissement de la vitesse de conduction lors d'allongement des latences, témoigne d'un processus de démyélinisation. L'amplitude du potentiel évoque l'état axonal de la fibre. Si l'amplitude diminue, on peut suspecter une dégénérescence axonale. Les résultats de Mendak-Ziolko, ont révélé, par l'intermédiaire d'une méthode de stimulation du nerf ulnaire antidromique, une latence allongée significative dans le groupe atteint par la stomatodynie primaire comparée au groupe témoin. Il a trouvé également un risque 242 fois plus important de développer une stomatodynie primaire en cas de latence de la réponse du nerf ulnaire sensitif supérieure à 2.35 ms. Ce paramètre serait, d'après l'étude, un facteur de risque plus important que les potentiels évoqués somesthésiques du trijumeau (risque x 53) ou encore les latences V des potentiels auditifs précoces (risque x25).(schéma 29(6))
La conduction nerveuse motrice distale du nerf fibulaire (stimulation du nerf dans sa partie distale au niveau du pied) a également montre une réponse d'amplitude plus réduite dans le groupe malade comparé aux contrôles ce qui traduirait une réduction du nombre de fibres motrices fonctionnelles dans la partie distale du pied et témoignerait d'un processus de dégénérescence nerveuse.

	(Amplitude du potentiel évoqué somesthésique P2 du trijumeau gauche)	(Latence de l'onde V des potentiels évoqués auditifs précoces droits)	(Latence de la réponse du nerf ulnaire sensitif)
	<i>Amplitude of P2-L in TSEP</i> >39 μ V – BMS \leq 39 μ V – without BMS	<i>Latency of V-R in BAEP</i> >5.96 ms – BMS \leq 5.96 ms – without BMS	<i>Latency of the ulnar nerve sensory response</i> >2.35 ms – BMS \leq 2.35 ms – without BMS
Estimators value	3.98	3.24	5.49
P	.0011	.0213	.0000
OR (odds ratio)	53.4	25.4	242.4
-95% CI	2.6		13.0
+95% CI	1098.0	362.6	4537.1

$\chi^2_3 = 65.5; P = .0000; n = 63$ (number of patients)

Paramètres significatifs selon le modèle de régression linéaire de Mendak-Ziolko(2012) par comparaison des données issues d'un groupe atteint de stomatodynie primaire(BMS) et un groupe contrôle(without BMS).Schéma 29(6)

En résumé, certains éléments nous montrent l'existence, dans la stomatodynie primaire, de phénomènes de dégénérescence axonale ou processus de démyélinisation touchant non seulement les extrémités distales de membres telle que les pieds (neuropathie végétative et conduction motrice distale), ou les mains (conduction sensitive ulnaire) mais également certains nerfs crâniens comme le nerf auditif(potentiels évoqués auditifs précoces). Ils sont, selon Mendaz-Ziolko, corrélés à la pathologie et seraient révélateurs d'un processus lésionnel d'origine central. La complexité de la stomatodynie primaire réside dans le fait que cette pathologie, malgré une sensation de brûlure chronique de la cavité buccale commune aux malades, peut revêtir des formes infracliniques diverses (Gremeau Richard distingue un groupe « périphérique » et un groupe « central») dont les facteurs étiologiques sont très variables d'un individu à l'autre. Les recherches ne font que débiter et les continuer reste indispensable pour pouvoir, un jour, être capable de proposer aux patients une thérapeutique efficace.

IV. Les facteurs de risques de la stomatodynie primaire

IV.1 Prédisposition génétique

IV.1.1 Polymorphismes du gène de l'interleukine IL-1 β (49)

Le polymorphisme renvoie à la notion d'une coexistence possible de plusieurs allèles pour un même gène. C'est cette caractéristique qui est responsable notamment de la diversité phénotypique d'une population. Ces variations sont en lien avec des mutations génétiques plus ou moins favorables à la survie de l'espèce humaine. Concernant le gène responsable de la cytokine pro inflammatoire interleukine-1 β , les versions exprimant les nucléotides C ou T au niveau du locus +3954 sont responsables d'une synthèse majorée de la cytokine dans l'organisme. Les individus homozygotes pour l'allèle T produisent notamment l'interleukine-1 β à des valeurs quatre fois supérieures à celles mesurées chez des individus homozygotes pour l'allèle C.

La PCR de cette séquence génomique (méthode de réplcation d'un fragment d'ADN spécifique) chez des individus atteints de

stomatodynie primaire et des sujets contrôles par Guimaraes en 2006 a permis d'isoler une fraction plus importante d'individus hétérozygotes aux allèles C et T du gène de l'interleukine-1 β que chez les contrôles.(voir schéma 30(49)) On pourrait ainsi penser que les individus exprimant un génotype C/T seraient plus enclins à développer une stomatodynie primaire en raison d'un potentiel de synthèse en IL-1 β majoré. Cette prédisposition génétique favoriserait le fonctionnement de deux mécanismes

Répartition des génotypes et allèles pour le gène de l'interleukine IL-1 β chez les patients atteints de stomatodynie primaire (BMS) et les sujets contrôles(Control) (Guimaraes,2006) Schéma 30(49)

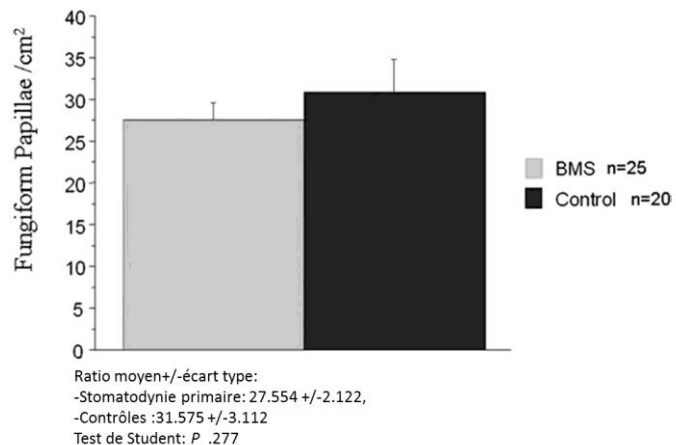
IL-1 β	BMS (n = 31)	CONTROL (n = 31)	P
Genotypes, n (%)			
TT	0 (0%)	0 (0%)	
CT	22 (71%)	10 (31.3%)	
CC	9 (29%)	21 (68.7%)	.005
Alleles			
T	35.5%	17.0%	
C	64.5%	83.0%	.0049

différents : une action de sensibilisation des nocicepteurs en périphérie et un rôle central dans l'émergence des troubles émotionnels anxio-dépressifs. Il est cependant, à l'heure actuelle, impossible de savoir lequel des deux processus est davantage impliqué dans la pathologie et on ne peut déterminer si la transcription augmentée du gène IL-1 β a un impact sur les mécanismes de modulation périphérique de la douleur ou alors sur ceux responsables des symptômes dépressifs.

IV.1.2 La théorie contestée des « super-goûteurs »(45)

Partant du constat d'un effet inhibiteur probable des fibres afférentes du système gustatif sur le système nociceptif, Bartoshuk et al(2000) va identifier un groupe d'individus particulièrement à risque dans la stomatodynie primaire : les « super-goûteurs ». Ces derniers seraient caractérisés par l'expression d'un nombre particulièrement important de papilles fungiformes au niveau de la langue (2/3 antérieurs). En découlerait une plus forte densité d'innervation et un risque accru de lésion des fibres afférentes du goût. Cette théorie reste cependant très contestée et n'est, tout du moins, pas vérifiée par les travaux de Nasri-Heir(2011). Ce dernier s'est aidé de la photographie numérique et d'une grille de comptage afin d'évaluer

Comparaison du nombre de papilles fungiformes/cm² chez les patients atteints de stomatodynie primaire(BMS) et :es contrôles(Control).Aucune différence significative trouvée. (Nasri Heir 2011) Schéma 31(45)



le nombre moyen de papilles fungiformes par cm² sur des langues de 25 patients atteints de stomatodynie primaire et de 20 contrôles. Les valeurs étaient considérées comme normales si elles étaient comprises dans un intervalle déterminé arbitrairement par l'auteur (par manque de données scientifiques) à +/- 2 la moyenne des valeurs obtenues dans le groupe contrôle. Aucune augmentation significative du nombre de papilles fungiformes par cm² n'a ainsi été constatée dans le groupe atteint de stomatodynie primaire par rapport aux contrôles(*voir schéma 31(45)*). Malgré tout, même si d'après l'étude, les populations malades ne présentent pas globalement un nombre plus élevé de papilles fungiformes par rapport à la population générale, ces résultats ne nous permettent pas de réfuter complètement l'hypothèse d'une possible prédisposition à la maladie des individus exprimant un nombre de papilles fungiformes anormalement élevé.

IV.1.3 Les désordres immunologiques (50,51)

L'hypothèse d'une participation de troubles immunitaires dans la stomatodynie primaire a été évoquée par Pekiner et al en 2008. L'auteur s'est intéressé en particulier aux mécanismes de la tolérance du soi régulés par l'activité des lymphocytes T reg naturels. Ces cellules se différencient dans le thymus à partir de sous populations lymphocytaires naïves T CD4+ exprimant le récepteur à l'interleukine 2 CD25 ainsi que le facteur de transcription Fox P3. Les lymphocytes Treg CD4+CD25+Fox P3+ jouent un rôle dans le contrôle de l'autoimmunité en inhibant les lymphocytes T effecteurs qui, eux, stimulent la réponse auto-immune. C'est l'équilibre entre ces deux sous-groupes qui permet une réponse immunitaire régulée. Leur activité dépend notamment de la reconnaissance de l'antigène du soi(ou complexe CMH) par le récepteur membranaire TCR. Cependant, la liaison CMH-TCR seule n'aboutit pas obligatoirement à une activation de la fonction suppressive des lymphocyte T reg naturel : elle nécessite également la présence d'autres agents d'activation comme les molécules de costimulation ainsi que certaines cytokines(IL-2). Les molécules de costimulation ont des effets variables en fonction du récepteur auquel elles se lient. Ainsi, la fixation des molécules CD80/C86 issues des cellules présentatrices d'antigènes(macrophages, cellules dendritiques, lymphocytes B), par le récepteur lymphocytaire CD28 stimule la synthèse, chez les lymphocytes Treg, de facteurs de croissance TNF- α ainsi que d'interleukine-2. Elle initie donc l'activation lymphocytaire. Au contraire, la reconnaissance de CD80 par le récepteur lymphocytaire CD152 a un effet inhibiteur : elle empêche la

prolifération lymphocytaire et freine la production d'IL-2. Cette cytokine est également essentielle au maintien de l'activité des lymphocytes T reg . Elle participe, d'autre part, à la réaction inflammatoire en stimulant la production locale d'autres cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-6, TNF- α . La fonction des lymphocytes Treg dépend donc de plusieurs mécanismes à la fois centraux(sélection thymique sous contrôle génétique) et périphérique(activation sous contrôle environnemental) dont l'altération peut aboutir à l'apparition d'une auto-immunité(réaction agressive que développe l'organisme vis-à-vis des constituants du soi) dont les conséquences neuropathiques périphériques sont connues(neuropathie diabétique). (51)

Pekiner a réalisé un marquage par fluorescence directe des cytokines intracellulaires IL-2, IL-6, IL-10, IL-4, TNF- α ainsi que des co-récepteurs membranaires de TCR telle que CD4, CD25 , CD28, CD152, CD184 et FoxP3 contenus dans les échantillons sériques de 30 patients atteints de stomatodynie primaire et 30 sujets sains(âge et sexe équivalent) Il a ainsi obtenu plusieurs groupes cellulaires marqués différemment qui ont ensuite été triés par cytométrie en flux(outil de tri des cellules vivantes). Il a également évalué en parallèle l'humeur des patients grâce à une échelle autoévaluative de dépression de Zung ainsi qu'un inventaire anxiété état-trait. Outre la présence de scores plus élevés pour l'anxiété trait ,les patients malades ont montré par rapport aux contrôles des taux sériques en IL-2 et TNF- α et cellules lymphocytaires CD28+ et CD4NegCD28+ significativement diminués. L'auteur en a déduit un fonctionnement altéré des lymphocytes Treg lié à un défaut de synthèse des corécepteurs de stimulation de l'activité lymphocytaire diminuant ainsi la production d'IL-2 et TNF- α par ces cellules. Un déficit acquis de synthèse en cytokine IL-2 pourrait cependant avoir les mêmes effets sur l'activation lymphocytaire. Quelle qu'en soit l'origine (génétique ou acquise), il en découlerait au final un déséquilibre entre les populations lymphocytaires effectrices et régulatrices, allant dans le sens d'une diminution des lymphocytes Trégulateurs. Ce désordre immunologique pourrait être à l'origine de réactions auto-immunes avec de possibles répercussions sur le système nerveux périphérique et/ou central. Pekiner reste, à l'heure actuelle, le seul à avoir exploré cette piste et bien d'autres études sont nécessaires pour pouvoir envisager un déficit immunitaire comme facteur responsable des stomatodynies primaires.

IV.2 Facteurs acquis

IV.2.1 La théorie des hormones.

IV.2.1.1 Chute des hormones stéroïdiennes gonadiques lors de la ménopause (47,52–56)

La ménopause se caractérise par la disparition des règles de la femme depuis au moins un an en lien avec un épuisement de son capital folliculaire ovarien. Elle s'accompagne d'une altération du cycle de reproduction féminin et de dérèglements hormonaux le long de l'axe hypothalamo-pituitaire-gonadique en charge de ces processus. Les conséquences majeures en sont une chute du taux d'hormones gonadiques circulants comme la progestérone et les œstrogènes.

Les œstrogènes sont des stéroïdes dérivés du cholestérol. La plus connue est le 17 β œstradiol dont la conversion par aromatisation s'obtient à partir de la testostérone, stéroïde androgène et autre dérivé du cholestérol. Les œstrogènes sont produites majoritairement par les ovaires (principalement lors de la phase folliculaire du cycle ovarien). Cette synthèse est sous contrôle des hormones hypothalamiques GnRH et hypophysaires FSH/LH. Des sources secondaires d'œstrogènes peuvent également provenir de la graisse, des muscles, des testicules ainsi que du cerveau. Ces hormones agissent via deux types de récepteurs nucléaires α et β , facteurs de transcription qui se fixent soit directement sur les séquences génomiques soit indirectement par interaction avec d'autres facteurs de transcription comme c-fos.

Les œstrogènes couvrent un large champ d'actions au sein de l'organisme. En plus de leurs effets sur la différenciation et le comportement sexuel, elles régulent le fonctionnement cardiovasculaire, la formation osseuse, l'homéostasie, l'équilibre hydrique et acido-basique de l'organisme.

Les recherches sur des modèles animaux des effets des œstrogènes sur le système nociceptif trigéminal, sont contradictoires. D'un côté, Cairn(2007) a montré sur des rats femelles, une sensibilité à la douleur orofaciale augmentée en fin de cycle ovarien, quand les taux en œstrogènes circulants étaient les plus faibles.(55) Boucher, en 2014, a analysé le comportement de fuite de rats femelles soumis à des doses croissantes de capsaïcine et a constaté que le groupe ayant subi une

ovariectomie montrait, sur 12 mois d'étude, une consommation en capsaïcine nettement diminuée par rapport au groupe non opéré. La révélation immunohistochimique des protéines c-fos, au niveau des neurones nociceptifs du complexe sensitif du trijumeau de ces mêmes rats, a également révélé une activité cellulaire plus importante des neurones nociceptifs du groupe opéré par rapport aux contrôles. (54) D'autres études ont trouvé une atténuation de la douleur suite à l'administration exogène d'œstradiol à des souris, soulignant ainsi l'effet anti nociceptif des œstrogènes. A l'opposé, on a constaté que des rats mâles traités par injection intradermique d'œstrogènes pouvaient ressentir une hyperalgésie de contact d'intensité dose-dépendante. L'effet anti ou pronociceptif des œstrogènes reste donc à éclaircir. (55)

Trois modalités d'action sont envisagées pour expliquer l'inhibition de la douleur par les œstrogènes. En régulant les gènes antiapoptiques des cellules nerveuses, les œstrogènes auraient un effet neuroprotecteur. D'après Woda et al (2009), les stéroïdes gonadiques pourraient protéger le tissu nerveux périphérique et/ou cérébral contre des processus lésionnels ou de dégénérescence nerveuse. Cette hypothèse s'appuie sur des expériences in vivo et in vitro sur des animaux qui ont montré que l'œstradiol ou d'autres stéroïdes gonadiques comme la progestérone et la testostérone favoriseraient la régénération nerveuse des fibres lésées et permettraient de lutter contre la dégénérescence nerveuse. (47)

Les œstrogènes auraient également la capacité de réguler l'activité d'interneurones enképhalinergiques issues du système opioïde endogène central. Ces derniers sont présents au niveau du premier relai nociceptif (couche lamina II du tronc cérébral) ainsi que dans les structures supra-segmentaires (structures cérébrales corticales et sous-corticales). Par l'intermédiaire d'une libération de met-enképhaline au niveau de récepteurs pré et/ou post-synaptiques (μ, δ, K), ils inhibent la transmission de la douleur.

Enfin, l'œstradiol inhiberait l'expression de P2X3, nocicepteurs périphériques, au sein des fibres nerveuses de petits diamètres du trijumeau, augmentant, ainsi, la tolérance à la douleur. (55)

Une défaillance en œstrogènes comme c'est le cas lors de la ménopause pourrait donc aboutir à l'apparition d'une douleur chronique ; cette théorie serait confirmée par la prévalence élevée de femmes ménopausées retrouvée dans les stomatodynies primaires. Selon Lamey et Scala (2005 et 2003), 70 à 90 % de femmes malades sont ainsi ménopausées et 70% ont subi une hystérectomie. La population féminine est également plus souvent touchée que la population masculine avec un ratio d'un homme pour 10 femmes. (56)

Les preuves chez l'humain, d'une implication d'un dérèglement hormonal dans l'apparition de douleur chronique sont cependant quasi inexistantes. Seul Houghton a fait un lien entre le cycle menstruel de la femme et la variation de l'intensité des douleurs ressenties au cours de pathologies chroniques comme la fibromyalgie ou encore le syndrome de l'intestin irritable. Les dosages sérique et salivaire de l'œstradiol dans des cas de stomatodynies primaires restent, quant à eux, peu concluants : Gao en 2009 a trouvé, dans des prélèvements sanguins de patientes atteintes de stomatodynie primaire, des taux d'hormones FSH plus élevés et des taux d'œstradiol plus faibles que dans le groupe contrôle. (52) Mais son étude présentait un biais de sélection car il incluait des patients atteints de stomatodynie secondaire. A l'inverse, les échantillons de salive stimulée de Kim (2012) ont montré une augmentation de 17β œstradiol chez les malades par rapport aux contrôles. (53)

En conclusion, la perte des stéroïdes sexuels gonadiques contribuerait à l'apparition des douleurs chroniques des stomatodynies primaires. Elle ne serait cependant pas suffisante pour expliquer l'ensemble des mécanismes étiologiques de la maladie, en témoigne l'efficacité inconstante des thérapies hormonales de remplacement sur le traitement des dysesthésies orales.

IV.2.1.2 Perturbations du contrôle des glucocorticoïdes dans un contexte anxio-dépressif et de stress chronique

L'humeur se définit comme « l'ensemble des contenus affectifs d'un individu à un moment donné ». Elle s'adapte normalement à son environnement. Elle devient pathologique quand ces mécanismes d'adaptation disparaissent. Les troubles de l'humeur comme la dépression, l'anxiété sont fréquemment rencontrés dans la stomatodynie primaire et pendant très longtemps, la théorie purement psychogénique était la plus couramment évoquée pour expliquer l'étiologie de la pathologie. Actuellement, malgré l'avancée dans la compréhension des mécanismes étiopathogéniques et l'accumulation des preuves neuropathiques, les auteurs ne connaissent toujours pas la place que prennent les manifestations psychologiques dans le déroulement de la maladie. (9)

IV.2.1.2.1 Rôle des troubles de l'anxiété chronique et de la dépression dans la stomatodynie primaire.(11,20,33,34,57)

L'évaluation psychologique des patients atteints de stomatodynie primaire a révélé que ces personnes manifestaient plus de troubles psychosomatiques que les individus en bonne santé. Plusieurs questionnaires d'autoévaluation de l'état psychologique du sujet ont permis d'établir ce constat:

-l'échelle HAD (Gremeau-Richard,2010)(annexe 1)

-l'inventaire anxiété état –trait de Spielberger(Khan 2014, Amenabar 2008, Albuquerque 2006,Pekiner 2008) : il permet d'évaluer deux aspects de l'anxiété chronique :d'une part, celle en rapport avec le trait de personnalité de l'individu ou la tendance habituelle du sujet à être anxieux(anxiété trait) , et d'autre part celle en tant qu'état émotionnel exprimé face à une situation particulière ou anxiété du moment.(anxiété état). Chaque aspect regroupe 20 items noté chacun de 1 pour un degré d'anxiété faible (score de 1) à 4 pour un degré d'anxiété élevé. La somme de tous les items permet d'obtenir un score total allant de 20 à 80 maximum.

-l'inventaire de la dépression de Beck (Khan 2014,Albuquerque 2006) ;il mesure la sévérité de la dépression clinique d'un sujet en 21 questions.

-échelle de la dépression de Zung (Pekiner 2008) (20): 20 items notés chacun de 1 à 4 . Présence d'une dépression légère pour un score total supérieur à 50(légère de 50 à 59, modérée de 60 à 69, sévère au-delà de 70)

-le SCL-90-R ;il permet, à l'aide de 90 items, d'explorer 9 échelles symptomatiques dont l'anxiété, la dépression, les troubles obsessionnels -compulsifs, la somatisation. Ce questionnaire permet d'établir rapidement un véritable profil psychopathologique du patient.

D'après ces échelles, les patients malades avaient plus souvent tendance à souffrir d'anxiété chronique que les sujets sains. Ainsi, Gremeau-Richard (2010) a trouvé 8/20 patientes qui manifestaient des signes d'anxiété contre 2 /20 dans le groupe contrôle d'après l'échelle HAD. Les scores de dépression n'ont révélé, quant à eux, que 2 patientes dépressives sur 20 malades et aucune dans le groupe contrôle. Les symptômes de dépression seraient donc moins fréquents que l'anxiété dans la population malade(11). Des résultats similaires à Grémeau Richard ont été trouvés par Amenabar concernant les scores d'anxiété de l'inventaire anxiété état –trait :il a ainsi constaté 30 % de patients malades manifestant une anxiété sévère contre 0% dans le groupe contrôle. (57) D'après certains auteurs, ces manifestations anxieuses et dépressives seraient associées à l'altération des propriétés de plasticité neuronale des régions cérébrales de la voie cortico- limbique. Shariq A. Khan a ainsi trouvé des connectivités fonctionnelles augmentées chez 9 patientes atteintes de stomatodynie primaire par rapport au groupe contrôle, entre le cortex préfrontal médian gauche et la région limbique hippocampe /amygdale droit. Cette anomalie fonctionnelle serait corrélée aux scores de dépression également plus élevés dans la population malade. D'autre part, le cortex préfrontal médian gauche présentait un volume de matière grise diminuée chez les patientes malades, anomalie caractéristique des troubles d'anxiété. (34) En 2006, Albuquerque a mis en évidence une corrélation négative entre l'activation des thalamus et les niveaux d'anxiété de l'échelle SCL-90R. D'après lui, les troubles psychologiques ne seraient pas uniquement de simples effets secondaires à l'apparition de la pathologie chronique. Ils pourraient participer à l'aggravation des symptômes en favorisant le dysfonctionnement d'une région thalamique, point de départ d'une voie descendante du contrôle inhibiteur de la douleur. L'anxiété serait donc un facteur aggravant dans la pathologie. (33)Actuellement, les études n'ont pas permis de définir précisément le rôle des symptômes d'anxiété /dépression dans la stomatodynie primaire et il reste difficile de les considérer comme des véritables facteurs de risque. Ces maladies co-morbides pourraient apparaître de façon aspécifique en lien avec un processus chronique. Leur présence serait, tout du moins, un facteur d'aggravation des symptômes de la stomatodynie primaire. Ces maladies seraient, d'autre part, à l'origine d'autres phénomènes psychosomatiques rencontrés dans le syndrome de brûlure buccale, tels que la somatisation, les troubles du sommeil, les troubles digestifs...

IV.2.1.2.2 Impact du stress chronique sur le système hormonal surrénalien(47,56–59)

Autre facteur de risque des stomatodynies primaires évoqué dans la littérature scientifique, le stress chronique est une réponse pathologique que développe l'organisme lors d'une exposition prolongée ou répétée à un évènement perçu comme menaçant. Elle s'accompagne, sur le plan biologique, d'un dérèglement du système neuro-endocrinien hypothalamo-pituitaire-surrénalien. Dans la situation d'un stress aigu physiologique, cet axe participe à rétablir l'homéostasie du milieu intérieur grâce la

sécrétion, par les corticosurrénales, de glucocorticoïdes ou cortisol. Sa production est stimulée par les hormones hypophysaires ACTH et hypothalamique CRH. Un système de rétrocontrôle négatif du cortisol sur le système hypothalamo-hypophysaire permet de rétablir les niveaux de cortisol initiaux après une augmentation transitoire pendant la période de stress. Cependant, lors d'un stress chronique, il y a une perte de ce rétrocontrôle négatif avec une diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes et une sécrétion prolongée d'ACTH. Les taux de cortisol circulant s'en retrouvent augmentés. L'interrogatoire des patients atteints de stomatodynie primaire a révélé que certains d'entre eux subissaient des périodes de stress prolongées avant la survenue des symptômes. L'inégalité des individus face à la perception du stress, à sa capacité à y faire face ou encore à ses conséquences sur l'organisme est liée à des facteurs de vulnérabilité génétiques et/ou environnementaux. Les individus exprimant ces facteurs seraient plus fragiles face au stress et auraient tendance à développer des troubles psychosomatiques. Ce serait le cas des patients souffrant de stomatodynie primaire(59). L'analyse comparative de Lamey (2005) sur les événements de vie anciens et récents (facteurs de vulnérabilité environnementaux) de patients touchés par le syndrome de brûlure buccale (N=84) et de sujets contrôles (N=73) a révélé ainsi qu'il existait, dans le groupe malade par rapport au groupe contrôle, une plus grande proportion de personnes qui avaient vécu une grossesse et /ou un accouchement difficile, ou bien subi récemment le deuil d'un proche, ou bien encore qui avaient eu une mère dépressive. (voir schéma 32(56)) Les patients malades avec des troubles digestifs récurrents associés, avaient également 2.4 fois plus de chances d'avoir vécu avec une mère dépressive pendant leur enfance et 2.2 fois plus de chances d'avoir souffert d'un deuil récemment.

Comparaison des événements de vie entre les patients atteints de stomatodynie primaire(BMS) et les sujets contrôles (Control subjects) Lamey (2005) Schéma 32(56)

Life event	BMS	Control	χ^2	df	P
	(n = 84) n (%)	(n = 73) n (%)			
Mort de la mère	59 (55)	48 (45)	1.21	2	.54
Mère malade pendant l'enfance	42 (56)	31 (42)	1.44	2	.49
Mère déprimée pendant l'enfance	23 (70)	10 (30)	4.09	2	.04
Mère ayant eu une stomatodynie primaire	2 (33)	4 (66)	3.47	2	.18
Mort du père	38 (57)	29 (49)	.47	2	.49
Père malade pendant l'enfance	22 (55)	18 (45)	.12	2	.94
Père déprimé pendant l'enfance	13 (65)	7 (35)	1.92	2	.17
Sujet séparé des parents pendant l'enfance	21 (52)	20 (49)	.83	2	.65
Séparation source d'anxiété	10 (44)	13 (57)	1.10	2	.58
Deuil récent	73 (58)	52 (42)	6.12	1	.04

Ces éléments de vie ancien pourraient ainsi entraîner ultérieurement une mauvaise adaptation face au stress occasionné par les difficultés quotidiennes et favoriser l'émergence d'un stress chronique à l'origine d'une dérégulation de l'axe cortico-surrénalien.(56)

Ce dérèglement hormonal a été constaté dans la stomatodynie primaire par Amenabar (2008); il a mesuré le taux de cortisol de trois prélèvements salivaires réalisés chez 30 patients atteints de stomatodynie primaire et 30 sujets contrôles à différents moments de la journée (matin, midi et soir). Il a constaté des valeurs moyennes augmentées dans le groupe malade par rapport aux contrôles, quelque-soit l'heure de la journée, avec un coefficient multiplicateur de 1.4. Cette augmentation de cortisol s'observait, dans le groupe malade, sans modification des débits salivaires par rapport aux contrôles, même si 60% des malades se plaignaient de symptômes subjectifs de sécheresse buccale. Le rythme circadien de production du cortisol n'était pas altéré(57).

Les effets à long terme sur l'organisme d'un taux de cortisol élevé seraient multiples : dans la région de l'hippocampe, région cérébrale clef dans la régulation des processus mnésiques et des états d'anxiété et de peur, il serait à l'origine d'une altération de la plasticité synaptique(efficacité de la transmission synaptique)et entraînerait progressivement une atteinte de l'architecture neuronale (altération de la taille et/ou du nombre des épines dendritiques) plus ou moins associée à des phénomènes de dégénérescence nerveuse. Dans la stomatodynie primaire, la neuroimagerie a révélé une augmentation du volume de matière grise au niveau de l'hippocampe postérieur(Shariq A. Khan)(34). Ces changements structuraux favoriseraient au final l'émergence de troubles anxieux et dépressifs et pourraient, de même, concerner l'amygdale et le cortex préfrontal.(Woda 2009)(47). Comme autre mode d'action connu, le cortisol stimulerait également la production de cytokines pro-inflammatoires type IL-1, IL-6 au niveau du système nerveux central ; ces dernières agiraient sur les systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques en diminuant leur biodisponibilité cérébrale ce qui

conduirait à un ralentissement psychomoteur et une fatigue, symptômes caractéristiques de la dépression. D'après Amenabar, la concentration salivaire en cortisol serait donc un bon indicateur représentatif de l'état émotionnel du patient mais aucune corrélation n'a encore été actuellement établie entre les valeurs du test salivaire et les niveaux d'anxiété. Par ailleurs, cette hypothèse serait contredite par l'étude de Lopez-Jornet en 2009, qui n'a pas trouvé de variation significative du taux de cortisol salivaire entre les patients atteints de stomatodynie primaire et le groupe contrôle. Il n'a également pas établi de lien entre les manifestations psychiques du stress chronique (anxiété et dépression) et les valeurs des seuils salivaires de cortisol mesurés.(57)

IV.2.1.2.3 Autres manifestations psychophysiques associées au stress.(9,56,60,61)

Parallèlement aux symptômes d'anxiété et de dépression, les patients atteints de stomatodynie primaire peuvent également exprimer des troubles somatoformes interdépendants telles que des troubles du sommeil, troubles fonctionnels digestifs, troubles musculo-squelettiques (douleurs thoraco-lombaire), nausée, étourdissement, vertige. Le modèle de régression linéaire multiple de Lamey(2005) a indiqué que les patients atteints de stomatodynie primaire étaient 2.9 fois plus susceptibles d'être cancérophobe, 2.7 fois plus de chances d'être atteint d'un syndrome de fatigue chronique et 3.2 fois plus de risques d'avoir des troubles récurrents du tractus gastro-intestinal. Ces manifestations seraient en lien avec la présence d'un stress chronique sous-jacent et d'un dérèglement de l'axe corticotrope. Le vécu d'évènements de vie stressant comme la dépression maternelle et un deuil récent augmenteraient notamment la probabilité d'apparition des troubles digestifs. (56)

Le rôle que jouent les manifestations psycho-physiques dans la stomatodynie primaire n'est pas encore bien compris. Concernant les troubles du sommeil, des études expérimentales sur l'Homme ont montré des seuils de douleurs au chaud diminués en cas d'insomnie chez des patients atteints de douleurs chroniques (Lautenbacher,2006). Ils seraient donc des facteurs d'aggravation de la douleur mais pas uniquement. En 2014, l'étude rétrospective de Chun Feng Lee a recherché, sur une base de données de 1 millions de personnes diagnostiquées pour une stomatodynie primaire entre 1996 et les années 2000, les sujets atteints de troubles du sommeil en présence ou non d'une apnée du sommeil (groupe 1= 39 349 sujets) parmi ceux ne présentant pas ces troubles (groupe 2= 86 299 sujets). Il excluait de l'étude les patients qui consultaient pour des troubles du sommeil après avoir été diagnostiqué pour une stomatodynie primaire. D'autres comorbidités ont été répertoriées comme l'anxiété, la dépression, l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, les dysfonctions des ATM... En éliminant le facteur « comorbidités » de l'analyse, l'auteur a trouvé un risque augmenté d'apparition des stomatodynies primaires chez les patients manifestant les troubles du sommeil par rapport aux contrôles. Les patients présentant des troubles du sommeil sans apnée associés à des symptômes d'anxiété/dépression étaient également plus susceptibles de développer une stomatodynie primaire, après réalisation préalable d'un ajustement des variables sur l'âge, le sexe et les autres comorbidités. Une relation pourrait d'ailleurs être faite entre ces deux paramètres car, d'après l'auteur, les troubles du sommeil sans apnée stimuleraient la synthèse de cytokines pro-inflammatoires capables, à plus ou moins long terme, d'entraîner un ralentissement cérébral psychomoteur à l'origine de la dépression et de l'anxiété. Les troubles du sommeil seraient donc des facteurs de risque de la pathologie et une possible cible thérapeutique dans la prise en charge des malades. Le niveau de preuve de cette étude reste cependant faible et l'auteur n'a pas exclu l'existence de biais de confusion liée à d'autres comorbidités non prise en compte dans l'étude et dont la présence aurait pu influencer les résultats obtenus.(61) Malgré tout, ces conclusions seraient en accord avec celles de l'étude de Chainani-Wu (2011) à plus fort niveau de preuve. Ce dernier a réalisé une enquête longitudinale chez 28 patients atteints de stomatodynie primaire et 27 contrôles. Les patients malades étaient contactés par téléphone une fois par mois pendant 6 mois. Au cours de l'interview, plusieurs questionnaires étaient remplis évaluant l'intensité de la douleur(échelle numérique), la qualité et la quantité de sommeil(questionnaire de MOS sleep ou Medical Outcome Study, questionnaire sur la durée totale du sommeil au cours des deux nuits précédant l'appel téléphonique). Le questionnaire MOS sleep comprenait plusieurs items explorant les troubles du sommeil : difficulté d'endormissement(SLPD4), manque de sommeil(ou adéquation du sommeil, SLPA2), réveils nocturnes(SLPOB1), somnolence diurne(SLPS3), etc. Les index 1 et 2 du sommeil reprenaient l'ensemble des thèmes évoqués dans les items précédents. Les scores variaient de 0 à 100 et leur augmentation signalait une dégradation du domaine exploré à l'exception du score d'adéquation du sommeil dont l'augmentation traduisait au contraire une amélioration. La comparaison des valeurs dans les deux groupes a montré ainsi une détérioration significative de l'endormissement, de l'adéquation du sommeil avec une augmentation des réveils nocturne et des scores des index 1 et 2(détérioration globale du sommeil) chez les patients malades par rapport aux

contrôles. Le risque d'apparition des stomatodynies primaires augmentait également proportionnellement avec les scores d'endormissement et des index 1 et 2. (voir schéma 33(60))

Valeurs des odds ratio obtenus par régression logistique et calculés pour chaque domaine du sommeil dans le groupe atteint de stomatodynie primaire (scores catégorisés en quartiles pour chaque domaine) (Chainani Wu, 2011) Schéma 33(60)

Variable	Quartile	Value	No. cases/No. subgroup (% cases)	Unadjusted				Adjusted				χ^2	P trend	P value	
				Unadjusted Odds ratio	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P value	Adjusted odds ratio*	Lower 95% CI	Upper 95% CI	P value				
SLPD4	1	0-16.25	3/16 (18.8%)	1				1							
SLPD4	2	20-30	9/14 (64.3%)	7.8	1.48	41	.016	8.1	1.42	46	.019				
SLPD4	3	33-43	7/12 (58.3%)	6.1	1.11	33	.038	7.5	1.25	45	.027				
SLPD4	4	46-100	9/13 (69.2%)	9.7	1.74	55	.0095	12.1	1.66	88	.014	6.56	0.011		
SLPSNR1	1	0-0	8/16 (50.0%)	1				1							
SLPSNR1	2	20-20	9/14 (64.3%)	1.8	0.41	7.8	.43	1.98	0.43	9	.38				
SLPSNR1	3	40-60	6/14 (42.9%)	0.75	0.18	3.2	.7	0.68	0.15	3.2	.62				
SLPSNR1	4	80-100	5/11 (45.5%)	0.83	0.18	3.9	.82	0.68	0.13	3.6	.65	0.29	0.593		
SLPSOB1	1-2	0-0	17/40 (42.5%)	1				1							
SLPSOB1	3	20-20	6/8 (75.0%)	4.1	0.73	23	.11	3.3	0.56	20	.19				
SLPSOB1	4	40-80	5/7 (71.4%)	3.4	0.58	19.6	.17	3.9	0.59	26	.16	3.80	0.051		
SLPA2	1	0-20	11/17 (64.7%)	1				1							
SLPA2	2	30-50	7/13 (53.8%)	0.64	0.15	2.8	.55	0.62	0.13	2.9	.54				
SLPA2	3	60-70	5/12 (41.7%)	0.39	0.09	1.78	.22	0.4	0.08	2.1	.29				
SLPA2	4	80-90	5/13 (38.5%)	0.34	0.08	1.52	.16	0.34	0.07	1.73	.19	2.45	0.117		
SLPS3	1	0-6.7	8/15 (53.3%)	1				1							
SLPS3	2	13.3-20	6/15 (40.0%)	0.58	0.14	2.5	.47	0.36	0.06	2	.24				
SLPS3	3	26.7-33.3	7/13 (53.8%)	1.02	0.23	4.5	.98	0.82	0.17	3.9	.8				
SLPS3	4	40-93.3	7/12 (58.3%)	1.22	0.26	5.7	.8	1.09	0.2	5.9	.92	0.19	0.661		
SLP6	1	3.3-20	6/16 (37.5%)	1				1							
SLP6	2	23.3-36.7	6/17 (35.3%)	0.91	0.22	3.8	.9	0.93	0.2	4.2	.92				
SLP6	3	40-46.7	7/11 (63.6%)	2.9	0.59	14.3	.19	4.1	0.71	23	.11				
SLP6	4	50-83.3	9/11 (81.8%)	7.5	1.2	47	.032	9.4	1.29	68	.027	6.51	0.011		
SLP9	1	4.4-18.3	4/15 (26.7%)	1				1							
SLP9	2	22.2-31.7	7/14 (50.0%)	2.7	0.58	13	.2	3.2	0.64	16.4	.16				
SLP9	3	32.2-45	7/15 (46.7%)	2.4	0.52	11.1	.26	3	0.55	16.1	.2				
SLP9	4	45.6-88.89	10/11 (90.9%)	27	2.6	289	.0058	43	3.1	610	.0052	8.55	0.004		
SLPQRAW	1	0-6	14/24 (58.3%)	1				1							
SLPQRAW	2	7	5/10 (50.0%)	0.71	0.16	3.1	.66	0.67	0.13	3.4	.63				
SLPQRAW	3	8	8/19 (42.1%)	0.52	0.15	1.76	.29	0.69	0.18	2.6	.58				
SLPQRAW	4	9	1/2 (50.0%)	0.71	0.04	12.8	.82	0.34	0.01	10.8	.54	0.96	0.328		
SLPOP1 [†]	NA	No	13/24 (54.2%)	1				1							
SLPOP1	NA	Yes	13/29 (44.8%)	0.69	0.23	2	.5	0.86	0.25	2.9	.8				

Légende

- SLPD4: items de l'endormissement
 - SLPSNR1 ronflement
 - SLPSOB1 Réveil nocturne
 - SLPA2 adéquation du sommeil
 - SLPS3 somnolence
 - SLP3 index1
 - SLP9 index 2
 - SLPQRAW quantité de sommeil réparateur
 - SLPOP1 dichotomie du sommeil
- Adjusted: ajustement des variables sur l'âge et le nombre de sédatifs consommés.

L'auteur a réalisé, de plus, dans le groupe malade, une analyse de régression linéaire multivariée après ajustement de la variable sur le nombre de sédatifs consommés; le calcul des coefficients de corrélation entre les scores moyens de douleur et chaque score moyen du questionnaire MOS, a révélé une corrélation positive entre la sévérité de la douleur et la fréquence des réveils nocturnes. Cette même analyse, réalisée à partir des données longitudinales, a confirmé le maintien dans le temps de cette corrélation.

L'auteur confirmait ainsi les travaux de Lautenbacher et Chen Feng Lee : il prouverait que les troubles du sommeil sont à la fois des facteurs de risque et d'aggravation de la stomatodynie primaire. Cependant, ces résultats doivent être interprétés avec précaution et selon Chainani-Wu, l'étude n'a pas permis de savoir si c'étaient les troubles du sommeil qui favorisaient l'apparition des stomatodynies primaires ou l'inverse.(60)

IV.2.1.3 Déplétion des stéroïdes neuroactifs trophiques et protecteurs du système nerveux(47,53,62,63)

Face à une localisation restreinte des symptômes au niveau de la cavité buccale, les hormones stéroïdes présentes dans la circulation sanguine ne peuvent pas être les seules à être impliquées dans l'apparition des stomatodynies primaires. Une action complémentaire des neurostéroïdes est donc envisagée. Contrairement aux autres stéroïdes, les neurostéroïdes sont produites localement par le système nerveux périphérique et /ou central au niveau des neurones, des cellules de Schwann et/ou des cellules gliales. Il ne s'agit pas d'une classe chimique particulière de stéroïdes : ce sont des dérivés du cholestérol. Cependant leur mode d'action est différent des hormones circulantes : alors que les stéroïdes produits par les glandes endocrines sont dilués dans la circulation générale et atteignent le cerveau ou les nerfs à des concentrations relativement faibles (mode d'action endocrine), les neurostéroïdes agissent localement (mode auto/paracrine) à des concentrations supposées plus importantes. Leur déficit présumé dans la stomatodynie primaire est analysé par l'intermédiaire de la déhydroépiandrostérone(DHEA). Sa forme sulfatée est neuroactive ; elle inhibe l'activité du récepteur GABA A bloquant ainsi l'effet inhibiteur du neurotransmetteur GABA. D'après Kibaly (2008), elle faciliterait de cette façon la transmission de la douleur notamment au niveau du premier relai nociceptif. Paradoxalement, on attribue également un effet neuroprotecteur à DHEA au niveau du système nerveux central. Dans des cultures primaires de neurones de cortex d'embryons de souris, DHEA et DHEAS ont favorisé la croissance des neurites(Baulieu 2001). Les scientifiques pensent qu'une diminution des taux en DHEA lors du vieillissement chez l'homme pourrait augmenter la vulnérabilité des cellules nerveuses et faciliter l'extension des processus neurodégénératifs(maladie

d'Alzheimer). D'autre part, ce rôle neuroprotecteur pourrait s'opposer aux effets anxiogènes délétères des glucocorticoïdes sur le système nerveux central. Ces hormones stimuleraient également la synthèse de sérotonine au niveau de l'hypothalamus : ces phénomènes combinés pourraient ainsi expliquer les effets anxiolytiques et antidépresseurs de ces métabolites sur des patients atteints de dépression majeure. (Wolkowitz, 1995).

En 2009, Dias Fernandes a comparé les concentrations salivaires en DHEA de patientes atteintes de stomatodynie primaire (N=30) et de contrôles (N=30) de même sexe et de même âge (60 ans environ). Ont été exclues de l'étude les femmes sous antidépresseurs, anxiolytiques, stéroïdes anabolisants, corticothérapie. Les débits salivaires des patientes stimulés et non stimulés ont été mesurés. Le dosage radio-immunologique de DHEA s'effectuait à partir de deux prélèvements salivaires non stimulés réalisés à deux moments différents de la journée (un le matin, et un l'après-midi). Un questionnaire de Beck évaluant l'état de dépression et de désespoir des participants était également rempli. L'auteur a constaté que les débits salivaires étaient plus faibles dans le groupe malade par rapport au groupe contrôle. Les taux salivaires en DHEA, non corrélés aux débits salivaires, diminuaient dans les deux groupes entre le matin et l'après-midi. Cependant, les taux enregistrés le matin étaient significativement plus faibles dans le groupe malade comparé au groupe contrôle. Par ailleurs, les taux salivaires en DHEA ne montraient pas de corrélation avec les scores de dépression et de désespoir qui ne différaient pas significativement entre les groupes. En considérant les deux effets antagonistes du DHEA sur le système nerveux, l'interprétation du rôle de la baisse en DHEA dans les stomatodynies primaires reste difficile. Pour Kibaly (2008) et Ueda (2001) elle représenterait un mécanisme d'adaptation à la douleur chronique mis en place pour inhiber la transmission de la douleur en stimulant l'activité des récepteurs GABA. Pour d'autres, elle serait un facteur d'aggravation de la douleur car elle favoriserait une diminution de l'activité cérébrale ainsi que la déficience des contrôles descendant inhibiteurs de la douleur. Ainsi, rien n'est moins sûr quant à l'effet réel de DHEA dans la pathologie, dont le rôle est d'ailleurs très contesté. En effet, l'étude de Dias Fernandes présentait un biais d'échantillonnage car son groupe de malades comprenait des patients atteints de stomatodynie secondaire en rapport avec une hyposialie objective d'origine médicamenteuse. (62) En outre, aucune autre étude ne corroborait les résultats de l'auteur comme en témoigne l'étude de Kim en 2014.

D'autres neurostéroïdes pourraient être étudiés dans la stomatodynie primaire comme les dérivés de la progestérone. Contrairement aux DHEA, ils coupleraient à l'action centrale une action périphérique. Leur administration chez des rats après lésion du système nerveux central et/ou périphérique a permis de réduire la formation d'œdème, la dégénérescence neuronale secondaire et a favorisé la réparation nerveuse. La gaine de myéline et les cellules de Schwann semblent être, des cibles privilégiées de ces dérivés qui stimuleraient notamment les processus de myélinisation des petites fibres nerveuses périphériques. Une diminution de ces neurostéroïdes pourrait donc être impliquée dans les processus neurodégénératifs périphériques de la stomatodynie primaire. Cependant, aucune étude, à ce jour, n'a permis de confirmer cette hypothèse.

Pour résumé, la théorie hormonale s'organiserait autour de trois acteurs principaux : les stéroïdes gonadiques, les glucocorticoïdes, les neurostéroïdes. Leurs modes d'action complémentaires seraient à l'origine de l'apparition de la stomatodynie primaire. On évoquera ainsi le scénario envisagé par Woda et al en 2009, pour qui l'apparition de la stomatodynie primaire chez les femmes ménopausées atteintes de stress chronique, serait liée à une chute des hormones stéroïdiennes gonadiques associée à une dérégulation de l'axe corticotrope. Ces deux phénomènes seraient responsables d'une baisse de production des neurostéroïdes au sein des systèmes nerveux périphériques et/ou centraux. Deux conséquences majeures en découleraient : l'apparition de processus de dégénérescence nerveuse des petites fibres au niveau de la cavité buccale couplée ou non à une altération des aires cérébrales associées à la somatisation de la pathologie et émergence de troubles psycho-physiques. Tout cela reste cependant encore bien hypothétique et beaucoup de zones d'ombres restent à explorer pour pouvoir prétendre à une connaissance plus élaborée des mécanismes étiopathogéniques de la stomatodynie primaire.

IV.2.2 Autre facteur environnemental: les microtraumatismes répétés (64)

Outre la théorie hormonale, un autre facteur de risque environnemental a été évoqué par Palomma Kalkoma pour expliquer la localisation buccale des symptômes dans la stomatodynie primaire. D'après lui, les phénomènes de dégénérescence nerveuse périphérique pourraient apparaître suite à des microtraumatismes répétés de la muqueuse lors d'une consommation fréquente d'aliments ou

boissons chaudes. Cette hypothèse n'a cependant pas fait le sujet d'une étude expérimentale et n'est donc pas démontrée.

V. Conclusion

La stomatodynie primaire ou glossodynie primaire est une sensation de brûlure buccale chronique principalement localisée à la langue dont les mécanismes étiologiques restent encore à élucider.

La cause neuropathique est, à l'heure actuelle, privilégiée par les scientifiques.

En périphérie une altération des systèmes sensoriels et nociceptifs a pu être identifiée avec notamment au niveau de la muqueuse linguale :

- une raréfaction épithéliale des petites fibres nerveuses nociceptives couplée à une surexpression, au niveau des terminaisons afférentes restantes, de nocicepteurs type TRPV1.

- une inflammation neurogène avec sécrétion de molécules sensibilisatrices à proximité des fibres nociceptives

- une vasodilatation de la microcirculation localisée aux régions symptomatiques de la cavité buccale (palais, langue).

Concernant le système nerveux central, une déficience des contrôles descendants inhibiteurs et segmentaires de la douleur a été constatée avec ::

- une activité cérébrale globale diminuée associée à un dysfonctionnement des ganglions de la base .

- une altération du système gustatif au niveau des afférences de la corde du tympan.

Selon Gremeau-Richard, on pourrait décrire deux formes majeures dans la stomatodynie primaire en fonction du mécanisme étiologique prédominant:

- une forme « périphérique » sensible aux anesthésiques locaux

- une forme « centrale » insensible aux anesthésiques locaux et davantage sujette aux troubles d'anxiété et de dépression.

Le diagnostic de la pathologie réside actuellement sur des critères cliniques d'exclusion pour lesquels aucun consensus n'a été établi. La découverte d'atteintes neuropathiques dans ce syndrome devrait inciter le praticien à utiliser des outils de mise en évidence de ces processus comme le questionnaire DN4 (questionnaire diagnostique des douleurs neuropathiques). La biopsie de la muqueuse, quoique non recommandée au vu des connaissances actuelles, pourrait être une méthode intéressante à développer à l'avenir, afin de permettre un diagnostic positif des neuropathies à petites fibres au sein de la cavité buccale.

Peu de données sont rassemblées sur les facteurs de risque de la stomatodynie primaire: les principaux seraient liés notamment à des modifications concomitantes et importantes de différences sources stéroïdiennes en particulier lors de la ménopause ou encore au cours d'un stress chronique.

La prise en charge actuelle reste largement insuffisante et les praticiens se retrouvent généralement démunis face à la souffrance des patients. En l'absence d'écoute et d'un accompagnement régulier, les malades se sentent vite isolés et anxieux. La thérapie est essentiellement symptomatique et repose, en cas de douleurs élevées, sur la prescription de médicaments contre l'anxiété tels que les anxiolytiques, les benzodiazépines, le clonazépam pour des angoisses modérées ou les antidépresseurs tricycliques, antisérotoninergiques et neuroleptiques en cas de douleurs sévères ou de syndrome dépressif sous-jacent. La thérapie hormonale de remplacement s'est avérée, quant à elle, inefficace.

Les thérapies cognitivo-comportementales associées à une écoute psychothérapeutique semblent avoir un réel effet bénéfique sur la qualité de vie des patients.

La nature de la stomatodynie primaire reste donc, à bien des égards, une énigme et il est donc indispensable de continuer les recherches sur les mécanismes étiopathogéniques de la maladie afin de pouvoir, un jour, proposer un traitement curatif.

ANNEXES

Échelle HAD : *Hospital Anxiety and Depression scale*

L'échelle HAD est un instrument qui permet de dépister les troubles anxieux et dépressifs. Elle comporte 14 items cotés de 0 à 3. Sept questions se rapportent à l'anxiété (total A) et sept autres à la dimension dépressive (total D), permettant ainsi l'obtention de deux scores (note maximale de chaque score = 21).

1. Je me sens tendu(e) ou énervé(e)

- La plupart du temps 3
- Souvent 2
- De temps en temps 1
- Jamais 0

2. Je prends plaisir aux mêmes choses qu'autrefois

- Oui, tout autant 0
- Pas autant 1
- Un peu seulement 2
- Presque plus 3

3. J'ai une sensation de peur comme si quelque chose d'horrible allait m'arriver

- Oui, très nettement 3
- Oui, mais ce n'est pas trop grave 2
- Un peu, mais cela ne m'inquiète pas 1
- Pas du tout 0

4. Je ris facilement et vois le bon côté des choses

- Autant que par le passé 0
- Plus autant qu'avant 1
- Vraiment moins qu'avant 2
- Plus du tout 3

5. Je me fais du souci

- Très souvent 3
- Assez souvent 2
- Occasionnellement 1
- Très occasionnellement 0

6. Je suis de bonne humeur

- Jamais 3
- Rarement 2
- Assez souvent 1
- La plupart du temps 0

7. Je peux rester tranquillement assis(e) à ne rien faire et me sentir décontracté(e)

- Oui, quoi qu'il arrive 0
- Oui, en général 1
- Rarement 2
- Jamais 3

8. J'ai l'impression de fonctionner au ralenti

- Presque toujours 3
- Très souvent 2
- Parfois 1
- Jamais 0

9. J'éprouve des sensations de peur et j'ai l'estomac noué

- Jamais 0
- Parfois 1
- Assez souvent 2
- Très souvent 3

10. Je ne m'intéresse plus à mon apparence

- Plus du tout 3
- Je n'y accorde pas autant d'attention que je devrais 2
- Il se peut que je n'y fasse plus autant attention 1
- J'y prête autant d'attention que par le passé 0

11. J'ai la bougeotte et n'arrive pas à tenir en place

- Oui, c'est tout à fait le cas 3
- Un peu 2
- Pas tellement 1
- Pas du tout 0

12. Je me réjouis d'avance à l'idée de faire certaines choses

- Autant qu'avant 0
- Un peu moins qu'avant 1
- Bien moins qu'avant 2
- Presque jamais 3

13. J'éprouve des sensations soudaines de panique

- Vraiment très souvent 3
- Assez souvent 2
- Pas très souvent 1
- Jamais 0

14. Je peux prendre plaisir à un bon livre ou à une bonne émission de radio ou de télévision

- Souvent 0
- Parfois 1
- Rarement 2
- Très rarement 3

Scores

Additionnez les points des réponses : 1, 3, 5, 7, 9, 11, 13 : Total A = _____

Additionnez les points des réponses : 2, 4, 6, 8, 10, 12, 14 : Total D = _____

Interprétation

Pour dépister des symptomatologies anxieuses et dépressives, l'interprétation suivante peut être proposée pour chacun des scores (A et D) :

- 7 ou moins : absence de symptomatologie
- 8 à 10 : symptomatologie douteuse – 11 et plus : symptomatologie certaine.

Selon les résultats, il sera peut-être nécessaire de demander un avis spécialisé.

Références

- Zigmund A.S., Snaith R.P. *The Hospital Anxiety and Depression Scale*. *Acta Psychiatr. Scand.*, 1983, 67, 361-370. Traduction française : J.F. Lépine.
- « L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie » sous la direction de J.D. Guelfi, éditions Pierre Fabre. Présentée également dans : *Pratiques médicales et thérapeutiques*, avril 2000, 2, 31.

BIBLIOGRAPHIE

1. MADRID C, BOUFERRACHE K, BIOLLAZ B, et al. Stomatodynies primaires et secondaires : un diagnostic difficile. *Douleurs Eval - Diagn - Trait*. 2008 Dec;9(6):p 298–310.
2. SZPIRGLAS H, ZUCCA-QUESEMAND S. Glossodynies. *Encycl Med Chir*. Elsevier. Paris.1998.6-0520.p 1-3
3. LAURIA G, MAJORANA A, BORGNA M, et al. Trigeminal small-fiber sensory neuropathy causes burning mouth syndrome. *Pain*. 2005 Jun;115(3):p 332–7.
4. FORSELL H, JÄÄSKELÄINEN S, TENOVUO O. Sensory dysfunction in burning mouth syndrome. *Pain*. 2002 Sep;99(1-2):p 41–7.
5. HECKMANN SM, HECKMANN JG, HIIZ MJ, Popp M, et al. Oral mucosal blood flow in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2001 Feb 15;90(3):p 281–286.
6. MENDAK-ZIÓŁKO M, KONOPKA T, BOGUCKI ZA. Evaluation of select neurophysiological, clinical and psychological tests for burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012 Sep;114(3):p 325–32.
7. PERIUT PI, SALANGA VD. Trigeminal Nerve (Cranial Nerve V). In: DAROFF MJAB. *Encyclopedia of the Neurological Sciences [Ressource électronique]* New York: Academic Press; 2003 [ref. Du 2015 Dec 9]. p. 558–64.
Disponible sur: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B0122268709009072>
8. VIBERT JF, SEBILLE A, LAVALLARD-ROUSSEAU MC. *Neurophysiologie , De la physiologie à l'exploration fonctionnelle 2ème édition*. Elsevier Masson; 2011. 280 pages.
9. DESCROIX V. *Douleurs orofaciales*. Arnette-CdP. 2013. p 1-14.
10. JÄÄSKELÄINEN SK. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome. *Clin Neurophysiol*. Elsevier. Paris. 2012 Jan;123(1):71–77.
11. GRÉMEAU-RICHARD C, DUBRAY C, AUBLET-CUVELIER B. Effect of lingual nerve block on burning mouth syndrome (stomatodynia): a randomized crossover trial. *Pain*. Elsevier.Paris. 2010 Apr;149(1):p 27–32.
12. MAGY L, RICHARD L, VALLAT J-M. Intérêt de la biopsie cutanée dans le diagnostic des neuropathies des petites fibres. *Presse Médicale*.Elsevier Masson. 2012 Jun;41(6):p 575–579.
13. YILMAZ Z, RENTON T, YIANGOU Y, et al. Burning mouth syndrome as a trigeminal small fibre neuropathy: Increased heat and capsaicin receptor TRPV1 in nerve fibres correlates with pain score. *J Clin Neuroscience* .Elsevier. 2007 Sep;14(9):p 864–871.
14. BENENG K, YILMAZ Z, YIANGOU Y. Sensory purinergic receptor P2X3 is elevated in burning mouth syndrome. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2010 Aug;39(8):p 815–819.
15. GINIATULLIN R, NISTRI A, FABBRETTI E. Molecular Mechanisms of Sensitization of Pain-transducing P2X3 Receptors by the Migraine Mediators CGRP and NGF. *Mol Neurobiol*. 2008 May 6;37(1):p 83–90.
16. ZIDVERC-TRAJKOVIC J, STANIMIROVIC D, OBRENOVIC R, et al. Calcitonin gene-related peptide levels in saliva of patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med* .2009 Jan;38(1):p 29–33.
17. BORAS V-V, SAVAGE N-W, BRAILO V, et al. Salivary and serum levels of substance P, neurokinin A and calcitonin gene related peptide in burning mouth syndrome. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2010 May;15(3): p 427–31.

18. BORELLI V, MARCHIOLI A, DI TARANTO R, et al. Neuropeptides in saliva of subjects with burning mouth syndrome: a pilot study. *Oral Dis.* 2010 May;16(4):p 365–374.
19. SIMČIĆ D, PEZELJ-RIBARIĆ S, GRŽIĆ R, et al. Detection of Salivary Interleukin 2 and Interleukin 6 in Patients With Burning Mouth Syndrome. *Mediators Inflamm [Ressource électronique]*. 2006 [ref. Du 2016 Feb 13];2006(1);p1-4.
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1570384/>
20. PEKINER FN, GÜMRÜ B, DEMIREL GY, et al. Burning mouth syndrome and saliva: detection of salivary trace elements and cytokines. *J Oral Pathol Med.* 2009 Mar;38(3):p 269–275.
21. SUH K-I, KIM Y-K, KHO H-S. Salivary levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, and TNF- α in patients with burning mouth syndrome. *Arch Oral Biol.* 2009 Sep;54(9):p 797–802.
22. BORAS VV, BRAILO V, LUKAC J, et al. Salivary interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis.* 2006 May;12(3):p 353–5.
23. IDELMAN S, VERDETTI J. Endocrinologie et communications cellulaires (Collection Grenoble Science) [Ressource électronique]. EDP Sciences. 2000 [ref. du 2016 Feb 17]. p 73-136
.Disponible sur:
<http://laboutique.edpsciences.fr/produit/188/9782868834768/Endocrinologie%20et%20communications%20cellulaires>
24. SCARDINA GA, PISANO T, CARINI F, et al. Burning mouth syndrome: an evaluation of in vivo microcirculation. *J Am Dent Assoc* 1939. 2008 Jul;139(7):p 940–946.
25. LOEB LM, NAFFAH-MAZZACORATTI MG, PORCIONATTO MA, et al. Chondroitin sulfate and kallikrein in saliva: markers for glossodynia. *Int Immunopharmacol.* 2008 Jul;8(7):p 1056–1058.
26. GRANOT M, NAGLER RM. Association Between Regional Idiopathic Neuropathy and Salivary Involvement as the Possible Mechanism for Oral Sensory Complaints. *J Pain.* 2005 Sep;6(9):p 581–587.
27. HERSHKOVICH O, NAGLER RM. Biochemical analysis of saliva and taste acuity evaluation in patients with burning mouth syndrome, xerostomia and/or gustatory disturbances. *Arch Oral Biol.* 2004 Jul;49(7):p 515–522.
28. DE MOURA SAB, DE SOUSA JMA, LIMA DF, et al. Burning mouth syndrome (BMS): sialometric and sialochemical analysis and salivary protein profile. *Gerodontology.* 2007 Sep;24(3):173–176.
29. WANDEUR T, DE MOURA SAB, DE MEDEIROS AMC, et al. Exfoliative cytology of the oral mucosa in burning mouth syndrome: a cytomorphological and cytomorphometric analysis. *Gerodontology.* 2011 Mar 1;28(1): p 44–48.
30. LE BARS D, WILLER J-C. Physiologie de la douleur. EMC - Anesth-Réanimation. 2004 Oct;1(4):p 227–266.
31. BOISACQ-SCHEPENS N, CROMMELINCK M. Neurosciences 4ème édition. Dunod. Paris; 2004. 418 pages
32. GAO S, WANG Y, WANG Z. Assessment of trigeminal somatosensory evoked potentials in burning mouth syndrome. *Chin J Dent Res Off J Sci Sect Chin Stomatol Assoc CSA.* 2000 May;3(1):p 40–46.
33. ALBUQUERQUE RJC, DE LEEUW R, CARLSON CR, et al; Cerebral activation during thermal stimulation of patients who have burning mouth disorder: an fMRI study. *Pain.* 2006 Jun;122(3):p 223–234.

34. KHAN SA, KEASER ML, MEILLER TF, et al. Altered structure and function in the hippocampus and medial prefrontal cortex in patients with burning mouth syndrome. *Pain*. 2014 Aug;155(8):p 1472–1480.
35. PHILIPPE F. Imagerie cérébrale en psychiatrie : Contributions physiopathologiques de la neuro-imagerie (Coll. Psychiatrie). Lavoisier; 2015. p 3-55.
36. CHUDLER EH, DONG WK. The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain*. 1995 Jan;60(1):p 3–38.
37. ESTEBAN A. A neurophysiological approach to brainstem reflexes. Blink reflex. *Neurophysiol Clin Neurophysiol*. 1999 Feb;29(1):p 7–38.
38. JÄÄSKELÄINEN SK. Clinical neurophysiology and quantitative sensory testing in the investigation of orofacial pain and sensory function. *J Orofac Pain*. 2004;18(2):p 85–107.
39. HAGELBERG N, FORSSELI H, RINNE JO, et al. Striatal dopamine D1 and D2 receptors in burning mouth syndrome. *Pain*. 2003 Jan;101(1-2):p149–154.
40. JÄÄSKELÄINEN SK, RINNE JO, FORSELL H, et al. Role of the dopaminergic system in chronic pain – a fluorodopa-PET study. *Pain*. 2001 Feb 15;90(3):p257–260.
41. CALVINO B, GRILO RM. Le contrôle central de la douleur. *Rev Rhum*. 2006 Jan;73(1):p10–18.
42. CHELIOUT-HERAUT F. Les potentiels évoqués. (Explorations fonctionnelles humaines). Editions Médicales Internationales. Cachan; 2000. p 79-100.
43. ELIAV E, Kamran B, SCHAHAM R, CZERNINSKI R, et al. Evidence of chorda tympani dysfunction in patients with burning mouth syndrome. *J Am Dent Assoc* 1939. 2007 May;138(5):p628–633.
44. SIVIERO M, TEIXEIRA MJ, SIQUEIRA JTT de, et al. Central mechanisms in burning mouth syndrome involving the olfactory nerve: a preliminary study. *Clin São Paulo Braz*. 2011;66(3):p509–512.
45. NASRI-HEIR C, GOMES J, HEIR GM, et al. The role of sensory input of the chorda tympani nerve and the number of fungiform papillae in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2011 Jul;112(1):p 65–72.
46. JUST T, STEINER S, Pau HW. Oral pain perception and taste in Burning Mouth Syndrome. *J Oral Pathol Med*. 2010 Jan;39(1):p22–27.
47. WODA A, DAO T, GREMEAU-RICHARD C. Steroid dysregulation and stomatodynia (burning mouth syndrome). *J Orofac Pain*. 2009;23(3):p202–210.
48. KOSZEWICZ M, MENDAK M, KONOPKA T, et al. The characteristics of autonomic nervous system disorders in burning mouth syndrome and Parkinson disease. *J Orofac Pain*. 2012;26(4):p315–320.
49. GUIMARÃES ALS, DE SA AR, VICTORIA JMN, et al. Interleukin-1 β and Serotonin Transporter Gene Polymorphisms in Burning Mouth Syndrome Patients. *J Pain*. 2006 Sep;7(9):p654–658.
50. PEKINER FN, DEMIREL GY, GÜMRÜ B, et al. Serum cytokine and T regulatory cell levels in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2008 Oct;37(9):528–534.

51. CHATENOU L, Bach J-F. Immunologie, 6ème édition. (Collection de la biologie à la clinique) Lavoisier. Paris: 2012. p 171-182.
52. GAO J, CHEN L, ZHOU J, et al. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. *J Oral Pathol Med Off Publ Int Assoc Oral Pathol Am Acad Oral Pathol*. 2009 Jan;38(1):p24–28.
53. KIM H-I, KIM Y-Y, CHANG J-Y, et al. Salivary cortisol, 17 β -estradiol, progesterone, dehydroepiandrosterone, and α -amylase in patients with burning mouth syndrome. *Oral Dis*. 2012 Sep;18(6):p613–620.
54. BOUCHER Y, SIMONS CT, CARSTENS MI, et al. Effects of gustatory nerve transection and/or ovariectomy on oral capsaicin avoidance in rats. *Pain*. 2014 Apr;155(4):p814–820.
55. AMANDUSSON Å, BLOMQVIST A. Estrogenic influences in pain processing. *Front Neuroendocrinol*. 2013 Oct;34(4):p329–349.
56. LAMEY P-J, FREEMAN R, EDDIE S-A, et al. Vulnerability and presenting symptoms in burning mouth syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2005 Jan;99(1):48–54.
57. AMENÁBAR JM, PAWLOWSKI J, HILGERT JB, et al. Anxiety and salivary cortisol levels in patients with burning mouth syndrome: case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2008 Apr;105(4):p460–465.
58. RADAT F. Stress et douleur. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr*. 2014 Mar;172(2):p108–110.
59. BERNON J. Stress au travail et santé: situation chez les indépendants [Ressource électronique]. Les éditions Inserm; 2011 [ref. Du 2016 Apr 7]. p 193-216.
Disponible sur: http://www.ipubli.inserm.fr/bitstream/handle/10608/6513/MS_2008_8-9_776.pdf?sequence=2
60. CHAINANI-WU N, MADDEN E, SILVERMAN Jr S. A case-control study of burning mouth syndrome and sleep dysfunction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endodontology*. 2011 Aug;112(2):p 203–208.
61. LEE C-F, LIN K-Y, LIN M-C, et al. Sleep disorders increase the risk of burning mouth syndrome: a retrospective population-based cohort study. *Sleep Med*. 2014 Nov;15(11):p1405–1410.
62. DIAS FERNANDES CS, SALUM FG, BANDEIRA D, et al. Salivary dehydroepiandrosterone (DHEA) levels in patients with the complaint of burning mouth: a case-control study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009 Oct;108(4):537–43.
63. BAULIEU EE. [Neurosteroids, their role in brain physiology: neurotrophicity, memory, aging...]. *Bull Académie Natl Médecine*. 2001;185(2):349–372 0–2.
64. KOLKKA-PALOMAA M, JÄÄSKELÄINEN SK, LAINE MA, et al. Pathophysiology of primary burning mouth syndrome with special focus on taste dysfunction: a review. *Oral Dis*. 2015 May 11;p1-12

Vu, Le Président du Jury,
Date, Signature :

Vu, la Directrice de l'UFR des Sciences Odontologiques,
Date, Signature :

Vu, le Président de l'Université de Bordeaux,
Date, Signature :

Anne-Solène Tanguy ,Le 1er Juillet 2016

Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ETAT de DOCTEUR en CHIRURGIE DENTAIRE 2014-n°

Discipline Odontologie

Titre

La glossodynie est-elle une douleur neuropathique?

Résumé

La glossodynie primaire ou stomatodynie primaire est une sensation pathologique de brûlure buccale, localisée en particulier à la langue sans qu'aucune cause médicale ou dentaire ne soit retrouvée. Elle toucherait préférentiellement les femmes à partir de la ménopause. Le diagnostic de la pathologie réside actuellement sur des critères cliniques d'exclusion pour lesquels aucun consensus n'a été établi. La cause neuropathique est, à l'heure actuelle, privilégiée par les scientifiques qui ont pu observer des processus lésionnels touchant les systèmes nerveux périphériques et /ou central. Peu de données ont été rassemblées sur les facteurs de risque de la stomatodynie primaire dont l'apparition serait liée à des modifications concomitantes et importantes de différences sources stéroïdiennes notamment lors de la ménopause ou encore au cours d'un stress chronique. La thérapie actuelle est symptomatique et repose essentiellement sur l'administration d'anxiolytiques et antidépresseurs ce qui s'avère être insuffisant. Il est donc essentiel de poursuivre les recherches sur les mécanismes étiopathogéniques de la maladie afin de pouvoir un jour améliorer cette prise en charge.

Mots-clés

Douleur neuropathique-Stomatodynie-Dysesthésie orale

Title

Is primary burning mouth syndrome a neuropathic pain?

Summary

Glossodynia or burning mouth syndrome is a chronic disease affecting mostly tongue and where no dental or medical causes can be found. Women after menopause are the most affected. The diagnose leads on clinical exclusion criteria but no consensus has been established yet. As an etiologic explanation, neuropathy is, for now on, advanced by scientists who have found peripheral and central neural lesions in studied cases. Few evidence have been gathered on burning mouth syndrome's risk factors. Its origin is thought to be linked with alterations of different steroid sources happening during menopause and/or chronic stressful events. The treatment is symptomatic by using medication as anxiolytics or antidepressants which are ineffective most of the time. Pursuing research concerning the etiopathogenical factors of the disease is therefore a necessity to be able to improve, one day, patients' symptoms.

Key words

Burning mouth syndrome-Glossalgia-neuropathic pain

Université de Bordeaux-Collège des Sciences de la Santé

UFR des Sciences Odontologiques

16-20 Cours de la Marne

33082 BORDEAUX CEDEX